

NEFROLOGIA



TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

Editores especiales

Roberto Alcázar y Manuel Praga

• INTRODUCCIÓN	1	• TEMA 4	
<i>R. Alcázar y M. Praga</i>		Síndrome nefrótico por lesiones mínimas en el adulto...	45
		<i>R. Poveda, G. Fernández-Fresnedo, G. Bernís y M. A. Frutos</i>	
• TEMA 1		• TEMA 5	
Anatomía patológica del síndrome nefrótico	3	Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal primaria en el adulto	56
<i>M. A. Martínez González y G. Usera</i>		<i>C. Quereda y J. Ballarín</i>	
• TEMA 2		• TEMA 6	
Manejo general del síndrome nefrótico	15	Glomerulonefritis membranosa	70
<i>R. Alcázar, J. M. López Gómez y F. Rivera</i>		<i>X. Fulladosa, M. Praga, A. Segarra y J. Martínez Ara</i>	
• TEMA 3		• TEMA 7	
Síndrome nefrótico primario en el niño	33	Otras entidades glomerulares que pueden causar síndrome nefrótico	87
<i>I. Zamora, A. Peña, S. Mendizábal, R. Bedoya, R. Vilalta y R. Torra</i>		<i>M. Díaz</i>	



Edición y Administración
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Correo electrónico (Dpto. Suscripción)
suscripciones@grupoaulamedica.com

Internet

www.grupoaulamedica.com
www.libreriasaulamedica.com

Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 110,00 €*
• Institución 150,00 €*
*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

Depósito Legal
M.10.667-1989

ISSN
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada como soporte válido: 22/05-R-CM

www.grupoaulamedica.com

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2007



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta
Aleix Cases
Francisco José Gómez Campderá
Francisco Maduell

Rafael Marín
Juan Navarro
Luis Pallardó
Francisco Rivera

COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso
• J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya
• J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias
• G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló
• A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis
• F. J. Borrego • J. Bustamante
• L. M. Callís • J. M. Campistol
• J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca
• C. Caramelo • D. del Castillo
• A. Darnell • J. Díez • J. Egidio
• P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández
Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar
• N. Gallego • P. García Cosmes
• F. García Martín • S. García de Vinuesa
• M. A. Gentil • P. Gómez Fernández
• M. T. González • M. González Molina
• A. Gonzalo • J. L. Górriz
• J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte
• D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro
• S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica
• X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez
• E. López de

Novales • J. M. López Novoa • V. Lorenzo
• J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías
• R. Marcén • E. Martín Escobar
• A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo
• A. Martínez Castela • A. Mazuecos
• B. Miranda • J. Montenegro
• J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro
• A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte
• F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma
• J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco
• M. Pérez Fontán • A. Pérez García
• R. Pérez García • L. Piera
• J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda
• L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio
• A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez
• D. Rodríguez Puyol
• J. Rodríguez Soriano • D. Sánchez Guisande
• R. Selgas • A. Serra
• L. Sánchez Sicilia • J. M. Simón
• J. M. Taberner • A. Tejedor • J. Teixidó
• J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés
• A. Vallo • A. Vigil

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dr. Rafael Matesanz
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid



Sociedad Española de Nefrología



DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

M.^a Antonia Álvarez de Lara
Alfonso Otero

Concepción Laviades
Emilio González Parra

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)
Mariano Rodríguez Portillo (básica)

Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: senefro@senefro.org

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



DECLARACIÓN DE INTENCIONES

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

EDITORES ESPECIALES

Roberto Alcázar
Manuel Praga

Este documento no pretende ser un estándar de referencia. Los estándares de tratamiento se determinan en función de todos los datos clínicos disponibles para un caso concreto y cambian a medida que progresan los avances técnicos y del conocimiento científico.

Esta publicación es una guía de práctica clínica basada en la mejor evidencia disponible en el momento de su desarrollo. La adhesión a estas guías puede no asegurar un resultado eficaz en cada caso particular, ni implica que se incluyan todos los métodos apropiados de cuidados, o se excluyan otros métodos aceptables dirigidos a obtener los mismos resultados. El médico es el último responsable en el tratamiento de su paciente en función de los datos clínicos individuales y de las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles.

GRUPO DE EXPERTOS

Miguel Ángel Martínez González

Sección de Nefropatología. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Gabriel Usera Sárraga

Sección de Nefropatología. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Roberto Alcázar

Unidad de Nefrología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

Francisco Rivera

Servicio de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real.

Juan Manuel López Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Isabel Zamora

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Fe. Valencia.

Antonia Peña

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Paz. Madrid.

Santiago Mendizábal

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Fe. Valencia.

Rafael Bedoya

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Ramón Vilalta

Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Roser Torra

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Rafael Poveda

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Gema Fernández-Fresnedo

Servicio de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Carmen Bernis

Servicio de Nefrología. Hospital de La Princesa. Madrid.

Miguel Ángel Frutos

Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Carlos Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

José Ballarín

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Alfonso Segarra

Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Manuel Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Jorge Martínez Ara

Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid.

Xavier Fulladosa

Servicio de Nefrología. Hospital Bellvitge. Barcelona.

Eduardo Gutiérrez

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Jordi Ara

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

Monserrat Díaz

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.



Sociedad
Española de
Nefrología



NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

CONFLICTO DE INTERESES



Sociedad
Española de
Nefrología

En este documento se ofrecen cuatro grados de recomendación (Grados A, B, C, D) basados en la evidencia disponible de las distintas fuentes de información:

Fuentes de información

- Clase 1: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados. Ensayos clínicos controlados con intervalo de confianza estrecho, y fenómenos de todo y nada.
- Clase 2: Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte, estudios de cohorte individuales, ensayos clínicos controlados de baja calidad. Estudios sobre resultados.
- Clase 3: Estudios casos-controles, en forma de revisiones sistemáticas o individuales.
- Clase 4: Series de casos (o estudios de cohorte o casos-controles de escasa calidad).
- Clase 5: Opiniones de expertos sin respaldo experimental.

Grados de Recomendación recogidos en el documento

Evidencia A. Recomendación fuerte. Se basa en estudios consistentes de la Clase 1. La calidad de la evidencia disponible es alta, lo que hace que junto con otras consideraciones se recomiende de forma encarecida que se siga esta recomendación. Se espera que la recomendación se siga y puede servir de base para un indicador de calidad.

Evidencia B. Recomendación menos fuerte. Se basa en estudios consistentes de la clase 2 o extrapolaciones de estudios de clase 1. La calidad de la evidencia disponible es alta o moderada, lo que hace que junto con otras consideraciones se aconseja seguir la recomendación. Se espera que se siga por la mayoría de los clínicos.

Evidencia C. Recomendación débil. Se basa en estudios de la clase 3 ó 4 o extrapolaciones de estudios de clase 2. Se sugiere seguir la recomendación.

Evidencia D. Opinión. La calidad de la evidencia disponible es baja o muy baja (clase 5). Se trata de una recomendación basada en la opinión de expertos.

Modificado de: Evidence levels and grades of recommendation. Center for Evidence Based Medicine. Oxford University. UK.: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.

Estas guías han sido posibles gracias a la colaboración de Novartis Transplantation & Immunology.



SUMARIO

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

EDITORES ESPECIALES

Roberto Alcázar y Manuel Praga

- 1 • **INTRODUCCIÓN**
R. Alcázar y M. Praga

- 3 • **TEMA 1.**
ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO
M. A. Martínez González y G. Usera

- 15 • **TEMA 2.**
MANEJO GENERAL DEL SÍNDROME NEFRÓTICO
R. Alcázar, F. Rivera y J. M. López Gómez

- 33 • **TEMA 3.**
SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN EL NIÑO
I. Zamora, A. Peña, S. Mendizábal, R. Bedoya, R. Vilalta y R. Torra

- 45 • **TEMA 4.**
SÍNDROME NEFRÓTICO POR LESIONES MÍNIMAS EN EL ADULTO
R. Poveda, G. Fernández-Fresnedo, G. Bernís y M. A. Frutos

- 56 • **TEMA 5.**
SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL PRIMARIA EN EL ADULTO
C. Quereda y J. Ballarín

- 70 • **TEMA 6.**
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
X. Fulladosa, M. Praga, A. Segarra y J. Martínez Ara

- 87 • **TEMA 7.**
OTRAS ENTIDADES GLOMERULARES QUE PUEDEN CAUSAR SÍNDROME NEFRÓTICO
M. Díaz



CONTENTS

MANAGING PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME

SPECIAL PUBLISHERS
Roberto Alcázar and Manuel Praga

- 1 • **INTRODUCTION**
R. Alcázar and M. Praga

- 3 • **TOPIC 1.**
PATHOLOGY OF NEPHROTIC SYNDROME
M. A. Martínez González and G. Usera

- 15 • **TOPIC 2.**
GENERAL MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME
R. Alcázar, F. Rivera and J. M. López Gómez

- 33 • **TOPIC 3.**
PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN
I. Zamora, A. Peña, S. Mendizábal, R. Bedoya, R. Vilalta and R. Torra

- 45 • **TOPIC 4.**
MINIMAL CHANGES NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS
R. Poveda, G. Fernández-Fresnedo, G. Bernís and M. A. Frutos

- 56 • **TOPIC 5.**
PRIMARY FOCAL GLOMERULOSCLEROSIS NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS
C. Quereda and J. Ballarín

- 70 • **TOPIC 6.**
MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS
X. Fulladosa, M. Praga, A. Segarra and J. Martínez Ara

- 87 • **TOPIC 7.**
OTHER GLOMERULAR CONDITIONS CAUSING NEPHROTIC SYNDROME
M. Díaz



NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS
DE INTERNET



Sociedad
Española de
Nefrología

NEFROLOGIA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año 6 números ordinarios y una serie de monográficos sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGIA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- **Cualquier otro formato** que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGIA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGIA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro mas amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la pagina (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores.** Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizara también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo.** En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico.** Estas señas serán las que figuraran al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.
5. **Declaración de los autores**

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGIA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGIA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGIA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



NORMAS

6. Hoja de Resúmenes

Resumen español: Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

Resumen en inglés con título completo; deberá ser mas explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

7. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumeraran por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras: En formato Power Point o JPEG.** No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

CARTAS AL EDITOR

Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.

EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no Llevarán tablas ni figuras. Sera potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

FORMACION CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGIA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

Nefrología no admite escritos recibidos vía correo postal ordinario. El método de envío es exclusivamente por Internet en www.revistanefrologia.com.

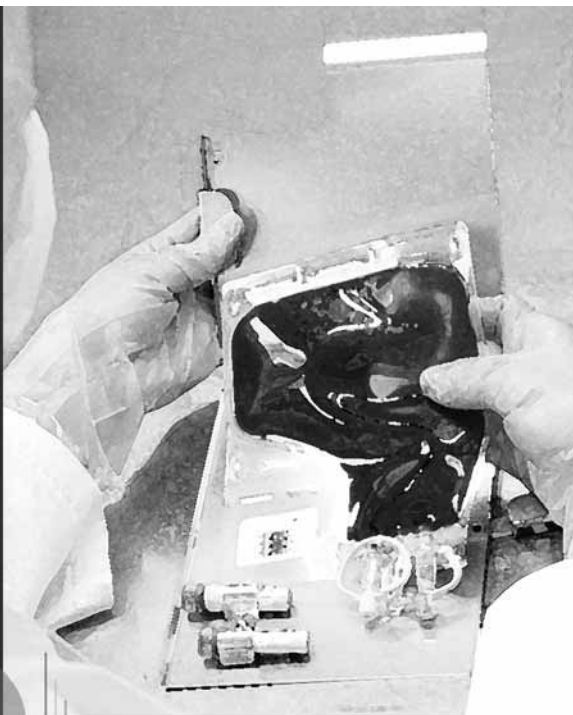
Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Solo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

NÚMEROS MONOGRAFICOS

Se elaboraran siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGIA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

▶▶▶ Ver página siguiente



Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de **Nefrología**

MANUAL DE ACCESO AL ENVÍO DE ARTÍCULOS PARA SU PUBLICACIÓN EN LA REVISTA NEFROLOGÍA

Por medio de esta aplicación podrá consultar todos los contenidos publicados y realizar el envío de sus trabajos para su publicación en Revista Nefrología, Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.

Revista Nefrología está disponible en www.revistanefrologia.com. Al entrar puede consultar los contenidos del próximo número, el último número publicado o bien consultar el historial ordenado por Años/Números. Asimismo puede realizar búsquedas para localizar artículos concretos.

Los artículos están disponibles en formato PDF para leer y visualizar de manera idéntica a su publicación los artículos y en formato Html que le permite visualizar el artículo desde cualquier navegador sin necesidad de tener instalado un lector de archivos PDF.

Dispone de un buscador simple, pero potente, que buscará la/s palabra/s que usted introduzca en todas las partes de un artículo, incluido en cuerpo. Se ofrece asimismo un buscador más completo y con mayores opciones de búsqueda y ordenación, en el cual podrá afinar sus búsquedas si conoce datos concretos. Todas estas opciones, disponibles en el menú principal situado a la izquierda de la página web, le permitirán consultar los amplios contenidos de Revista Nefrología.

ENVÍO DE ORIGINALES

Para realizar el envío de un original para su publicación en Revista Nefrología debe estar registrado en la página Web previamente. Si es un nuevo usuario puede registrarse en la sección «Nuevo usuario». Rellene sus datos y acepte. Recibirá un mail confirmándole su registro en el buzón de correo que nos ha especificado.

Al validarse con el mail y contraseña accederá a su zona privada. En esta parte de la Web usted puede ver sus originales, revisiones (en caso de que sea revisor), sus datos, etc. Las secciones son las siguientes:

Mis revisiones: Esta sección solo está disponible para usuarios calificados como revisores. Un revisor puede realizar dos acciones en esta sección con un original que le hayan asignado:

- **Aceptar tarea:** Indica al Comité Editorial (en adelante editor) que acepta la tarea de revisar el artículo o bien que la rechaza por algún motivo. Esto facilita al editor la asignación de un nuevo revisor para el artículo y acelerar los trámites para la publicación de un original. Esta opción también puede realizarse directamente en el mail que se le envía al revisor al asignarle un original.
- **Valorar:** Con esta opción el revisor valora el original y realiza un comentario sobre su valoración que será de utilidad para el editor a la hora de tomar una decisión.

La lista de originales asignados pueden filtrarse, para su mejor gestión por la tarea (si ha sido aceptada, rechazada o las que tiene pendientes), el estado o las valoraciones.

Mis artículos: En esta sección están los artículos que tiene el usuario en el sistema. Un artículo puede estar en el sistema pero no haber sido enviado a valorar. Esto permite al usuario redactar un artículo online y en varias sesiones. El autor podrá ver exactamente como los revisores y el editor visualizarán el documento. Una vez terminada la redacción de un original puede ser enviado a valorar con un solo «click».

Las operaciones que se pueden realizar en esta sección son las siguientes:

- **Nuevo:** Permite crear artículos. Debe rellenar las secciones solicitadas. Como comprobará existe un editor de textos que le permitirá redactar su documento. En el caso (más común) en que ya lo tenga redactado puede realizar la acción de copiar/pegar sobre el editor de textos si se ha realizado el documento con Microsoft Word.
- **¡Atención!:** En el caso que use copiar/pegar debe usar el botón «Pegar desde Word». Esto mantendrá el formato original del documento y pintará las tablas y otros caracteres no Standard. Cuando tenga todo redactado puede optar por guardar el documento o guardarlo y enviarlo a valoración.
- **Editar:** Puede editar un artículo guardado con anterioridad. Los artículos enviados a valorar no es posible su edición.
- **Borrar:** Siempre que un artículo no haya sido enviado a valorar.
- **Corregir:** Corrige un artículo que ha sido valorado por el editor como «Corregir». El artículo será aceptado para publicación tras realizar algunas modificaciones. Al marcar un artículo calificado como «Corregir» y pulsar esta opción visualizará los motivos de rechazo que le indica el editor. Pulsando sobre el botón «Corregir» que se encuentra en esa página el sistema generará un nuevo artículo con todos los datos del anterior, adjuntará tablas, pegará el cuerpo del texto, etc. (de esta forma no tendrá que volver a redactarlo) y podrá realizar las correcciones oportunas para que sea aceptado.
- **Ver:** Visualiza un documento.
- **Enviar a revisión:** Envía un documento para valoración por el Comité Editorial.

Mis versiones: Solo podrá acceder a esta sección si el documento seleccionado tiene versiones. Un mismo artículo puede tener varias versiones. Cada vez que modifique un original y guarde se guardará una nueva versión, pudiendo volver a una anterior en caso de que lo necesite. Cuando un artículo es enviado a revisión se envía la última versión disponible. Las versiones se pueden visualizar, editar o borrar.

Datos del usuario: En esta sección podrá modificar los datos personales que facilita a Revista Nefrología.

Comentarios al editor: Una manera rápida de contactar con el editor para solventar alguna duda o realizar sugerencias.

Para cualquier problema, duda o sugerencia puede contactar con el personal de apoyo en info@revistanefrologia.com y se pondrán en contacto con usted lo antes posible.



Introducción

R. Alcázar* y M. Praga**

*Unidad de Nefrología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. **Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En estas Guías de tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI), un grupo de expertos en el tema han revisado de forma crítica la evidencia disponible y han resumido en forma práctica cuáles son las opciones de tratamiento más recomendables en el momento actual. Antes de continuar es preciso definir qué entendemos por SNI: serían aquellos pacientes con síndrome nefrótico, definido por los criterios habituales (proteinuria mayor de 3,5 g/24 h en el adulto y 40 mg/m² en el niño, acompañada de hipoalbuminemia) en los que no es posible identificar una etiología determinada. La histología de estos casos corresponde en su gran mayoría a lesiones mínimas y glomeruloesclerosis segmentaria y focal (en niños y adultos jóvenes sobre todo) y a glomerulonefritis (GN) membranosa idiopáticas, más frecuentes en adultos. No obstante, en estas guías revisaremos también otras enfermedades glomerulares que constituyen una causa más infrecuente de SNI, como la GN membranoproliferativa, la nefropatía IgA y las GN IgM y C1q.

Son varias las razones que justifican la aparición de estas guías: Por una parte, como señalan las estadísticas del Registro Español de Glomerulonefritis, el SNI continúa siendo una causa frecuente de consulta nefrológica y de biopsia renal. La agresividad y el carácter frecuentemente explosivo de muchos casos de SNI hace que se deban tomar decisiones terapéuticas de manera rápida, pero antes se debe de establecer un diagnóstico preciso, conocer las indicaciones y contraindicaciones específicas de cada alternativa terapéutica y lo que podemos esperar de cada una de ellas. Además, es preciso conocer la historia natural en ausencia de tratamiento de cada entidad, pues no todas deben de recibir tratamientos inmunosupresores. Estos aspectos merecen ser recalcados, pues todavía existe la tendencia a relacionar el diagnóstico de SNI (independientemente del sustrato histológico y de las peculiaridades clínicas del paciente) con un tratamiento esteroideo genérico y administrado de forma automática y acrítica. Por otra parte, en los últimos años se han producido avances decisivos en el conocimiento de las bases patogénicas de muchos casos de SNI. Probablemente el más trascendental es la identificación de varias proteínas

específicas del podocito y de los genes que las codifican. Diversas mutaciones localizadas en estos genes son la causa de síndrome nefrótico corticorresistente en niños e incluso adultos jóvenes. El conocimiento de estas entidades de base genética es cada vez más acuciante, pues condicionan de manera decisiva el pronóstico y la respuesta a los tratamientos inmunosupresores.

Otro motivo que sin duda justifica estas guías es la disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores que los nefrólogos hemos aprendido a usar en el campo del trasplante renal y que pueden ocupar un lugar en el tratamiento del SNI. El micofenolato, los fármacos anticalcineúricos (ciclosporina, tacrolimus) y más recientemente el sirolimus/everolimus constituyen hoy en día tratamientos inmunosupresores usados en el campo del trasplante de forma rutinaria. En numerosas presentaciones en Congresos nacionales e internacionales se han descrito los efectos, en principio esperanzadores, de estos fármacos en el SNI y diversas publicaciones han apoyado esta posibilidad. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de linfomas, como el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) han sido también usados con resultados prometedores en algunos tipos de SNI. De esta manera se ha difundido la idea de que estos modernos inmunosupresores podrían reemplazar a los «viejos» fármacos como ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina o las dosis altas de esteroides, aún ampliamente usados en el tratamiento del SNI, consiguiendo resultados iguales o mejores y con menos efectos secundarios.

Llegados a este punto es preciso insistir en el punto más débil de la bibliografía referente al tratamiento del SNI. La escasez de estudios prospectivos y controlados es notable y la eficacia de los viejos inmunosupresores se ha sustentado sobre todo en la acumulación de estudios no controlados y en una experiencia clínica en la que el tiempo trascurrido no ha logrado superar el diseño poco riguroso de muchos de los estudios publicados. Así, mientras que la espectacular eficacia de los esteroides en el SNI por lesiones mínimas ha conseguido superar la ausencia de estudios prospectivos, no ocurre lo mismo con, por ejemplo, el uso de ciclofosfamida o clorambucil en el SNI. Son muchos los aspectos con-

trovertidos en el tratamiento del SNI que derivan de la escasez de tales estudios.

Estos defectos (exceso de series de casos sin grupo control, muy pocos estudios prospectivos randomizados que comparen tratamientos activos entre sí o con un grupo control no tratado) están reproduciéndose desafortunadamente con los modernos inmunosupresores. Por todo ello, sus indicaciones y su posible superioridad respecto a pautas de tratamiento previas distan mucho de haber sido demostradas. Sabemos que, desgraciadamente, se tiende a publicar sobre todo las experiencias favorables con un fármaco, mientras que los resultados negativos tienden a ser silenciados.

En este contexto, creemos que las Guías de tratamiento del SNI constituyen una herramienta útil para que el nefrólogo enfrentado a un caso de SNI disponga de una revisión crítica de las diferentes posibilidades terapéuticas disponibles junto con una bibliografía actualizada del tema. Los expertos de cada

tema ha hecho un magnífico esfuerzo de síntesis y han cumplido la filosofía original que inspiró la realización de estas Guías: revisar críticamente la evidencia disponible y ofrecer en forma de Tablas o Algoritmos las opciones de tratamiento que parecen más recomendables en cada tipo de SNI.

Además de este aspecto práctico, estas Guías representan un excelente medio para situar a cualquier nefrólogo interesado en el apasionante campo de las enfermedades glomerulares ante la evidencia actual disponible del tratamiento del SNI. Como es habitual tras una revisión inteligente y profunda de un tema, las preguntas superan a las respuestas. Un corolario obligado de esta revisión bibliográfica es la necesidad imperiosa de investigación clínica de calidad en el campo de las enfermedades glomerulares. Creemos que la altura de la nefrología española, su homogeneidad y su tradicional interés por estas enfermedades son un excelente medio para, sumando ideas y esfuerzos, avanzar en este sentido.



TEMA 1

Anatomía patológica del glomérulo renal en el síndrome nefrótico

M. A. Martínez González y G. Usera

Sección de Nefropatología. Dto. de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La barrera a la pérdida renal de proteínas se encuentra en la pared del capilar glomerular que está compuesta por tres elementos: célula endotelial, membrana basal y podocito (fig 1). Esta estructura es permeable al agua y a moléculas pequeñas pero es prácticamente impermeable, en condiciones normales, a las proteínas.

La célula endotelial constituye una barrera para los elementos formes de la sangre. Reviste la cara interna de la pared capilar y sus poros, a diferencia de los del resto de los capilares, tienen una membrana sólo pobremente desarrollada que no cumple funciones de barrera para las macromoléculas, y son de mayor diámetro (70-100 nm).

La membrana basal impide el paso de moléculas mayores de 8 nm de diámetro, sobre todo si tienen carga aniónica. Su estructura es el resultado de la fusión de dos membranas basales, la pro-

ducida por las células endoteliales y la sintetizada por los podocitos; consta de lámina rara interna, lámina densa de espesor doble del convencional, y lámina rara externa. Se trata de una trama de colágenos tipo IV en la que se ensamblan diversas proteínas, entre ellas proteoglicanos polianiónicos (heparan sulfato), laminina, fibronectina y entactina.

Los podocitos emiten prolongaciones denominadas pedicelos que se engastan en la lámina rara externa y se relacionan entre sí mediante los diafragmas de hendidura. El diafragma de hendidura es un factor fundamental en la impermeabilidad. Está fundamentalmente formado por nefrina, proteína de la superfamilia de las inmunoglobulinas que actúan como moléculas de adhesión. La nefrina es una proteína transmembrana que forma dímeros que se introducen en el citoplasma de podocitos adyacentes y mediante proteínas intracitoplásmicas (podocina y CD2AP) se fijan a filamentos de actina. Los diafragmas se mantienen separados mediante la repulsión de las cargas aniónicas de las proteínas del glicocalix de su membrana, entre otras la podocalixina muy rica en ácido siálico¹.

Se ha comprobado que algunas formas de síndrome nefrótico congénito o familiar están relacionadas con alteraciones puntuales de las estructuras descritas: en casos de síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés se han detectado mutaciones en el gen NPHS1 que codifica la nefrina, otras formas de síndrome nefrótico familiar han demostrado alteraciones en el gen NPHS2 que codifica la podocina.

Los principales factores en la impermeabilidad a las proteínas son su tamaño, limitado por la porosidad de la membrana basal y los diafragmas de hendidura y su carga, limitada por los proteoglicanos polianiónicos de la membrana basal y la podocalixina sializada del glicocalix de los pedicelos.

Las principales causas glomerulares primarias de síndrome nefrótico son:

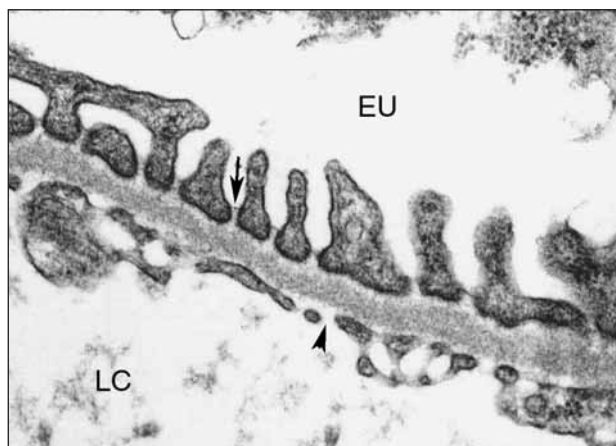


Fig. 1.—Detalle de la pared capilar de un glomérulo. Obsérvense grandes poros en las células endoteliales, sin diafragma visible (punta de flecha) y los diafragmas de hendidura (flecha). LC: Luz del capilar, EU: espacio urinario. ME, original 19.200x.

Enfermedad con mínimos cambios
Glomerulonefritis membranosa
Glomerulosclerosis segmentaria y focal
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Otras (glomerulonefritis focal, pura mesangial y glomerulonefritis por depósitos de IgA)

ENFERMEDAD CON MÍNIMOS CAMBIOS

El hallazgo histológico característico es la ausencia de lesiones significativas glomerulares (fig. 2). Es frecuente la hipertrofia de podocitos, pero es una lesión sutil no siempre reconocible; un leve aumento de la matriz o células mesangiales no invalida el diagnóstico. La presencia de ocasionales glomerulos con esclerosis global (en una proporción aproximada del 3-20%, dependiendo de la edad) es normal tanto en niños como en adultos. Las células epiteliales y los túbulos proximales pueden tener vacuolas claras (de ahí la antigua denominación de nefrosis lipoidea), resultado de la reabsorción de lipoproteínas. A parte de estas lesiones, los túbulos, intersticio y vasos no deben tener lesiones significativas. La presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular, sobre todo casos de síndrome nefrótico corticorresistente debe hacer pensar en otras entidades, preferentemente glomerulosclerosis focal y segmentaria.

Los estudios por inmunofluorescencia son negativos, sin embargo, pueden encontrarse débiles depósitos mesangiales de C3. Depósitos mesangiales débiles de IgM se consideran compatibles con esa lesión; sin embargo, aunque es un tema debatido, los depósitos moderados o intensos de IgM se con-

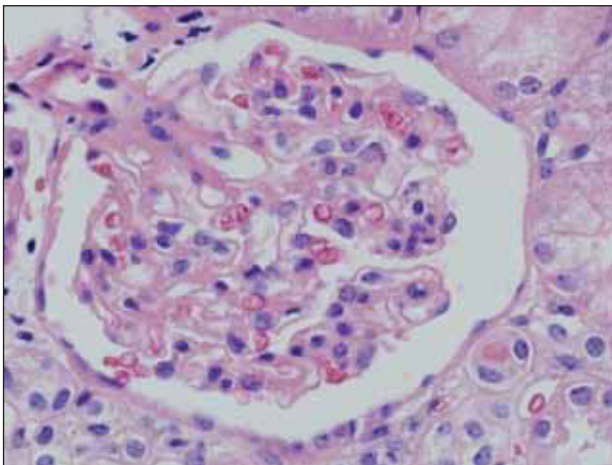


Fig. 2.—Enfermedad con cambios mínimos. En la microscopía óptica no se observan lesiones glomerulares. HE 400x

sideran propios de otra entidad (véase más adelante).

Los hallazgos característicos se encuentran en la microscopía electrónica; se observa una desaparición global de los pies de los podocitos (fig. 3), que se ha descrito como fusión, aunque se trata de un cambio de estructura citoplásmico que hace desaparecer los pedicelos. La reorganización del citoplasma subplasmalemal incluye la concentración de filamentos de actina, intracelulares, adosados a la membrana y que pueden confundirse a pequeño aumento con depósitos de inmunocomplejos. Estas lesiones son globales y difusas. No son patognomónicas y pueden verse asociadas a otros procesos. El diagnóstico de enfermedad con mínimos cambios es de exclusión y exige demostrar las lesiones ultraestructurales al menos en el 75% de la pared capilar estudiada y descartar por estudios clínicos y de inmunofluorescencia otras entidades. La «fusión» de los pies de los podocitos es reversible y corre paralela a los niveles de proteinuria.

Se han descrito algunas variantes morfológicas de enfermedad con mínimos cambios: hiper celularidad mesangial difusa, asociada a fracaso renal agudo y asociada a glomerulonefritis con depósito de IgA. 1) La hiper celularidad mesangial difusa se define morfológicamente por la presencia de 4 o más núcleos celulares en el 80% de los mesangios, en cortes histológicos de 2-3 micras de espesor². 2) Ocasionalmente se ha descrito enfermedad con mínimos cambios asociada a fracaso renal agudo; histológicamente se detectan cambios variables de necrosis tubular aguda y ultraestructuralmente los

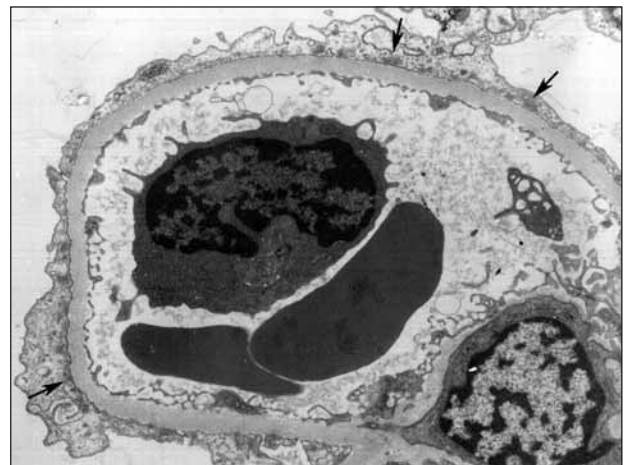


Fig. 3.—Enfermedad con cambios mínimos. Asa capilar en un paciente con enfermedad de mínimos cambios. Puede observarse la desaparición de los pies de los podocitos y las densificaciones subplasmalemales de los filamentos de actina (flechas). ME, original 6.400x.

cambios propios de enfermedad de mínimos cambios; se ha especulado con la posibilidad de que los cambios hemodinámicos en el glomérulos faciliten la necrosis tubular isquémica. 3) Se han descrito también la asociación de enfermedad de mínimos cambios y nefropatía por depósito de IgA (véase más adelante).

GLOMERULOPATÍA MESANGIAL CON DEPÓSITO DE IGM

Se trata de una lesión caracterizada por el depósito mesangial de IgM (fig. 4) y a veces de C3, asociada a síndrome nefrótico. No debe confundirse con lesiones mesangiales con depósito de IgM asociadas a hematuria.

Se trata de una entidad controvertida y no admitida por todos los autores. Histológicamente puede evidenciarse moderada ampliación mesangial tanto a partir de células como de matriz; por definición no se encuentran lesiones segmentarias. La inmunofluorescencia es imprescindible y definitiva para el diagnóstico, se encuentra un depósito granular, mesangial que se extiende a todos los glomérulos, y que a veces se acompaña de depósitos de C3. La microscopía electrónica no debe presentar una cantidad significativa de depósitos electrodensos. Los túbulos, vasos e intersticio no deberían mostrar lesiones significativas.

Algunos autores consideran que el depósito de IgM es inespecífico y que este tipo de lesión no es diferente de la enfermedad con mínimos cambios.

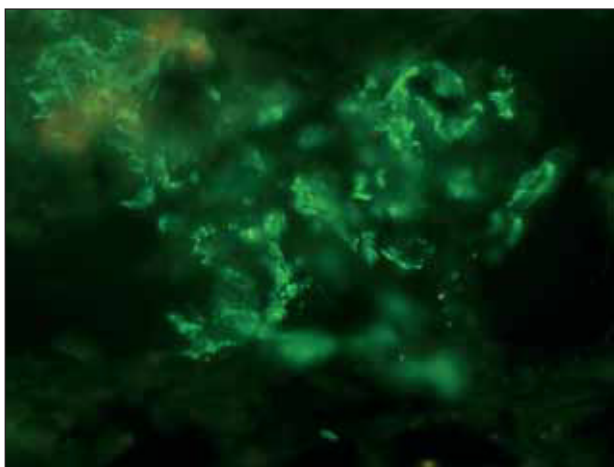


Fig. 4.—Glomerulopatía mesangial con depósito de IgM: Se observa un evidente depósito granular de IgM en distribución mesangial. No observaron otros depósitos. El paciente presentaba un síndrome nefrótico. IF 400x.

Sobre todo en los casos no córticosensibles, otros autores suponen que se trata de lesiones de glomerulosclerosis segmentaria en los casos que no se han evidenciado las lesiones características. En todo caso antes de hacer este diagnóstico es imprescindible un estudio exhaustivo de las muestras, para descartar lesiones focales, más aún si se han encontrado focos de fibrosis intersticial, que deben sugerir glomerulosclerosis focal y segmentaria.

GLOMERULOPATÍA MESANGIAL CON DEPÓSITO DE C1Q

Fue descrita en 1985 por Jennette y Hipp³. Se trata de una entidad controvertida que algunos consideran una variante de glomerulosclerosis focal y segmentaria. El cuadro histológico característico muestra moderada ampliación y proliferación mesangial global y difusa en los glomérulos, muy frecuentemente acompañada de típicas lesiones hialinas segmentarias y un parénquima renal por lo demás conservado, al menos en estadios iniciales. La inmunofluorescencia, por definición, demuestra un depósito predominante de C_{1q} (fig. 5) que en la gran mayoría de los casos de acompaña de IgG y C3. La microscopía electrónica suele demostrar depósitos electrodensos con frecuencia masivos, mesangiales y en el espacio subendotelial adyacente. Los hallazgos morfológicos y de inmunofluorescencia no son patognómicos, el diagnóstico definitivo se hace por exclusión de otras entidades, entre otras de lupus eritematoso sistémico que puede mostrar hallazgos morfológicos y de inmunofluorescencia idénticos.

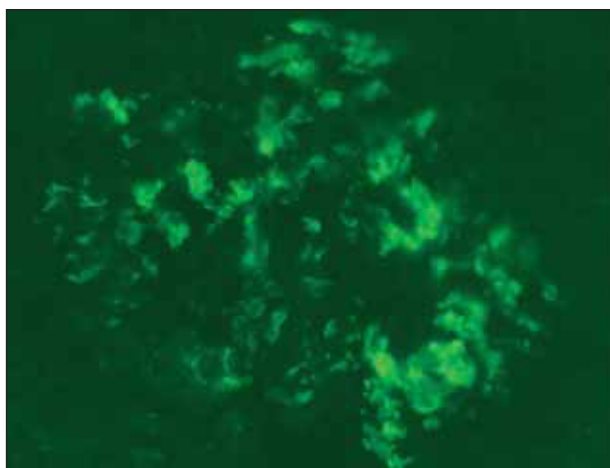


Fig. 5.—Enfermedad con depósito mesangial de C1q. Obsérvese el depósito preferentemente mesangial de C1q. El resto de los antisueros ensayados resultaron negativos. IF 200x.

GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

La glomerulosclerosis focal y segmentaria se caracteriza por la hialinización/esclerosis de algunas asas capilares (lesión segmentaria) de algunos glomerulos (lesión focal). El número de glomerulos afectados y el tamaño de las lesiones es proporcional al grado de proteinuria aunque la naturaleza focal de las lesiones no siempre permite una correlación exacta.

Las lesiones comienzan en el polo vascular de los glomerulos yuxtamedulares (fig. 6) por lo que pueden no ser patentes en biopsias pequeñas o superficiales. Inicialmente consisten en un colapso segmentario de paredes capilares (fig. 7) con depósito de proteínas plasmáticas que se suele acompañar de hipertrofia de podocitos en los que se acumulan vacuolas hialinas (fig. 8). Seguidamente se produce un depósito hialino extracelular que con frecuencia produce sinequias con la cápsula de Bowman. Las zonas no afectadas de los glomerulos, así como los no lesionados pueden mostrar discreta ampliación mesangial. Las lesiones evolucionan a esclerosis global, pero los glomerulos totalmente hialinizados no son diagnósticos de esta entidad.

Las técnicas de inmunofluorescencia demuestran depósitos de IgM y C3 que no guardan una correlación exacta con la disposición de las lesiones hialinas; no suelen encontrarse otras inmunoglobulinas ni componentes del complemento; el depósito de IgA debe hacer pensar en una glomerulonefritis

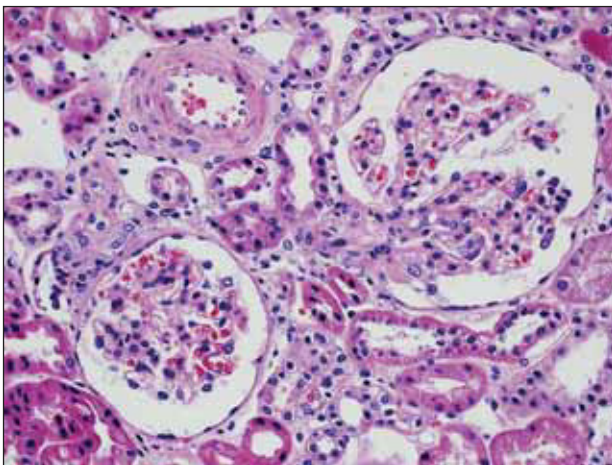


Fig. 6.—Glomerulonefritis focal y segmentaria. Se observan dos glomerulos, el de la izquierda sin lesiones histológicas y el de la derecha con una ampliación mesangial segmentaria en las proximidades del hilo. HE 400x.

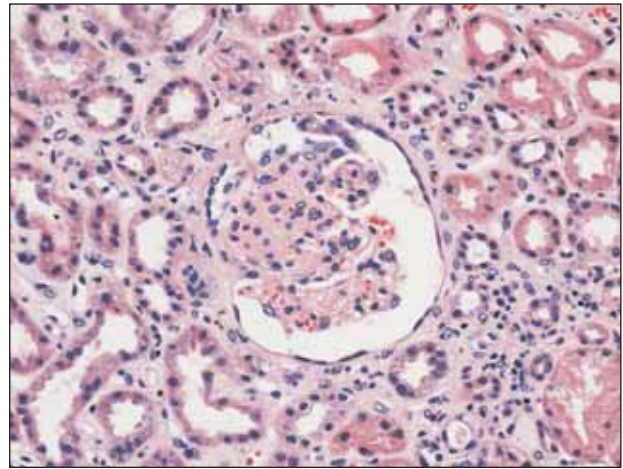


Fig. 7.—Glomerulonefritis focal y segmentaria. Se evidencia un glomerulo con una amplia lesión mesangial que desplaza el resto de las asas capilares. Obsérvese el comienzo de una sinequia con la cápsula de Bowman. HE 400x.

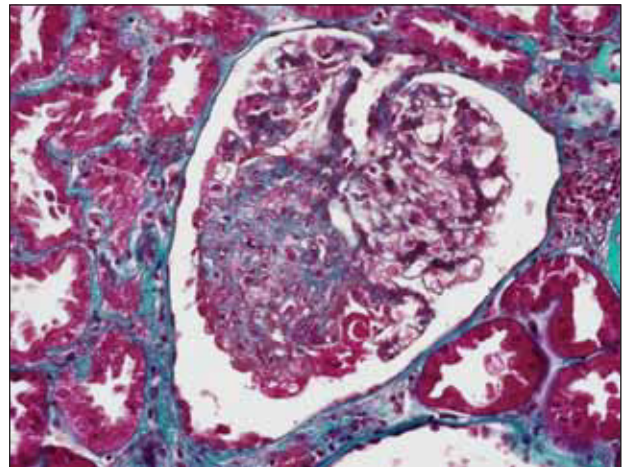


Fig. 8.—Glomerulonefritis focal y segmentaria. Se puede observar una lesión hialina segmentaria asociada a podocitos con vacuolas fucsínófilas. Masson 400x.

mesangial por depósitos de esta inmunoglobulina que también puede demostrar lesiones hialinas segmentarias.

La microscopia electrónica demuestra depósitos segmentarios de material similar al de la membrana basal y matriz mesangial que borra segmentos de la estructura capilar. Pueden encontrarse depósitos en las lesiones hialinas que suelen ser de densidad irregular y acompañarse de microvesículas y cuerpos curvilíneos. Acompañando a las lesiones hialinas los podocitos pierden sus prolongaciones, se despegan

de las membranas basales y pueden aparecer con abundantes vacuolas electrondensas (fig. 9); estas lesiones se extienden en grado variable al resto de las asas capilares.

Existen algunas formas de glomerulosclerosis focal y segmentaria familiares en las que se han detectado alteraciones en genes que codifican para α -actina o podocina; en estos casos las lesiones morfológicas son similares a las de los casos esporádicos, con la salvedad de que el número de glomerulos afectados suele ser mayor y aparecer en individuos más jóvenes (fig. 10).

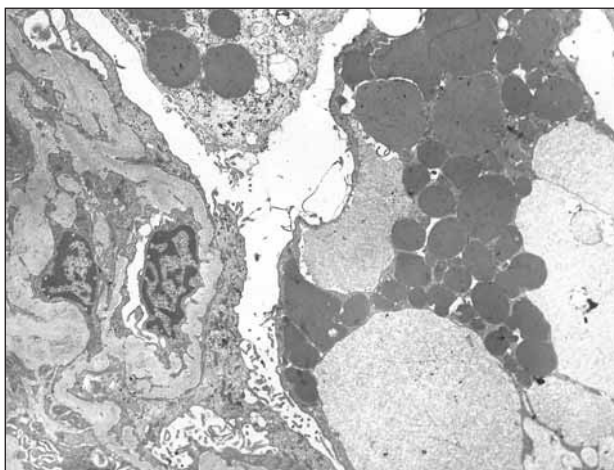


Fig. 9.—Glomerulonefritis focal y segmentaria. Detalle de un asa glomerular que muestra la membrana basal plegada, y marcada ampliación mesangial a partir de la matriz. Compárese el citoplasma vacuolado de un podocito (a la derecha) con la imagen de la figura 8. ME, original 4.800x.

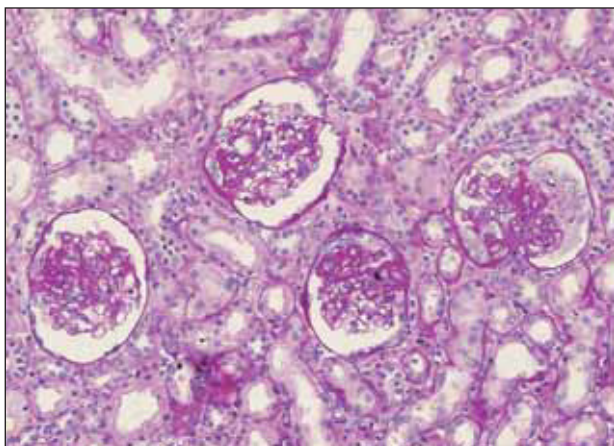


Fig. 10.—Glomerulonefritis focal y segmentaria familiar. Varón de cuatro años con síndrome nefrótico; el paciente tenía un hermano que fue diagnosticado de glomerulosclerosis focal y segmentaria, igualmente a los cuatro años de edad. Se evidencia cuatro glomerulos todos ellos con lesiones hialinas segmentarias. PAS 200x.

Existen diversas variantes morfológicas que tienen importancia pronóstica:

Variante celular: En estos casos se encuentran lesiones segmentarias proliferativas que suelen ser más numerosas que en los casos convencionales. Estas lesiones evolucionan a hialinizaciones segmentarias y para algunos autores no se trata de una entidad específica sino de una forma convencional de comienzo más agresivo. Esta variante se asocia a peor pronóstico.

Variante con hiper celularidad mesangial difusa: Muestra progresión más rápida a insuficiencia renal y se caracteriza por un aumento difuso de la celularidad mesangial.

Variante con sinequias puntiformes: En estos casos se evidencian pequeñas lesiones hialinas puntiformes (fig. 11), que con frecuencia afectan a una única asa capilar en la región del glomerulo opuesta al polo vascular. Aunque este tipo de lesión se ha asociado a mejor pronóstico, algunos estudios a largo plazo lo ponen en duda.

Glomerulosclerosis colapsante: Se caracteriza por el colapso y esclerosis de ovillos glomerulares completos que acompañan a lesiones segmentarias convencionales. Esta lesión es más frecuente en individuos de raza negra. Aunque puede ser idiopática, es característica de la glomerulopatía de los pacientes VIH positivos. La lesión se asocia a fibrosis intersticial, atrofia tubular y dilatación quística de algunos túbulos que aparecen ocupados por cilindros hialinos (fig. 12). Ultraestructuralmente es frecuente la

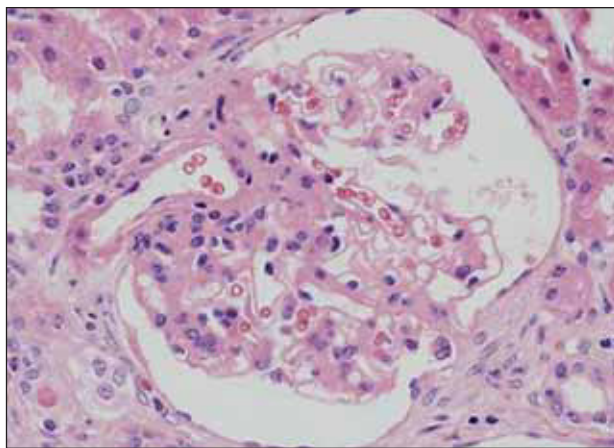


Fig. 11.—Glomerulonefritis focal y segmentaria con lesiones puntiformes. Se evidencia una lesión hialina puntiforme en el polo tubular del glomerulo. HE 400x.

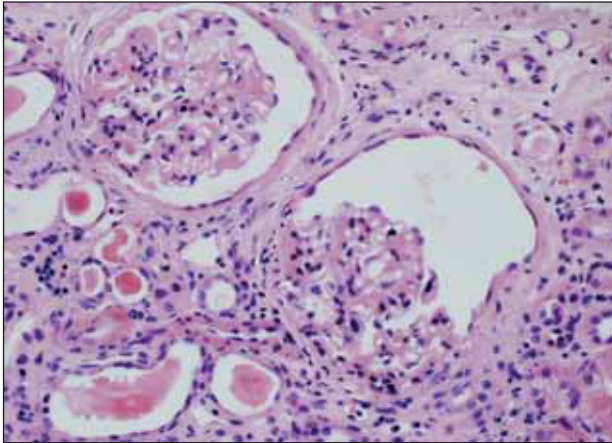


Fig. 12.—Glomerulopatía colapsante. Se observan dos glomérulos, uno de ellos con ampliación mesangial difusa y el segundo retraído con colapso del ovillo. Obsérvese la dilatación de túbulos con cilindros hialinos en su luz. HE 200x.

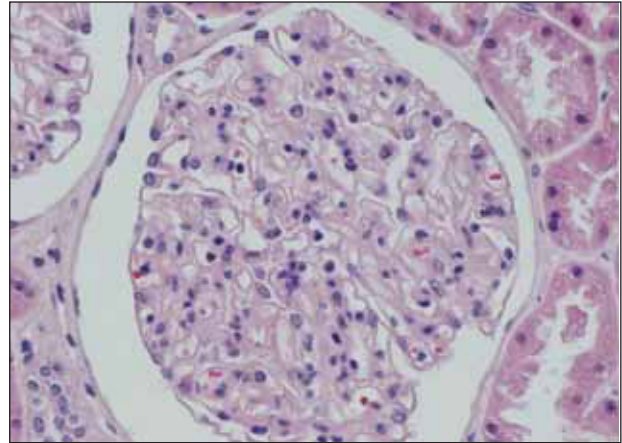


Fig. 13.—Glomerulonefritis membranosa estadio 1. Glomérulo que muestra como única alteración discreta «rigidez» de las membranas basales. HE 400x.

formación de cuerpos tubuloreticulares en los endotelios glomerulares. Se sospecha que la lesión inicial, tal vez desencadenada por una infección vírica, se encuentra en los podocitos en los que se ha demostrado pobre detección de marcadores específicos tales como la proteína del tumor de Wilms, podocalixina y sinaptopodina. Es una lesión de muy mal pronóstico.

GLOMULONEFRITIS MEMBRANOSA

Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto y se caracteriza por la acumulación de depósitos electrodensos conteniendo inmunoglobulinas en la vertiente epitelial de las membranas basales glomerulares.

La microscopia óptica puede mostrar glomérulos normales en los estadios, iniciales (fig. 13); la lesión establecida muestra en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina engrosamiento difuso y homogéneo de las membranas basales de los capilares (fig. 14). Con las técnicas tricrómicas pueden adivinarse los depósitos, intensamente fucsínófilos en la vertiente epitelial de las membranas basales (fig. 15), pero el diagnóstico por microscopia óptica depende de demostrar una reacción espicular de la membrana basal que produce imágenes en «púas de peine» más visible en la periferia de los glomérulos (fig. 16); en cortes oblicuos las membranas basales muestran aspecto en «cedazo» debido a que los depósitos de inmunocomplejos no toman la tinción de plata que tiñe la membrana basal (fig. 17). En los estadios más avanzados estas púas en-

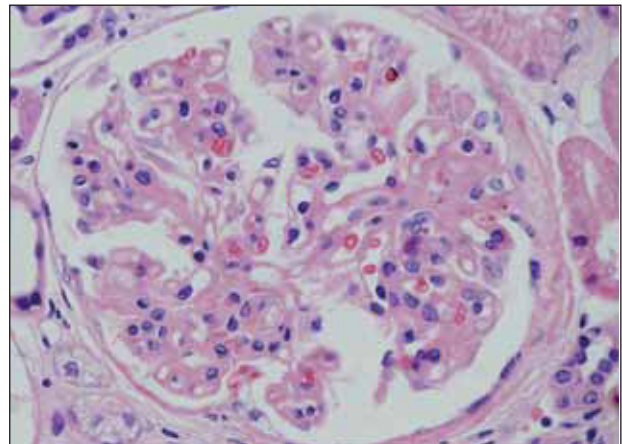


Fig. 14.—Glomerulonefritis membranosa estadio 3. Las membranas basales aparecen globalmente engrosadas. Compárese con la figura anterior. HE 400x.

globan completamente los depósitos dando una imagen en enrejado.

La inmunofluorescencia demuestra depósitos finamente granulares a lo largo de las paredes capilares constituidos por IgG (fig. 18) y cadenas ligeras de inmunoglobulinas casi en el 100% de los casos y de C3 en el 75% (fig. 19). La detección de IgA u otros componentes del complemento, tales como C4 y sobre todo C1q deben hacer sospechar glomerulonefritis secundarias tales como glomerulonefritis lúpica clase V.

La microscopia electrónica demuestra depósitos electrodensos homogéneos finamente granulares a lo largo de la vertiente epitelial de las membranas basales glomerulares a medida que la lesión avanza,



Fig. 15.—Glomerulonefritis membranosa estadio 2. Obsérvese la imagen arrosariada de depósitos fucsínófilos en la vertiente epitelial de la membrana basal. Masson 1.000x.



Fig. 17.—Glomerulonefritis membranosa estadio 2. Los cortes oblicuos de la membrana basal muestran aspecto apolillado. Los espacios claros corresponden a depósitos de inmunocomplejos que no se tiñen con las técnicas de plata. Plata-hexamina 1.000x.

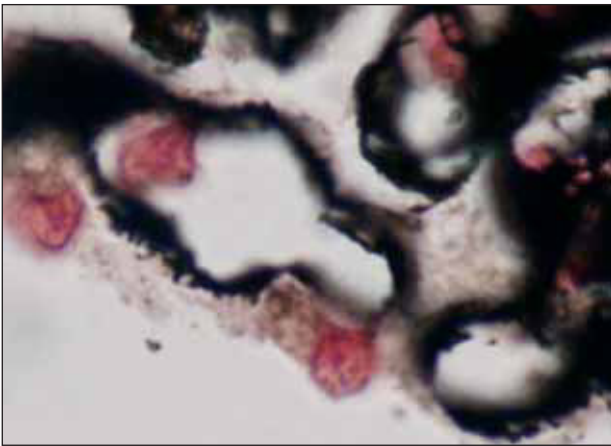


Fig. 16.—Glomerulonefritis membranosa estadio 2. Asa capilar que muestra proyecciones en forma de «púas» en la vertiente epitelial de la membrana basal. Plata-hexamina 1.000x.

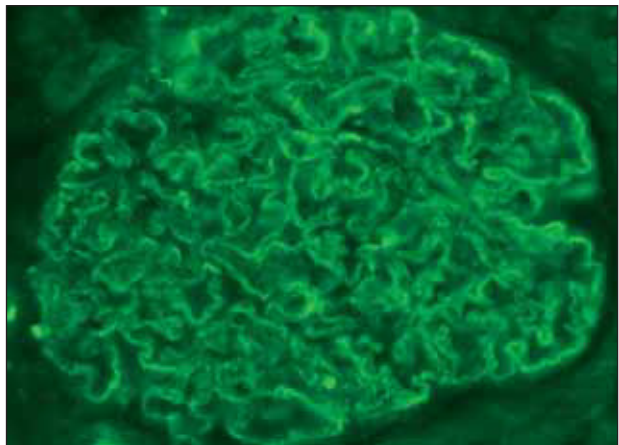


Fig. 18.—Glomerulopatía membranosa. Se evidencia un depósito granular de IgG a lo largo de las paredes capilares. IF 400x.

se produce un depósito de material de similar al de la lámina densa que va encinturando progresivamente los depósitos.

Sobre la base de la morfología ultraestructural se distinguen cuatro estadios⁴:

I. La lesión se limita a depósitos discretos a lo largo de la vertiente epitelial de la membrana basal (fig. 20); en este estadio, la microscopía óptica no demuestra lesiones aunque pueden encontrarse depósitos en los estudios de inmunofluorescencia.

II. Los depósitos aparecen parcialmente delimitados por una reacción espicular de material similar a la lámina densa. Esta fase corresponde a la aparición de espículas en las tinciones de plata.

III. Los depósitos aparecen englobados por la reacción espicular. Se corresponde, en microscopía óptica, con un engrosamiento irregular de la membrana basal en la que todavía son fácilmente detectables espículas (fig. 21).

IV. La membrana basal está muy engrosada formando una imagen en enrejado en la que se observan depósitos residuales. Corresponde con un engrosamiento difuso e irregular de la membrana basal en la microscopía convencional.

Aunque los estadios descritos se corresponden en general con fases de la enfermedad debe tenerse en cuenta que la historia natural de la enfermedad no aboca indefectiblemente a esta progresión. Están do-

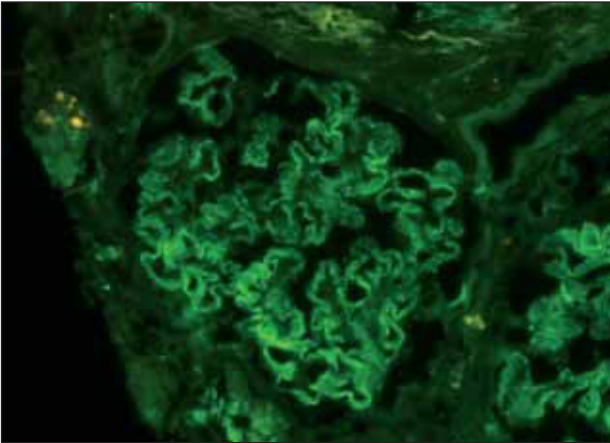


Fig. 19.—Glomerulopatía membranosa. Depósito de C3 en las paredes capilares. IF 200x.

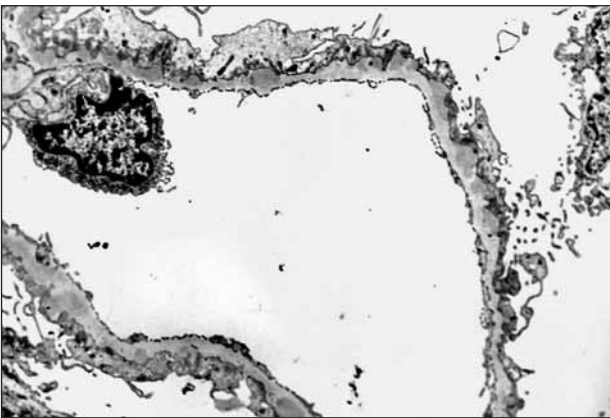


Fig. 20.—Glomerulopatía membranosa estadio I-II. Detalle de un asa capilar que muestra depósitos electrodenso discretos en la vertiente epitelial de la membrana basal, con mínima reacción de la lámina densa. ME, original 4.800x.

cumentadas regresiones espontáneas de las lesiones tanto en riñones nativos como en trasplantados con glomerulopatía membranosa subclínica del donante. Por otra parte, en una misma biopsia no es infrecuente demostrar asas capilares en diversos estadios.

Los estudios ultraestructurales no permiten diferenciar las formas primarias de las secundarias, sin embargo la detección de depósitos mesangiales y subendoteliales obliga descartar enfermedades sistémicas tales como el lupus eritematoso disseminado. La presencia de cuerpos tubuloreticulares en las células endoteliales sugiere una etiología lúpica o hepatitis crónica tratada con interferón.

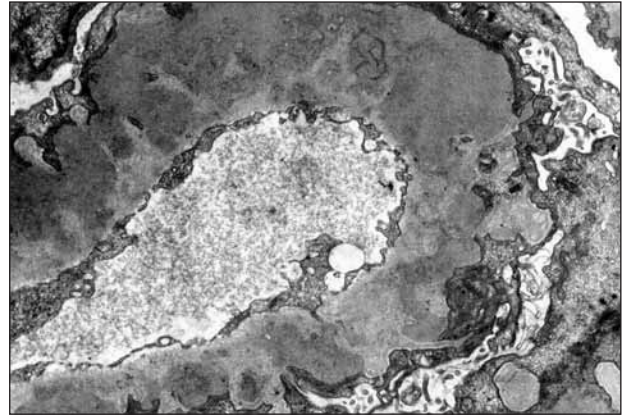


Fig. 21.—Glomerulopatía membranosa estadio III. Detalle de un asa capilar con abundantes depósitos extramembranosos y extensa reacción espicular de la lámina densa. ME, original 25.600x

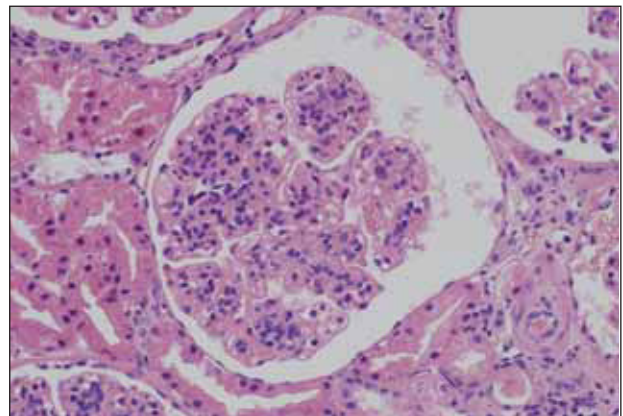


Fig. 22.—Glomerulonefritis membranoproliferativa. La imagen muestra un glomérulo con marcada ampliación mesangial a partir de células y de matriz, parcial colapso de las luces capilares y engrosamiento de la membrana basal capilar. HE 400x.

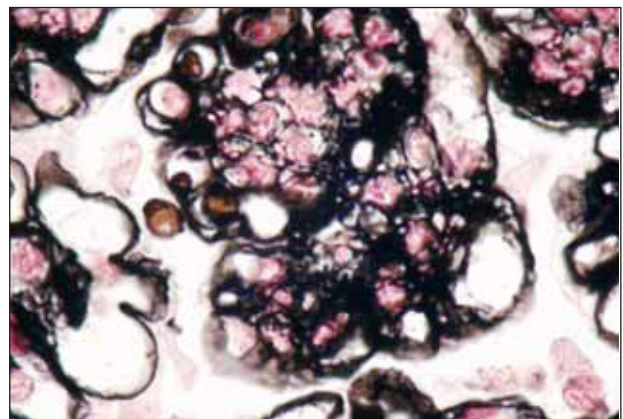


Fig. 23.—Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Detalle de un asa capilar con engrosamiento de paredes capilares e imágenes de doble contorno. Plata-hexamina 1.000x.

SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO

La forma mejor estudiada es el denominado síndrome nefrótico de tipo finlandés que muestra en microscopia óptica dilatación tubular multifocal que progresa hasta formar microquistes de epitelio aplanado. La lesión se inicia en la región yuxtamedular y afecta predominantemente a los túbulos proximales. Los glomérulos son inmaduros y muestran variaciones de tamaño y un grado variable de esclerosis segmentaria o global que aumenta a medida que la enfermedad progresa. Las alteraciones ultraestructurales son variables y se ha señalado que dependen del tipo de mutación genética, en la mayor parte de los casos del gen que codifica la nefrina⁵. Los hallazgos ultraestructurales descritos con mayor frecuencia son: pérdida de los pies de los podocitos, ampliación irregular de la lámina rara interna y laminación de la lámina densa. Estudios detallados en fetos han demostrado alteraciones en la maduración de los podocitos⁶.

Una segunda forma de síndrome nefrótico congénito a veces clasificada como tipo francés es la esclerosis mesangial difusa, asociada a síndrome nefrótico perinatal. La lesión es de inicio yuxtamedular y consiste en la ampliación difusa del mesangio a expensas fundamentalmente de su matriz. Los túbulos sufren secundariamente atrofia que alterna con dilataciones quísticas. Esta lesión puede ser familiar y se asocia a tumor de Wilms y lesiones extrarrenales en el síndrome de Denys-Drash. A medida que la enfermedad progresa aparecen lesiones segmentarias que avanzan a globales y se acompañan de cambios crónicos tubulointersticiales. La inmunofluorescencia es negativa o demuestra débiles depósitos de IgM. En la microscopia electrónica se evidencia ampliación de la matriz mesangial que progresa hasta formar lesiones indistinguibles de la glomerulosclerosis segmentaria.

Estas entidades no abarcan todas las variantes de síndrome nefrótico familiar. Ya se han citado algunas formas familiares infantiles de glomerulosclerosis segmentaria que se acompañan de síndrome nefrótico y que no están relacionadas con los cuadros anteriormente descritos.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

La GNMP se caracteriza por su imagen en microscopia óptica que consiste en la ampliación del mesangio a expensas de células y de matriz, acompañada de engrosamiento de las asas capilares por depósito de material de membrana basal e interposición del citoplasma de células mesangiales (fig. 22).

Desde las primeras descripciones se han separado tres tipos fundamentales⁷: I, II y III. En los tipos I y III las tinciones de PAS o de plata, confirman el aumento de espesor de las paredes capilares debido al depósito de material de membrana basal con células interpuestas, en gran parte procedentes del mesangio, aunque se admite un componente de células endoteliales y monocitos circulantes. La interposición de prolongaciones citoplásmicas de las células entre la membrana basal neoformada da imágenes de duplicación de membranas que se han descrito como «dobles contornos» o «vías de tranvía» en las paredes de los capilares (fig. 23). Aunque las imágenes de hematoxilina-eosina muestran igualmente engrosamiento de las paredes capilares, en la GNMP tipo II las membranas basales se tiñen muy pobremente con las técnicas de PAS y plata y es difícil encontrar imágenes de doble contorno.

Las GNMPs tipo I y III muestran casi constantemente depósitos granulares de C3 a lo largo de las membranas basales y del mesangio; también es frecuente la presencia de IgG (fig. 24) y aunque más débilmente, de IgM. Si existen depósitos de inmunoglobulinas, suelen encontrarse también otros componentes iniciales de la vía clásica del complemento como C1q y C4. La GNMP tipo II muestra exclusivamente depósitos granulares de C3.

En la GNMP tipo I el hallazgo ultraestructural característico es la interposición de células entre material de membrana basal neoformado a lo largo de las paredes capilares que se acompañan de depósitos densos en la vertiente endotelial de la membrana basal primitiva (fig. 25). Los mesangios muestran

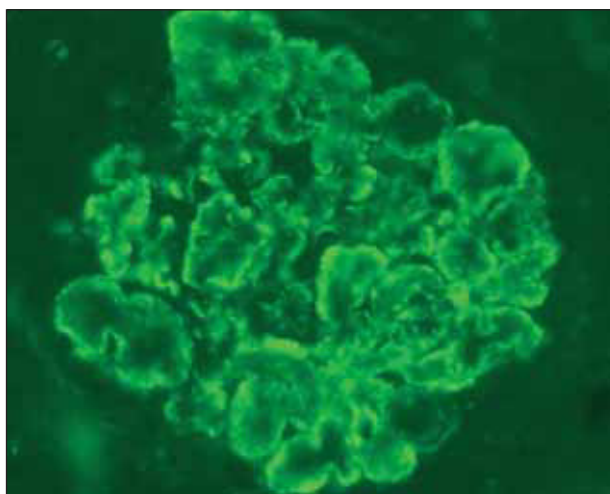


Fig. 24.—Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Se observan depósitos granulares irregulares, preferentemente a lo largo de las asas capilares. IF 400x.

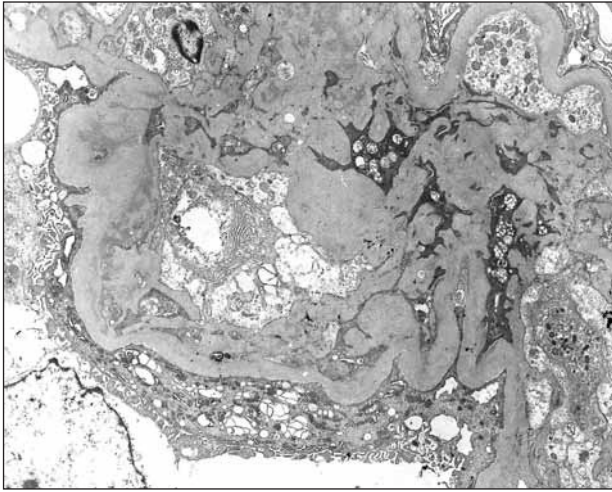


Fig. 25.—Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Asa capilar que aparece muy engrosada, por depósito de material de membrana basal entre el que se interponen prolongaciones celulares y ocasionales depósitos electrodensos. ME, original 4.800x.



Fig. 26.—Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II. Detalle de dos asas capilares que muestran la membrana basal de estructura nodular y con densidad electrónica muy aumentada. ME, original 12.800x.

aumento de la matriz e hiperplasia e hipertrofia de sus células propias junto con depósitos electrodensos que suelen ser discretos. Rara vez se han descrito depósitos electrodensos en las membranas basales tubulares. Las luces capilares pueden estar ocluidas por tumefacción de las células endoteliales y aumento de células inflamatorias circulantes que a veces se han sorprendido emigrando hacia el espacio subendotelial.

La GNMP tipo II o enfermedad de los depósitos densos muestra un aspecto en la microscopía electrónica totalmente diferente y completamente patognomónico. Se observa una transformación intensamente electrodensa de la lámina densa de las membranas basales de los capilares inicialmente arrosariada y segmentaria y en los estadios avanzados extendida a todo lo largo de las asas capilares dando imagen en salchicha (fig. 26). Idénticas imágenes pueden aparecer en mesangio, en la cápsula de Bowman y en las membranas basales tubulares.

La GNM tipo III muestra ultraestructuralmente una imagen similar a la tipo I pero con abundantes depósitos subepiteliales (fig. 27). La detección de ocasionales depósitos subepiteliales no excluye el diagnóstico de GNMP tipo I; se duda de que el tipo III de GNMP sea una entidad y se tiende a creer que se trata solo de una variante peculiar del tipo I. Se ha descrito un subtipo de GNMP tipo III con depósitos masivos de inmunocomplejos en ambas vertientes de la membrana basal que con tinciones de plata dan una imagen en enrejado de las paredes capilares.

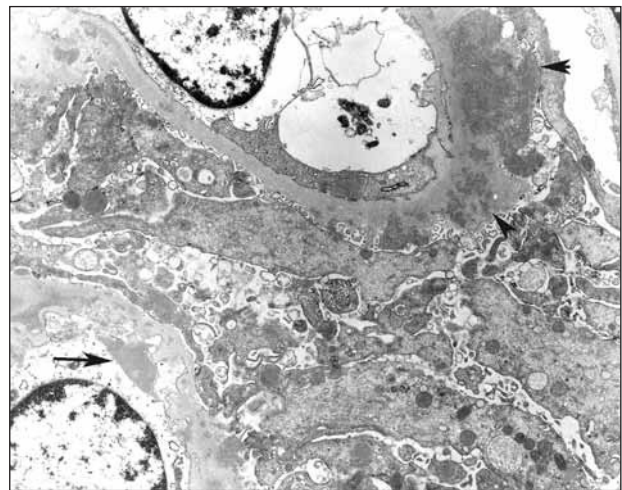


Fig. 27.—Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo III. Detalle de dos asas capilares: En la zona inferior izquierda se evidencia una membrana basal engrosada con abundantes depósitos subendoteliales (flecha). En el borde superior se puede observar asa capilar con gruesos depósitos extramembranosos (puntas de flecha). ME, original 12.800x.

GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL POR DEPÓSITOS DE IGA

Aunque inicialmente descrita como una entidad homogénea y repetitiva, La glomerulonefritis mesangial por depósitos de IgA se presenta con aspectos morfológicos diversos. Más del 50% de los casos

muestran exclusivamente ampliación difusa del mesangio a partir tanto de proliferación mesangial como de depósito de matriz. Sin embargo las lesiones morfológicas se extienden a lesiones focales y segmentarias, proliferativas difusas, necrotizantes y formación de semilunas. Estas lesiones son más propias de casos con hematuria y/o insuficiencia renal; el síndrome nefrótico aparece preferentemente asociado a ampliación mesangial (fig. 28) con escasas o nulas lesiones proliferativas o necrotizantes.

El hallazgo imprescindible para el diagnóstico es el depósito mesangial, difuso y granular de IgA (fig. 29), casi constantemente de IgA1. Con menos frecuencia se encuentran depósitos de IgG y C3 y el 20% de los casos también evidencian depósitos de IgM. No es frecuente encontrar depósitos de los primeros componentes de la cascada del complemento.

Ultraestructuralmente son característicos los grandes depósitos electrodensos homogéneos en el mesangio y en el espacio subendotelial y paramesangial (fig. 30). Los casos asociados a síndrome nefrótico muestran pérdida de los pies de los podocitos. En estos casos resulta discutible si se trata de una forma pura de glomerulonefritis mesangial por depósitos de IgA o una asociación a enfermedad con mínimos cambios

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la Dra. Yolanda Rodríguez Gil su inestimable ayuda.

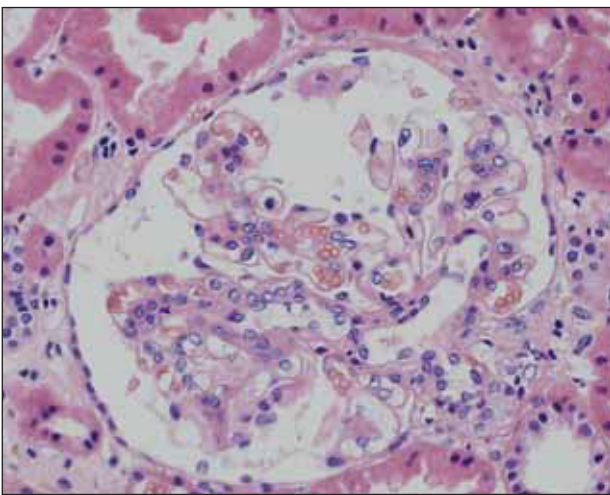


Fig. 28.—Glomerulonefritis mesangial por depósito de IgA. Glomérulo de estructura conservada que muestra modera ampliación mesangial preferentemente a partir de células. HE 400x.

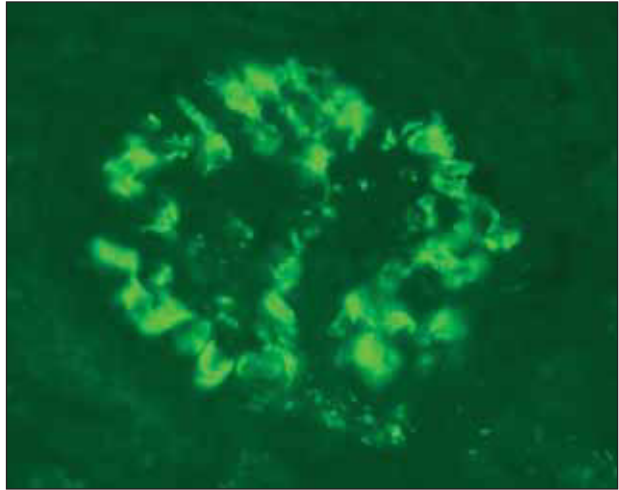


Fig. 29.—Glomerulonefritis mesangial por depósito de IgA. Se evidencia un depósito mesangial de IgA. IF 200x.

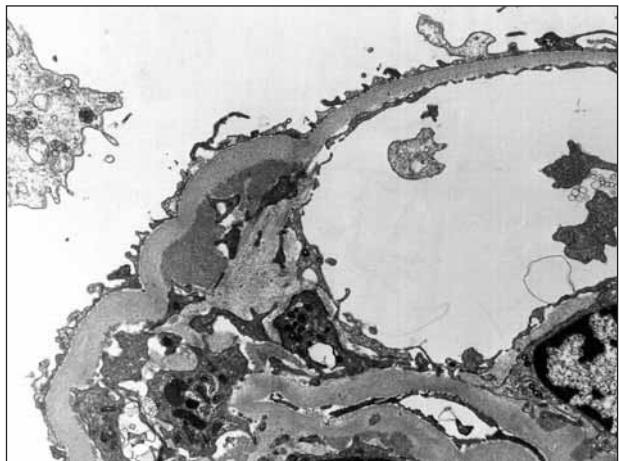


Fig. 30.—Glomerulonefritis mesangial por depósito de IgA. Detalle de un asa capilar que muestra depósitos densos mesangiales. ME 19.200x.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavelka M, Roth J: Functional Ultrastructure. Springer-Verlag, Viena 2005.
2. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 20: 765-771, 1981.
3. Jennette JC, Hipp CG: C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 6: 103-110, 1985.
4. Enrenreich T Churo J: Pathology of membranous nephropathy. En: Sommers SC Rosen P ed. Pathology Annual. New York, Appleton-Century-Crofts 3: 145-186, 1968.
5. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J y cols.: Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58: 972-980, 2000.

M. A. MARTÍNEZ GONZÁLEZ y G. USERA

6. Autio-Harminen H: Renal pathology of fetuses with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. 2. A qualitative and quantitative electron microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 89: 215-222, 1981.
7. Burkholder PM, Marchand A, Krueger RP: Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence, and electron microscopic study. *Lab Invest* 23: 459-479, 1970.



TEMA 2

Manejo general del síndrome nefrótico

R. Alcázar*, J. M. López Gómez** y F. Rivera***

*Unidad de Nefrología, Hospital de Fuenlabrada. Madrid. **Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ***Servicio de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real.

RESUMEN

Edema. La aparición de edema en el síndrome nefrótico es el signo clínico más llamativo y suele ser el motivo de consulta, especialmente en niños. Los mecanismos implicados en su génesis no están del todo aclarados e intervienen mecanismos hidrostáticos por disminución de la presión oncótica plasmática y mecanismos glomerulares y tubulares que favorecen la retención de Na y H₂O. Se piensa que todos ellos juegan un papel, si bien la retención primaria de Na independientemente de la volemia predomina en la mayoría de los casos. Sólo en un número pequeño de pacientes con profunda hipoalbuminemia tienen más trascendencia los mecanismos hidrostáticos propuestos en la teoría clásica o de hipovolemia. El edema severo y sintomático del síndrome nefrótico se trata con medidas higiénico-dietéticas y fármacos. El objetivo del tratamiento no es tanto conseguir la desaparición completa de los edemas, sino reducirlos a un nivel tolerable¹. El tratamiento se resume en los siguientes puntos:

1. Restricción de sal a 2-4 g/24 h **Nivel de evidencia: C**.
2. Descanso prolongado en decúbito supino o en sedestación, con las piernas levantadas en los pacientes en anasarca **Nivel de evidencia: B**.
3. Diuréticos en la mayoría de los casos. Existe resistencia a la acción de los diuréticos del asa, por lo que tienen que utilizarse dosis más altas. **Nivel de evidencia: B**. Cuando no hay respuesta a dosis altas de diuréticos del asa se recomienda:
 - a. Asociar tiazidas **Nivel de evidencia: B**.
 - b. Administrar diuréticos de asa en perfusión intravenosa **Nivel de evidencia: C** a dosis de furosemida (20-40 mg/hora) o torasemida (10-20 mg/hora).
 - c. Asociar albúmina **Nivel de evidencia: D**. De forma empírica se ha aconsejado reservar la asociación de albúmina con diuréticos en aquellos pacientes con hipoalbuminemia severas (albúmina < 2 g/dL), especialmente si hay datos de hipovolemia.
 - d. Asociar IECAs y/o ARA-II **Nivel de evidencia: D**.
 - e. Ultrafiltración.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina Hipertensión. La mayoría de las nefropatías glomerulares proteinúricas cursan con hipertensión y deterioro progresivo de función renal. La magnitud de la proteinuria y el control tensional son marcadores de riesgo para complicaciones renales y cardiovasculares. La activación del sistema renina angiotensina juega un papel de primer orden en la progresión

de las nefropatías glomerulares con proteinuria persistente donde la angiotensina II es el principal responsable². En los últimos años se han realizado numerosos ensayos clínicos controlados que han demostrado la superioridad del bloqueo del sistema renina-angiotensina (inhibidores del enzima de conversión o antagonistas de los receptores de la angiotensina II) para controlar la presión arterial, disminuir la proteinuria y enlentecer la evolución de la insuficiencia renal progresiva, comparados con otros antihipertensivos². El bloqueo combinado es así mismo seguro y eficaz cuando fracasa la monoterapia³. El uso de diuréticos, la dieta hiposódica y la asociación de otros antihipertensivos (calcioantagonistas no dihidropiridínicos) potencian el efecto sobre el control tensional, la reducción de la proteinuria y la protección renal. Los efectos secundarios más importantes son el deterioro agudo de la función renal e hiperpotasemia, generalmente asociados a insuficiencia renal, estenosis de arteria renal o administración conjunta de antiinflamatorios no esteroideos, betabloqueantes o antialdosterónicos⁴.

Dieta e hiperlipemia. La ingesta calórica debe estar en torno a las 35 kcal/kg/día para garantizar una adecuada síntesis hepática de proteínas, evitando tanto la restricción de proteínas como la dieta hiperproteica. El tratamiento de la hiperlipemia es importante y se basa en la dieta y en uso de estatinas^{5,6}.

Insuficiencia renal aguda. Alrededor de un 30% de los pacientes con síndrome nefrótico tiene un moderado deterioro de la función renal ocasionado por la disminución de la permeabilidad de los capilares glomerulares por la fusión de los podocitos y oclusión de los poros epiteliales de la barrera de filtración glomerular. Afortunadamente una pequeña proporción desarrolla un fracaso renal agudo en el inicio de la enfermedad glomerular o en el transcurso de la evolución que empeora el pronóstico. Este fracaso renal agudo se debe a varias causas: depleción de volumen, necrosis tubular aguda por isquemia, sepsis, edema intrarrenal, trombosis de vena renal, proliferación extracapilar, glomeruloesclerosis colapsante y nefritis alérgica o tóxica por fármacos (diuréticos, antibióticos, bloqueantes del sistema renina angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos). El tratamiento depende de la causa y del mecanismo subyacente⁷.

Infecciones. Los pacientes con síndrome nefrótico son muy susceptibles a la infecciones de todo tipo, especialmente bacterianas, y son una causa importante de morbi-mortalidad. Aparecen más frecuentemente en niños, especialmente en la denominada nefropatía por cambios mínimos, si bien cualquier nefropatía glomerular que ocasione síndrome nefrótico se puede complicar con algún tipo de infección, también en edades adultas. Los gérmenes más frecuentes son bacterias encapsuladas, entre las que destaca el *Streptococcus pneumoniae* pero también pueden estar ocasionadas por otros gérmenes Gram + Gram – e incluso algunos virus. El tipo de infección más frecuente es la peritonitis espontánea. Se favorece por la existencia de factores locales (acumulo de líquidos) y sistémicos (alteraciones inmunitarias). El tratamiento se basa en la adecuada combinación de antibióticos⁸.

Hipercoagulabilidad. La trombosis de la vena renal y, en general, los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más graves del síndrome nefrótico. Las trombosis más frecuentes son la renal y la de miembros inferiores, siendo frecuente el embolismo pulmonar. Las trombosis arteriales pueden aparecer pero con menos frecuencia. La incidencia varía según el método de detección empleado y oscila entre el 55% y el 60%. El riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda aumenta en la hipoalbuminemia grave (albúmina < 2 g/dL), proteinuria superior a 10 g/24 h al día y valores de antitrombina III inferior al 75% de lo normal.

Los pacientes con nefropatía membranosa y glomerulonefritis mesangiocapilar son los que tienen más riesgo de complicaciones tromboembólicas. La disminución de anti-trombina III es de especial importancia. Entre otros mecanismos propuestos para explicar el estado de hipercoagulabilidad se incluyen: alteraciones de la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis así como disfunción de las plaquetas y del endotelio⁹. Además, la formación de inmunocomplejos y la administración de diuréticos y esteroides favorecen su aparición. Las recomendaciones a reseñar son las siguientes:

1. No se aconseja efectuar técnicas de imagen de rutina para descartar trombosis de vena renal **Nivel de evidencia: C**.
2. No está indicada anticoagulación profiláctica a todos los pacientes con síndrome nefrótico **Nivel de evidencia: C**.
3. Los pacientes con nefropatía membranosa, proteinuria masiva y albúmina < 2 g/dL, puede ser beneficiosa la anticoagulación profiláctica, especialmente si existe un factor de riesgo adicional **Nivel de evidencia: C**.
4. Ante cualquier fenómeno tromboembólico se recomienda la anticoagulación **Nivel de evidencia: A**, al menos 6-12 meses **Nivel de evidencia: C**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera F, Alcázar R, Egido J, Peces R, Pérez-García R, Praga M, Valera A: Síndrome nefrótico. En: Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Harcourt Brace de España, S. A., 19-28, 1998.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 5 (Supl. 1), 2004.
3. Wolf G, Ritz E: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 67: 799-812, 2005.
4. Praga M: Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney Int Suppl* 99: S137-S141, 2005.
5. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH: Glomerulopatías primarias. En: BM Brenner. El riñón. Tratado de Nefrología. 7.ª edición (Esp) Cap. 28. Elsevier Science. 2005.
6. Kronenberg F: Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr* 15(2): 195-203, 2005.
7. Koomans HA: Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 16: 221-224, 2001.
8. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL: Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17: 678-682, 2002.
9. Singhal R, Brimble KS: Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome, pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 118: 397-407, 2006.

EDEMA

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en el aumento de la permeabilidad glomerular y la consiguiente pérdida de proteínas por la orina. El resto de las alteraciones que se describen en el síndrome nefrótico son consecuencia directa de esta proteinuria masiva. La aparición de edemas es el signo clínico más llamativo y suele ser el motivo de consulta, especialmente en los niños. Es un edema blando, con fóvea y que se acumula en zonas declives (pies, sacro), y en regiones con presión tisular pequeña, como en la región periorbitaria. A medida que el edema progresa puede aparecer ascitis, derrame pleural, habitualmente bilateral e incluso edema genital y anasarca. No ocurre edema pulmonar a menos que exista alguna otra condición sobreañadida (insuficiencia renal o cardíaca).

Los mecanismos implicados en la génesis de los edemas no están del todo aclarados y en él intervienen mecanismos hidrostáticos por disminución de la presión oncótica plasmática y mecanismos glomerulares y tubulares que favorecen la retención renal de Na y H₂O. En la teoría clásica o de hipovolemia, el edema se forma como consecuencia de la retención renal de H₂O y Na inducida por la depleción intravascular secundaria a la disminución de la presión oncótica por la hipoalbuminemia. El volumen plasmático se normaliza gradualmente a expensas de un aumento del espacio extracelular en forma de edemas¹. Sin embargo en las dos últimas décadas se ha constatado que la lesión renal que conduce a la proteinuria favorece una reabsorción tubular de Na independiente de la situación hemodinámica, en lo que constituye la teoría de expansión de volumen o hipervolemia². La mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico tienen un volumen intravascular normal o elevado³. Sólo algunos pacientes, especialmente niños con nefropatía de cambios mínimos, presentan datos sugerentes de contracción de volumen intravascular, evidenciado por hipovolemia⁴, secreción estimulada de renina-angiotensina y una respuesta natriurética a la expansión plasmática⁵⁻⁷. Además, los pacientes con nefropatía por cambios mínimos que responden al tratamiento esteroideo, comienzan a excretar Na sin que haya cambiado las cifras de albuminemia² y en la nefrosis experimental unilateral por puomicina, puede demostrarse una marcada retención de Na por parte del riñón afecto, en ausencia de hipoalbuminemia⁸. Los factores intrarenales responsables de la retención de Na son tanto glomerulares a través de la reducción del coeficiente de filtración (Kf) y del filtrado glomerular,

como tubulares, localizados fundamentalmente en el túbulo colector renal, ya que se ha descrito una resistencia relativa al péptido atrial natriurético⁹ por un aumento en la actividad de la fosfodiesterasa de los túbulos colectores y un incremento en la actividad de la bomba Na-K-ATPasa del túbulo colector cortical¹⁰. Recientemente se ha descrito un incremento en la reabsorción de Na en el túbulo proximal a través de hiperactividad del intercambiador Na⁺-H⁺ (NHE3)¹¹. La inflamación intersticial y la infiltración de células inflamatorias en el intersticio renal se ha relacionado con la liberación local de mediadores que favorecen la reabsorción de Na mediante interrelaciones complejas entre las células inmunes, células vasoactivas y estrés oxidativo tanto en el glomérulo como en el túbulo renal². La figura 1 resume los mecanismos etiopatogénicos. Se piensa que todos ellos juegan un papel, si bien la retención primaria de Na independientemente de la volemia predominaría en la mayoría de los casos. Sólo en un número pequeño de pacientes con profunda hipoalbuminemia, tienen más trascendencia los mecanismos hidrostáticos propuestos en la teoría clásica o de hipovolemia. Esta situación es más frecuente en niños con nefropatía por cambios mínimos y, según algunos autores, se corresponde con aquellos casos en los que no habría infiltrado inflamatorio intersticial, y por tanto, menos tendencia a una retención primaria renal de Na⁵.

Tratamiento del edema

Independientemente del tratamiento específico de la enfermedad glomerular subyacente, el edema severo y sintomático debe tratarse con medidas higiénico-dietéticas y fármacos¹. El objetivo del tratamiento no es tanto conseguir la desaparición completa de los edemas, sino reducirlos a un nivel tolerable (fig. 2). El tratamiento consiste en:

– *Medidas dietéticas:* Se aconseja restricción de CINa a 2-4 g/24 h. En los periodos de edema importante, o tendencia a hiponatremia, restricción parcial de la ingesta de líquidos, que no debe superar la diuresis. **Nivel de evidencia: C.**

– *Medidas posturales:* El descanso prolongado en decúbito supino o en sedestación, con las piernas levantadas se ha aconsejado a los pacientes en anasarca, ya que la disminución de la presión hidrostática en los miembros inferiores favorece el paso de líquido desde el espacio intersticial al plasmático. Esta recomendación clásica y de sentido común y útil en la insuficiencia cardíaca¹² ha sido refrendada hace

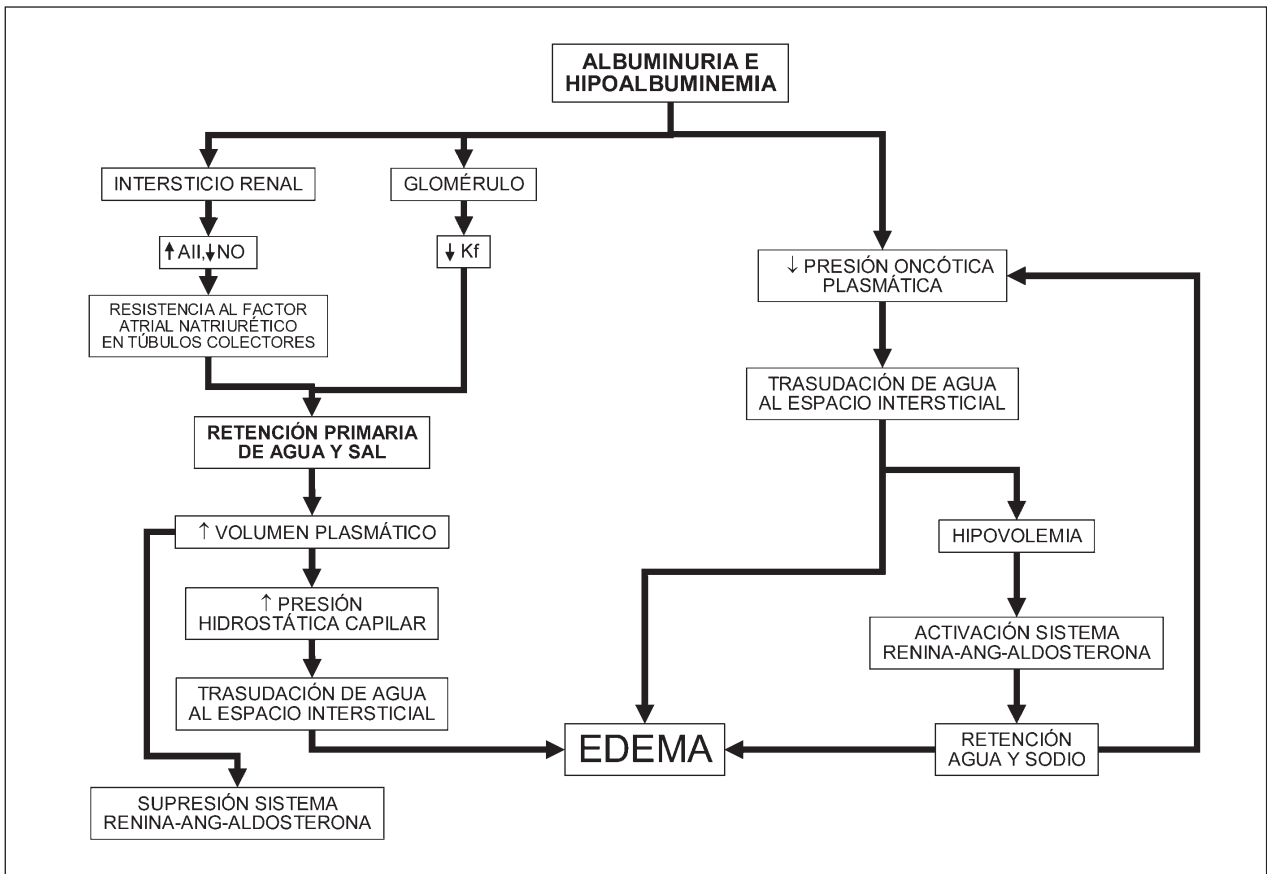


Fig. 1.—Patogenia del edema en el síndrome nefrótico.

unos años por Minutolo R y cols.¹³, en un estudio controlado en pacientes con síndrome nefrótico, donde demuestra que la natriuresis tanto espontánea como tras furosemida mejora en la posición supina respecto a la bipedestación. La activación del sistema renina-angiotensina sólo es evidente en los pacientes en bipedestación **Nivel de evidencia: B**.

– *Diuréticos*: En ocasiones los diuréticos tiazídicos o ahorradores de potasio pueden ser suficientes para controlar el edema. En la mayoría de los casos, sin embargo, se harán necesarios los diuréticos del asa. En el síndrome nefrótico existe resistencia a la acción de los diuréticos del asa **Nivel de evidencia: B**, por lo que se tienen que usar dosis más altas (tabla I) para igualar el efecto natriurético¹⁴. La hipoalbuminemia disminuye el aclaramiento renal de la furosemida al aumentar su volumen de distribución y aumenta la captación y metabolismo renal de la furosemida a su forma inactiva¹⁴. Otra de las causas de resistencia a los diuréticos en el síndrome nefrótico que se han propuesto consistiría en la inactivación del diurético en la luz tubular al unirse a la al-

búmina filtrada¹⁵, si bien pequeños estudios clínicos en los que se bloquea la unión de la albúmina con furosemida mediante la administración del sulfisoxazol no mejora la respuesta diurética¹⁶. Por último la presencia de insuficiencia renal y la avidez en la reabsorción de Na de segmentos tubulares distales del asa de Henle son otras de las causas de resistencia al tratamiento diurético.

– Si el paciente no responde a dosis altas de diuréticos del asa administrados dos o tres veces al día, pueden ser necesarias otras medidas:

Tabla I. Dosis máximas aconsejadas de diuréticos del ASA

	Furosemida		Torasemida	
	Oral	IV	Oral	IV
FG: 20-50 ml/min	240 mg	120 mg	50 mg	50 mg
FG < 20 ml/min	400 mg	200 mg	100 mg	100 mg
S. nefrótico con FG normal	240 mg	120 mg	50 mg	50 mg

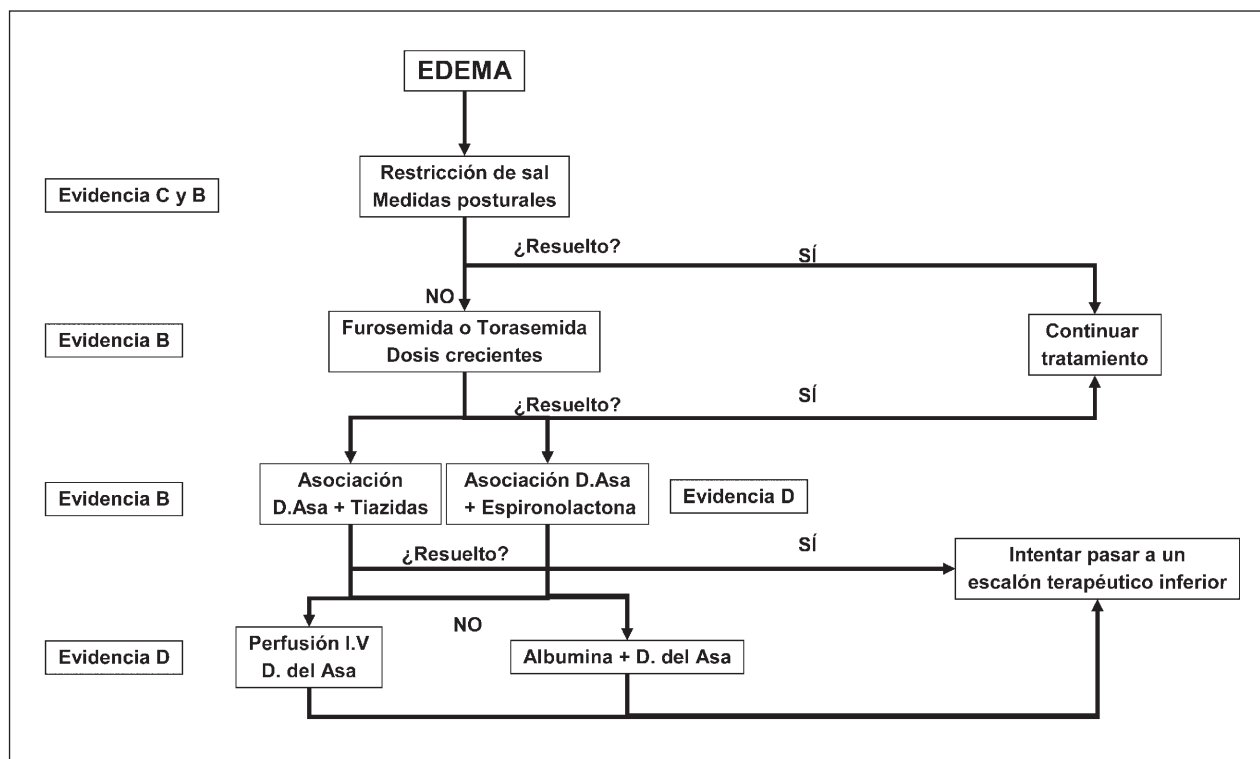


Fig. 2.—Tratamiento del edema en el síndrome nefrótico.

- **Asociación de diuréticos del asa con diuréticos tiazídicos.** Mejora la respuesta natriurética **Nivel de evidencia: B**. La marcada reabsorción de H₂O y Na en segmentos distales al asa de Henle es uno de los mecanismos de resistencia al tratamiento con diuréticos del asa. La asociación de un diurético del asa y una tiazida se ha demostrado que potencia la natriuresis^{17,18}. En un estudio clínico reciente la administración de furosemida (40-120 mg/24 h) + indapamida (2 mg) mejora la natriuresis y consigue un balance negativo de H₂O y Na en pacientes con síndrome nefrótico y edema masivo¹⁷. La asociación de diuréticos debe de monitorizarse periódicamente, ya que puede precipitar hipopotasemia grave. La adición de un tercer diurético ahorrador de potasio puede contribuir a evitar la pérdida renal de potasio¹⁴. La asociación de diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio, muy utilizada en la hepatopatía avanzada es muy utilizada en la práctica clínica para el tratamiento del edema del síndrome nefrótico, si bien no hay estudios que confirmen su efecto sinérgico en esta entidad.

- **Administración de diuréticos del asa en perfusión intravenosa** **Nivel de evidencia: C**. Una alternativa

a la administración de diuréticos del asa en forma de bolos iv es la administración de una perfusión continua, ya que mantendría una tasa continua de excreción del fármaco, y evita los periodos de reabsorción de Na que aparecen a las pocas horas de administrar el diurético en bolo, con menor riesgo de ototoxicidad. Las dosis empleadas de furosemida son de 20-40 mg/h¹⁹. No hay estudios que analicen la eficacia de este tratamiento en pacientes con síndrome nefrótico. En una revisión sistemática de la colaboración Cochrane en la insuficiencia cardíaca refractaria, se concluye que la respuesta diurética mejora respecto a la administración en bolos con un mejor perfil de seguridad, si bien los datos de los estudios analizados (8 estudios con 254 pacientes) son insuficientes para hacer recomendaciones definitivas para la práctica clínica²⁰.

- **Asociación con albúmina** **Nivel de evidencia: C**. Se ha propuesto que pacientes hipoalbuminémicos tienen mejor respuesta diurética si se administra la furosemida junto a albúmina (40-80 mg de furosemida con 6,25-12,5 g de albúmina). Los estudios efectuados en el síndrome nefrótico no permiten dar una recomendación concluyente, ya que hay estu-

dios controlados que encuentran una mejor respuesta en la excreción de H₂O y Na¹⁹, mientras que en otros no se ha demostrado esta respuesta. De forma empírica se ha aconsejado reservar la asociación de albúmina con diuréticos en aquellos pacientes con hipoalbuminemia severa (albúmina < 2 g/dL), especialmente si hay datos de hipovolemia²¹.

- *Asociación de IECAs y/o ARAlI:* **Nivel de evidencia: D**.

Se ha sugerido que la asociación de fármacos que interfieran con el sistema renina-angiotensina, con su conocido efecto antiproteinúrico podría disminuir la albuminuria e incrementar la respuesta a diuréticos en pacientes con síndrome nefrótico¹⁴.

- *Ultrafiltración:* **Nivel de evidencia: D**. Se han comunicado casos aislados de pacientes con edema refractario a tratamiento diurético que han mejorado con ultrafiltración aislada. El riesgo teórico es precipitar una insuficiencia renal aguda por depleción del volumen intravascular.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

Los pacientes con síndrome nefrótico persistente o aquellos que tras el brote inicial mantienen proteinuria patológica superior a 1 g/24 h. tienen aumento del riesgo de insuficiencia renal progresiva y de complicaciones cardiovasculares. La cuantía de la proteinuria identifica a los pacientes con mayor lesión glomerular de tal manera que a mayor proteinuria peor supervivencia renal con excepción del síndrome nefrótico corticosensible.

Los estudios en animales de experimentación han demostrado que la hipertensión sistémica se acompaña de hipertensión intraglomerular responsable de deterioro renal progresivo. En humanos la hipertensión y la proteinuria, que generalmente van asociadas, son factores de riesgo independientes para la progresión de insuficiencia renal^{22,23}. Según los datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología que recoge información de 11.285 biopsias renales realizadas entre 1994 y 2004, la prevalencia de hipertensión y de proteinuria patológica es muy elevada, 49,0% y 79,3%, respectivamente. El síndrome nefrótico es la primera causa de indicación de biopsia renal pues constituye el 37,4% de todas ellas, con un porcentaje algo superior en niños. La prevalencia de hipertensión en los pacientes con proteinuria y síndrome nefrótico también es muy elevada, 51,3% y 42,5%, respectivamente (tabla II).

La evolución de las enfermedades glomerulares se debe a la participación de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Estos últimos actúan de forma independiente a la enfermedad renal primaria y aceleran el deterioro renal de forma inespecífica mediante cambios adaptativos que conllevan hiperfiltración en los glomérulos menos dañados. Los principales mecanismos del deterioro progresivo de función renal son: aumento de la presión hidráulica intracapilar, flujo de macromoléculas en el área mesangial, proliferación e hipertrofia glomerular y finalmente esclerosis irreversible. En las nefropatías crónicas hay una activación intrarenal y sistémica del sistema renina-angiotensina (SRA). Por este motivo hay un aumento de la actividad de la angiotensina II que activa múltiples procesos hemodinámicos y no hemodinámicos que conllevan deterioro progresivo de la función renal²⁴. Aumenta el tono de las arteriolas post-glomerulares (eferentes) con el consiguiente aumento de la presión intraglomerular, ultrafiltración de proteínas plasmáticas y proteinuria. El aumento de proteínas en la luz tubular pone en marcha mecanismos inflamatorios con infiltración intersticial de linfocitos T, fibrosis intersticial y esclerosis renal. Por otro lado, la angiotensina II aumenta la síntesis de TGF-β y de factores pro-coagulantes. Por estas razones, el bloqueo farmacológico del SRA es uno de los pilares de las nefropatías crónicas, especialmente las que cursan con proteinuria. Este tratamiento tiene el doble papel de controlar la presión arterial sistémica y por otro lado contrarrestar los mecanismos de progresión mencionados. Los fármacos que inhiben el SRA son los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores tipo 1 (AT₁) de la angiotensina II (ARA-II). Tienen diferentes mecanismos de acción pero comparten la capacidad de disminuir la presión arterial, reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la insuficiencia renal. Como veremos más adelante, en la mayoría de los ensayos clínicos diseñados para confirmar estos efectos han concluido que el efecto antiproteinúrico y nefroprotector es independiente de la disminución de la presión arterial. Las Guías de tratamiento más aceptadas aconsejan en primer lugar controlar la presión arterial con IECA o ARA-II^{23,25}. En la tabla III se indican los grados de recomendación y los niveles de evidencia científica.

En este apartado nos centraremos en el tratamiento de las nefropatías crónicas proteinúricas no diabéticas. En primer lugar hay que intentar revertir la enfermedad renal primaria con tratamientos inmunosupresores, que se indican en otros apartados. Pero además hay que contrarrestar los mecanismos ines-

Tabla II. Prevalencia de hipertensión arterial en nefropatías biopsiadas

	HTA %	Proteinuria > 1 g/d %	Síndrome nefrótico %	Hipertensión arterial % (Proteinuria > 1 g/ 24 h)	Hipertensión arterial % (Síndrome nefrótico)
< 15 años	15,8	64,0	46,6	19,1	16,3
15-65 años	48,4	80,8	36,2	50,1	40,6
> 65 años	60,2	79,2	38,5	62,3	56,8
Total	49,0	79,3	37,4	51,3	42,5

Datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (1994-2004).

Tabla III. Hipertensión. Bloqueo del sistema renina angiotensina en nefropatías crónica proteinúricas

	Nivel de evidencia*
Los pacientes con nefropatías crónicas que cursan con hipertensión, proteinuria superior a 1 g/24 h e insuficiencia renal deben mantener cifras de presión arterial inferiores a 130/80 mmHg (tensión arterial media 98 mmHg).	A
La reducción de la proteinuria y el control tensional son predictores de menor progresión de la insuficiencia renal.	A
Los inhibidores de sistema renina angiotensina (IECA, ARA-II) son preferibles al resto de antihipertensivos en el tratamiento de las nefropatías crónicas con proteinuria por su capacidad nefroprotectora.	A
El efecto renoprotector de los inhibidores del sistema renina angiotensina es mayor en los pacientes con mayor nivel de proteinuria.	A
Los ARA-II son similares a los IECA en su capacidad de controlar la presión arterial, reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la insuficiencia renal.	B
El tratamiento combinado con IECA y ARA-II es superior a la monoterapia.	B
El control tensional en las nefropatías proteinúricas requiere varios fármacos.	A
Los diuréticos y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem) potencian los efectos renoprotectores de los inhibidores del sistema renina angiotensina en las nefropatías proteinúricas.	A
En los pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 3 mg/dL) la administración de IECA, ARA-II o su combinación es segura y eficaz, pero precisa monitorización de los niveles de creatinina sérica y de potasio.	B

* Según Niveles modificados del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia (Mayo de 2001). Disponible en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. (Consultado 11 de septiembre de 2006).

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

pecíficos de progresión de la insuficiencia renal, anteriormente detallados. Así, los objetivos de tratamiento son:

- Reducir la presión arterial a cifras inferiores a 130/80 mmHg. En el estudio MDRD se demuestra que los pacientes con hipertensión y proteinuria la evolución de la insuficiencia renal es más lenta si la presión arterial es inferior a 130/80 mmHg. Las Guías DOQI sobre hipertensión en la enfermedad renal crónica²³ y el VII Informe del «Joint National

Comite» para el tratamiento de la hipertensión arterial²⁵ recomiendan reducir la presión arterial por debajo de estas cifras, que son idénticas a las aconsejadas para reducir las complicaciones cardiovasculares. Algunos autores recomiendan cifras inferiores a 125/75 mmHg, especialmente si la proteinuria es superior a 1 g/24 h. En un ensayo clínico controlado se confirma que la presión sistólica y la proteinuria están significativamente relacionados con la enfermedad renal progresiva. Hay menos riesgo de deterioro renal progresivo cuando la presión sistóli-

ca está entre 110 y 129 mmHg. Los pacientes con cifras de presión sistólica excesivamente controlada (cifras inferiores a 110 mmHg) tienen mayor riesgo de enfermedad renal progresiva²⁶.

- Disminuir la proteinuria a valores inferiores a 1 g/24 h o reducción del 60% respecto al valor basal. Aunque la proteinuria es una variable subrogada tiene un gran valor predictivo de insuficiencia renal progresiva. Los pacientes que no reducen la proteinuria con fármacos que bloquean el SRA suelen tener peor pronóstico²⁷.

- Frenar la evolución de la función renal, para evitar la duplicación de la creatinina sérica o la necesidad de tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante). El deterioro de función renal varía según la enfermedad subyacente y de las peculiaridades de cada paciente. Los predictores de mal pronóstico son: función renal en el inicio, magnitud de la proteinuria, cifras de presión arterial y dificultad en su control así como grado de lesiones tubulares e intersticiales en la biopsia renal.

Tratamiento con IECA. Los resultados de varios ensayos clínicos controlados (AIPRI, REIN, REIN-2, MDRD, benazepril, AASK) permiten concluir que los pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas tratados con IECA reducen el riesgo de insuficiencia renal alrededor de un 30% comparado con los pacientes que no incluyen IECA en el esquema de tratamiento²⁸. Tienen efecto reductor de la proteinuria más intenso que otros antihipertensivos, tanto en nefropatías diabéticas como no diabéticas y de forma independiente a la reducción de la presión arterial. Este efecto beneficioso parece ser más intenso en aquellos con mayor cantidad de proteinuria en el inicio del tratamiento y en los casos con mejor control tensional. El menor riesgo para la progresión de la insuficiencia renal (duplicar creatinina sérica o inicio de insuficiencia renal) en las nefropatías proteinúricas parece guardar relación con presiones sistólicas entre 110 y 129 mmHg, proteinuria inferior a 1 g/24 h e inclusión de IECA en el tratamiento. Por otro lado mejoran la insuficiencia cardíaca, la disfunción sistólica y reducen la hipertrofia de ventrículo izquierdo y la enfermedad vascular periférica²².

Tratamiento con ARA-II. Aunque el mecanismo de acción es diferente, los ARA-II tienen una capacidad antihipertensiva, antiproteinúrica y nefroprotectora muy similar a los IECA²². No obstante hay menos evidencia científica acerca de la utilidad de los ARA-II en la nefropatía no diabética que la encontrada con los IECA. En varios ensayos clínicos controlados se ha demostrado que los ARA-II tienen mayor capacidad para reducir la proteinuria comparados con los calcioantagonistas, de

forma independiente al control tensional. Lamentablemente no hay ensayos clínicos que comparen IECA frente a ARA-II.

Tratamiento combinado con IECA y ARA-II. A pesar de la incorporación de los IECA y ARA-II en las nefropatías proteinúricas algunos pacientes progresan hacia la insuficiencia renal que precisa tratamiento sustitutivo. Esto ha dado pie a buscar otras alternativas de tratamiento. Entre ellas destaca el uso combinado de IECA y ARA-II que aporta un bloqueo más completo del SRA comparado con el uso de cada uno de ellos por separado. Hay varias razones clínicas y experimentales que apoyan el bloqueo combinado. En primer lugar, la formación de angiotensina II no depende sólo del enzima de conversión y por otro lado los ARA-II aumentan la actividad de renina y de angiotensina II por efecto *feedback* negativo. Desde un punto de vista clínico el uso combinado de IECA y ARA-II ha demostrado su eficacia en controlar la presión arterial, reducir la proteinuria, retrasar la progresión de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos y no diabéticos, mejorar la remodelación cardíaca y disminuir las complicaciones de la insuficiencia cardíaca congestiva. Hay varios ensayos clínicos con resultados similares que se resumen en la referencia 24. Se ha demostrado que la asociación de losartan y trandolapril reduce significativamente la proteinuria, la tensión arterial, y retrasa de la progresión de la enfermedad renal en comparación con la monoterapia. En una revisión sistemática reciente²⁹ se concluye que la combinación de IECA y ARA-II en nefropatías crónicas proteinúricas es segura y eficaz, con reducción de la proteinuria a corto plazo, y sin cambios relevantes de los niveles de potasio ni de función renal. Curiosamente este efecto antiproteinúrico es más evidente en las nefropatías no diabéticas, entre las que predomina la glomerulonefritis IgA. No obstante se necesitan más ensayos controlados para determinar si la disminución de la proteinuria, que es una variable subrogada, se acompaña en una preservación significativa de la función renal a largo plazo. En resumen, el bloqueo combinado no está indicado como tratamiento inicial pero es eficaz y seguro cuando no se consiguen los efectos deseados con cada uno de los fármacos por separado. Así, los pacientes con monoterapia a dosis máximas que tras adecuado control tensional no se logra un descenso significativo de la proteinuria se pueden beneficiar de la asociación de IECA y ARA-II²⁴.

Pero no todos los autores otorgan a los inhibidores del SRA un papel nefroprotector independiente de la reducción del control tensional. En la reciente revisión sistemática realizada por Casas y cols.³⁰ concluyen que los IECA o ARA-II en las nefropatías

proteinúricas no diabéticas tienen un efecto renoprotector similar a otros antihipertensivos y que este efecto beneficioso guarda relación con la reducción de la presión arterial. Este trabajo, contrariamente a lo demostrado en ensayos clínicos y meta-análisis previos, concluye que para reducir el riesgo de insuficiencia renal es más importante la reducción de la presión arterial que el tipo de fármaco administrado. Como era de esperar estas conclusiones han sido discutidas por razones metodológicas, a pesar de lo cual se puede deducir que los inhibidores del SRA reducen el riesgo de insuficiencia renal evolucionada entre un 24% y un 32% y el riesgo de duplicar la creatinina entre un 13% y 29%. Finalmente, está demostrado que cualquier tratamiento antihipertensivo (IECA, ARA-II, calcioantagonistas, diuréticos y betabloqueantes) reducen el riesgo de un accidente cardiovascular grave y esta reducción guarda relación con la reducción de la presión arterial.

En resumen, con los datos disponibles, se puede asumir que los inhibidores del SRA ofrecen una clara renoprotección, tanto si se estudian variables subrogadas (proteinuria, duplicación de creatinina sérica) o variables definitivas como desarrollo de insuficiencia renal que precisa tratamiento sustitutivo o muerte. Hay resultados específicos del beneficio del bloqueo del SRA en las principales entidades primarias que causan síndrome nefrótico como glomeruloesclerosis focal y segmentaria³¹ y nefropatía membranosa³². En la mayoría de los ensayos se concluye que la protección renal es independiente del control tensional, pero en algunos trabajos el grupo de pacientes tratados con IECA o ARA-II tienen presiones mejor controladas, por lo que esta disociación no está del todo demostrada. En cualquier caso, el control de las cifras de presión arterial es prioritario y esta discusión no deja de ser algo teórica ya que la mayoría de los pacientes con nefropatías proteinúricas necesitan más de un fármaco para el control tensional²⁵. En la figura 3 se indica el algoritmo de tratamiento en las nefropatías proteinúricas.

Modificación del estilo de vida. Las medidas higiénico-dietéticas son el primer escalón del esquema terapéutico de la hipertensión en las nefropatías proteinúricas. Está demostrado que disminuyen el riesgo de complicaciones cardiovasculares y potencian el efecto de la inhibición del SRA. La restricción de proteínas y de Na junto a la adicción de un diurético aumentan la eficacia de IECA y ARA-II²³. En los casos de síndrome nefrótico persistente no está indicada la restricción proteica, como se indica en otro apartado. El control del peso y el ejercicio físico son necesarios para combatir el sobrepeso y la obesidad. Finalmente el control de los

lípidos y el abandono del tabaco son claves para reducir el riesgo cardiovascular y renal.

Otros fármacos. Como indican las Guías de tratamiento, la mayoría de los pacientes con hipertensión y afectación renal necesitan más de un fármaco para conseguir un adecuado control tensional²⁵. Los diuréticos y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos son de elección por su capacidad antiproteinúrica. En presencia de insuficiencia renal son preferibles los diuréticos de asa frente a las tiazidas. Estudios recientes sugieren que el denominado triple bloqueo añadiendo fármacos antagonistas de la aldosterona (espinolactona o eprelolona) puede reforzar la protección renal, pero conlleva un riesgo muy elevado de hiperpotasemia y se necesitan investigaciones sobre si comparten con los IECA y ARA-II su eficacia antiproteinúrica y renoprotectora. Los diuréticos se deben administrar posteriormente a los IECA o ARA-II. Últimamente se han desarrollado tratamientos con inhibidores de la renina, cuya eficacia nefroprotectora está por determinar.

Efectos secundarios de la inhibición del SRA. Los IECA tienen varios efectos secundarios que contraindican su administración: exantema, angioedema y tos. Muchos de estos efectos se deben a un aumento de la síntesis de kininas pues el enzima de conversión es una kininasa. Como estos efectos no aparecen con los ARA-II es una indicación de cambio de tratamiento. Tanto los IECA como los ARA-II pueden agravar la anemia en los pacientes con insuficiencia renal previa e inducir resistencia al tratamiento con derivados eritropoyéticos. El tratamiento inicial de los IECA o ARA-II se debe hacer a dosis bajas y evitar su uso en presencia de exceso de diuréticos o depleción hidrosalina. Las dosis se deben aumentar de forma paulatina según tolerancia y efectos secundarios, dado que la respuesta no es uniforme de unos pacientes a otros. Los factores que influyen en esta heterogeneidad son: nefropatía de base, dieta, sobrepeso y otros. La raza negra donde la hipertensión es más difícil de controlar responde mejor a diuréticos y calcioantagonistas. Se ha especulado que la presencia de polimorfismos del gen del enzima de conversión (I/D) puede condicionar la respuesta a los inhibidores del SRA. Los efectos secundarios más importantes tanto de IECA, ARA o su combinación II aparecen cuando hay insuficiencia renal de base, aunque sea moderada, y consisten en deterioro de la función renal e hiperpotasemia. No obstante se ha demostrado su eficacia en situaciones de insuficiencia renal moderada-severa, con las precauciones que vamos a comentar. Es recomendable evaluar la función renal tras una semana de tratamiento. Si la creatinina sérica aumenta más de un 30% de su valor basal a la 8 semanas de iniciado

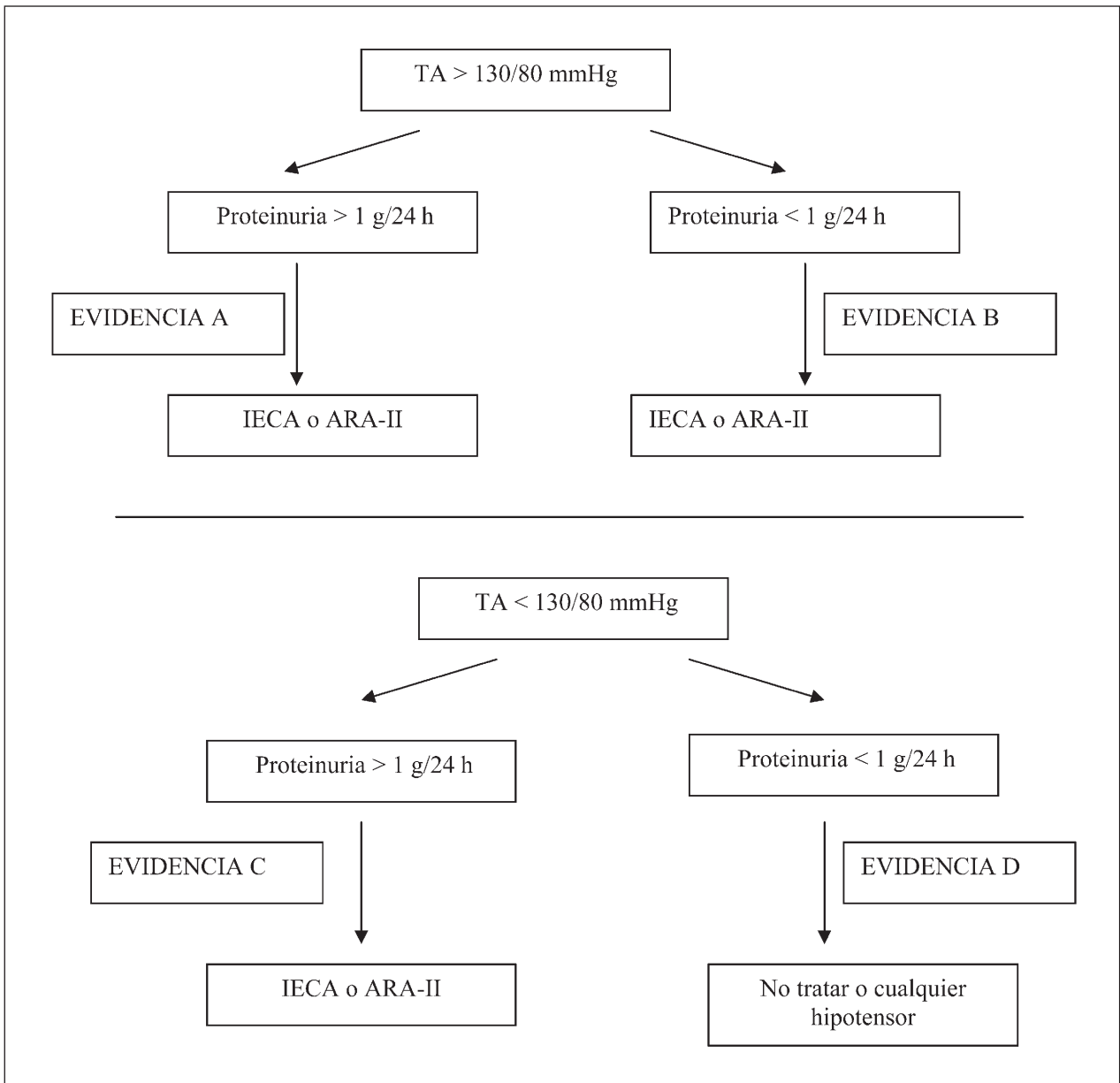


Fig. 3.—Algoritmo terapéutico de las nefropatías proteinúricas no diabéticas.

tratamiento es indicación de suspenderlos y descartar hipovolemia, estenosis de arteria renal o abuso de AINES. En los ensayos clínicos comentados el potasio sérico suele aumentar 0,3-0,5 mEq/l, con hiperpotasemia importante en menos del 2%. Cuando hay insuficiencia renal, aunque sea moderada, aparece hiperpotasemia hasta en el 50% de los pacientes. En estos casos también hay que descartar la administración conjunta de espironolactona, amiloride, AINE o betabloqueantes. El fracaso de las medidas dietéticas

o de las resinas de intercambio contraindican su uso. El bloqueo combinado IECA y ARA-II se tolera bien en presencia de insuficiencia renal moderada-severa pero su uso se debe evitar si la creatinina sérica superior a 3 mg/dL o el filtrado glomerular es inferior a 20 ml/min. Los pacientes con hipoaldosteronismo hiporeninémico (como ocurre en la nefropatía diabética), arteriosclerosis generalizada y sospecha de enfermedad vascular renal tienen más riesgo de efectos secundarios y se debe evitar el bloqueo del SRA.

HIPERLIPIDEMIA Y ASPECTOS DIETÉTICOS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

Dieta. Con carácter general es recomendable una dieta pobre en ClNa. Como se ha indicado anteriormente no debe superar los 2-4 g diarios, teniendo en cuenta el contenido de sal de los alimentos. Sin embargo, cuando los edemas son más importantes, debe extremarse esta medida, aconsejando una ingesta máxima de 1-2 g al día. Además, es necesario restringir la ingesta líquida a cantidades máximas equivalentes a la diuresis. Es importante destacar que estos pacientes presentan con frecuencia una sed intensa en probable relación con la disminución del volumen efectivo intravascular. Esta situación hace que el control de la ingesta hídrica adecuada sea a veces muy difícil de alcanzar. La determinación periódica de iones en suero es obligada, así como pesar a diario a los pacientes. La hiponatremia dilucional puede ser un parámetro que sugiera extremar la restricción de líquidos. La dieta hiperproteica, recomendada antaño, está contraindicada ya que favorece la hiperfiltración, frena la síntesis proteica por el hígado y puede estimular el SRAA. Por el contrario, una dieta hipoproteica mantenida durante largo tiempo puede generar desnutrición. En los adultos, una ingesta media de 1 g/kg/24 h, puede ser la más adecuada, debiéndose restringir a 0,6-0,8 g/kg/24 h en casos de insuficiencia renal. En los niños, se recomienda una ingesta algo superior (1,5 g/kg/24 h) para prevenir alteraciones del crecimiento. La ingesta calórica debe estar en torno a las 35 kcal/kg/24 h para garantizar una adecuada síntesis hepática de proteínas. La presencia habitual de hipercolesterolemia hace necesario restringir la ingesta de grasas animales. Sin embargo, estas dietas rara vez logran controlar por sí solas la hiperlipemia del síndrome nefrótico. Se han descrito disminuciones de los niveles de colesterol total y LDL-colesterol a base de dietas con aceite de soja, rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, pero son difíciles de mantener durante largo tiempo³³.

Hiperlipemia. El tratamiento de la hiperlipemia es fundamental ya que es un potencial factor de riesgo cardiovascular, de daño glomerular y de progresión de la insuficiencia renal. Las estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA-reductasa) son el grupo de fármacos de elección. Disminuyen los niveles de colesterol total en un 20-40%, de LDL-colesterol en un 25-50% y de VLDL-triglicéridos en un 15-40%, tanto en pacientes adultos como en niños. Además de la mejoría de los parámetros lipídicos, se han descrito otros potenciales efectos protectores, que justifican su empleo generalizado en el

síndrome nefrótico. Entre ellos, caben destacar su acción antiinflamatoria, efectos sobre la respuesta inmune, sobre las alteraciones de la coagulación, sobre el balance entre la apoptosis y la proliferación, sobre la mineralización ósea y la mejoría de la función endotelial. No obstante, muchos de estos efectos no han sido todavía corroborados en el síndrome nefrótico. La complicación más importante en el uso de estatinas está en el desarrollo ocasional de miopatía, especialmente en casos de insuficiencia renal asociada. Por tanto, es preciso estar pendiente de un potencial aumento de las enzimas musculares. Aunque las estatinas pueden reducir los niveles de triglicéridos, en aquellos casos con aumento importante, se pueden intentar usar de gemfibrocilo, que puede reducir los niveles hasta en un 50%, pero se asocia a frecuentes episodios de intolerancia, especialmente por presencia de miopatía, molestias abdominales o litiasis biliar. Los riesgos de miopatía se potencian de forma importante cuando se asocia el tratamiento de fibratos con estatinas. El empleo de estatinas ha conseguido hacer olvidar tratamientos clásicos para la hipercolesterolemia como el ácido nicotínico, el probucol y las resinas sequestradoras de ácidos biliares tipo colestiramina o colestipol. Todos ellos presentan además una gran intolerancia y efectos adversos³⁴⁻⁴⁰.

FRACASO RENAL AGUDO EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

Alrededor de un 30% de los pacientes con síndrome nefrótico tiene un moderado deterioro de la función renal ocasionado por la disminución de la permeabilidad de los capilares glomerulares por la fusión de los podocitos y oclusión de los poros epiteliales de la barrera de filtración glomerular^{41,42}. Afortunadamente solo una pequeña proporción desarrolla un fracaso renal agudo bien de forma simultánea o en transcurso de la evolución, que empeora el pronóstico. Este fracaso renal agudo se debe a varias causas cuyos mecanismos se resumen en la tabla IV.

Hipoperfusión renal. Cuando el síndrome nefrótico cursa con marcada hipoalbuminemia suele existir disminución del volumen plasmático circulante. En estas circunstancias, bien de forma espontánea o como complicación del tratamiento diurético, puede aparecer una insuficiencia renal aguda de carácter funcional o incluso una necrosis tubular aguda establecida, ambas de tipo isquémico. En ocasiones la aparición de una peritonitis espontánea u otra complicación infecciosa puede precipitar el fracaso renal. En estos casos, el paciente se encuentra en

Tabla IV. Causas y mecanismos de fracaso renal agudo en el síndrome nefrótico

- Disminución del coeficiente de ultrafiltración (fusión podocitaria)
- Fracaso pre-renal por depleción de volumen
- Necrosis tubular aguda por isquemia y/o sepsis
- Edema intrarrenal
- Trombosis de vena renal
- Aparición de proliferación extracapilar sobre la nefropatía subyacente (ej. nefropatía membranosa)
- Evolución de la nefropatía de base (ej. nefropatía lúpica, diabética)
- Glomeulosclerosis focal y segmentaria colapsante (infección VIH)
- Fármacos:
 - Nefritis intersticial inmunoalérgica: diuréticos, antibióticos, AINEs
 - Factores hemodinámicos: AINEs, IECA, ARA-II
 - Nefrotoxicidad: antibióticos, contrastas yodados y otros

anasarca, con hipotensión, signos de deshidratación, datos analíticos de hemoconcentración, y análisis de orina con excreción de Na baja (o elevada en casos de fracaso establecido) y sedimento urinario inactivo. Este cuadro suele aparecer en niños afectados de síndrome nefrótico idiopático generalmente por síndrome nefrótico congénito, nefropatía de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Cuando este cuadro aparece en adultos e incluso ancianos hay otros mecanismos sobreañadidos. En un trabajo clásico, Jennete y Falk comparan los hallazgos histológicos de 21 pacientes adultos con síndrome nefrótico por lesiones de cambios mínimos y fracaso renal agudo, con 50 pacientes con la misma enfermedad glomerular pero con función renal normal y encuentran lesiones histológicas de necrosis tubular en el 71% del grupo con insuficiencia renal y ninguna lesión tubular en el grupo con función renal preservada. Curiosamente el grupo de pacientes con insuficiencia renal tienen lesiones vasculares (hiperplasia de la íntima e hialinosis) que pueden explicar la disminución de la filtración glomerular⁴³. Es posible que algunos pacientes adultos tengan una estenosis de arteria renal subyacente que ha pasado desapercibida. Sin embargo, algunos pacientes no tienen una clara disminución del volumen circulante dado que manifiestan signos de congestión cardiopulmonar e incluso hipertensión arterial⁴⁴. En ellos se ha comprobado que la disminución de la fracción de filtración y del coeficiente de ultrafiltración glomerular tienen un papel predominante. En un reciente trabajo de Vande Walle y cols.⁴⁵ realizado en 11 niños con síndrome nefrótico por nefropatía de cambios mínimos e insuficiencia renal aguda estudian las alteraciones de la perfusión renal y de la permeabilidad glomerular mediante aclaramiento de inulina y de paraaminohipúrico antes y después de la infusión de albúmina iv y concluyen que aunque la disminución del

volumen intravascular puede contribuir a la disminución de la función renal los cambios en la permeabilidad glomerular tienen un papel clave en el fracaso renal agudo.

Edema intrarrenal. El síndrome nefrótico puede ocasionar edema intrarrenal por intensa extravasación de líquidos al espacio intersticial⁴¹. Este edema ocasiona compresión tubular, compromiso del drenaje linfático y por tanto disminución de la filtración glomerular. A ello se añade la presencia de material proteináceo intratubular, que taponaa los túbulos y disminuye la filtración glomerular. El tratamiento en esta situación tiene 3 objetivos: *i*) inducir la remisión del síndrome nefrótico; *ii*) reducir la retención de líquidos, y *iii*) tratar el fracaso renal con medidas conservadoras o diálisis. En numerosas ocasiones se ha demostrado que la desaparición de la proteinuria con esteroides conlleva mejoría de la función renal y de los edemas. Por tanto la primera medida es el tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores, siempre que no estén contraindicados. En los casos donde predomina la hipovolemia la infusión de albúmina iv complementada con diuréticos es útil mientras que si predomina la hipervolemia o el edema intrarrenal el tratamiento de elección son los diuréticos de asa y la ultrafiltración. La mayoría de los niños recuperan función renal y en menor proporción los adultos. Esta recuperación puede tardar varias semanas e incluso meses durante los cuales hay que programar diálisis periódicas.

Trombosis de vena renal. La trombosis de vena renal aparece en casos de síndrome nefrótico severo con depleción de volumen circulante (nefropatía de cambios mínimos, nefropatías glomerulares congénitas) o bien en nefropatía membranosa, lúpica, diabética o de otro tipo con hipercoagulabilidad y/o presencia de síndrome antifosfolípido. En todos los casos el diagnóstico se basa en pruebas de imagen

y el tratamiento se basa en la anticoagulación sistémica.

Proliferación extracapilar y otras nefropatías. En ocasiones varias nefropatías glomerulares entre las que destaca la nefropatía membranosa idiopática se complican con la aparición de una proliferación extracapilar sobreañadida, por causas desconocidas y que deteriora de forma aguda la función renal. En estos casos el sedimento se hace activo con aparición de hematuria y cilindros hemáticos. Para el diagnóstico se requiere biopsia renal⁴⁴. Otras nefropatías también pueden presentar una evolución similar, como se ha descrito en lupus eritematoso sistémico y amiloidosis. El tratamiento se basa en el esquema aplicado en las glomerulonefritis rápidamente progresivas: esteroides y ciclofosfamida⁴¹. La glomerulosclerosis focal y segmentaria colapsante, generalmente asociada a infección por VIH, induce daño glomerular y tubular severo. Por un mecanismo similar, los antiinflamatorios no esteroideos pueden también provocar lesiones glomerulares y tubulares que conducen a un fracaso renal agudo en el contexto de un síndrome nefrótico.

Fármacos. Varios fármacos, por distintos mecanismos, pueden ocasionar un fracaso renal en el contexto de síndrome nefrótico (tabla IV). Puede ser debido a una nefritis intersticial inmunoalérgica por los diuréticos empleados en el síndrome nefrótico (furosemida, tiazidas) así como antibióticos o AINEs. Por otro lado los inhibidores del sistema renina angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos pueden inducir mecanismos hemodinámicos intraglomerulares que disminuyen la presión en los capilares glomerulares y disminuyen la filtración; finalmente ciertos fármacos pueden ser directamente nefrotóxicos como antibióticos (aminoglucósidos), interferón y foscarnet.

La figura 4 resume el algoritmo de tratamiento del fracaso renal agudo en el síndrome nefrótico.

INFECCIONES

Los pacientes con síndrome nefrótico son muy susceptibles a las infecciones de todo tipo, especialmente bacterianas. Son un problema muy importante pues conllevan una elevada morbi-mortalidad, y de hecho antes de la introducción de los esteroides y los antibióticos, la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico fallecían por complicaciones infecciosas. Hoy día sigue siendo un problema de primer orden en los países subdesarrollados. En general se estima que la mortalidad por infecciones oscila entre 1,5 y 4,6%.

Estas infecciones son más frecuentes en la edad infantil, especialmente en la denominada nefropa-

tía por cambios mínimos, si bien cualquier nefropatía glomerular que ocasione síndrome nefrótico se puede complicar con algún tipo de infección, también en edades adultas. Los gérmenes más frecuentes son bacterias encapsuladas, entre las que destaca el *Streptococcus pneumoniae*. Pero también pueden estar ocasionadas por otros gérmenes como *Bacterium alkaligenes*, *Bacteroides*, *Aerobacter*, *Streptococcus viridans*, *Streptococci β-haemolytic* y *Haemophilus*. En un estudio retrospectivo realizado en Taiwán entre 1993 y 1997⁴⁶ se describen 10 episodios de sepsis y 8 de peritonitis en 18 niños con síndrome nefrótico, donde se aíslan 14 microorganismos, tanto Gram + (*Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *streptococcus grupo D*, *Streptococcus viridans*) como Gram - (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Neisseria meningitidis* y *Salmonella grupo B*). En algunas series se ha comunicado la infección tuberculosa. No obstante también hay infecciones de tipo vírico, especialmente tras la administración de esteroides o inmunosupresores (ciclofosfamida, clorambucil, micofenolato) con aparición de sarampión, varicela y herpes, a veces de curso fulminante.

El tipo más frecuente de infección en los pacientes con síndrome nefrótico activo es la peritonitis espontánea, aparecida en el contexto de anasarca y ascitis. Como se ha comentado, es más frecuente en niños que no han tenido tiempo para formar anticuerpos frente a *Streptococcus pneumoniae*. Por este motivo, la peritonitis espontánea en adultos con síndrome nefrótico son raras. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y consisten en molestias y dolor abdominal difuso. No siempre se acompaña de fiebre en los estadios iniciales, especialmente si hay tratamientos inmunosupresores que enmascaran el cuadro clínico. La prueba diagnóstica de elección es la análisis de líquido ascítico con cuantificación de células, tinción de Gram y cultivo. En general los hemocultivos son positivos y orientan el tratamiento antibiótico. Si no se hace un tratamiento precoz y eficaz hay riesgo de shock séptico, coagulación intravascular diseminada y éxitus. Otras localizaciones menos frecuentes son la piel, con aparición de celulitis, generalmente causada por *Streptococci β-haemolytic*, favorecida por edema local o punciones venosas. Le siguen las infecciones pulmonares, meníngeas y digestivas. Sin duda, el tipo y gravedad de las infecciones dependen de la zona geográfica. Así en un estudio hecho en Pakistán en 2003, las infecciones más frecuentes son respiratorias, cutáneas y digestivas, mientras que las infecciones urinarias y las peritonitis están en un segundo lugar⁴⁷.

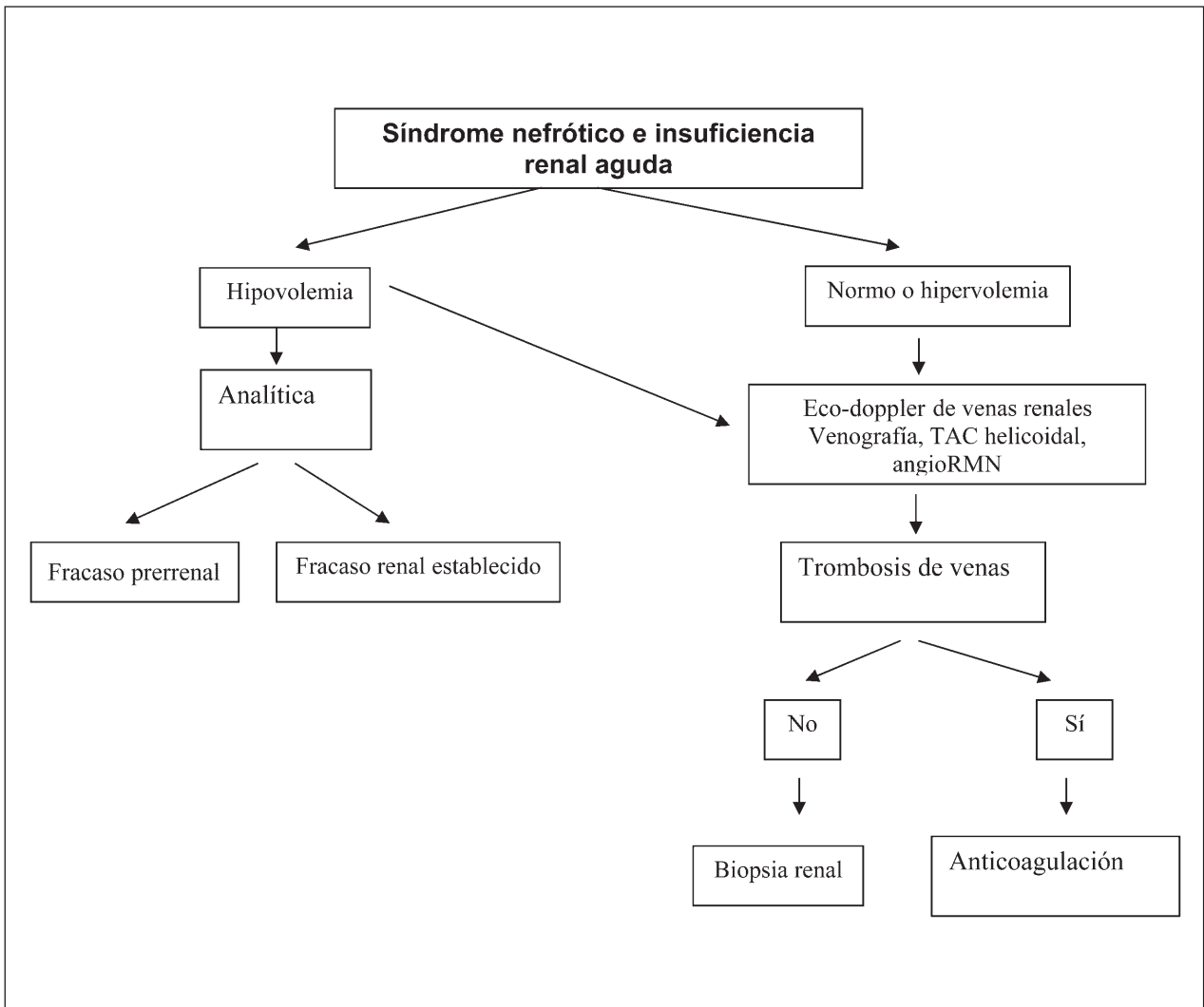


Fig. 4.—Algoritmo del manejo del fracaso renal agudo en el síndrome nefrótico.

Los factores predisponentes para las infecciones son varios, si bien no hay uno claramente predominante. Hay factores locales como el estancamiento de líquidos en cavidades, fragilidad cutánea y dilución de factores humorales de defensa local. Las proteínas en líquido ascítico inferiores a 1 g/24 h y la malnutrición, comunes en los pacientes nefróticos, son otro factor predisponente. Hingorani y cols.⁴⁸ han realizado un estudio en Seattle sobre un modelo de casos y controles para identificar los factores presentes en el inicio que se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar peritonitis espontánea en niños con síndrome nefrótico. Entre 1989 y 1999, seleccionan 8 casos con síndrome nefrótico e infección y 24 controles no infectados. Los pacientes

con albuminemia inferior a 1,5 d/dL en el inicio del cuadro clínico tienen un riesgo 9,8 veces mayor de desarrollar peritonitis que aquellos con albuminemia superior a 1,5 g/dL (95% IC 0,93, 472; $p = 0,06$). No obstante hay factores sistémicos de tipo inmunológico. Entre ellos destaca la incapacidad para eliminar gérmenes encapsulados por déficits de factores del complemento de la vía alterna (B e I entre otros) y las alteraciones linfocitarias por pérdida de transferrina y Zinc. También se ha detectado que existen alteraciones de la fagocitosis. Ogi y cols.⁴⁹, investigan los factores de riesgo para la infección en 86 casos de pacientes adultos no diabéticos con síndrome nefrótico. Entre sus resultados destaca un aumento del riesgo relativo para infección bacteriana

(6,74) entre los pacientes con IgG sérica inferior a 600 mg/dL comparado con los que presentan niveles de IgG superiores a 600 mg/dL (95% IC 1,22-36,32; $p = 0,029$). También encuentran un aumento del riesgo relativo de infección de 5,31 en aquellos con creatinina sérica superior a 2 mg/dL (95% IC 1,08-26,09; $P = 0,040$). La administración de inmunoglobulinas iv (10-15 g) cada 4 semanas conlleva disminución del índice de infecciones bacterianas. Esto apoya que en adultos, la hipogammaglobulinemia y la insuficiencia renal son factores de riesgo independientes para la infección bacteriana y que el efecto terapéutico de las inmunoglobulinas iv es beneficioso cuando los niveles de IgG superan la concentración de 600 mg/dL. Algunos autores han comunicado que la vacuna pneumocócica puede ser útil. Pero hasta la fecha, la profilaxis de las infecciones no se conoce con exactitud. Se han empleado varias intervenciones para reducir el riesgo de infección, pero con escasa evidencia científica. En una revisión sistemática que recoge los resultados de las medidas profilácticas de infección en el síndrome nefrótico, publicada en 2004, encuentran 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados comparando la eficacia de 3 regímenes diferentes (inmunoglobulinas iv, extracto de timo y unas hierbas chinas (Tiaojining) añadidas a tratamiento convencional frente a los casos con sólo medidas convencionales. Se deduce que las 3 medidas parecen tener efectos positivos en la prevención de infecciones nosocomiales o inespecíficas, sin efectos secundarios, pero las limitaciones metodológicas y el escaso número de pacientes no permiten establecer conclusiones universales⁵⁰.

El tratamiento se basa en la adecuada combinación de antibióticos. Antes de conocer el antibiograma es recomendable administrar cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos. En casos de infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina la vancomicina es eficaz⁴⁶.

HIPERCOAGULABILIDAD

La trombosis de la vena renal y, en general, los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más graves del síndrome nefrótico. Las trombosis más frecuentes aparecen en venas renales y miembros inferiores, siendo frecuente el embolismo pulmonar. La incidencia varía según el método de detección empleado y oscila entre el 5 y el 60%⁵¹ de los pacientes con síndrome nefrótico. También pueden aparecer trombosis arteriales, especialmente en la arteria femoral, pero con menor frecuencia.

Factores de riesgo y patogenia

El síndrome nefrótico de cualquier etiología puede asociarse a trombosis, sin embargo diversos estudios observacionales han confirmado que el riesgo es superior en la nefropatía membranosa (prevalencia de trombosis de la vena renal del 30-60%). La glomerulonefritis mesangiocapilar (20-40%) y los cambios mínimos (0-25%) también tienen un riesgo de trombosis clínicamente relevante. El riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda aumenta en la hipoalbuminemia importante (albúmina < 2 g/dL, en proteinurias superiores a 10 g al día y ante valores de antitrombina III inferiores al 75% de lo normal⁵¹). Entre los mecanismos propuestos para explicar el estado de hipercoagulabilidad del síndrome nefrótico se incluyen alteraciones en la cascada de la coagulación, en la fibrinólisis, en la función plaquetaria y endotelial, la formación de inmunocomplejos y la administración de diuréticos y esteroides. Especial importancia se ha dado al déficit de antitrombina III⁵². La mayor incidencia de trombosis de vena renal se ha intentado explicar a través de la formación intrarrenal de trombina y a la hemoconcentración secundaria a la ultrafiltración que se produce en el glomérulo renal^{51,52}.

Diagnóstico

La venografía selectiva de venas renales que demuestra es la prueba diagnóstica de referencia para confirmar trombosis de la vena renal. Sin embargo se trata de una prueba invasiva que debe reservarse a los casos dudosos para indicar tratamiento anticoagulante prolongado. Otros procedimientos menos invasivos incluyen la tomografía computerizada con contraste, angiografía magnética y eco-doppler renal. Todas se asocian a un porcentaje variable de falsos positivos y negativos, por lo que es la experiencia de cada centro la que tiene que determinar qué método diagnóstico emplear en cada caso concreto. No parece ser necesario demostrar la presencia de trombosis de la vena renal en aquellos pacientes que presentan otro fenómeno tromboembólico como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, ya que el tratamiento anticoagulante no se modifica. Por otro lado tampoco parece ser aconsejable efectuar técnicas de imagen de rutina para descartar trombosis de la vena renal en todos los pacientes con síndrome nefrótico **Nivel de evidencia: C**, ya que no se ha demostrado que este abordaje sea eficaz en términos de pronóstico. Sin embargo, cuando se diagnostica una trombosis de vena renal asintomática, la opi-

nión de expertos aconsejan anticoagular de forma similar a las trombosis clínicamente manifiestas

Nivel de evidencia: D⁵³.

Tratamiento y profilaxis

Ante cualquier fenómeno tromboembólico se recomienda la anticoagulación sistémica de forma similar al tratamiento de la trombosis venosa profunda, es decir, heparina fraccionada o no fraccionada seguida de anticoagulación oral **Nivel de evidencia A**. No parece que la trombectomía o tratamiento fibrinolítico de la trombosis de la vena renal aporte beneficios adicionales. Se ha descrito resistencia a la acción de la heparina sódica debido al descenso en los niveles de antitrombina III, por lo que debe ajustarse la dosis de este fármaco de acuerdo a los niveles de aTTP. La utilización de heparinas de bajo peso molecular parece ser igualmente segura, teniendo en cuenta que deben de ajustarse al filtrado glomerular de cada paciente concreto⁵⁴. La duración de la anticoagulación oral debe permanecer al menos seis meses **Nivel de evidencia: C**. Se aconseja igualmente mantenerla mientras persista el síndrome nefrótico **Nivel de evidencia: D**. La anticoagulación profiláctica en pacientes con síndrome nefrótico es un tema controvertido. No hay estudios clínicos randomizados que justifiquen este abordaje. Usando metodología de análisis de decisión algunos autores opinan que puede estar justificado en pacientes con nefropatía membranosa. En la práctica habitual, si bien no hay evidencia que lo justifique, la mayoría de los centros mantienen políticas de anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales en pacientes de alto riesgo (nefropatía membranosa con hipoalbuminemia grave y proteinuria masiva) **Nivel de evidencia: D**. No hay evidencia que justifique la utilización de antiagregantes plaquetarios para la prevención de fenómenos tromboembólicos en pacientes con síndrome nefrótico.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcázar R, Egido J: Síndrome nefrótico. Fisiopatología y tratamiento general. Hernando L. Nefrología Clínica, 2ª ed. Ed. Panamericana. Madrid. pp. 277-289.
- Koomans HA: Patophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18 (s6): 30-32, 2003.
- Rodríguez-Isturbe B, Parra G: Loop diuretic and angiotensin converting enzyme inhibitors in the acute nephritic syndrome. En *Diuretics II Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications*, Puschett JB, Greenberg A, ed. New York, Elsevier. Pag: 536-541.
- Vande Walle J, Donckerwolcke R, Boer P, Van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA: Blood volume, colloid osmotic pressure

and T-cell ratio in children with nephritic syndrome. *Kidney Int* 49: 1471-1477, 1996.

- Rodríguez-Isturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 62: 1379-1384, 2002.
- Hammond TG, Whitworth JA; Saines D, Thatcher R, Andrews J, Kincaid-Smith P: Renin-angiotensin-aldosterone system in nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 4: 18-23, 1984.
- Tulassay T, Rascher W, Lange RE, Seyberth HW, Scharer K: Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 31: 1391-1395, 1987.
- Koomans HA, Boer WH, Dorhout Mees EJ: Renal function during recovery from minimal lesions nephrotic syndrome. *Nephron* 47: 173-178, 1987.
- Perico N, Remuzzi G: Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 22: 355-366, 1993.
- Feraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, Doucet A, Favre H: Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 91: 1295-300, 1993.
- Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, Le Hir M, Kaissling B, Ambuhl PM: Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13: 2199-2206, 2002.
- Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ: Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 292: 1351-1353, 1986.
- Minuloto R, Andreucci M, Balletta MM, Ruso D: Effect of posture on sodium excretion and diuretic efficacy in nephrotic patients. *Am J Kidney Dis* 36: 719-727, 2000.
- Wilcox CS: New Insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798-805.
- Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC: Intratubular albumin blunts the response to furosemide -A mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 252: 1097-1101, 1990.
- Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater D: Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 1100-1105, 2000.
- Tanaka M, Oida E, Nomura K, Nogaki F, Fukatsu A, Uemura K, Yashiro M, Kimura T, Muso E, Ono T: The Na+ excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema. *Clin Exp Nephrol* 9: 122-126, 2005.
- Filser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E: Coadministration of thiazide diuretics increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 46: 482-488, 1994.
- Rose BD: Treatment of refractory edema. En: *Uptodate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
- Salvador DRK, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FER: Infusión continua versus inyección en bolo de diuréticos de asa para la insuficiencia cardíaca congestiva (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- Brater DC: Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339: 387-395, 1998.
- Rose BD, Bakris GL: Antihypertensive therapy and progression of chronic kidney disease. En: *Uptodate*, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.

R. ALCÁZAR y cols.

23. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 5 (Supl. 1): S1, 2004.
24. Wolf G, Ritz E: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 67: 799-812, 2005.
25. Chobanian Av, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo, JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289: 2560-2571, 2003. (Erratum, *JAMA* 290: 197, 2003.)
26. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, De Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139: 244-252, 2003.
27. Praga M: Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney Int* (Supl. 99): S137-S141, 2005.
28. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenti P: Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 16 (Supl. 1): S58-63, 2005.
29. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD: Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 48: 8-20, 2006.
30. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026-2033, 2005.
31. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23: 229-233, 2003.
32. Schieppati A, Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G: Nonimmunosuppressive therapy of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 23: 333-339, 2003.
33. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH: Glomerulopatías primarias. En Brenner BM. *El riñón. Tratado de Nefrología*. 7ª edición (Esp) Cap. 28. Elsevier Science. 2005.
34. D'Amico G: Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 17 (Supl. 2): S148-52, 2006.
35. Vaziri ND, Liang K: Effects of HMG-CoA reductase inhibition on hepatic expression of key cholesterol-regulatory enzymes and receptors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 24 (6): 606-613, 2004.
36. Brown CD, Azrolan N, Thomas L, Roberts KG, Bostom A, Zhao ZH, Friedman EA: Reduction of lipoprotein(a) following treatment with lovastatin in patients with unremitting nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 26: 170-177, 1995.
37. Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, Basten A: Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 71: S113-116, 1999.
38. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S: Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 130: 470-474, 1997.
39. Gazarin S, Abd-El-Hady H, Gheith O, Rasem M, Saad M, El-Sayed K, Sobh M, Amer G: Neuromuscular toxicity in nephrotic patients treated with fluvastatin. *J Nephrol* 15: 690-695, 2002.
40. Kronenberg F: Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr* 15: 195-203, 2005.
41. Koomans HA: Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 16: 221-224, 2001.
42. Smith JD, Hayslett JP: Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 19: 201-213, 1992.
43. Jennette JC, Falk RJ: Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 5: 432-437, 1990.
44. Rivera F, Alcázar R, Egido J, Peces R, Pérez-García R, Praga M, Valera A: Síndrome Nefrótico. En: *Normas de Actuación Clínica en Nefrología*. Harcourt Brace de España SA, 19-28, 1998.
45. Vande Walle J, Mauel R, Raes A, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R: ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 43: 399-404, 2004.
46. Tain YL, Lin G, Cher TW: Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 13: 835-837, 1999.
47. Moorani KN, Khan KM, Ramzan A: Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 13: 337-339, 2003.
48. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL: Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17: 678-682, 2002.
49. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaida M, Wada T, Naito T, Ikeda K, Goshima S: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 24: 427-436, 1994.
50. Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Cao L, Li YP: Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003964, 2004.
51. Singhal R, Brimble KS: Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 118, 397-407, 2006.
52. Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28: 429-439, 1985.
53. Radharkrishnan J: Renal vein thrombosis and hypercoagulability in nephrotic syndrome. En: *UpToDate*, Rose BD (ED), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
54. Wu CH, Ko SF, Lee CH, Cheng BC, Hsu KT, Chen JB, Whien YS, Yang CC, Huang MC, Chuang FR: Successful outpatient treatment of renal vein thrombosis by low-molecular weight heparins in 3 patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 65: 433-440, 2006.



TEMA 3

Síndrome nefrótico idiopático en el niño

I. Zamora*, A. Peña**, S. Mendizábal*, R. Bedoya***, R. Vilalta**** y R. Torra*****

*Nefrología Infantil. La Fe. **Nefrología Infantil. La Paz. ***Nefrología Infantil. Virgen del Rocío. ****Nefrología Infantil. Vall d'Hebrón. *****Fundación Puigvert.

RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es responsable de más del 80% de los síndromes nefróticos en la infancia y de un 20-25% en los adultos.

Aun cuando puede presentarse a cualquier edad es una enfermedad típicamente pediátrica cuya mayor frecuencia de aparición se sitúa entre los 2-6 años y con mayor incidencia en el género masculino.

Dentro del síndrome nefrótico infantil debemos considerar de forma diferencial el que aparece en el primer año de vida. Igualmente, en el momento actual, los conocimientos genéticos identifican otras formas (que excluiríamos de la denominación SNI) las formas genéticas, ligadas a daños estructurales de los podocitos.

En pediatría se define síndrome nefrótico una proteinuria superior a 40 mg/m²/hora con albúmina plasmática inferior a 2,5 g/dl.

La histología subyacente en el SNI es mayoritariamente las lesiones mínimas, 76,6% en el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en el niño (ISKDC). Otras variantes histológicas menos frecuentes, son la glomerulonefritis segmentaria y focal y la glomerulonefritis mesangial difusa, sin depósitos o con depósitos focales o difusos de IgM, no reconocida universalmente como entidad diferenciada por ser considerada por algunas escuelas como una variante de las lesiones mínimas.

En niños, el SNI se caracteriza por su buena respuesta al tratamiento, alta tendencia a las recaídas y buen pronóstico final sin deterioro de la función renal. Siendo el curso de la enfermedad habitualmente prolongado, con mayor o menor número de recaídas, la elección del esquema terapéutico con corticoides y/o inmunosupresores deben plantearse con unos objetivos básicos:

- 1) *Inducción* lo más rápidamente posible de la remisión.
- 2) *Prevención* de las recaídas y
- 3) *Evitar* la iatrogenia farmacológica inducida por la inmunosupresión.

Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección sin que se haya esclarecido su mecanismo de acción.

Los protocolos empleados son múltiples y los *únicos con alta evidencia* son: la respuesta a los corticoides y la respuesta a la ciclofosfamida o clorambucil para modificar la corticodependencia en los casos que evolucionan de esta forma.

El tratamiento inicial del SNI será: Prednisona 60 mg/m²/día 4-6 semanas, seguido de prednisona 40 mg/m²/48 h durante 4-6 semanas con supresión progresiva en 6 semanas (tabla I).

El tratamiento de la recaída: 60 mg/m²/día hasta la desaparición de la proteinuria (Albustix negativo o indicios) durante 5 días consecutivos, seguido de prednisona 40 mg/m²/48 h durante 4-6 semanas y supresión en 6 semanas (tabla II).

El tratamiento del SNI corticodependiente o corticorresistente (definición en texto) se recoge en las figuras 1 y 2.

Ante la falta de niveles altos de evidencia en el tratamiento de estas formas evolutivas, el esquema propuesto es *solo recomendado*, pudiendo ser aceptables otras alternativas terapéuticas.

Junto al tratamiento de base: corticoides y/o inmunosupresores, debemos considerar el tratamiento general: dieta normocalórica y normoproteica, adecuada a la edad. No profilaxis antibiótica. Administración de vacunas cumpliendo el calendario vacunal completo y vacunación de varicela, neumococo y gripe. Aporte de calcio y vit. D.

El tratamiento del edema será la restricción de sodio, no de agua, administrando seroalbúmina solo en situaciones especiales como hipovolemia sintomática o edema incapacitante.

Consideración específica debe tenerse a las formas genéticas: NPHS1, NPHS2 y WT1 y a los síndromes nefróticos de comienzo durante el primer año de vida, por ser distinto el planteamiento dado su resistencia al tratamiento.

En el SNI del niño dado el predominio de lesiones mínimas y corticosensibilidad, no está indicado proceder a una biopsia renal al inicio de la enfermedad sino instaurar un tratamiento esteroideo, realizándose la biopsia con criterios distintos según grupos, aun cuando existe unanimidad en realizarla en el síndrome nefrótico corticorresistente, en los de comienzo dentro del primer año de vida y en los casos con datos clínicos y/o analíticos que sugieran ser formas secundarias a una enfermedad sistémica.

Dentro del primer año de vida tienen su manifestación la mayor parte de las formas genéticas; destacando el síndrome nefrótico finlandés (SNF), la esclerosis mesangial difusa aislada o asociada a otras anomalías y las infrecuentes causas infecciosas, aunque también puede observarse histología de lesiones mínimas, mesangial o membranosa más raramente.

Por último es de señalar la posibilidad de recidiva postrasplante en las formas corticorresistentes, específicamente la esclerosis segmentaria y focal, con alto índice de recidivas, oscilando en las distintas series entre 10-80%, de tratamiento difícil, sin nivel de evidencia, y repercusión negativa en la evolución del injerto.

Algunas formas genéticas, síndrome nefrótico finlandés o esclerosis segmentaria y focal en su forma genética también puede mostrar recidiva postrasplante aunque con menor frecuencia.

CONCEPTOS GENERALES

Llamamos síndrome nefrótico idiopático en el niño (SNI) aquel que no tiene ninguna enfermedad causal siendo él mismo la única manifestación de enfermedad. Excluiríamos de este concepto los síndromes nefróticos congénitos e infantiles, y aquellos que tienen como causa alteraciones en genes codificadores de distintas proteínas del podocito que estarían clasificadas como síndromes nefróticos de origen genético.

La manifestación clínico-analítica es única y definida por hipalbuminemia, proteinuria y edemas junto a las consecuencias que esta situación provoca de forma secundaria:

- Situaciones de hipo-normo-hipervolemia, en dependencia del equilibrio entre factores de compensación como activación del sistema renina angiotensina, alteración del manejo intrarrenal del sodio, incremento de ADH y alteraciones del péptido natriurético atrial.
 - Mayor susceptibilidad a las infecciones.
 - Dislipemia.
 - Hipercoagulabilidad – fenómenos tromboembólicos.

CONCEPTOS DE EVOLUCIÓN Y CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- *Remisión*: desaparición de la proteinuria $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ o Índice Proteína/Creatinina $< 0,2$ o tira reactiva (albusix) negativo/indicios durante 5 días consecutivos.

- *Remisión parcial*: normalización de la albuminemia ($> 2,5 \text{ g/dl}$) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico ($4-40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$).

- *Remisión total*: desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.

- *Recaída*: aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.

- *Resistencia*: persistencia de proteinuria a pesar de tratamiento con corticoides (ver definición de corticorresistente).

La *clasificación del Síndrome Nefrótico* se basa en la respuesta al tratamiento con corticoides diferenciando los siguientes tipos¹:

1. *Corticorresistentes*: el tratamiento inicial con prednisona determina la remisión total del síndrome clínico y bioquímico. Según su evolución se diferenciarán tres categorías:

a) Brote único: tras la remisión no vuelve a presentarse ninguna recaída posterior.

b) *Recaídas Infrecuentes*: pacientes con un número de recaídas de 2 o menos en 6 meses o menor de 4 en un año tras la manifestación inicial.

c) *Corticodependientes*: se considera corticodependiente cuando presenta 2 recaídas consecutivas al disminuir la prednisona o durante las dos semanas siguientes a su supresión.

2. *Corticorresistentes*: Si persiste el síndrome nefrótico clínico y/o bioquímico tras la corticoterapia administrada (ver definición de corticorresistente).

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA E INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

Las lesiones primarias glomerulares diferencian varios tipos histológicos.

- Lesiones Mínimas o Riñón ópticamente normal
- Glomerulonefritis proliferativa mesangial
- Esclerosis segmentaria focal (ESF)
- Esclerosis segmentaria focal con proliferación mesangial
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis mesangiocapilar

En el estudio Internacional de Enfermedades Renales en el niño (ISKDC)^{1,2}, se encuentra enfermedad de cambios mínimos en el 76% de los pacientes con SNI. En menor proporción se observa esclerosis segmentaria focal y proliferación mesangial. Cambios ultraestructurales están siempre presentes afectando a los podocitos. En general, en las lesiones mínimas no se observan depósitos por inmunofluorescencia, aunque puede aparecer algún depósito mínimo de inmunoglobulinas.

En la glomerulonefritis mesangial se observan depósitos de IgM, IgG, C3 y más raramente IgA. La presencia de IgM se ha señalado como factor pronóstico adverso con peor respuesta a los corticoides.

De la misma forma es cuestión debatida si la enfermedad de cambios mínimos, la proliferación mesangial y la ESF representan variaciones histológicas que pueden encontrarse de forma individual o en combinación o ser observadas como cambios evolutivos en biopsias sucesivas, en pacientes con falta de correlación clínico-histológica o con cambios clínicos evolutivos desfavorables.

Otras lesiones como GN Membranosa o Mesangiocapilar pueden encontrarse en niños con única sintomatología de síndrome nefrótico sin otros signos o síntomas de glomerulonefritis específica y

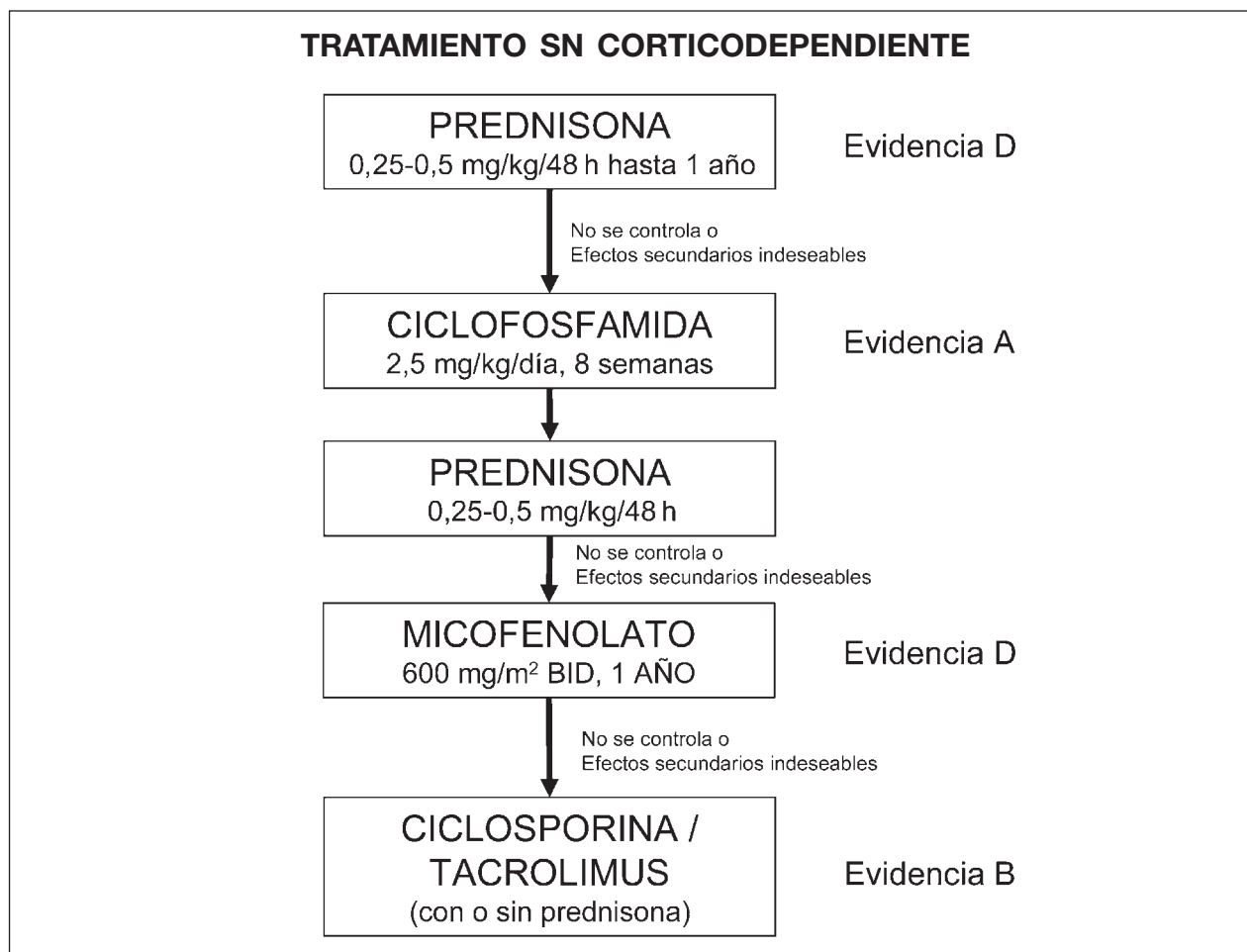


Fig. 1.—Tratamiento del SN corticodependiente.

constituir un hallazgo histológico en el contexto de un cuadro clínico analítico de SNI.

Las indicaciones de la biopsia renal en el SNI del niño son las siguientes^{3,4}:

- 1) Edad de debut < 12 meses.
- 2) Resistencia a corticoides.
- 3) Síndrome Nefrótico con signos de nefropatía

evolutiva como deterioro de filtrado glomerular o signos clínico-analíticos de ser un síndrome nefrótico secundario a una enfermedad sistémica o infecciosa.

4) Cambio desfavorable de comportamiento evolutivo de corticosensibilidad a corticorresistencia.

5) Necesidad de tratamiento prolongado (> 18 meses) con anticalcineurínicos.

Tabla I. Tratamiento inicial del síndrome nefrótico infantil

- **PREDNISONA** 60 mg/m²/día durante 4-6 semanas
- **PREDNISONA** 40 mg/m²/48 horas durante 4-6 semanas
- Retirada progresiva en 6 semanas

Nivel de Evidencia A

Tabla II. Tratamiento de la recaída del síndrome nefrótico infantil

- **PREDNISONA** 60 mg/m²/día hasta desaparición de la proteinuria durante 5 días
- **PREDNISONA** 40 mg/m²/48 horas durante 4-6 semanas
- Retirada progresiva en 6 semanas

Nivel de Evidencia A

TRATAMIENTO DEL SNI

1. El tratamiento inicial del SNI del niño son los corticoides, basado fundamentalmente en el protocolo de ISKDC. La inmensa mayoría de niños remiten bajo este tratamiento, recomendándose tratamientos prolongados, al menos 3 meses, en su primera manifestación (Nivel de evidencia A) para evitar o disminuir el número de recaídas posteriores⁵⁻⁹.

Se administrara prednisona a dosis de 60 mg/m²/día (máximo 80 mg) en una sola dosis por la mañana, durante 4-6 semanas. Después, rebajar a 40 mg/m²/48 h (máximo 60 mg) durante otras 4-6 semanas para posteriormente reducir progresivamente hasta su supresión en otras 4-6 semanas. (tabla I).

Si tras las 4-6 semanas de prednisona diaria no se obtiene la remisión: administrar 3 pulsos de metilprednisolona i.v 30 mg/kg (máximo 1 g). Si la proteinuria desaparece continuar con el tratamiento alterno según la pauta anterior. Si no remite se clasifica como SN corticorresistente (ver manejo y tratamiento del SN corticorresistente).

Tras el tratamiento inicial solo menos de un 15% de niños no presentaran nuevos episodios. Entre un

10-20% evolucionan como corticorresistentes y el resto presentan recaídas en su evolución comportándose como corticodependientes un 50% y un 20% como recaídas infrecuentes.

Las recaídas, se tratan como el episodio inicial pero manteniendo el tratamiento diario solo hasta 5 días después de la remisión, siguiendo con corticoterapia alterna (40 mg/m²/48 h) durante 4-6 semanas y posterior retirada progresiva en 4-6 semanas. (tabla II).

La prolongación del tratamiento en las recaídas no disminuye su número evolutivamente.

2. El tratamiento del SN corticodependiente (fig. 1) tiene como objetivo el mantener al paciente en remisión con la menor dosis posible de prednisona administrada, preferentemente, a días alternos (0,25-0,5 mg/kg/48 h) (Evidencia grado D) durante un año. Si aparecen efectos indeseables, no se logra el control o si se precisan dosis superiores, la alternativa es el tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (CFM) o clorambucil¹⁰⁻¹³.

La CFM es el tratamiento de elección (Nivel de evidencia. A), administrándose a dosis diaria de 2-3 mg/kg durante 8 semanas. A esta dosis y con este tiempo no se supera la dosis tóxica gonadal establecida

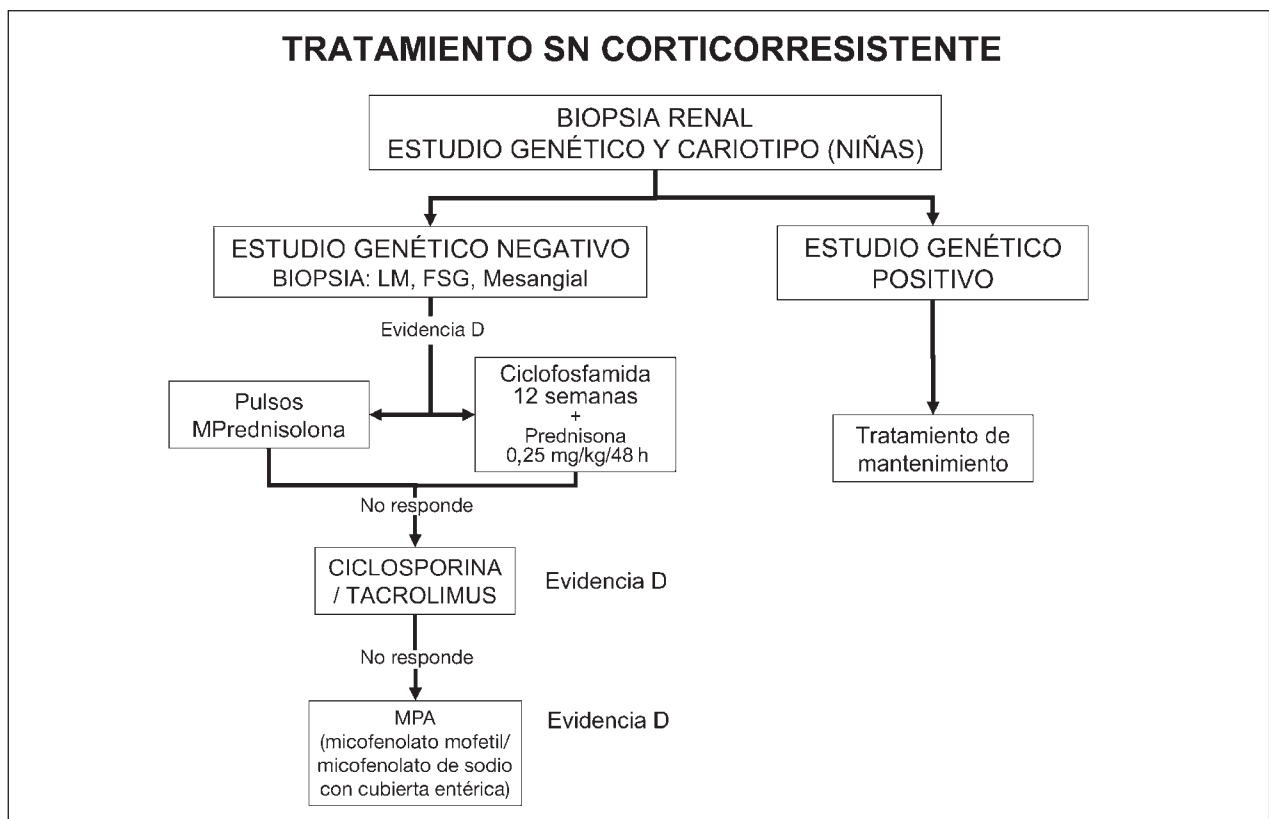


Fig. 2.—Tratamiento del SN corticorresistente.

en 170 mg/kg. Se inducirá la remisión con corticoides y tras el inicio de CFM se pasará a corticoterapia alterna reduciendo progresivamente las dosis hasta suspenderla quedando el paciente en monoterapia. Se aconseja control de leucocitos durante el tratamiento reduciendo la dosis al 50% si aparece leucopenia y suspendiéndola ante infecciones graves.

El clorambucil a dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día durante igual tiempo, sin superar una dosis acumulativa de 8 mg/kg, presenta una eficacia similar pero mayores efectos secundarios.

Si tras la administración de CFM persiste corticoddependencia, no debe repetirse un nuevo ciclo por ser ineficaz y además superar la dosis tóxica. La siguiente alternativa será la administración de mico-fenolato (recomendación nivel D) a la dosis de 600 mg/m² dos veces al día¹⁴⁻¹⁶. No está establecido el tiempo recomendado de tratamiento; si no hay efectos secundarios importantes se mantendría durante 12 meses retirándolo progresivamente en 3-6 meses. Iniciar el tratamiento asociado a corticoides a dosis alternas, suspendiéndolos en 2-3 meses. Algunos casos precisan la asociación de las dos medicaciones durante todo el tratamiento (buscar la mínima dosis eficaz).

Si persiste la corticoddependencia al suspender el MPA o es ineficaz, la alternativa sería la Ciclosporina (CyA) intentando un régimen de monoterapia, aun cuando un porcentaje de pacientes precisen asociar dosis bajas de corticoides¹⁷⁻²⁰. La CyA se administra a dosis de 5-6 mg/kg/día (150-200 mg/m²) repartida en 2 dosis para mantener niveles plasmáticos entre 50-150 ng/ml.

La eficacia de la CyA es similar a la CFM pero la remisión es menos duradera (nivel de evidencia A). La mayor parte de los pacientes son ciclosporinsensibles pero ciclosporin-dependientes.

La limitación en su uso viene determinada por la nefrotoxicidad, recomendándose control con biopsia renal si se mantiene por un periodo superior a 18 meses (nivel de evidencia D) debido a que la ausencia de datos analíticos de nefrotoxicidad no descarta su existencia.

Si se observa ascenso de la cifra de creatinina, > 25% de la cifra basal, se disminuirá la dosis de CyA y si persiste dicho ascenso al rebajar la dosis, se suspenderá.

Si se produce una recaída durante la toma de MPA o ciclosporina se administrará prednisona según la pauta de tratamiento de recaída, haciendo control de los niveles de las drogas para evaluar cumplimiento y/o ajustar niveles. Si los niveles son adecuados y el número de recaídas supera 2 en 6 meses se asociará o aumentará la dosis de prednisona en días alternos.

Al inicio, a los 15 días, al mes y evolutivamente cada 3 meses durante la toma de MPA o ciclosporina se hará control de hemograma, bioquímica general, sistemático de orina y niveles de las drogas. Durante la administración de ciclosporina se realizará además, aclaramiento de creatinina, ionograma, gases, y Mg.

3. *Tratamiento del SN corticorresistente (SNCR)* (fig. 2). La corticorresistencia inicial o tardía implica un mal pronóstico, con un alto porcentaje de pacientes, alrededor del 50%, que evolucionan a la insuficiencia renal. Solo algunos niños, 10%, pueden presentar remisión espontánea. Es por ello por lo que está justificado intentar un tratamiento que potencialmente pueda obtener la remisión.

No existe un tratamiento universalmente aceptado y no hay estudios suficientes que permita hacer recomendaciones con alto nivel de evidencia.

Si el estudio genético es negativo, el cariotipo normal y el diagnóstico histológico es lesiones mínimas, glomerulonefritis mesangial difusa o glomerulonefritis segmentaria y focal se iniciará tratamiento con bolus de metilprednisolona o CFM y posteriormente CyA si no hay remisión. (nivel de evidencia D)²¹⁻²⁶.

Con estos tratamientos se han conseguido entre un 30-80% de resultados positivos sin grandes diferencias entre ambos esquemas.

El protocolo de pulsos de MP consiste en su administración, con intervalos crecientes, de 30 mg/kg en perfusión i.v de 2-4 horas: 6 dosis en días alternos, 8 dosis semanales, 4 dosis quincenales, 8 dosis mensuales y 3 dosis bimensuales (18 meses de tratamiento), asociado a prednisona oral 2 mg/kg/48 horas. Si no hay clara respuesta a las 10 semanas o tras una mejoría se agrava el síndrome nefrótico al espaciar los ciclos, se asocia CFM oral durante 8 semanas, manteniendo los pulsos semanales (precedido de otros 6 pulsos alternos si se trata de una recaída pasadas las 2 primeras semanas del inicio de tratamiento). Terminado el protocolo de pulsos la prednisona oral se suspende en 3-6 meses (20-26 meses de tratamiento).

Si tras 6 meses no se ha conseguido mejoría significativa (remisión total o parcial) se suspenderá el protocolo y se intentará tratamiento con CyA.

La alternativa a este tratamiento es intentar la remisión con CFM durante 12 semanas (2-3 mg/kg/día) asociado a dosis bajas de prednisona alterna (0,5 mg/kg/48 h). Si no se obtiene la remisión, iniciar CyA asociada a dosis bajas de prednisona alterna con lo que se aumenta el nivel de eficacia. La ciclosporina se iniciará a 5-7 mg/kg/día, pudiendo aumentarse progresivamente la dosis (la farmacocinética de la ciclosporina esta influenciada por los niveles de colesterol plasmático) salvo que aparez-

can signos de toxicidad, para mantener niveles entre 100-250 ng/ml.

No está establecido el tiempo de administración, pero su máxima eficacia se observa entre 3-4 meses, por lo que si no hay respuesta significativa se suspenderá en ese momento ensayando otras alternativas: pulsos de MP, tacrolimus (TC) o MPA.

La experiencia del tratamiento del SNCR con TC es mucho menor pero parece similar a la CyA²⁷ y con menos efectos secundarios cosméticos por lo que puede utilizarse a dosis de 0,15 mg/kg/día repartida cada 12 horas para mantener niveles de 5-10 µg/l asociada igualmente a prednisona alterna a dosis bajas (0,5 mg/kg/48 h) y con iguales periodos de tiempo de administración y controles.

Si tras la CyA o TC se aprecian signos de nefrotoxicidad o falta de eficacia se puede ensayar MPA asociado a dosis bajas de prednisona alterna y/o IECA y/o ARA-II. (Enalapril 0,2-0,6 mg/kg/día; Losartan 0,7-2 mg/kg/día)

Finalmente en los casos de mal control puede valorarse la administración conjunta de un anticalciurínico, MPA y dosis bajas de prednisona.

En casos excepcionales, con SN inmanejable hay que recurrir a la nefrectomía quirúrgica.

En los casos de SNCR con estudio genético positivo, no estará aconsejado el tratamiento inmunosupresor, si bien no existen estudios amplios de estudio genético en paciente sensibles a los esteroides y/o inmunosupresores por lo que no puede descartarse *a priori* que los casos positivos puedan responder a alguno de los tratamientos señalados.

Cuando finalmente se hayan agotado los protocolos terapéuticos señalados y el SN permanezca en actividad el tratamiento sería de sostén: ácido acetil salicílico, estatinas, con o sin ezetimibe, y anti-proteinúricos IECAS y/o ARA-II a la máxima dosis tolerada.

TRATAMIENTO GENERAL Y DE LAS COMPLICACIONES DEL SNI

Las complicaciones clínicas del síndrome nefrótico vienen determinadas por la hipoalbuminemia y la proteinuria, siendo el edema el signo clínico típico, pudiendo variar desde grados mínimos a anasarca.

El niño puede presentar una situación hemodinámica que varía desde la hipo a la normo o hipervolemia en dependencia del equilibrio entre la hipoalbuminemia y los factores de compensación como activación del sistema renina-angiotensina, al-

teraciones del manejo intrarrenal de sodio e incremento de ADH y del péptido atrial.

La hipoalbuminemia junto con los edemas y la pérdida de globulinas por la orina ocasionan una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La situación de hipovolemia y hemoconcentración, unido a alteraciones en los factores de la coagulación: aumento del fibrinógeno y del factor VIII, aumento de plaquetas, de su activación y agregación, favorecen los procesos trombóticos siendo la corticoterapia un riesgo adicional. La incidencia de procesos tromboembólicos en el niño con SN es mínima (1-2%) pero su elevada morbi-mortalidad, junto con una escasa expresividad clínica que dificulta su diagnóstico hace imprescindible la identificación de pacientes en riesgo para adoptar medidas preventivas.

Estos efectos de la enfermedad en sí misma, a los que sumaremos los de las medicaciones administradas, obligan a una actitud terapéutica general en todo niño con síndrome nefrótico.

Tratamiento del edema

Se recomienda restricción moderada de sal, pero no de agua, salvo en situaciones de hiponatremia importante ($\text{Na} < 125 \text{ mEq/l}$).

No se recomienda la administración de albúmina salvo en situaciones de hipovolemia clínica, edema incapacitante o ascitis a tensión. Su efectividad es por otra parte dudosa y puede ser peligrosa en situaciones de hipervolemia ocasionando edema agudo de pulmón.

El uso de diuréticos no está habitualmente justificado. Solo se considerará su uso en casos de edema incapacitante, compromiso respiratorio, hidrocele doloroso o ante una infección grave. Se aconseja diuréticos de acción suave y prolongada como las tiazidas, con asociación de espirolactona que revierte el hiperaldosteronismo y corrija la posible hipokaliemia secundaria.

El empleo poco juicioso de diuréticos de asa, más potentes, puede causar severa contracción de volumen con hipotensión e insuficiencia renal aguda y favorecer los fenómenos trombóticos.

Tratamiento dietético

Como regla general se prescribirá una dieta, normocalórica y normoproteica, adecuada a la edad. El uso de dietas tanto hipoproteicas (protección renal) como hiperproteicas (compensar las pérdidas urinarias) en otro tiempo preconizadas no tiene vigencia actual.

Tratamiento de complicaciones infecciosas

No está recomendado la profilaxis antibiótica aun cuando el riesgo de infección este siempre presente. El reconocimiento temprano de estas situaciones y la antibioterapia enérgica y dirigida deben ser la regla.

Ante infecciones graves se valorar reducir o suspender el tratamiento, especialmente dosis altas de esteroides o inmunosupresores.

La actitud ante las complicaciones infecciosas debe ser preventiva con administración de un correcto y completo calendario vacunal, incluyendo vacuna de varicela, neumococco (heptavalente en menores de 5 años y pentavalente para los mayores) y gripe.

Aunque existe evidencia de que determinadas vacunas pueden ser causa de recaída en un niño en remisión, deben administrarse preferentemente en fases de remisión o tratamiento con dosis bajas de corticoides. Las vacunas de virus vivos están, en principio, contraindicadas cuando el niño reciba dosis altas de corticoides y/o inmunosupresores, aunque hay experiencia aislada de su seguridad y eficacia aun en estas situaciones.

Complicaciones tromboembólicas

Nos centraremos especialmente en su prevención. Todo paciente con SN debería tener un estudio de los factores predisponentes a estas complicaciones en fase de recaída y en fase de remisión. Así debería realizarse al diagnóstico un estudio de pruebas de coagulación, incluyendo fibrinógeno, factor VIII, proteínas C y S y cifra de ATIII. **Nivel de evidencia D**. Valorando los factores de riesgo en cada paciente indicaríamos:

Riesgo A: antecedente de tromboembolismo.

- AAS 75/100 mg/día mientras persiste la actividad del SN.
- Heparina 1 mg/kg/12 h en las recaídas.

Riesgo B: SNCR, corticoterapia prolongada a altas dosis o GI membranosa.

- AAS 75/100 mg/día.
- Heparina 0,5 mg/kg/12 h en situaciones de riesgo como hipovolemia o inmovilización prolongada.

Suplementos de Calcio y Vitamina D

Como tratamiento general debe administrarse calcio y Vit. D en pacientes con SN activo y trata-

miento esteroideo para evitar o disminuir los efectos secundarios de los corticoides en la reabsorción de calcio y su posible repercusión en el crecimiento del niño, especialmente en tratamientos prolongados.

SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL PRIMER AÑO DE VIDA Y CONGÉNITO

El síndrome nefrótico de aparición durante el primer año de vida es una enfermedad rara y heterogénea con diversas causas, evolución y pronóstico.

Arbitrariamente se clasifica como SN congénito el que tiene su aparición dentro de los 3 primeros meses y SN infantil dentro de los 12 primeros meses de vida.

Excluyendo los SN de precoz aparición secundarios a enfermedades infecciosas el resto son ocasionados por anomalías en los genes codificadores de proteínas específicas del podocito, ocasionando daño estructural en la barrera de filtración glomerular y dando origen a SN corticorresistente²⁷⁻³¹.

- NPHS1 Alteración de la nefrina SN congénito tipo finlandes.
- NPHS2 Alteración de la podocina SN por ESF: formas familiares.
- WT1.

- Síndrome de Denys-Drash
- Esclerosis mesangial aislada
- Síndrome de Pierson
- Síndrome de Frasier

- Síndrome de Neil-Patella
- Síndrome de Galoway
- Síndrome de Schimke

Síndrome de tipo finlandés

La forma más severa de los síndromes nefróticos hereditarios es el SN congénito de tipo finlandés (SNF). El gen que lo causa, *NPHS1* está localizado en el cromosoma 19q13, su tamaño es de 26 kb y tiene 29 exones. Codifica una nueva proteína, la nefrina, que es una proteína transmembrana que pertenece a la superfamilia de las Inmunoglobulinas, expresada específicamente en el diafragma de hendidura del podocito. Las prolongaciones podocitarias (pie del podocito) y los diafragmas de hendidura situados entre los pies de los podocitos son cruciales para restringir o impedir la pérdida de proteínas en el proceso de filtrado glomerular. Buscan-

do mutaciones del gen *NPHS1* en los pacientes con SN finlandés originarios de Finlandia y otros países, se demostró que dos mutaciones de tipo sin sentido (Fin-maj y Fin-min) explican alrededor del 94% de todas las mutaciones de este gen en Finlandia, mientras que la mayoría de las mutaciones encontradas en los pacientes no-finlandeses son mutaciones de sentido erróneo a lo largo del gen y la mayoría de ellas conducen a un transporte intracelular deficiente de la nefrina. Se ha demostrado que algunas mutaciones pueden producir una enfermedad con una severidad clínica variable, incluso leve. Además existen casos de SNF, sobre todo fuera de Finlandia y distribuidos por todo el mundo sin mutación en *NPHS1*, mostrando que *NPHS1* no es la única causa de SNF y que la mutación esta en otros locus con importantes funciones reguladoras.

El problema básico en el SNF es la severa pérdida proteica iniciada ya durante el periodo fetal. Los signos y síntomas de la enfermedad son secundarios a la deficiencia proteica derivada de la proteinuria.

La mayor parte de los niños afectados son prematuros. Un dato característico es el tamaño de la placenta, mayor de lo habitual; la relación peso placenta/peso del niño es 0,38 frente a 0,18 en niños normales.

En el 90% de los casos el SN está presente en la primera semana de vida y el 25% lo presenta ya al nacimiento. Analíticamente se observa proteinuria masiva, microhematuria y leucocituria. La proteinuria masiva lleva a la hipoproteinemia con albúmina plasmática típicamente, menor de 1,0 g/dl. Junto a la albúmina existen otras pérdidas proteicas: IgG, transferrina, apoproteínas, antitrombina III ceruloplasmina así como proteínas de unión a la vitamina D y a la tiroxina lo que puede ocasionar alteraciones metabólicas.

El diagnóstico prenatal puede realizarse por la cuantificación de la alfa-fetoproteína en líquido amniótico y sangre materna. Elevada alfa-fetoproteína y ecografía normal del feto puede considerarse diagnóstico, aunque el método de elección es el estudio genético (*NPHS1*) en líquido amniótico o biopsia de placenta.

El estudio histológico durante el primer mes de vida aporta hallazgos escasos por microscopía óptica. Los glomérulos pueden presentar moderada proliferación mesangial. Inconstantemente se encuentra dilatación irregular, microquistes, en túbulos proximales. Por microscopía electrónica se observa fusión de los podocitos. Las biopsias más tardías, 3-8 meses, muestran los cambios característicos del SNF: dilataciones radiales de los túbulos y proliferación mesangial junto con cambios degenerativos a nivel glomerular con esclerosis y afectación intersticial con fibrosis e infiltración linfocitaria.

SN corticorresistente, glomerulosclerosis segmentaria y focal, formas familiares

Utilizando el clonaje posicional, el grupo de Antignac identificó un gen nuevo, *NPHS2* implicado en el SNCR familiar. Se caracteriza por una temprana y completa resistencia a los esteroides y una rápida progresión hacia insuficiencia renal. *NPHS2* codifica una proteína nueva llamada podocina, cuya expresión es exclusiva de los podocitos del riñón, localizada en la región citoplásmica del diafragma de hendidura. La podocina es una proteína de membrana con un solo dominio transmembrana. Las mutaciones en el gen *NPHS2* se han encontrado en casos familiares (el ~40%) y esporádicos (10-20%) del SNCR. Los pacientes con dos mutaciones patogénicas presentan un inicio temprano del SNCR y una incidencia muy baja de recidiva después del trasplante. Además, mutaciones en *NPHS2* también se han descrito en casos con inicio tardío de ESF, pero los individuos afectados son generalmente heterocigotos para una mutación en el gen *NPHS2* y simultáneamente para la substitución no conservativa R229Q, que es un polimorfismo con una frecuencia del ~3,6% en la población general. Se han descrito casos de SNCR infantil con mutaciones en *NPH1* y mutaciones *NPH1-NPH2* (dobles heterocigotos).

Síndrome de Denys-Drash

El síndrome de Denys-Drash se caracteriza por la triada de glomerulopatía severa (esclerosis mesangial difusa) que progresa rápidamente a insuficiencia renal terminal, pseudohermafroditismo masculino y tumor de Wilms.

Esta causado por mutaciones en el gen *WT1*, localizado en el cromosoma 11p13. La expresión de *WT1* es importante para una diferenciación normal en el feto del riñón y del aparato urinario. Mutaciones heterocigotas se observan en casi todos los pacientes con este síndrome, habiéndose aportado más de 60, la mayoría de ellas en los exones 8 y 9.

También inserciones, deleciones y mutaciones «sin sentido» llevan a la ruptura de la proteína descrita en esta patología.

Existen 3 variedades:

- Genotipo masculino con las 3 anomalías.
- Genotipo masculino con nefropatía y genitales externos y/o internos ambiguos.
- Genotipo femenino con nefropatía y tumor de Wilms. En este caso la nefropatía puede preceder al tumor.

I. ZAMORA y cols.

La evolución a la insuficiencia renal es rápida, pudiendo estar presente al diagnóstico, alcanzando la muerte renal a los 4 años.

Esclerosis mesangial difusa aislada

Es la misma nefropatía que se asocia al Síndrome de Denys-Drash pero en ausencia de la típica tríada. Algunos pacientes tienen mutaciones en *WT1*. También se ha descrito disminución de la expresión de PAX2 en alguno de los pacientes sugiriendo que es uno de los genes implicados en la regulación de la cascada de WT1. Se trata básicamente de niñas. Hay que descartar siempre la presencia de tumor de Wilms si hay mutaciones en *WT1*.

Los hallazgos histológicos son típicos: en la fase precoz se observa incremento de la matriz mesangial e hipertrofia de los podocitos. La membrana basal glomerular esta ensanchada. La expansión mesangial y la esclerosis lleva a la obliteración de las luces capilares glomerulares y finalmente a la contracción del ovillo. No hay proliferación de células mesangiales. Hay lesión tubulointerstitial con atrofia tubular y fibrosis intersticial. No hay depósitos significativos en el estudio por inmunofluorescencia.

En el paciente afecto el embarazo y el parto son normales. La proteinuria se inicia en los primeros 3 meses de vida aunque puede ser más tardía, siendo frecuentemente moderada en contraste con el SNF.

El desarrollo de insuficiencia renal es precoz dentro de los primeros meses o años de vida.

El tratamiento esteroideo o inmunosupresor es ineficaz.

Síndrome de Pierson

Se caracteriza por esclerosis mesangial difusa, microcoria y córnea aumentada de tamaño. Está causada por mutaciones en el gen *LAMB2*.

Síndrome de Galloway

Se caracteriza por microcefalia, retraso mental, hernia de hiato y SN que aparece hacia los 3 meses de vida. La biopsia renal muestra esclerosis mesangial difusa o ESF. No se conoce la causa de la enfermedad.

Tratamiento de las formas genéticas y del primer año de vida

Son formas de SN resistentes a los esteroides e inmunosupresores.

El tratamiento³² debe dirigirse a obtener una buena nutrición, control del edema, prevención de trombosis y procesos infecciosos, hasta que el niño adquiera el peso necesario para recibir con garantías un trasplante renal que es la única opción curativa, aun cuando pueda existir la recidiva posttrasplante.

Así el tratamiento debe considerar:

- Perfusiones de albúmina.
- Dieta hipercalórica e hiperproteica por vía enteral.
- Intentar tratamiento antiproteinúrico (IECA + ARA II e indometacina) aunque frecuentemente no hay respuesta.
- Prevención de complicaciones trombóticas con ácido acetil salicílico.
- Aporte de calcio, vit. D3 y vitaminas hidrosolubles.
- No profilaxis antibiótica pero si tratamiento precoz y enérgico de las complicaciones infecciosas.
- Valoración de nefrectomía unilateral para disminuir la proteinuria y la necesidad de perfusiones de albúmina.
- Valorar binefrectomía y diálisis para conseguir una mejor nutrición y crecimiento facilitando el manejo del niño hasta el trasplante.

El tratamiento curativo del SN congénito es el trasplante renal pero sus resultados, especialmente en épocas precoces de la vida, son significativamente peores que los de niños con otra edad/patología.

En el registro americano³³ sobre 132 niños con síndrome nefrótico congénito se observa que el donante cadáver supone un riesgo de 3.9 sobre donante vivo y la edad al trasplante menor de 2 años un riesgo relativo de 2.6. El porcentaje de pacientes fallecidos con injerto funcionando (23%) y pérdida de injerto precoz por trombosis vascular (26%) superan con creces la serie general. La edad, la situación de SN condicionan estos resultados con un aumento significativo de infecciones posttrasplante.

RECIDIVA POSTRASPLANTE DE GLOMERULONEFRITIS SEGMENTARIA Y FOCAL

La ESF es una entidad definida por criterios histológicos, por ello no constituye una única enfermedad con etiopatogenia, manifestaciones clínicas y evolución definida. Dentro de su forma primaria se incluyen tanto formas idiopáticas como las de origen genético, con herencia autonómica dominante o recesiva ligadas a un daño estructural del podoci-

to. Estas diferencias etiopatogénicas determinan sin duda la variabilidad de su recidiva postrasplante que varía en las distintas series entre 10-80%³⁴⁻³⁷.

En cuanto a la patogenia de la recidiva se ha postulado la existencia de un factor permeabilizante aunque su identificación no ha sido posible. Aun admitiendo su existencia no se explicaría la recidiva de las formas genéticas en las que, aunque con menor frecuencia, también puede existir recidiva. Una nueva hipótesis sugiere que la pérdida de factores protectores podría ser la causa en estas formas.

A falta de un conocimiento de la etiopatogenia los distintos estudios se centran en identificar factores clínicos y evolutivos que pudieran ser premonitores de recidiva postrasplante. Como factores de riesgo de recidiva se ha señalado: edad de inicio de enfermedad, tiempo de evolución a irt, tiempo en diálisis, proliferación mesangial, binefrectomía pre-trasplante, grado de compatibilidad, donante vivo / cadáver, protocolo de inducción.

De los factores enumerados los más aceptados en la literatura son:

– *Edad*: mayor frecuencia de recidiva en niños y dentro de ellos los que inician la enfermedad con edad superior a 6 años.

– *Tiempo de evolución a IRT*. A mayor agresividad de la enfermedad más riesgo de recidiva.

– *Proliferación mesangial*, su existencia en la biopsia diagnóstica supone mayor probabilidad de recidiva.

No existe un *tratamiento* definido para la resolución de la recidiva y los resultados obtenidos con cada uno de los ensayados en las distintas series ofrecen resultados diferentes, si bien la plasmáferesis parece ser la que, junto con la inmunoadsorción, pudieran ser de elección.

Las distintas alternativas de tratamiento serían:

- Plasmaferesis
- Inmunoadsorción
- Ciclosporina i.v (dosis altas)
- Ciclofosfamida v.o
- Conversión a tacrolimus
- Metil-prednisolona

Hay casos descritos de resolución espontánea, bajo la pauta de tratamiento del trasplante.

El *pronóstico* es también variable en las distintas series pero en general se acepta que alrededor del 50% de los que recidivan se pierden por este motivo, aunque en algunas series la vida media del injerto no difiere significativamente de la de trasplantados con otra etiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study of kidney disease in children: the primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98: 561-564, 1981.
2. Adu A: The nephrotic syndrome: does renal biopsy affect management? *Nephrol Dial Transplant* 11: 12-14, 1996.
3. Kassir JP: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 24: 561-565, 1983.
4. Bargman JM: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int (Supl.)* 70: S3-16, 1999.
5. Ehrich JH, Brodehl J: Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 152 (4): 357-61, 1993.
6. Hodson EM, Knight JF, Willis NS y cols.: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue2, 2002. Oxford: Update Software.
7. Hodson, EM, Craig JC, Willis NS: Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20 (11): 1523-30, 2005.
8. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr.: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 8: 769-776, 1997.
9. Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich JH: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16 (3): 271-82, 2001.
10. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 2: 423-427, 1974.
11. Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2 (7878): 423-7, 1974.
12. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS y cols.: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kidney Int* 59: 1919, 2001.
13. Chandra M, Susin M, Abitbol C: Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 14: 224-226, 2000.
14. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simón J: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20 (7): 914-9, 2005.
15. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB: Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18: 833-837, 2003.
16. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M: Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2433-2438, 2005.
17. García C, Michelon T, Barros V, Mota D, Uhlmann A, Randon R, Ramalho H, Abbud FM: Cyclosporine in the treatment of steroid-dependent and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *Transplant Proc* 30: 4156-4157, 1998.
18. Niaudet P: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 125: 981-986, 1994.

I. ZAMORA y cols.

19. Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P y cols.: Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multi-centre randomised controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8 (12): 1326-32, 1993.
20. Hymes LC: Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9: 137-139, 1995. Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated Diffuse Mesangial Sclerosis, and analyse of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 62: 824-33, 1998.
21. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM: Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4: 303-307, 1990.
22. Mori K, Honda M, Ikeda M: Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 1232-1236, 2004.
23. Rose GM, Cole BR, Robson AM: The treatment of severe glomerulopathies in children using high dose intravenous methylprednisolone pulses. *Am J Kidney Dis* 1: 148-156, 1981.
24. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr.: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 10 (5): 590-3, 1996.
25. Simón J, Zamora I: Nefropatías Glomerulares primarias en Nefrología Clínica. L. Hernando. Editorial Panamericana 289-295, 2003.
26. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE: Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1286-1290, 1993.
27. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A: Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13: 388-393, 2002.
28. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri G: NPHS1-NPHS2 mutations in nephritic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatric Research* 57: 54R, 2005.
29. Vats A, Nayak A, Ellis D, Randhawa PS, Finegold DN, Levinson KL, Ferrell RE: Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 57 (3): 875-81, 2000.
30. Lenkkeri U, Mannikko M, Holmberg C y cols.: Structure of the gene for congenital nephritic syndrome of Finnish type. (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 64: 51-61, 1999.
31. Koziel AB y cols.: Evidence for the genetic heterogeneity of nephropathic phenotypes associated with Denys-Drash and Frasier syndromes. *Am J Hum Genet* 64: 1778-91, 1999.
32. Kovacevic L y cols.: Management of congenital nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18: 426-430, 2003.
33. Kim M, Stablein D y cols.: Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a Report of the North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transpl* 2: 305-308, 1998.
34. Srivastava T, Garola R, Kestila M y cols.: Recurrence of proteinuria following renal transplantation in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 21: 711-718, 2006.
35. Seikaly MG: Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplantation* 8: 113-119, 2004.
36. Flooge J: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation? An update. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1260-1265, 2003.
37. Dall'Amico R, Ghiggeri GM, Carraro M, Artero M, Ghio L, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Montini G, Rivabella L, Cardillo M, Scalapogna M, Ginevri F: Prediction and treatment of Recurrent Segmental Glomeruloclerosis After Renal Transplantation in Children. *American Journal of Kidney Diseases*, 34, No 6. pp. 1048-1055, 1999.



TEMA 4

Síndrome nefrótico por lesiones mínimas en el adulto

R. Poveda*, G. Fernández-Fresnedo**, C. Bernis*** y M. A. Frutos****

*S. Nefrología. Hospital de Bellvitge. Barcelona. **S. de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. *** S. de Nefrología. Hospital de La Princesa. Madrid. ****S. Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

La glomerulopatía por cambios mínimos también conocida como enfermedad de cambios mínimos (NCM) es la causante del 10-15% de los síndromes nefróticos de los adultos. La ausencia de lesiones histológicas con técnicas de microscopía óptica e inmunofluorescencia son características de la enfermedad junto con la evolución a curación en un buen porcentaje de casos.

Las alteraciones de fusión de los pies de los podocitos en los estudios de microscopía electrónica han permitido avances en el conocimiento de la patogenia ya que es en los podocitos donde se han centrado la mayoría de los estudios de proteómica y genómica que han identificado genes y proteínas responsables de las enfermedades glomerulares encuadradas en NCM.

- El plan terapéutico inicial consiste en la administración de corticoides a dosis de 1 mg/kg/día (nivel de evidencia A), que consigue remisiones entre el 81-90%. El tiempo mínimo de administración de corticoides debe estar comprendido entre 8 y 16 semanas. (nivel de evidencia A)
- En casos corticorresistentes se debe considerar la administración de un ciclo de fármacos citotóxicos (nivel de evidencia B), siendo el más empleado la ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día durante 8-12 semanas. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) son de gran utilidad (nivel de evidencia B), si bien teniendo en cuenta que la recidiva de la enfermedad es frecuente al suspender estos fármacos y que son potencialmente nefrotóxicos. El MPA puede considerarse una alternativa aunque existen pocos datos. (nivel de evidencia C).
- En casos corticodependientes o recaedores frecuentes, además de los corticoides (nivel de evidencia B) y citotóxicos (nivel de evidencia A) esta indicada la ciclosporina A (nivel de evidencia A) administrada a largo plazo en dosis progresivamente decrecientes y existen cada vez más indicios de que el MPA con buen perfil de eficacia-tolerancia podría ser una opción terapéutica satisfactoria pendientes en el momento actual, de estudios controlados que acrediten grado de evidencia científica. (nivel de evidencia C).

PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS

La nefropatía por cambios mínimos (NCM) tiene dos características diferenciales respecto a otras glomerulopatías: ausencia de lesiones con técnicas de microscopía óptica e inmunofluorescencia y ser curable en la mayoría de los casos con esteroides.

Desde 1974, en que Shaloub emitió su célebre hipótesis para explicar la «nefrosis lipodea», que contemplaba la secreción por células T de linfocinas tóxicas por la barrera glomerular¹, las alteraciones inmunes han sido motivo de muchos estudios pero no se ha llegado a esclarecer el mecanismo de la proteinuria. Se ha avanzado sobre todo en el conocimiento del «escenario» en que se produce la NCM: estructura, composición y funcionamiento de la barrera glomerular y los condicionantes genéticos involucrados².

Alteraciones inmunológicas

La aparición de NCM en personas atópicas o en el contexto de vacunaciones o infecciones, llamó la atención desde los albores de la Nefrología. Posteriormente, se ha descrito también en otros contextos, como neoplasias, enfermedades inflamatorias y coincidiendo con ciertos fármacos³.

En cualquier caso, es sorprendente cómo la supuesta patogenicidad inmune o inflamatoria no resulta en proliferación o infiltrado celular a nivel tisular renal y solo en una fusión podocitaria observable a la ultraestructura y que luego analizaremos. El conocido caso del paciente afecto de NCM que sirvió como donante renal y la observación de que la proteinuria remitía tras el trasplante, parece indicar que el riñón sufre una alteración de origen extrarrenal.

La posible relación entre la NCM y una respuesta anormal de células T es una teoría clásica. Aunque no se ha descrito un patrón de alteración inmunológica específico de la NCM, en estos enfermos se produce una expansión de población CD4+, *helper* (*Th*). Estas células activadas pueden diferenciarse en dos subgrupos Th1 o Th2 en función del perfil de citoquinas producidas⁴.

En esquema, las células Th1 se desarrollan bajo la acción de IL 12 y secretan IFN gamma y TNF alfa y beta, inician la respuesta inflamatoria mediada por células y son mediadoras de la hipersensibilidad retardada. Las células Th2 sintetizan citoquinas que contribuyen a la respuesta antiinflamatoria (IL 4, IL 5 e IL 13) y a síntesis de anticuerpos por células B.

Linfocitos de pacientes con NCM tienen una regulación a la baja del receptor para IL 12 por lo que

las células T activadas serían dirigidas hacia el fenotipo Th2⁴. Ello estaría en la base del aumento que suele objetivarse en los niveles de IgE y en disminución en respuestas de hipersensibilidad retardada. También durante las recaídas se ha descrito aumento de expresión de mRNA para las citoquinas tipo 2 (IL 10 y 13) y una activación de NFkB en células CD4. Este es activado por virus, bacterias, stress oxidativo, entre otros, y deriva a su vez en activación de IL 1, IL 2, IL 6, IL 8 y TNF como ha sido descrito en pacientes con recaídas de NCM⁵.

Son de interés las experiencias sobre citoquinas del tipo 2 que alterarían la estructura de podocitos *in vitro* y que a su vez, los podocitos tendrían receptores para glucocorticoides. De esta manera los esteroides actuarían no solo a través del sistema inmune sino mediante una acción directa sobre los podocitos, como parece sugerir la experiencia *in vitro* mediante la cual la dexametasona aumenta la supervivencia podocitaria, a través de un mecanismo antiapoptótico⁵.

Es destacable también que el predominio de citoquinas del tipo 2 ha sido descrito en familiares de primer grado de pacientes con NCM, sugiriendo una base inmunogenética en el imbalance linfocitario observado en esta enfermedad.

Factores de permeabilidad vascular/glomerular

Confirmando la hipótesis de Shaloub, se observó que el sobrenadante de linfocitos T perteneciente a enfermos de NCM en recaída, inducía pérdida de cargas eléctricas en la membrana glomerular *in vitro* y proteinuria cuando se inyectaba en la rata⁶. Ello sugería que las células inmunes periféricas producían un factor circulante que alteraba la barrera de filtración.

En años recientes se ha avanzado en la identificación de un factor causante de proteinuria, aislado e identificado como una isoforma de la hemopexina plasmática. Es una molécula con actividad proteolítica que existe normalmente en el plasma de sujetos sanos y cuya actividad se relaciona con el transporte del heme y el metabolismo del hierro. Puede comportarse como un reactante de fase aguda y en sujetos con NCM en recaída se ha observado aumento de su actividad en muestras plasmáticas y capacidad de inducir lesiones renales, reducción de proteínas aniónicas de la barrera glomerular y también proteinuria cuando se inyecta en animales de experimentación⁷.

Otro factor plasmático investigado como capaz de producir proteinuria es el VEGF, también conocido como *factor de permeabilidad vascular*. Es una mo-

lécua segregada por el podocito, capaz de alterar *in vitro* la permeabilidad endotelial, de producir proteinuria si es inyectada a la rata y cuya sobreproducción podría originar proteinuria⁸.

Fusión de los pies podocitarios

Las tres estructuras principales de la barrera de filtración glomerular (endotelio, membrana basal y podocitos) contribuyen a la selectividad de la filtración y aunque es una cuestión debatida, endotelio y membrana basal actuarían en función de la carga eléctrica de la molécula a filtrar y la *slit membrane* en función de su forma y tamaño². Así, la selectividad de la proteinuria de la NCM sería debida al defecto de la barrera carga-dependiente⁹, quedando relativamente indemne la selectividad para tamaño / forma.

Es en el podocito donde se ha centrado la investigación sobre la proteinuria de la NCM y otros procesos¹⁰. La constatación de que la fusión de sus procesos distales era la alteración ultraestructural característica (aunque no específica) de la NCM y que revertía con la remisión de la enfermedad, supuso el punto de partida de las investigaciones¹¹.

Existen diversos modelos experimentales que desarrollan proteinuria acompañada de fusión pedicular¹² y de inyección de anticuerpos anti podocito, tóxicos podocitarios (adriaminina o aminonucleósido de puromicina) o en ratones *knock out* para genes reguladores de la estructura podocitaria. Cabe decir, no obstante, que en muchas ocasiones el grado de proteinuria no se correlaciona con el de la FPP^{12,13}.

Principales proteínas podocitarias

Constituyen parte importante de la estructura de la barrera glomerular. Sus interacciones conforman que la *slit membrane* tenga continuidad con la mem-

Tabla I. Proteínas del podocito y enfermedades glomerulares

Proteína	Gen	Enfermedad glomerular
Nefrina	<i>NPHS1</i>	Síndrome Nefrótico Finlandés
Podocina	<i>NPHS2</i>	Síndrome nefrítico congénito; Glomerulosclerosis segmentaria focal familiar y no-familiar
Proteína asociada a CD2	<i>CD2AP</i>	Glomerulosclerosis segmentaria focal
Alfa actinina 4	<i>ACTN4</i>	Glomerulosclerosis segmentaria focal
Distroglicano	¿?	Nefropatía cambios mínimos
Proteína WT1	<i>WT1</i>	Síndrome nefrótico congénito con esclerosis mesangial difusa; Glomerulopatía colapsante
Proteína TRPC6	<i>TRPC6</i>	Proteinuria en adolescentes o adultos jóvenes; Progresión a Glomerulosclerosis segmentaria focal e IRC

brana del podocito, con su citoesqueleto y con su anclaje a la membrana basal.

Defectos en *slit membrane* (nefrina, *neph1*), membrana podocitaria (podocina, CD2AP), o anclaje del podocito (distroglicanos o alfa actinina 4, entre otros) resultan en alteración de la barrera glomerular y en su caso, desprendimiento del podocito y denudación de la membrana glomerular. Esas alteraciones que se describen en la tabla I ocasionan proteinuria y pueden producirse por diferentes mecanismos. La tabla II muestra las características de la nefrina y podocina, proteínas principales del podocito¹⁴⁻¹⁶.

Proteínas del ciclo celular

El llamado ciclo celular es un proceso que permite que una célula prolifere bajo condiciones fi-

Tabla II. Características de las proteínas principales del podocito

Nefrina	Podocina
Sintetizada por los podocitos	Expresión normal en NCM
Se expresa únicamente en la <i>slit membrane</i>	Expresión aumentada en Glomerulosclerosis segmentaria focal
Expresión histológica lineal en riñones normales	La variante de la podocina R229Q presente en el 4% de los europeos se asocia a mayor riesgo de microalbuminuria.
Expresión histológica granular en enfermedades glomerulares como NCM	Expresión disminuida en áreas con FPP

siológicas o patológicas, o por el contrario vea detenida esa respuesta proliferativa. Ello depende, entre otros factores, del balance entre proteínas de «acción positiva» o pro-proliferación llamadas ciclinas o kinasas dependientes de las ciclinas (CDK) y otras de acción negativa llamadas inhibidores de ciclín kinasas (CKI).

Los podocitos maduros se hallan normalmente en una situación de crecimiento frenado (*growth - arrested cells*), expresando proteínas de ciclo celular de acción «negativa» (CKI) como p21, p27 y p57. Como proteínas de acción positiva expresan la ciclina D pero no la A, B1 o Ki 67.

Los podocitos de pacientes afectados de NCM, regulan a la baja las proteínas de acción negativa pero no regulan al alza la expresión de las ciclinas, que serían necesarias para la proliferación y permanecen detenidos en la fase G1. Ello explicaría la ausencia habitual de lesiones proliferativas a nivel podocitario y también la limitada capacidad regenerativa que poseen cuando se dan las circunstancias lesionales más adversas¹⁷.

TRATAMIENTO DEL BROTE INICIAL Y DE LOS BROTES AISLADOS POSTERIORES

En los adultos, esta glomerulopatía se ha asociado a una mayor prevalencia de hipertensión, leve deterioro de función renal y una más lenta respuesta a esteroides, sin embargo, existe menor tendencia a las recaídas.

El plan terapéutico general consiste en la administración de prednisona a la dosis de 1 mg/kg/peso día sin exceder de 60-80 mg/día. La respuesta al tratamiento con prednisona se define como la desaparición de la proteinuria medida por tiras reactivas durante al menos 3 días. Debe tenerse en cuenta que los niveles séricos de albúmina y de lípidos pueden no recuperar los valores normales durante un largo periodo de tiempo desde la resolución de la proteinuria.

En la tabla III se muestran los patrones de respuesta de la NCM al tratamiento con esteroides. Los adultos se consideran cortico-resistentes cuando la proteinuria persiste tras 16 semanas de tratamiento o cuando la proteinuria no ha descendido nada tras 8-12 semanas de tratamiento. La remisión del síndrome nefrótico se consigue en un 81-90% de los adultos tratados, porcentajes de remisión muy similares a niños. Sin embargo, el tiempo en conseguir la remisión desde el inicio del tratamiento es mayor en adultos. En el estudio de *Nolasco* y cols.¹⁸ el 60% de los pacientes estaban en remisión a las 8 semanas de tratamiento y el 73% a las 16 semanas. Resultados similares presentaron *Korbet* y cols.¹⁹. La experiencia de *Fujimoto* y cols., difiere algo, estando un 76% de los sujetos en remisión a las 8 semanas y cerca del 90% a las 16 semanas²⁰. Las diferencias con los estudios previos pueden deberse a la edad más joven en el estudio de *Fujimoto* y cols. De hecho, el análisis de *Korbet* y cols., sugiere que el tiempo de remisión tras el inicio del tratamiento es más corto en los adultos jóvenes que en los más mayores. *Tse* y cols.²¹ encuentran resultados similares cuando compararon la evolución del síndrome nefrótico por lesiones mínimas de dos grupos de adultos según edad (mayores y menores de 50 años). El 100% de los sujetos de > 50 años y el 93% de los < 50 años estaban en remisión completa a las 16 semanas, siendo similares el tiempo medio hasta la remisión completa y la duración del tratamiento con esteroides. La presentación clínica fue similar excepto la mayor prevalencia de hipertensión y un deterioro de función renal relativo a la edad en el grupo de mayor edad. La única diferencia fue la tendencia a menores recaídas y menor necesidad otros tratamientos alternativos. De la misma manera, en la serie de *Nakayama* y cols.²² la edad se correlacionaba inversamente con la frecuencia de recidiva. *Meyrier* y cols.²³ recogieron los casos publicados de adultos tratados con esteroides entre 1961 y 1987 y encontraron que de 302 pacientes, un 74,85% tuvieron remisión completa, un

Tabla III. Patrones de respuesta de la enfermedad de cambios mínimos al tratamiento con esteroides

Remisión completa: Proteinuria < 300 mg/día

Remisión parcial: Reducción de proteinuria < 3,5 g/día o al menos un 50% + normoalbuminemia

Recidiva: Reparación de proteinuria > 3,5 g/día + hipoalbuminemia

Cortico-sensible con respuesta primaria: Sin recidiva

Cortico-sensible con respuesta primaria y sólo una recidiva en los primeros 6 meses después de dicha respuesta

Recidiva frecuente: Respuesta primaria y 2 o más recidivas en 6 meses

Cortico-dependiente: Remisión inicial y recidiva durante la pauta descendente

Cortico-resistente: Sin respuesta inicial a esteroides

SÍNDROME NEFRÓTICO POR LESIONES MÍNIMAS EN EL ADULTO

7% remisión parcial y un 18,2% de cortico-resistentes. El porcentaje ligeramente menor de respuesta se puede deber a que en este análisis se incluyeron casos con recidivas.

El número de sujetos que sufren al menos una recidiva es alto con proporciones similares a los niños (70-80%). Sin embargo, los adultos parecen tener menos probabilidad de hacer recidivas frecuentes o cortico-dependencia: 21% en el estudio de *Nolasco* y cols.¹⁸ comparado con el 40% en el Internacional Study of Kidney Disease in Children²⁴.

Algunos clínicos prefieren la prednisona a días alternos para minimizar en lo posible la toxicidad de la prednisona utilizada diariamente por un periodo más o menos prolongado. En este caso la dosis inicial sería de 2 mg/kg/peso a días alternos (máximo 120 mg). *Nair* y cols.²⁵ analizaron retrospectivamente la evolución de 58 pacientes adultos tratados con prednisolona a 2 mg/kg en dosis única cada 48 horas. La reducción de dosis se iniciaba cuando se conseguía la remisión. En este estudio el 82% estaban en remisión a las 6 semanas y el 93% a las 12 semanas y sólo un 31% recidivaban durante el se-

guimiento. El bajo porcentaje de recidiva puede ser atribuido a un régimen de descenso de esteroides muy gradual. Sin embargo, la experiencia de *Wang* y cols.²⁶ usando este régimen a días alternos en adultos es menos impresionante. La remisión ocurrió en el 78% de los 109 sujetos pero en muchos casos no se consiguió hasta los 6 meses.

Uno de los aspectos terapéuticos más controvertidos es la pauta descendente de prednisona que debe emplearse una vez alcanzada la respuesta inicial. La interrupción brusca de los corticoides o una pauta descendente demasiado rápida una vez lograda la remisión completa puede dar lugar a una recidiva. En general la duración de las dosis altas de prednisona debe ser de 8 a 16 semanas (o 1-2 semanas tras la remisión completa). El paciente debe entonces iniciar un régimen a días alternos (1 mg/kg) durante 1 mes aproximadamente y posteriormente y, para reducir el riesgo de recidiva, ir reduciendo poco a poco la prednisona de manera que a duración total del tratamiento sea de unos 4 meses como mínimo.

En la tabla IV se muestran los resultados de diferentes estudios que evalúan el tratamiento con este-

Tabla IV. Estudios más significativos del tratamiento NCM

Referencia	Diseño	Seguimiento	Remisión completa %	Recidivas	Tratamiento
Blak y cols. ²⁷ n = 31	Prospectivo Controlado	> 2 años	80	NA	Dosis media inicial Prednisona 26 mg/día. Duración: 6-48 m
Wang y cols. ²⁶ n = 109	Retrospectivo No controlado	2 años	83	NA	Prednisolona 60 mg/día 1.ª semana, luego 120 mg/48 h hasta remisión. Reducción en 10-16 m
Nolasco y cols. ¹⁸ n = 75	Retrospectivo No controlado	7,5 años	77	76	Prednisona: 60 mg/día 1 semana, 45 mg/día 4 semanas y reducción en 3-15 semanas
Nair y cols. ²⁵ n = 48	Retrospectivo No controlado	3 años	93	31	Prednisona 2 mg/kg (máximo 120 mg)/ 48 h de 6-12 semanas y luego descenso en 12 semanas
Korbet y cols. ¹⁹ n = 34	Retrospectivo No controlado	5,3 años	91	65	Prednisona = 60 mg/día durante 1-3 meses y reducción en 1-40 meses
Fujimoto y cols. ²⁰ n = 33	Retrospectivo No controlado	3,9 años	97	34	Prednisolona 1 mg/kg/día durante 4-8 semanas y reducción en 9 meses
Tse y cols. ²¹ n = 50	Retrospectivo No controlado 2 grupos (>< 50a)	6 años	100% (> 50a) 93,75% (< 50a)	33% (> 50a) 62% (> 50a)	Prednisolona (0,8 mg/kg/día) y reducción semanal según respuesta
Mak y cols. ²⁸ n = 51	Retrospectivo No controlado	14 años	92%	62%	1,5 mg/kg/día hasta remisión, reducción en 10 mg/kg/semanal

roides. La mayoría son estudios retrospectivos. Es importante destacar la marcada variación en los diferentes regímenes de tratamiento particularmente en cuanto a la duración y la pauta de descenso de esteroides.

Si la remisión se sigue de una primera recurrencia se debe administrar un segundo ciclo de esteroides. Si el sujeto sufre frecuentes recaídas deben emplearse otras alternativas terapéuticas.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NCM CORTICO-RESISTENTES

El porcentaje de adultos con nefropatía cambios mínimos (NCM) resistente a esteroides varía según los autores y las definiciones entre cero y 20%^{18-20,22,29}.

La NCM del adulto resistente a esteroides es el síndrome nefrótico que persiste después de 16 semanas de tratamiento esteroideo a dosis de un mg/kg. Las dos primeras causas a excluir son un tratamiento inadecuado y un diagnóstico anatomopatológico incorrecto^{18,22}.

Resistencia tardía es la que presentan pacientes inicialmente esteroide-dependientes o recidivantes frecuentes que posteriormente se hacen resistentes. Una segunda biopsia en este punto suele demostrar una glomerulosclerosis focal (bien presente desde el inicio o por transformación desde cambios mínimos)²⁹.

Hay que descartar tratamiento inadecuado en duración y pauta. Algunos autores han considerado resistentes a los pacientes que no responden a las 8-12 semanas. Al contrario que los niños, en los adultos la tendencia es una respuesta más lenta que hasta en el 25% puede demorar hasta 12-16 semanas. Esto es especialmente importante en adultos mayores de 70. Un trabajo de 50 pacientes con cambios mínimos tratados con esteroides encontró a las 2, 4, 8, 16 semanas en los adultos jóvenes (media, 39 años) una respuesta con remisión completa 16, 63, 88 y 94% frente a una respuesta más tardía en ancianos (media, 70 años) de 9, 45, 91, y 100%²¹.

Pacientes no respondedores en pauta alterna no deben ser considerados resistentes hasta comprobar la respuesta con la clásica diaria^{25,29}.

Finalmente, hay que descartar un inadecuado diagnóstico anatomopatológico o la presencia de variantes, por lo que se debe revisar la biopsia o incluso plantearse una nueva, por si se tratara de una hialinosis segmentaria o una variante anatómica de síndrome nefrótico como proliferativa mesangial, glomerulonefritis IgM o nefropatía C1q. Aunque algunos autores incluyen en los cambios mínimos al-

gunas de estas variantes la tendencia actual es a estudiarlas de forma separada.

Posibles tratamientos del síndrome nefrótico corticorresistente

Ciclofosfamida: Los pacientes corticorresistentes pueden responder a ciclofosfamida, 2 mg/kg día durante 8-12 semanas. Una discreta mejoría de resultados puede conseguirse prolongando el tratamiento 12 semanas o algo más^{22,29,30}. La respuesta es mucho peor que en los cuadros recidivantes consiguiéndose remisión del síndrome nefrótico en un 50-60%. El tratamiento prolongado con citostáticos no está exento de riesgos y algunos autores son escépticos en cuanto a su uso prolongado o repetido a no ser que exista un síndrome nefrótico inmanejable, ya que argumentan un importante número de remisiones espontáneas a 4 años en no tratados^{19,31}. La ciclofosfamida suele asociarse a esteroides. Existe discusión sobre si el claro aumento de infecciones oportunistas está en relación con uno o ambos fármacos. Mak y cols.³² proponen el uso de ciclofosfamida oral sola en adultos (edad media 70 con cuadros dependientes, recidivantes y resistentes) durante 12 a 48 semanas refiriendo un 80% de remisiones y sin complicaciones infecciosas. Nolasco y cols.¹⁸ consiguen remisiones con ciclofosfamida en 11 pacientes resistentes precisando en 7 hasta 16 semanas de tratamiento. La estabilidad de las remisiones en adultos tras ciclofosfamida parece ser mejor que en niños.

La ciclofosfamida en pulsos IV se ha sugerido como una mejor alternativa para la resistencia a esteroides³⁰ aunque existe poca experiencia. Un trabajo refiere un 80% de respuesta a pulsos mensuales de ciclofosfamida (759 mg/m²) durante 6 meses asociado a esteroides alternos. No obstante el trabajo incluye fundamentalmente población infantil y un año después solo un 20% estaba en remisión³⁰.

El *clorambucil* también puede ser útil, pero a igualdad de resultados parece tener unos efectos colaterales mayores y más riesgo de leucemia secundaria²⁹ que la ciclofosfamida.

La *azatioprina* tiene escaso papel. No obstante existen dos trabajos sin controles que en tratamientos prolongados de hasta 2 años consiguen remisiones^{33,34}.

La *ciclosporina* es efectiva en los casos esteroides resistentes. Un tratamiento de prueba con ciclosporina es razonable, aunque la recidiva es frecuente tras su suspensión³³⁻³⁸. El tratamiento un año, seguido de disminución paulatina puede ayudar a mantener la remisión³³. También se ha descrito, si bien

fundamentalmente en niños, que un ciclo de ciclosporina puede conseguir respuesta en un 48% de los resistentes y además a un tercio de estos convertirlos en esteroides sensibles³³.

Un pequeño estudio randomizado en adultos³⁴ con 5 mg/kg/día seis meses y disminución de un 25% cada 2 meses hasta la suspensión consiguió una remisión total o parcial en 5 de las 8 tratados sin nefrotoxicidad y de forma precoz en los dos primeros meses. La falta de respuesta a los 3 meses era indicativa de resistencia a la ciclosporina. Sin embargo, al suspender el tratamiento la recidiva fue frecuente sin encontrarse a largo plazo diferencias clínicas o analíticas entre controles y tratados.

En cuanto a la seguridad de un tratamiento prolongado con una droga potencialmente nefrotóxica, un trabajo reciente³⁸ analiza un grupo de 117 casos, casi todos niños, tratados con ciclosporina durante 2 años a dosis de 5 mg/kg en los dos primeros meses (niveles 100-150) con posterior disminución a niveles de 50-100 ng/ml y posteriormente hasta 30 ng/ml. Asociaban una pauta de esteroides alterno con suspensión al desaparecer la proteinuria. Consiguieron remisiones en un 82% con resistencia en un 12%. Sin embargo en los 6 meses siguientes a la suspensión recidivaron un 70%. La hipertensión se incrementó y la creatinina aumento un 30%. Las biopsias postratamiento presentaban cambios compatibles con nefrotoxicidad por ciclosporina en el 4,4% de los casos. Sería ideal tener un método para predecir la respuesta a la ciclosporina que permitiera evitar su administración en los resistentes. En este sentido, se han propuesto pruebas de sensibilidad con leucocitos³⁹ pero por el momento, sin aplicación clínica.

Tacrolimus: Existe un estudio piloto que encuentra remisión parcial o total, pero se refiere a pacientes con proliferación mesangial o hialinosis⁴⁰. En casos aislados de NCM resistente a esteroides y ciclofosfamida el tacrolimus sólo⁴¹ o asociado a esteroides ha conseguido buenos resultados que los autores atribuyen a su efecto sobre la disminución de la IL8. Ciertos pacientes se han mantenido indefinidamente con tacrolimus en concentraciones séricas de 5 ng/ml, ya que una disminución hacía recidivar el cuadro. Existe un caso de remisión de una nefropatía pror cambios mínimos refractaria, combinando tacrolimus y sirolimus⁴¹.

Levamisol y *mizoribina* se han utilizado en estudios no controlados en niños con síndrome nefrótico recidivante y ocasionalmente en resistentes, sin embargo no existen datos de su uso en cuadros resistentes del adulto^{42,43}.

Micofenolato (MMF): Aunque no existen estudios controlados desde 1998⁴⁴ se describen casos aisla-

dos con buena respuesta⁴⁵. Posteriormente Day⁴⁶ y cols. tratan 7 pacientes recidivantes frecuentes o resistentes a pesar del tratamiento con ciclofosfamida o/y ciclosporina. Utilizan MMF 2 g diarios con reducción progresiva de los esteroides desde 40 mg diarios a 7,5 mg al año, consiguiendo 6 remisiones completas y una parcial. Tood y cols.⁴⁷ analizan cuatro pacientes resistentes a ciclofosfamida que remiten con MMF en dosis de 1 g a 1,5 g día en tratamiento indefinido. Ulinski y cols.⁴⁸ proponen convertir a micofenolato los cambios mínimos en tratamiento con ciclosporina por corticodependencia o corticorresistencia consiguiendo en sus 9 pacientes mantener las remisiones y mejorar la función renal.

En conjunto la información y los estudios controlados en síndrome nefrótico del adulto por cambios mínimos corticorresistente son escasos, lo que se debe sin duda a su baja frecuencia. No obstante, tras un diagnóstico correcto y si no hay contraindicaciones puede ser tratado con un curso de ciclofosfamida de 8-12 semanas. En los casos en que responde suele mantenerse la remisión. El tratamiento con ciclosporina, es una buena alternativa con remisiones en las primeras semanas (continuar el tratamiento si no hay remisión a los dos-tres meses no parece tener sentido), pero la recidiva es casi la regla al suspenderla. En los pocos casos tratados con tacrolimus la respuesta ha sido buena, pero han mantenido indefinidamente el tratamiento. Existen datos esperanzadores con el uso de micofenolato, en general de forma indefinida a dosis de 1-1,5 g con esteroides asociados inicialmente a 0,5 mg/kg/día en disminución hasta 10 mg/día en pacientes en que han fracasado otras terapias y también como alternativa a tratamientos con más efectos secundarios o más nefrotóxicos.

PACIENTES CON NCM CORTICODEPENDIENTES Y RECAEDORES FRECUENTES

El tratamiento de la NCM idiopático como consecuencia de enfermedad glomerular primitiva será más frecuente en niños que en adultos. Sin embargo, en mayores de 16 años puede representar hasta el 14,8% de todas las biopsias renales practicadas en situaciones de proteinuria nefrótica, porcentaje menor que las causas debidas a glomerulonefritis membranosa o glomerulonefritis esclerosante y focal⁴⁹.

Los pacientes con SN *corticodependientes* son aquellos en los que la proteinuria desaparece tras tratamiento con esteroides pero que reaparece en la fase de descenso esteroideo o en las dos primeras semanas tras la suspensión. La proteinuria remite la habitualmente si se mantienen los esteroides.

Serían *recaedores frecuentes* los pacientes con SN que tras alcanzar remisión completa presentarían dos o más recaídas en el plazo de un año.

Es este tipo de pacientes se deben planificar alternativas terapéuticas con tres objetivos: alcanzar la remisión parcial o completa, evitar la aparición de nuevas recaídas y prevenir complicaciones adversas^{18,50}. La tabla V resume dosis iniciales y grado de recomendación de diferentes fármacos.

Opción Corticosteroides: Comentada anteriormente en el tratamiento del brote inicial y en el tratamiento de brotes aislados. Sin estar formalmente contraindicados como tratamiento de pacientes corticodependientes si que hay que extremar las precauciones e indicarlos informando de los efectos adversos acumulativos que se pueden producir²¹. Una vez conocida la buena y rápida respuesta a esteroides en anteriores brotes de SN se pueden administrar pautas cortas, a días alternos con rápido descenso y manteniendo el tratamiento 6-12 meses⁵¹. En ocasiones dosis bajas de corticoides se utilizarán asociadas a otros fármacos inmunosupresores como combinaciones imprescindibles a largo plazo.

Opción Citotóxicos: Este tratamiento está indicado en pacientes que han mostrado corticodependencia y han presentado más de dos recaídas. La ciclofosfamida se recomienda por vía oral a dosis de 2 mg/kg (peso seco). En la práctica se administran 100-150 mg/día durante 8 semanas (máximo 12 semanas), lo que representa una dosis total inferior a 150 mg/kg que parece carecer de toxicidad manifiesta sobre gónadas o vejiga. Se deben realizar controles de leucocitos cada 15 días y aconsejar suspensión si se presenta episodio febril o leucopenia. Este tratamiento con ciclofosfamida la mayoría de los autores lo recomiendan solo, mientras que otros lo asocian a prednisona 0,5 mg/kg/día ó 1 mg/kg/días alternos⁵².

La administración de clorambucil (0,1-0,2 mg/kg/día) durante 8 semanas en vez de ciclofosfamida es una opción utilizada más en edades pediátricas sin

que aporte ventajas sobre la ciclofosfamida ni menores efectos adversos. En prevención de posible riesgo tumoral no se recomienda más de un ciclo de tratamiento.

Opción Ciclosporina: Dos años después de la introducción de la ciclosporina (CsA) como fármaco inmunosupresor en trasplante de órganos se observaron efectos favorables en el tratamiento de síndrome nefrótico idiopático⁵³⁻⁵⁵. El mejor conocimiento de que una anómala secreción de linfoquinas desde linfocitos T provocaba entre otras causas una pérdida de electronegatividad de la membrana basal. La inhibición de secreción de interleukina-2 tras la administración de CsA permitía controlar la proteinuria en pacientes con NCM corticosenesibles y en menor medida en los corticorresistentes.

Las experiencias publicadas por Meyrier⁵⁶ han establecido que pautas con CsA a dosis inferiores a 5 mg/kg/día (habitualmente 3-4 mg/kg/día) son eficaces en controlar el SN principalmente en pacientes corticodependientes y en aquellos con recidivas frecuentes.

El mejor conocimiento de la farmacodinamia de la CsA y la nueva formulación Neoral ha permitido optimizar la absorción intestinal de CsA y el ajuste de dosis con lo que los efectos adversos (nefrototoxicidad, hipertensión, hipertricosis, etc.) han sido cada vez menores. Estos aspectos son de gran importancia para un fármaco como la CsA que se puede administrar como monoterapia durante largos periodos de tiempo y solo la seguridad y ausencia de efectos adversos permitirán mantener tratamientos prolongados. Sin embargo, no se debe considerar iniciar o mantener CsA si el filtrado glomerular es inferior a 40 ml/min.

Cerca de la mitad de los pacientes recidiva el SN si se suspende la CsA bruscamente al cabo de un año, lo que llevó en el pasado a acuñar el término ciclosporindependencia hoy día controvertido⁵⁷. En algunos pacientes la combinación de CsA con dosis muy bajas de corticoides permite dejar a estos últi-

Tabla V. Tratamiento SN lesiones mínimas en pacientes adultos corticodependientes o recaedores frecuentes y grado de recomendación según nivel de evidencia

Fármaco	Dosis iniciales	Recomendación
Esteroides (ciclo adicional)	1 mg/kg/día	B
Ciclofosfamida	2 mg/kg/día	A
Clorambucil	0,2 mg/kg/día	B
Ciclosporina y dosis baja de prednisona	3,5 mg/kg/día	
	0,15 mg/kg/día	A
Micofenolato	750-1.000 mg/día	C
Rapamicina	2 mg/día	D

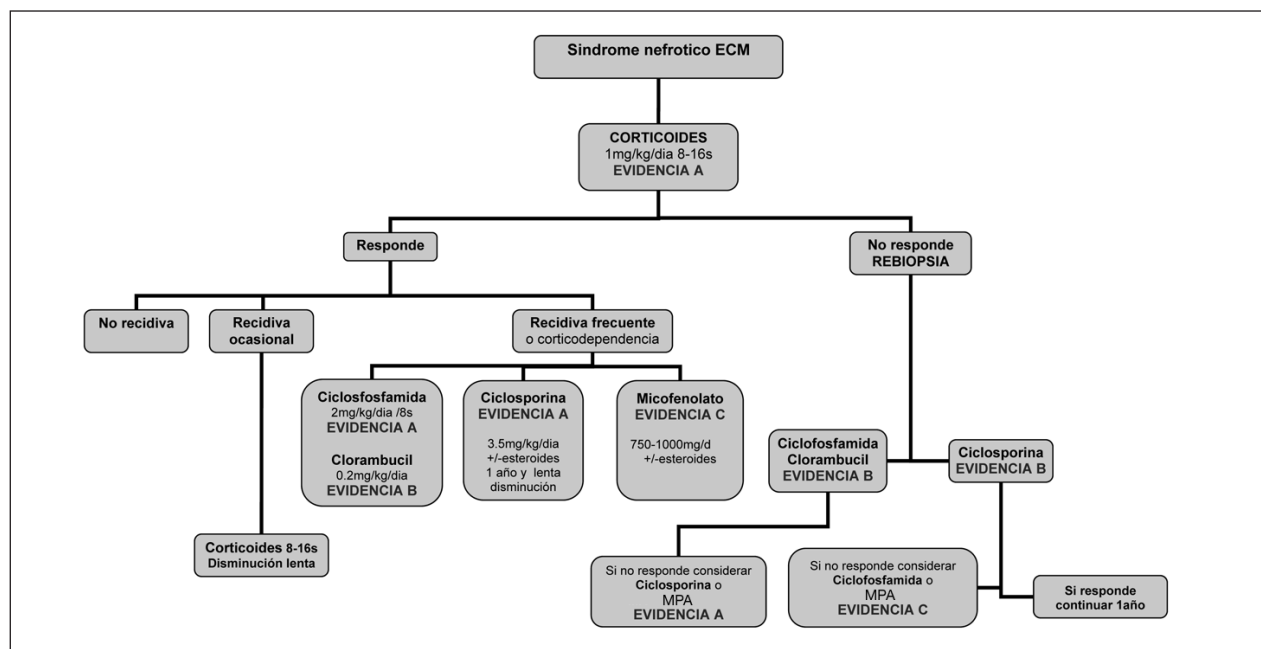


Fig. 1.—Algoritmo de los tratamientos del síndrome nefrótico por enfermedad de cambios mínimos (ECM) en el adulto.

mos como monoterapia una vez alcanzada la remisión con CsA 12-24 meses tras el inicio del tratamiento³⁶.

Sin embargo, otros autores tienen buenos resultados con CsA en tratamientos prolongados de hasta cinco años a dosis de CsA bajas 2-3 mg/kg/día, a veces en una única dosis matinal. Matsumoto⁶ consigue en pacientes adultos con SN por GN de cambios mínimos mayor porcentaje de remisión completa y menores recidivas mediante la combinación terapéutica de pulsos intravenosos de 6-metilprednisolona (1 g * 3 días) y dosis bajas de CsA (2-3 mg/kg) durante 12 meses que la administración de CsA solo o de CsA más prednisona oral.

En cualquier caso es preciso informar y estar vigilantes ante la aparición de nefrotoxicidad midiendo filtrado glomerular o realizando biopsia renal. Por últimos, pacientes que rechacen tratamientos con citotóxicos serán candidatos a recibir CsA.

Opción Tacrolimus: Son pocos los autores que han comunicado estudios con el uso del tacrolimus en este tipo de pacientes. En principio y desde un punto de vista teórico los resultados podrían estar en la línea de los obtenidos con CsA ya que ambos actúan inhibiendo la vía de la calcineurina. Tacrolimus como CsA son fármacos nefrotóxicos y en principio no aportaría ventajas sobre CsA^{59,60}.

Solo casos aislados han mostrado utilidad de tacrolimus en SN idiopático si bien un paciente con

SN y recaídas frecuentes publicado tras haber cambiado a CsA resistente la administración de tacrolimus a 4 mg/día consiguió remisión completa y prolongada sin signos de nefrotoxicidad⁶¹.

Opción Sirolimus: La rapamicina es un inmunosupresor que actúa inhibiendo la mTOR a nivel de la tercera señal en la respuesta inmune. Si bien en trasplantados una de las ventajas principales es la ausencia de nefrotoxicidad, empeoramiento de la función renal ha sido descrito en el tratamiento de enfermedades glomerulares⁶². Los principales efectos adversos radican sobre metabolismo lipídico y toxicidad pulmonar. En el momento actual solo existen casos aislados por lo que no hay evidencia que permita indicar este fármaco en pacientes con SN corticodependiente o en recaedores frecuentes⁶³.

Opción MPA: En la actualidad faltan estudios que permitan aconsejar con niveles de evidencia que la administración de MPA es eficaz en el tratamiento del SN por GNLM. Sin embargo, desde un punto de vista teórico y con la experiencia obtenida en áreas de trasplante renal, podría ser una opción terapéutica satisfactoria, con menores efectos adversos y susceptible de ser considerada en futuros protocolos terapéuticos⁴⁵. Algunos ensayos no controlados han mostrado remisiones en casos refractarios de NCM asociando MPA y dosis bajas de corticoides⁶⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* ii: 556-560, 1974.
2. Marlies Elger, Wilhelm Kriz: The renal glomerulus. The structural basis of ultrafiltration. En: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Alex M. Davison y cols. Eds. Oxford University Press. New York. 2005.
3. Glasscock RJ: Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 6): vi52-vi58, 2003.
4. Grimbert Ph, Audard V, Remy Ph, Lang Ph, Sahali D: Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 245-248, 2003.
5. Mathieson PW: Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 6): vi26-vi29, 2003.
6. Brechley PE: Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 18: (Supl. 6): vi21-vi25, 2003.
7. Bakker WW, Van Dael C, Pierik LJ y cols. Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol* 20: 1410-5, 2005.
8. Boner G, Cox AJ, Kelly DJ y cols.: Does Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) play a role in the pathogenesis of minimal change disease? *Nephrol Dial Transplant* 18: 2293-2299, 2003.
9. Guasch A, Deen WM, Myers BD: Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephritic humans. *J Clin Invest* 92: 2274, 1993.
10. Shankland SJ: The podocyte response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 69: 2131-2147, 2006.
11. Farquhar MG, Vernier RL, Good RA: An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematosus. *J Exp Med* 106: 649-660, 1957.
12. Brewer DB, Filip: The morphometry of the glomerular epithelial cell and its foot processes after the injection of bovine serum albumin or egg albumin. *J Pathol* 120: 209-220, 1976.
13. Van den Berg JG, Van den B Weerman, Assmann K y cols.: Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 66: 1901-1906, 2004.
14. Huh W, Kim DJ, Kim MK y cols.: Expression of nephrin in acquired human glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 17: 478-484, 2002.
15. Wernerson A, Dunér F, Petterson E y cols. Altered ultrastructural distribution of nephrin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 70-76, 2003.
16. Horinouchi I, Nakazato H, Kawano T y cols.: *In situ* evaluation of podocin in normal and glomerular disease. *Kidney Int* 64: 2092-2099, 2003.
17. Srivastava T, Garola RE, Whiting JM y cols.: Cell-cycle regulatory proteins in podocyte cell in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 63, 1374-1381, 2003.
18. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 29: 1215-23, 1986.
19. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 8: 291-7, 1988.
20. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K: Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 17: 687-92, 1991.
21. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, Chan TM: Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1316-20, 2003.
22. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S: Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 39: 503-12, 2002.
23. Meyrier A, Simon P: Treatment of corticosteroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in the adult: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 17: 127-50, 1988.
24. International Study of Kidney Disease in Children: minimal change nephrotic syndrome in children. *Pediatrics* 73: 497-505, 1984.
25. Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JC: Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron* 47: 209-10, 1987.
26. Wang F, Looi LM, Chua CT: Minimal change glomerular disease in Malaysian adults and use of alternate day steroid therapy. *Q J Med* 51: 312-28, 1982.
27. Black DA, Rose G, Brewer DB: Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 3: 421-6, 1970.
28. Mak SK, Short CD, Mallick NP: Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2192-201, 1996.
29. Grupe WE: Minimal change disease. *Semin Nephrol* 2: 241-252, 1982.
30. Bajpai A, Bagga A, Hari P y cols.: Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 18: 351-6, 2003.
31. Meisels IS: Spontaneous remission in frequently relapsing minimal-change disease. *Clin Nephrol* 63: 1-3, 2005.
32. Mak SK, Wong CY, Tong GM y cols.: Treatment with cyclophosphamide in elderly-onset nephrotic syndrome. *Nephron Clin Pract* 101: c25-c32, 2005.
33. 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.
34. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A y cols.: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1377-83, 1993.
35. Meyrier A, Noel LH, Auriche P y cols.: Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45: 1446-49, 1994.
36. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L y cols.: Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1326-34, 1993.
37. Niaudet P: Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 6: 1-7, 1992.
38. El-Husseini A, El-Bauony F, Mahmoud I y cols. Long term effects of cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2433-38, 2005.
39. 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: 1286-90, 1993.
40. Tang S, Tang AW, Tam MK y cols.: Use of tacrolimus in steroid- and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 42: E13-5, 2003.
41. Patel P, Pal S, Ashley C, Sweny P, Burns A: Combination therapy with sirolimus (rapamycin) and tacrolimus (FK-506) in treatment of refractory minimal change nephropathy, a clinical case report. *Nephrol Dial Transplant* 20: 985-7, 2005.

SÍNDROME NEFRÓTICO POR LESIONES MÍNIMAS EN EL ADULTO

42. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 337: 1555-59, 1991.
43. Ohtomo Y, Fujinaga SI, Takada M y cols.: High dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 20: 1744-9, 2005.
44. Briggs WA, Choi MJ Schell PL: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31: 213-19, 1998.
45. Choi MJ, Eustace LF, Giménez MG y cols.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerulopathies. *Kidney Int* 31: 1098-03; 2002.
46. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO y cols.: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2011-3, 2002.
47. Todd E, Pesavento MD, William H y cols.: Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis* 43: e3-6, 2004.
48. Ulinski T, Dubourg L, Said MH y cols.: Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 20: 482-85, 2005.
49. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R: Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 66: 898-904, 2004.
50. Morales E, Gutiérrez E, Hernández E, Praga M: Tratamiento actual de las nefropatías glomerulares primitivas. Formación Médica Continuada: *Neurología e Hipertensión* 2: 16-34, 2006.
51. Glassock RJ: Therapy of idiopathic nephrotic syndrome in adults. A conservative or aggressive therapeutic approach? *A J Nephrol* 13: 422-428, 1993.
52. Tune BM, Mendoza SA: Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8: 824-832, 1997.
53. Meyrier A, Condamin MC, Booner D: Collaborative Group of the French Society of Nephrology. Treatment of adult nephritic syndrome with a cyclosporin A: minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 35 (Supl. 1): 37-42, 1991.
54. Maher ER, Sweny P, Chappel M, Varghese Z, Moorhead JF: Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephritic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transpl* 3: 728-732, 1988.
55. MA Frutos y cols.: Colaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Nephrol* 35: 48-60, 1991.
56. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transpl* 18 (Supl. 6): 79-86, 2003.
57. Melocotón TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN: Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 18: 583-588, 1991.
58. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Takeguchi F, Tomaru R, Iwasawa H: favourable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 43: 668-673, 2004.
59. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark GB: Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transpl* 21: 1848-1854, 2006.
60. Dötsh J, Dittrich K, Plank C, Rascher W: Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than cyclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1761-1763, 2006.
61. Schweda F, Liebl R, Riegger GAJ, Krämer BK: Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporin resistant minimal change nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 12: 2433-2435, 1997.
62. Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J y cols.: Acute rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transp* 19: 1288, 2004.
63. Patel P, Pal S, Ashley C, Sweny P, Burns A: Combination therapy with sirolimus (rapamycin) and tacrolimus (FK-506) in treatment of refractory minimal change nephropathy, a clinical case report. *Nephrol Dial Transplant* 20: 985-987, 2005.
64. Minghui Z, Xiangmei C, Yipu C, Zhangsuo L, Yuchun L, Fangping L, Yanping Z, Haiyan W: Clinical observations of mycophenolate mofetil therapy in refractory primary nephrotic syndrome. *Nephrology* 8: 105-109, 2003.



TEMA 5

Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal primaria en el adulto

C. Quereda* y J. Ballarín**

*S. Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. **S. Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

RESUMEN

La hialinosis segmentaria y focal (HSF) es una entidad compleja: no solo hay que diferenciar las formas primarias de las secundarias, sino que tampoco el grupo de hialinosis segmentaria y focal primaria es homogéneo en su patogenia, histología y clínica.

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos en las formas primarias de HSF. El primero de ellos consiste en la presencia de un factor circulante (citocina generada por los linfocitos T) que aumenta la permeabilidad de la pared capilar glomerular. En estos casos suele haber una respuesta positiva a la plasmaféresis o a la inmunoadsorción. En segundo lugar, se está avanzando en la comprensión de los mecanismos genéticos de la enfermedad resultantes de la alteración de los genes, que codifican las proteínas del podocito. En el 20-30% de casos de síndrome nefrótico (SN) corticorresistente en el niño hay mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen NPHS2 que codifica la podocina. Estos pacientes no responden a la ciclofosfamida aunque se observan respuestas parciales a la ciclosporina. También se ha reconocido el papel de la podocina en el síndrome nefrótico del adulto.

La prevalencia de HSF, oscila entre 10-20% de los casos biopsiados. Los datos americanos apuntan hacia un predominio de la raza negra y a un aumento en los últimos años de la prevalencia de la como causa de SN. El pronóstico renal se relaciona con la presencia o no de SN, con la función renal en el momento de la biopsia y con la extensión de la fibrosis en la biopsia renal. En los casos con SN, la supervivencia renal a los 10 años oscila entre el 30 y el 60%, habiendo mejorado en los últimos años. Los estudios de pronóstico determinan que la respuesta al tratamiento es el principal determinante del pronóstico renal en estos casos. La HSF que se presenta como proteinuria no nefrótica tiene mucho mejor pronóstico, superior al 80% a los 10 años. La recidiva de la enfermedad en el riñón trasplantado es frecuente produciéndose en el 40% de los casos (30%-56%).

Proponemos un algoritmo terapéutico elaborado por consenso de un grupo de expertos sobre los resultados de una revisión sistemática realizada por nosotros y en la que se comprueba que este se sustenta en niveles muy bajos de evidencia. Las principales conclusiones de este estudio son:

El tratamiento del SN por HSF debe iniciarse con Prednisona (grado de recomendación A), a dosis de 1 mg/kg/día durante un tiempo prolongado. (grado de recomendación C).

- La respuesta al tratamiento y la supervivencia renal se relacionan con el filtrado glomerular. Si existe insuficiencia renal, los casos deben ser individualizados para valorar las posibilidades de riesgo y de beneficio. (grado de recomendación C).
- La Ciclosporina A es la única droga de la que tenemos pruebas de eficacia mediante estudios controlados en situaciones de corticorresistencia o corticode-

SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL PRIMARIA EN EL ADULTO

pendencia en el SN por HSF en el adulto y por tanto se recomienda su utilización en estas circunstancias. **(grado de recomendación B)**. Sin embargo, los resultados son insatisfactorios por la alta incidencia de recidivas y por la nefrotoxicidad.

- Existe un nivel de evidencia muy bajo para las intervenciones con Tacrolimus, Sirolimus o MPA en el SN por HSF corticorresistente en el adulto (nivel de evidencia 4. **(grado de recomendación C)**).
- El Tacrolimus se ha mostrado eficaz en un estudio de SN por HSF, corticorresistente y resistente a la Ciclosporina A. **(grado de recomendación C)**.

INTRODUCCIÓN

La HFS es una entidad clinicopatológica muy compleja. Se define por una lesión de esclerosis glomerular, pero existen varios subtipos histológicos, la sintomatología clínica va desde el síndrome nefrótico florido con evolución rápida hacia la insuficiencia renal hasta la proteinuria asintomática, las causas son múltiples y se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos. La descripción reciente de las alteraciones de las proteínas de los pedicelos ya ha cambiado el abordaje de esta enfermedad en el niño y lo hará probablemente en el adulto.

Su relación con la enfermedad por lesiones mínimas es probablemente estrecha. Se sabe por biopsias renales iterativas que unas lesiones mínimas pueden evolucionar hacia una HFS, el pronóstico, en ambos casos, lo marca la resistencia a los corticoides y no la lesión histológica, y se han descrito los mismos mecanismos fisiopatológicos en ambas entidades.

FISIOPATOLOGÍA

Antes de tomar cualquier tipo de decisión terapéutica hay que diferenciar las formas primarias de las formas secundarias.

Ha aumentado la prevalencia de las formas secundarias en los últimos años. Las principales causas son la hiperfiltración con reducción de la masa renal (reflujo vesico ureteral, agenesia renal unilateral principalmente) o sin reducción de la masa renal (obesidad) y algunos fármacos o tóxicos (heroína, pamidronato, litio)¹⁻³. En estas formas el empeoramiento de la proteinuria y de la insuficiencia renal es lento y en general la proteinuria, aunque alcance niveles nefróticos, no se acompaña de hipoalbuminemia^{1,4}.

Dos mecanismos fisiopatológicos bien diferenciados están al origen de las formas primarias de glomerulosclerosis segmentaria y focal. El primero de ellos consiste en la presencia de un factor circulante que aumenta la permeabilidad de la pared capilar glomerular. Este factor sería una citosina generada por los linfocitos T. Varios datos experimentales y clínicos apoyan esa hipótesis: el síndrome nefrótico (SN) recidiva inmediatamente después del trasplante en el 30% de los SN corticorresistentes (SNCR) o resistentes a la ciclosporina⁵, en estos casos suele haber una respuesta positiva a la plasmaféresis o a la inmunoabsorción⁶, se han descrito varios casos de transmisión materno fetal del aumento de la permeabilidad glomerular. No obstante no se ha logrado identificar este factor⁷.

El segundo mecanismo descrito es genético. Se han descubierto genes, que codifican proteínas del podocito y cuyas mutaciones corresponden a diferentes formas de SN hereditarios. Mutaciones en estos genes provocan la falta, la alteración de la distribución o de la estructura de las proteínas sintetizadas por estos genes, dando lugar a un aumento de la permeabilidad de la barrera de filtración y proteinuria.

En el 20 al 30% de casos de síndrome nefrótico corticorresistente en el niño hay mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen NPHS2 que codifica la podocina. Estos pacientes no responden a la ciclofosfamida aunque se observan respuestas parciales a la ciclosporina⁸. Solo recidivan excepcionalmente después del trasplante renal.

También se ha reconocido el papel de la podocina en el síndrome nefrótico del adulto^{9,10} tanto en casos esporádicos como en casos familiares, con un patrón de herencia autonómica recesiva. Se trata en general de individuos heterocigotos para una mutación en el gen NPHS2 y a la vez para la variante no conservativa R229Q en el mismo gen. Esta última está presente en el 3,6% de la población general. En casos de GESF familiar de aparición en edad adulta se han descrito alteraciones de otras proteínas podocitarias: ACTN4¹¹, CD2AP¹², TRPC6¹³. Cuando existe un factor circulante, los corticoides y/o inmunosupresores pueden tener un efecto beneficioso y la recidiva post-trasplante es frecuente, los casos de origen genético son resistentes a los corticoides e inmunosupresores y no suelen recidivar después del trasplante renal¹⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos americanos apuntan hacia un predominio de la raza negra y a un aumento en los últimos años de la prevalencia de la HFS como causa de SN.

Kitiyakara¹⁵ revisa los datos del registro americano (United States Renal Data System) encontrando que la incidencia de la HFS como causa de insuficiencia renal terminal ha sido multiplicada por 11 entre 1980 y 2000 (0,2% a 2,3% respectivamente). La incidencia de HFS es 4 veces mayor en la raza negra que en la blanca y 1,5 a 2 veces en los hombres que en las mujeres. El pico de mayor incidencia se observa entre los 40 y 49 años en la raza negra y entre los 70 y 79 años en las razas blanca y asiática.

Haas M¹⁶ presenta datos de una sola institución: entre 1976 y 1979, la frecuencia relativa de la glomerulopatía membranosa y de la HFS como causa

de SN eran 36% y 15% respectivamente, entre 1995 y 1997 los porcentajes relativos eran 33% y 35%. En este último periodo, la HFS representaba el 50% de las causas de SN en la población negra y el 67% en la población negra menor de 45 años. La frecuencia de la HFS en la población negra es 3 veces mayor que en la población blanca.

Dragovic y cols.¹⁷ también demuestra un reciente aumento de la incidencia de HFS. Pasa del 19,3% entre 1986 y 1991 a 58,5% entre 1997 y 2002 en un Hospital de Nueva York.

En Europa los datos epidemiológicos no demuestran este incremento. En España el registro de glomerulonefritis de la SEN (www.senefro.org) no muestra ninguna variación en la incidencia de HFS entre 1994 y 2005. Representa alrededor del 10% del total de las biopsias renales.

Por el contrario, Cameron¹⁸ no observa ningún cambio en la incidencia de HFS (20% aproximadamente) entre 1970 y 2000 en el Guy's Hospital de Londres. En Italia, según el registro de Biopsias renales, la HFS representa el 11,7% en 1987 y el 10,4% en 1993 de la incidencia anual de enfermedades glomerulares¹⁹. En Checoslovaquia por fin la HFS representa el 9,3% en 1994 y el 10,8% en 2000 de las glomerulonefritis primarias²⁰.

EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA

Muy pocos trabajos recogen la evolución espontánea de la supervivencia renal en esta enfermedad. Las poblaciones estudiadas no son homogéneas ya que varía de una publicación a otra el número de pacientes con síndrome nefrótico y en algunas se mezcla población adulta y pediátrica. Por otra parte un número reducido de pacientes ha sido tratado en alguna serie.

Beaufils en 1978²¹ revisa el curso 78 pacientes, 39 con SN, 10 de estos últimos tratados durante un corto periodo de tiempo con corticoides e inmunosupresores. La supervivencia renal es: en pacientes con SN es del 85,2% a los 5 años y del 45,2% a los 10 años. En pacientes sin SN: 95,8% a los 5 años DEL 90,9% a los 10 años.

Cameron²² en el mismo año (1978) presenta una serie de 40 pacientes, 20 de los cuales están tratados por tener síndrome nefrótico, mostrando, en caso de SN, una supervivencia renal del 58% a los 5 años y del 27% a los 10 años. En pacientes sin SN: 100% a los 5 años y 83% a los 10 años.

Velosa²³ presenta en 1983 la supervivencia de 64 pacientes adultos, 49 de ellos tienen SN.

La supervivencia renal es la siguiente: pacientes con SN: 58% a los 5 años, 50% a los 10 años y en

pacientes sin SN: 100% a los 5 años y 83 a los 10 años: %

Korbet²⁴ en 1986 recoge los datos de 46 pacientes, 29 con SN y 16 de estos últimos tratados con supervivencias renales de 85% a los 5 años y 58% a los 10 años en pacientes con SN y del 92% (5 años) y 92% (10%) en ausencia de SN.

Rydel²⁵ presenta en 1995 los datos de supervivencia de 81 pacientes, 60 con SN, 28 de estos últimos tratados con corticoides y 2 con corticoides e inmunosupresores. La supervivencia renal en pacientes con SN es del 76% (5 años) y del 57% a los 10 años. En pacientes sin SN: a los 5 y 10 años años del 92%.

Stirling²⁶ más recientemente recoge los datos de 136 pacientes todos ellos con SN, 73 de los cuales fueron tratados. Con una supervivencia renal del 73% a los 5 años y del 55% a los 10 años. El tratamiento disminuye el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal terminal en un 30%.

Catran²⁷ presenta un serie de 37 pacientes adultos. El 49% desarrollan una insuficiencia renal terminal tras un seguimiento medio de 11,2 años. De los 28 pacientes con SN, el 54% desarrolla IR, de los 9 sin SN, el 33%.

Goumenos²⁸ sigue durante una media de 5 años, 26 pacientes no tratados con corticoides o inmunosupresores: 9 doblan las cifras iniciales de creatininemia y 2 desarrollan una insuficiencia renal terminal.

FORMAS HISTOLÓGICAS

Se han descrito recientemente 5 subtipos histológicos²⁹:

1) EFS no especificada («not otherwise specified»). Es la forma clásica. Se trata de un diagnóstico de exclusión al descartar los 4 otros subtipos.

2) EFS perihilar.

3) EFS celular caracterizada por una proliferación endocapilar segmentaria, un síndrome nefrótico severo y en general respuesta favorable a los corticoides³⁰.

4) EFS tip, la lesión está localizada en el polo tubular y clínicamente se comporta en cuanto a respuesta a los corticoides y evolución a largo plazo como unas lesiones mínimas³¹⁻³³.

5) EFS colapsante, caracterizada en el momento del diagnóstico, por un síndrome nefrótico severo y una insuficiencia renal, y por una evolución muy rápida hacia la insuficiencia renal. Existen formas colapsantes secundarias, la principal es la nefropatía por HIV³⁴, o por otros virus³⁵ (parvovirus B19, citomegalovirus y virus Epstein-Barr).

Recidiva de la glomerulosclerosis focal y segmentaria después del trasplante renal.

Para interpretar los datos de la literatura hay que tener en cuentas los siguientes puntos que limitan una correcta interpretación de los datos:

- no siempre se dispone de una biopsia renal del riñón trasplantado y la recidiva se afirma solo por la aparición de proteinuria.

- algunos casos de HFS en riñón trasplantado pueden corresponder a una HFS de novo ya que no siempre se dispone de un diagnóstico claro de la enfermedad causa de la insuficiencia renal y se etiqueta esta enfermedad de HFS por el diagnóstico hecho en el riñón trasplantado.

- la recidiva tardía puede pasar desapercibida si la proteinuria se atribuye a un rechazo crónico y no se biopsia el injerto.

- la biopsia renal no siempre es fácil de interpretar. Si es precoz puede no haber esclerosis glomerular y solo estar presente una proliferación mesangial y/o fusión de los pedicelos.

- la mayoría de los datos se han recogido de una forma retrospectiva, no hay ningún estudio controlado sobre el tratamiento de la recidiva post-trasplante de la HFS, todos los estudios publicados son observacionales y las series pequeñas.

- algunos de los datos importantes están publicados solo en la literatura pediátrica.

- no se recoge siempre la causa de pérdida del injerto: recidiva, rechazo o ambas.

La incidencia de recidiva de la HDF en el trasplante renal, en población adulta se ha descrito en 8 trabajos que incluyen un total de 334 pacientes con HSF trasplantados: la recidiva se produce en 115 (40,1%; rango 29,8%-56%)^{5,36-42}.

En general, se manifiesta con una proteinuria importante, habitualmente durante los primeros días que siguen el trasplante. Se ha descrito el tiempo de aparición de la proteinuria en 59 pacientes adultos^{5,36,37,43-45}: en 39 (66%) la recidiva se produce durante el primer mes (la mayoría de las veces es inmediata) y solo en 2 casos aparece más de un año después del TR. La biopsia renal en ese momento suele mostrar solo la fusión de pedicelos, siendo las lesiones histológicas características de HFS de aparición más tardía^{5,43,44-46}. La supervivencia del injerto en la población con HSF trasplantada (con o sin recidiva) oscila entre el 73%⁴⁴, y el 79,6%⁴⁸.

Se han descrito factores que favorecen la aparición de una recidiva, entre los que se encuentran:

- la recidiva de la enfermedad en un trasplante renal previo aumenta hasta un 80% la posibilidad de recidiva^{40,44,47}.

- el tiempo de evolución de la enfermedad inicial hasta el inicio del atamiento sustitutivo renal es más corto en la población de pacientes cuya enfermedad recidiva después del trasplante^{36,41,47}.

- la proliferación mesangial en la biopsia renal diagnóstica de la enfermedad inicial^{5,41}.

- Los distintos protocolos de inducción, más particularmente la utilización de anticalcineurínicos, no tiene influencia sobre la incidencia de recidiva⁴⁸.

- Los tratamientos que inducen una depleción linfocitaria podrían favorecer las recidivas. En la serie de Raafat⁴⁹ que incluye 37 trasplantes que tenían como enfermedad de base una HSF, el 53% de los pacientes tratados con suero antilinfocitario recidivan y solo lo hacen el 11% de los que no lo reciben.

TRATAMIENTO DE LA HSF EN EL ADULTO: ALGORITMO TERAPÉUTICO

a) Introducción. Metodología seguida para la realización del Algoritmo

Se recomienda que las intervenciones diagnósticas o terapéuticas que se incluyen en las Guías de Práctica Clínica se realicen sobre la base de los datos obtenidos de revisiones sistemáticas para analizar los puntos prioritarios sobre el tema (acordados por un grupo de expertos), que posteriormente discuten las alternativas y producen recomendaciones, especialmente en los puntos en los que la literatura ofrece resultados equívocos o un bajo nivel de evidencia⁵⁰.

Los datos para la realización de este algoritmo (ver fig.) sobre tratamiento de la HSF en el adulto, se han obtenido mediante la realización de una revisión sistemática para recopilar, analizar críticamente y jerarquizar la investigación clínica disponible sobre el tema. La metodología y los resultados pormenorizados de este trabajo se resumen en otro texto⁵¹. Los resultados iniciales obtenidos fueron discutidos en un foro de expertos, que aceptaron por consenso el resultado global que ahora publicamos.

Hemos encontrado serias dificultades metodológicas en la realización de esta revisión sistemática. Nuestro trabajo demostró que existen pocos estudios controlados para resolver los problemas terapéuticos de la HSF en el adulto y muchos de ellos lo son de baja calidad. Por tanto, una parte importante de las cuestiones planteadas hay que abordarlas mediante una revisión sistemática de estudios observacionales, y es sabido que estas no disponen del soporte me-

SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL PRIMARIA EN EL ADULTO

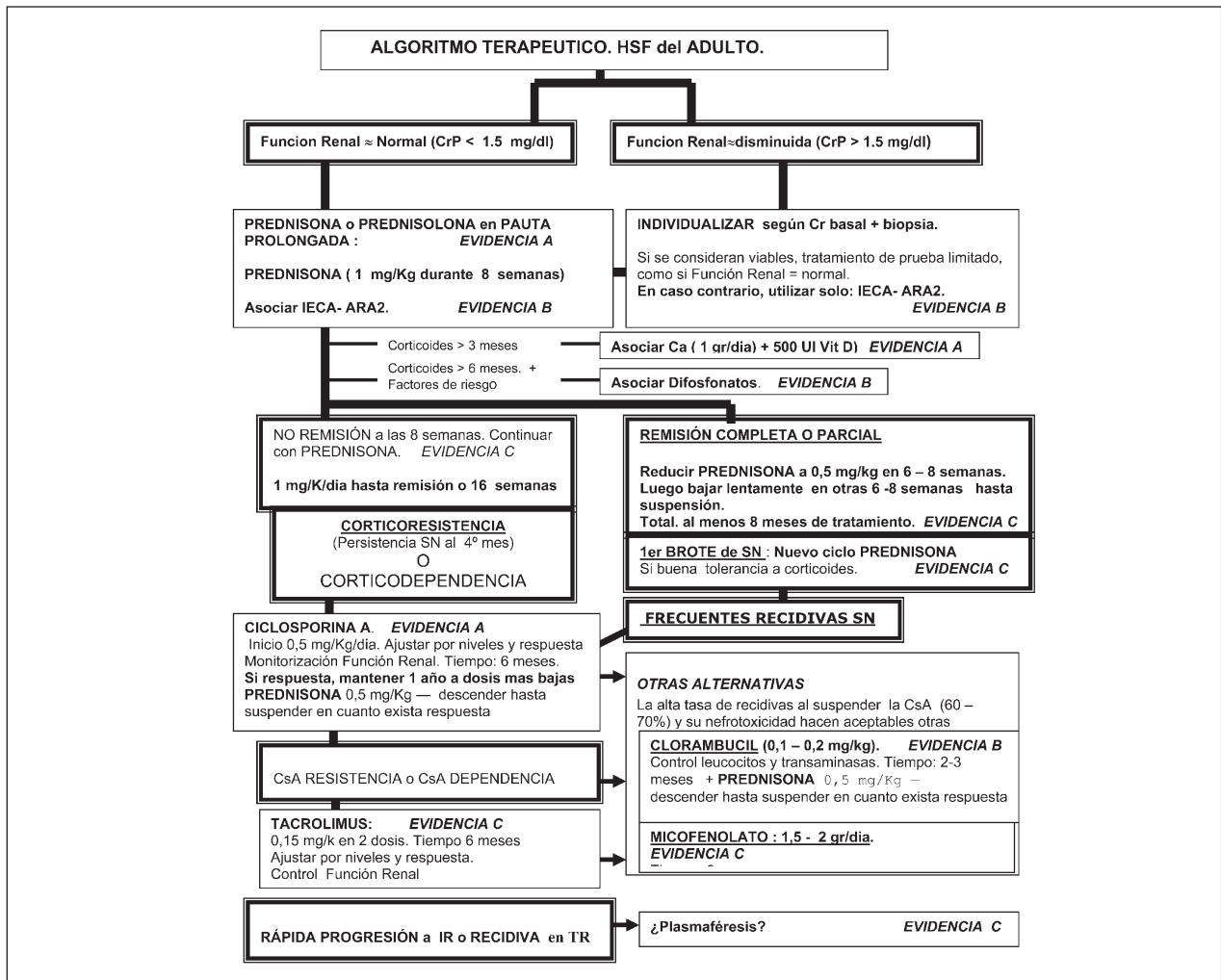


Fig. 1.—Tratamiento de la HSF del adulto.

todo lo que sustenta a las realizadas sobre ECC, lo que dificulta la evaluación de la calidad y la agregación de resultados, favoreciendo la aparición de sesgos y, en definitiva, proporcionando bajos niveles de evidencia. En estas circunstancias de bajo nivel de evidencia, muchas de las decisiones que constituyen los nodos de decisión del algoritmo terapéutico de una GPV, tienen que decidirse por la opinión de los expertos.

Es conocido que la variabilidad de la práctica clínica se relaciona de forma inversa con el nivel de evidencia. Es decir, las intervenciones que son avaladas por un alto nivel de evidencia son adoptadas y utilizadas por la mayoría de los médicos, mientras que la situación de incertidumbre que ofrecen las intervenciones con bajo nivel de evidencia, hace que difieran en las alternativas que

eligen por razones diversas (experiencia previa con el fármaco, novedad del mismo, última opinión de un experto etc.).

El bajo nivel de evidencia del que disponemos para el tratamiento de la HSF, explica la gran variabilidad encontrada en el enfoque terapéutico de esta enfermedad en 5 servicios de nefrología británicos en el trabajo recientemente publicado por Stiriling y cols.²⁶. Muy probablemente, esta variabilidad puede, ser extrapolada a cualquier otro país o región y solo se explica por lo que hemos mencionado: el bajo nivel de evidencia con el que sustentamos nuestras intervenciones en esta enfermedad.

Por tanto, analícese este algoritmo con toda prudencia y tómense individualmente las decisiones individuales sopesando cuidadosamente sus circunstancias clínicas individuales.

A continuación, discutiremos pormenorizadamente, cada uno de los eslabones individuales de este algoritmos.

b) ¿Tratar o No tratar? Tratamiento inicial de la HSF del adulto

No hay estudios aleatorizados de ningún tratamiento inicial de la HSF frente a placebo. Por tanto la evidencia clínica se sustenta solo en estudios observacionales. Aunque todos los estudios muestran una tasa de fracaso al tratamiento mucho mayor en la HSF que en la glomerulopatía por lesiones mínimas, los datos obtenidos en nuestro estudio son bastante demostrativos de:

a) La inducción de remisión (completa o parcial) es claramente superior en los enfermos con SN por HSF tratados^{21,26,24,32,52,53}.

b) La supervivencia renal, es también claramente superior en los tratados que en los no tratados^{26,54-60}.

c) La supervivencia renal, es muy superior en los casos que presentan una remisión inicial (completa o parcial) bien como respuesta al tratamiento o espontáneamente^{27,52,56,59,60}.

Naturalmente, todos estos estudios están sesgados en el sentido de que en la mayoría de los casos que no han sido tratados se eligió esta opción por reunir criterios de mal pronóstico (insuficiencia renal previa, fibrosis en biopsia renal etc.). Sin embargo, en estudios de pronóstico con análisis multivariante, se observa que la respuesta al tratamiento (con remisión completa o parcial) es la única variable que se relaciona, de forma independiente, con la supervivencia renal^{26,27,30,54,60}.

Por tanto, consideramos que, a pesar de la ausencia de estudios controlados, estas observaciones constituyen un nivel de evidencia sólido que puede ser considerada del tipo «all & none» (no sería admisible en estos momentos realizar un ECC en el que una de las ramas de enfermos con HSF no recibiera ningún tratamiento). Por tanto puede clasificarse con un nivel de evidencia 1 c de la clasificación de Oxford, grado de recomendación A.

Prácticamente todos los estudios refieren la utilización de Prednisona o Prednisolona como tratamiento inicial. Desconocemos cual sería el resultado con otras alternativas ya que no disponemos de ECC de Prednisona frente a otros inmunosupresores como tratamiento inicial y la utilización de otro inmunosupresor o de la Prednisona asociada a otro inmunosupresor solo ha sido descrita testimonialmente (ver después).

Por tanto, *un enfermo diagnosticado de HSF debe, en principio, ser tratado y debe recomendarse el tratamiento inicial con prednisona.* **(nivel de evid. 1c. Grado de rec. A)**

c) Pautas de tratamiento esteroideo

Los estudios observacionales de los que disponemos, son muy heterogéneos en su calidad y en la definición de las variables de resultado (remisión completa, parcial, no remisión). Muchos de ellos, no explicitan el resultado inicial del tratamiento esteroideo sino que lo añaden al resultado obtenido después de añadir otros inmunosupresores.

En nuestra revisión sistemática⁵¹ se estudiaron 24 series de casos^{21-24, 26,27,30,32,51,52, 54-67}, y, tras su análisis y agregación de los principales resultados, concluimos:

1) Los índices de respuesta al tratamiento son muy variables y claramente inferiores a los obtenidos en el SN por lesiones glomerulares mínimas.

2) La tasa de respuestas ha mejorado con el tiempo siendo superior, como grupo, los trabajos publicados después del año 1990 (43% en trabajos publicados antes de 1990, 61% en los trabajos publicados a partir del año 2000).

3) Del análisis de estos estudios puede identificarse que el factor clave que explica estas diferencias es la duración del tratamiento, ya que la dosis inicial de Prednisona es similar en todos ellos (0,8-1,5 mg/kg/día).

4) Pudimos observar, que los estudios en los que el tratamiento corticoideo se mantenía menos de tres meses presentaban una tasa inferior de respuesta que en los que se mantiene más tiempo (< 3 meses; 36% vs > 3 meses 58%).

El trabajo de Pokhariyal y cols.⁶⁸ analiza específicamente esta cuestión, encuentra que los casos con HSF tratados más de 16 semanas presentan una mayor tasa de respuestas que los tratados durante un tiempo inferior y en el análisis multivariante, el único factor predictivo de respuesta es la duración tratamiento.

Por tanto, ante estos datos se recomienda mantener tratamiento corticoideo por un periodo largo (6-8 meses) **(Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C)** habiendo sido propuesto que en la HSF se defina corticorresistencia para indicar aquellos casos en los que persiste el SN después de 4 meses de tratamiento a dosis de 1 mg/kg⁶⁹.

Se han descrito distintas pautas de tratamiento esteroideo, que presentan pequeñas diferencias. Abri-

tariamente, seleccionamos la pauta reseñada por Meyrier⁶⁹, que cumple los requisitos anteriores: En los casos indicados, comenzar con *Prednisona 1 mg/kg/día y mantener esta dosis durante 8 - 12 semanas si la tolerancia al tratamiento es adecuada. Si no se produce una remisión significativa de la proteinuria durante este tiempo, prolongar el tratamiento hasta 16 semanas. Si hay respuesta seguir con 0,5 g/kg durante 6-8 semanas, bajando hasta suspensión en otras 8 semanas.* En cualquier caso, no hay evidencia en base a estudios controlados de que esta pauta que recomendamos sea más eficaz que otras.

(Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C)

d) Pauta de tratamiento asociando corticoides y citotóxicos

Existen pocos estudios —ninguno de ellos controlado— que comparen el tratamiento inicial con corticoides o con corticoides asociados a un agente citotóxico. Korbert⁷⁰ analiza los resultados de distintas series publicadas encontrando que los resultados fueron similares en ambos grupos. No obstante, la heterogeneidad de las series y el procedimiento de agregación hacen que este tipo de evaluación pueda estar sometido a importantes sesgos.

Existe un estudio observacional prospectivo en la que se inicia el tratamiento de HSF con Tacrolimus, observando una buena tasa de respuestas (reducción media de la proteinuria del 75%), pero observándose un descenso del filtrado glomerular de 71 a 55 ml/min⁷¹. No han sido estudiadas otras alternativas (por ejemplo iniciar tratamiento con MPA-corticoides (disminuyendo estos rápidamente cuando exista remisión) o iniciar por CsA-corticoides o Tacrolimus-corticoides. Se recomienda el comienzo con Prednisona y CsA en casos en los que el riesgo de toxicidad esteroidea sea alto.

La poca evidencia existente no recomienda iniciar el tratamiento asociando Prednisona a otro inmunosupresor, salvo casos con alto riesgo de toxicidad esteroidea. (Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C)

La realización de estudios clínicos de este punto es de especial interés, ya que la toxicidad esteroidea es, sin duda, uno de los mayores problemas del tratamiento de la HSF.

e) Problemas de la administración prolongada de corticoides

La historia natural de la HSF y su respuesta al tratamiento hace previsible que un porcentaje impor-

tante de enfermos deban ser tratados con dosis altas de corticoides durante un tiempo prolongado. Esto obliga:

1. A considerar la pertinencia de tratamiento profiláctico, especialmente del daño óseo inducido por corticoides especialmente en adultos (suplementos de calcio, vitamina D, difosfonatos).

2. A considerar aspectos exclusivamente médicos de costo/efectividad. Por ejemplo: si una mujer de 59 años diagnosticada de HSF ha sido corticorresistente y resistente a CsA, la probabilidad de respuesta a la prolongación del tiempo con corticoides o otra es inferior al 10%. ¿Compensa el riesgo de efectos secundarios?

f) ¿Deben tratarse todos los enfermos con SN por HSF?

Los principales aspectos a considerar son la edad y los parámetros histológicos de la biopsia renal.

La edad no constituye un criterio excluyente para el tratamiento. Aunque existen muy pocos estudios en ancianos (> 65 años) los resultados son similares a los que presentan pacientes más jóvenes. No obstante, debido que presentan un mayor riesgo de complicaciones secundarias a corticoides e inmunosupresores, el tratamiento debe ser utilizado en ellos con mucha precaución. Especialmente en casos sin respuesta inicial o con respuesta pobre.

Varios estudios de pronóstico de pacientes con HSF^{26,60,68} demuestran que el nivel inicial de función renal se relaciona con la respuesta al tratamiento y con la supervivencia renal. Sin embargo, con ninguno de los trabajos publicados ni con el conjunto de los mismos puede establecerse un límite de función renal por debajo del cual podamos considerar que la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico secundario a HSF son no respondedores.

Por otra parte, la función renal, se relaciona, evidentemente, con parámetros histológicos renales. Pero, entre estos, el índice de fibrosis intersticial único es el único parámetro de la biopsia renal que ha demostrado significación como variable pronóstica de respuesta al tratamiento en la HSF^{55,58,65,67}. Los casos con más fibrosis son menos respondedores y presentan una peor evolución a la insuficiencia renal.

Esto obliga a analizar de forma individualizada el tratamiento que se ofrece a cada caso, considerando todos los factores (nivel de función renal, biopsia renal, edad etc.).

Es razonable, en casos con insuficiencia renal leve-moderada y síndrome nefrótico masivo, iniciar un tra-

tamiento de prueba siguiendo los mismos criterios que en los casos con función renal normal, pero reconsiderando permanente esta decisión, según la evolución y datos histológicos iniciales. Pero, en los casos, con descenso importante del filtrado glomerular y fibrosis intersticial en la biopsia renal, lo conveniente es intentar controlar el síndrome nefrótico con IECA-ARA-II, tratando de enlentecer la progresión a la insuficiencia renal terminal, induciendo la menor yatrogenia posible.

De todo esto concluimos:

– Deben tratarse, inicialmente con corticoides, los enfermos con Síndrome Nefrótico por HSF y función renal normal (Nivel de evid. 1c; grado de recom. A), independientemente de la edad. (Nivel de evid. 4; grado de recom. C).

– Los enfermos que presentan síndrome nefrótico e insuficiencia renal pre-tratamiento deben ser analizados individualmente, fundamentalmente en relación al nivel basal de filtrado glomerular, fibrosis intersticial en la biopsia renal y riesgos de morbilidad esteroidea.

– Los casos en los que estos factores este más próximos a la normalidad es razonable iniciar un tratamiento de prueba como en el supuesto anterior, evitando en cualquier caso la utilización de fármacos nefrotóxicos, especialmente los anticalcineurínicos. (Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C). En el resto, intento de controlar el Síndrome nefrótico y la progresión a la IR con IECA-ARA. (Nivel de evidencia 2c; grado de recomendación B).

g) Recidivas

Entre un 20 y un 60% de los casos según las series recidivan en un tiempo variable al suspender el tratamiento inmunosupresor.

Ante un primer brote, si hubo respuesta previa y no hay contraindicaciones formales a su uso, se recomienda otro ciclo de Prednisona similar al previo. (Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

Si el enfermo es córtico-dependiente (brotes del SN cuando aún se está en tratamiento esteroideo o justo al terminarlo) o se producen nuevas recidivas se recomienda seguir las pautas recomendadas en los casos de resistencia a esteroides.

h) Respuesta inadecuada al tratamiento corticoideo inicial (corticorresistencia y corticodependencia)

Los enfermos respondedores, suelen mostrar reducción de la proteinuria entre las 8-12 semanas.

Por tanto se suele estimar que existe resistencia a los corticoides si persiste proteinuria nefrótica entre la semana 12 y la 16. Nosotros adoptamos el criterio de *que en la HSF se defina corticorresistencia para indicar aquellos casos en los que persiste el Síndrome Nefrótico después de 4 meses de tratamiento a dosis de 1 mg/kg.*

Otros casos, responden inicialmente al tratamiento corticoideo, pero presentan una nueva recidiva al disminuir la dosis o al suspenderlo (inmediatamente o poco después): son los casos de *corticodependencia*. Finalmente, otros, aunque sin relación clara con la suspensión de los corticoides, presentan recidivas frecuentes del SN.

En estos casos hay que considerar el paso al siguiente escalón terapéutico que, dado que la actitud es similar en los diferentes supuestos, consideraremos globalmente. Las alternativas son:

Alternativa 1: Ciclosporina A (CsA). Estudios controlados

El tratamiento con CsA es la intervención mejor estudiada en enfermos con SN por HSF, corticorresistente o corticodependiente, incluyendo 4 estudios controlados⁷²⁻⁷⁵ y estudios observacionales⁷⁶⁻⁷⁸, con resultados similares.

De ellos, solo el trabajo de Cattran y cols.⁷⁴ reúne criterios de calidad, aunque incluye un número de casos pequeño. En el se demuestra que la tasa de respuestas con CsA es considerablemente superior a la obtenida en el grupo control tratado solo con Prednisona (69% y 4%), aunque la tasa de recidivas al suspender el fármaco es también muy alta (60%).

En el estudio de Ponticelli⁷³, que incluye solo 19 casos de adultos con HSF y presenta problemas de calidad, se compara el tratamiento con CsA frente a un grupo control que recibe Ciclofosfamida oral y Prednisona, siendo los resultados muy favorables al grupo tratado con CsA. Por el contrario otro ensayo controlado⁷⁵, compara CsA con Clorambucil-Prednisona, obteniendo una tasa de respuesta similares en ambos grupos (superiores al 60%). Sin embargo, los enfermos de este grupo recidivan al suspender por lo que finalmente todos acaban recibiendo tratamiento con CsA.

En conjunto puede decirse que en el tratamiento con CsA del SN corticorresistente por HSF, se produce algún tipo de respuesta en el 50-80% de los casos tratados. La dosis inicial suele ser 5 mg/kg/día, ajustando a la baja para mantener niveles de CsA entre 130 y 180 ng/ml. La respuesta es relativamente precoz (dentro de los 3 primeros meses), por lo que se recomienda abandonarla si no se ha obteni-

do respuesta en ese tiempo. Sin embargo la incidencia de recidiva es muy alta (alrededor del 70%) y su incidencia es inversa con la duración del tratamiento.

Por esta razón se aconseja mantener la CsA al menos durante 6 meses. No obstante hay que valorar el riesgo de nefrotoxicidad a largo plazo, incluso utilizando dosis de CsA inferiores a 5 mg/dl y que puede pasar desapercibido durante tiempo con niveles de Cr plasmática próximos a la normalidad.

Alternativa 2: Agentes alkilantes

Los agentes alkilantes constituían la única opción terapéutica en casos de corticorresistencia y corticodependencia hasta la introducción de la CsA. Los más utilizados han sido el clorambucil y la ciclofosfamida, que han sido estudiados en estudios retrospectivos de series pequeñas generalmente analizando un solo ciclo^{22-24,26,51,54,55,57,60-62,67,79}. La principal conclusión resultante del análisis de estas series es que la respuesta se relaciona muy estrechamente con el resultado del tratamiento previo con corticoides. Es decir, los casos con respuesta inicial (recidivas, corticodependencia o respuesta parcial a corticoides), presentan una tasa mucho mejor que los corticorresistentes. En los casos que si respondieron (de forma completa o parcial) la tasa de remisiones con agentes alkilantes se sitúa en torno al 75%, mientras que en los corticorresistentes la respuesta no supera el 20-30%⁷⁹.

El nivel de evidencia de estas opciones terapéuticas es muy inferior (Nivel de evid. 4; grado de recom. C) al que se tiene de la utilización de CsA. Por eso, el panel de expertos constituido para la elaboración de estos algoritmos terapéuticos, decide recomendar la CsA como primera alternativa en el tratamiento del SN corticorresistente por HSF. (Nivel de evid. 2b; grado de recom. B).

Sin embargo, en este tema puede establecerse alguna discusión, especialmente con la posibilidad de utilizar el Clorambucil como paso previo a la CsA. La justificación de buscar una alternativa previa a la CsA se fundamenta en el hecho probado de la nefrotoxicidad de esta droga aun utilizada a dosis bajas (demostración de la aparición de fibrosis en biopsias seriadas de enfermos con uveítis en tratamiento prolongado con dosis bajas de CsA). Sin cambios aparentes del filtrado glomerular medido por aclaramiento de creatinina.

La alternativa de la utilización de Clorambucil previo a la CsA, puede sustentarse en el ECC previamente comentado⁷⁵ que compara la asociación Clorambucil-Prednisona a Ciclosporina A-Predni-

sona en enfermos corticorresistentes, mostrando ambas intervenciones tasas similares de respuesta y de recidiva. El estudio, sin embargo, presenta problemas de calidad (estudio no enmascarado, con pocos casos, no se realiza análisis por intención de tratar etc.) lo que, sin duda, disminuye su valor probatorio.

Solo hay un trabajo que estudie el resultado de tratar con Azatioprina a enfermos con SN corticorresistente. En el que se incluyen 13 adultos con SN idiopático (solo 5 HSF) tratados con AZA y, al cabo de 24 meses, 12 estaban en remisión completa. Sin duda esta es una alternativa que ha sido incomprendiblemente poco estudiada.

Alternativa 3: Otras alternativas

La experiencia con *Tracrólimus (TC)* en el tratamiento del SN por HSF es muy corta. El primer estudio publicado, ya ha sido comentado, y comprende casos tratados desde el inicio o conversión de CsA a TC⁷¹: esta opción parece comportarse con una eficacia similar y similar número de recidivas, pero con menos nefrotoxicidad. Naturalmente, se necesitan estudios controlados para confirmar esta hipótesis. Por tanto, los anticalcineurínicos, parecen eficaces en la inducción inicial de remisión o en el tratamiento de casos corticorresistentes, pero presentan un alto índice de recidivas y un serio problema de nefrotoxicidad a largo plazo, quizá menor con Tacrolimus que con CsA.

Existe otro trabajo⁸¹ en el que se estudia la eficacia y seguridad del TC en 25 casos que primero fueron corticorresistentes y posteriormente resistentes a CsA y, que, por tanto, comentaremos en el próximo apartado.

Por otra parte, solo conocemos un pequeño estudio piloto de tratamiento con *Sirolimus*⁸² en HSF corticorresistente con un índice global de respuesta del 57%, pero con numerosas complicaciones. La experiencia no parece prometedora.

Por último el *Micofenolato* está siendo utilizado, cada vez con más frecuencia, en el tratamiento de nefropatías primarias o secundarias que cursan con síndrome nefrótico debido a que es mejor tolerado que otros inmunosupresores, no es nefrotóxico y los resultados son interesantes en algunas de las patologías en las que se ha probado⁸³.

Los estudios en el tratamiento del SN de la HSF son escasos de tal forma que, además de la descripción de casos aislados, solo disponemos de dos pequeñas series^{84,85} y solo la de Cattran⁸⁴ describe un número apreciable de casos de HSF corticorresistente. Los resultados no son muy alentadores: tasa

de respuestas 44% (en ningún caso con remisión completa), La tasa de recidivas cercana al 50% y uno presentó un herpes zoster generalizado.

Las series pediátricas incluyen más casos mostrando resultados aceptables en casos de corticoides-dependencia (remisiones totales o parciales de alrededor del 50% y tasa de recidivas superior al 50%). Sin embargo las remisiones solo se producen en alrededor del 20% de los casos corticoides-resistentes. La respuesta inicial al tratamiento esteroideo, parece el factor determinante de la respuesta ulterior a MPA: en casos de corticoides-resistencia la respuesta a MPA suele ser mala, siendo mejor en los que inicialmente fueron corticoides-sensibles aunque posteriormente presenten corticoides-dependencia o frecuentes recidivas.

i) No respuesta al tratamiento con CsA (CsA-resistencia)

Del análisis de los datos que hemos descrito, es evidente que si el tratamiento de las formas de primer tratamiento de las formas corticoides-resistentes de HSF se sustenta en niveles bajos de evidencia, esto es aun mayor en casos de CsA-resistencia.

Los resultados del trabajo de Segarra y cols.³⁹ comentado anteriormente, convierten al Tacrolimus en una opción en los enfermos que han sido resistentes tanto al tratamiento con corticoides como a la ciclosporina A. La dosis de Tacrolimus utilizada fue de 0,15 mg/kg de peso, ajustando por niveles y manteniéndola durante 6 meses. Los autores refieren que se produce un descenso de la proteinuria en un apreciable número de casos (68%, de ellos 40% como remisión completa), una alta tasa de nefrotoxicidad reversible (40%) y un elevado índice de recidivas (76%). Es interesante destacar que al cabo de 2 años, el 48% de estos casos, que tan refractarios se habían mostrado a tratamientos previos, continuaban en remisión mantenida. Sería de gran interés la confirmación de estos resultados en estudios más amplios y, analizar mediante el diseño de estudios controlados, si el Tacrolimus puede sustituir, con ventaja, a la CsA en el primer escalón del SN corticoides-resistente por HSF. Estos datos, que no se han repetido en otros trabajos, hacen de esta intervención la recomendada por el grupo de expertos que ha redactado este algoritmo en SN por HSF, corticoides-resistente y CsA-resistente.o CsA dependiente.

En resumen: Se recomienda utilizar tratamiento con Tacrolimus como siguiente escalón terapéutico del *tratamiento del SN por HSF que ha sido corticoides-resistente y resistente a la Ciclosporina-A.* (Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C)

Naturalmente, el bajo nivel de evidencia y la toxicidad del fármaco, hacen perfectamente asumible la adopción de otras opciones como el tratamiento con MPA, que ha sido descrito previamente, o, incluso, el tratamiento exclusivo con IECA-ARA-II o la abstención terapéutica.

L) Tratamiento del HSF con inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de la angiotensina II

La experiencia publicada sobre la administración de IECA y ARA-II en la HSF, es escasa⁸⁶⁻⁸⁹.

En adultos, solo existe un estudio controlado⁸⁶ en el que se comparan 13 pacientes tratados con losartan a una dosis de 50 mg, dos veces al día y 10 pacientes que constituyen el grupo control. Partiendo de un nivel basal de proteinuria (3,6 vs 3,4 g/día), los resultados son significativamente mejores en el grupo tratado con losartan (1,6 vs 6,6 g/día).

En cuanto a estudios observacionales, Praga⁸⁷ describe el resultado del tratamiento en 5 pacientes con HSF tratados con captopril. La disminución de la proteinuria es solo del 25% (de 10 a 8 g / día), no observándose efecto sobre el deterioro de la función renal. Por otra parte, Stiles⁸⁸ trata con IECA 10 pacientes con síndrome nefrótico y 8 con proteinuria no nefrótica. En ambos casos se observa una disminución de la proteinuria (pacientes con SN: proteinuria inicial: 7,1± 0,2 g/día versus final 2,5 ± 0,3 g/día; Pacientes sin SN: 1,7 ± 0,2 versus 1,1 ± 0,3 g/día).

Estas observaciones, junto a la descrita en el mismo sentido en población pediátrica y en otras nefropatías, aconsejan *utilizar los IECA-ARA-II como tratamiento coadyuvante del tratamiento inmunosupresor de la hialinosis segmentaria y focal o como intervención básica si este no es utilizado por cualquier motivo.* (Nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B)

LL. Tratamiento de la recidiva de SN por HSF en el riñón de trasplante.

Solo encontramos un trabajo⁸⁹ en el que se analiza la utilidad de la plasmaféresis (PF) como profilaxis de la recidiva post-trasplante de la HSF. Incluye 10 pacientes con alto riesgo (los pacientes han tenido una recidiva en un trasplante previo o una evolución rápida, de la enfermedad en los riñones propios): 10 pacientes son tratados con 8 sesiones de plasmaféresis después del trasplante: de ellos, solo recidivan 3 (30%). Por tanto, a falta de estudios más amplios, esta parece una opción interesante, especialmente en enfermos en riesgo de recidiva.

SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL PRIMARIA EN EL ADULTO

En cuanto al papel de esta técnica en el tratamiento de la recidiva después del trasplante renal en población adulta^{5,43-45} ha sido analizado en 5 estudios observacionales. Solo Deegens JK⁴³ y cols. presentan un estudio controlado con un grupo control histórico de 10 pacientes sin tratamiento específico de la recidiva y un grupo de 13 pacientes tratados con PF. Siete de los pacientes tratados presentan una remisión completa (54%), cuatro una remisión parcial (31%) y dos no responde (15%). Los once pacientes que han respondido siguen en remisión después de un tiempo medio de seguimiento de 77 meses. Todos los pacientes del grupo control pierden su injerto (tiempo de evolución medio 43 meses).

Resultados similares se han obtenido en otros trabajos^{5,44,45,90,91} que muestran que la supervivencia del injerto es del 57%⁴⁴ y 85%⁵ en el grupo tratado con plasmaféresis y del 30%⁴³ y 34%⁹⁰ en los no tratados.

Las técnicas de inmunoadsorción utilizadas para tratar casos de recidiva de la HSF post-trasplante renal, han sido estudiadas en 2 trabajos^{6,92}. En total se dispone información de 16 pacientes que son tratados con un primer ciclo de 5 sesiones en un caso⁹² y de 2 a 7 en el otro⁶. Se repiten uno o varios ciclos si persiste la proteinuria o si recidiva el síndrome nefrótico después de una remisión. En 5 de los 16 casos (31%) no se observa respuesta. En 4 casos se observa una disminución de la proteinuria pero persiste el síndrome nefrótico (25%), en 4 casos la remisión es completa (25%) y en 3 parcial (19%). Es decir, hubo algún tipo de respuesta en el 44% pero, después de suspender el tratamiento, se produce un brote en todos los casos en los que se había conseguido una remisión.

Por tanto, aunque la evidencia es muy limitada, los datos disponibles aconsejan *tratar con plasmaféresis los casos con recidiva de HSF en un riñón trasplantado y, tratar profilácticamente a los pacientes con alto riesgo de recidiva.* (Nivel de evidencia 4; grado de recomendación C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mallick N: Secondary focal glomerulosclerosis not due to HIV. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 6): 4-7, 2003.
2. Kramer H: Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 151: 1-18, 2006.
3. Ferrario F, Rastaldi MP, Pasi A: Secondary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 3): 58-67, 1999.
4. Praga M, Morales E, Herrero JC y cols.: Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 33: 52-8, 1999.
5. Dantal J, Baatard R, Hourmant M y cols.: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. A one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 52: 827-31, 1991.
6. Dantal J, Bigot E, Bogers W y cols.: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330: 7-14, 1994.
7. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE: Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* 1; 344: 386-7, 2001.
8. Ruf RG, Lichtenberger 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.
9. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC y cols.: *NPHS2* mutations in late —onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 110: 1659-1666, 2002.
10. Horinouchi I, Nakazato H, Kawano T y cols.: *In situ* evaluation of podocin in normal and glomerular diseases. *Kidney Int* 64 (6): 2092-9, 2003.
11. Weins A, Kenlan P, Hebert S y cols.: Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 16: 3694-3701, 2005.
12. Winn M: Approach to the evaluation of heritable renal disease and update on familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 18: 4-20, 2003.
13. Reiser J, Polu KR, Moller CC y cols.: TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 37: 739-44, 2005.
14. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL y cols.: *NPHS2* mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 66: 571-579, 2004.
15. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB: Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Disease* 44: 815-825, 2004.
16. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndromes: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30: 621-631, 1997.
17. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ y cols.: Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 63: 1-7, 2005.
18. Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 6): 45-51, 2003.
19. Schena FP, the Iain group of Renal Immunopathology. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for seven consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12: 418-426, 1997.
20. Rychlík I, Jancová E, Tesar V y cols.: Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3040-3049, 2004.
21. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 21: 75-85, 1978.
22. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG: The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10: 213-218, 1978.
23. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 58 (9): 568-77, 1983.
24. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine* 65: 304-11, 1986.
25. 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: 534-42, 1995.

26. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM y cols.: Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 98 (6): 443-9, 2005.
27. Cattran DC, Rao P: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32: 72-9, 1998.
28. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, Shortland JR, Davlouros P, Vlachojannis JG, Brown CB: Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 104: c75-82, 2006.
29. D'Agati VD: Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Disease* 43: 368-382, 2004.
30. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM: Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesions. *J Am Soc Nephrol* 10: 1900-1907, 1999.
31. Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D: Evolution of nephrotic —associated glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 67: 987-1001, 2005.
32. Chun MG, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis and response to therapy of histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 15: 2169-2177, 2004.
33. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD: Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 65: 1690-1702, 2004.
34. Herman Es, Klotman PE: HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Sem Nephrol* 23: 2000-2008, 2003.
35. Tanawattanacharoen S, Falk R, Jennette JC, Kopp JB: Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1166-1174, 2000.
36. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 92 (4): 375-383 (= 46), 1992.
37. Banfi G, Colturi C, Montagnino G, Ponticelli C: The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 50 (4): 594-596, 1990.
38. Akioka K, Okamoto M, Wakabayashi Y, Nobori S, Ogino S, Ushigome H, Uryuhara K, Kaihara S, Yoshimura N: Long-Term outcome of Renal transplantation in focal glomerulosclerosis. *Transplantation Proceedings* 38: 2819-2822
39. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM: Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute refection. *Kidney Int* 45 (5): 1440-1445, 1994.
40. Stephanian E, Matas AJ, Mauer SM, Chavers B, Nevins T, Kashan C, Sutherland DE, Gores P, Najarian JS: Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 53: 755-757, 1992.
41. Pinto J, Lacerda G, Cameron JS, Turner DR, Bewick M, Ogg CS: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Transplantation* 32: 83-89, 1981.
42. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz Cj, Roza AM, Vincenti F, George V: Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 68 (5): 635-641, 1999.
43. Deegens JKJ, Andresdottir M B, Croockewit S, Wetzels JFM: Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Transpl Int* 17: 151-157, 2004.
44. Pardon A, Audard V, Caillard S, Molin B, Desvaux D, Bentarrit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P: Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1053-1059, 2006.
45. Shariatmadar S, Noto TA: Therapeutic Plasma exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. *Journal of Clinical Apheresis* 17: 78-83, 2002.
46. Andresdottir MB, Ajubi N, Croockewit S, Assmann KJM, Hilbrands LB, Wetzels JFM: Recurrent focal glomerulosclerosis: natural course and treatment with plasma exchange. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2650-2656, 1999.
47. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS: Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre: analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc* 21: 2117- 2118, 1989.
48. Banfi G, Colturi C, Montagnino G, Ponticelli C: The recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis in patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 50: 594-596, 1990.
49. Raafat R, Travis LB, Kalia A, Diven S: Role of transplant induction therapy on recurrence rate of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 14 (3): 189-194, 2000.
50. Uhlig K, MacLeod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, Moist L, Steinberg E, Walker R, Wanner C, Lameire N, Eknoyan G: Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 70 (12), 2006.
51. Quereda C, Ballarín J, Galeano C, García López F, Praga M: Tratamiento inmunosupresor de la hialinosis segmentaria y focal del adulto: una revisión sistemática. *Nefrología* 2006 (en prensa)
52. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC y cols.: Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore)* 55 (1): 67-8, 1976.
53. Nagai R, Cattran DC, Pei Y: Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol* 42 (1): 18-21, 1994.
54. Pei Y: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 82 (5): 938-44, 1987.
55. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 36 (2): 53-9, 1991.
56. Rydel JJ: Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25 (4): 534-42, 1995.
57. Ponticelli C, Villa M, Banfi G y cols.: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulo-sclerosis? *Am J Kidney Dis* 34 (4): 618-25, 1999.
58. Alexopoulos F y cols.: Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Trasplant* 15: 1348-1356, 2000.
59. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2169-77, 2004.
60. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC: Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16 (4): 1061-1068, 2005.
61. Lim VS, Sibley R, Spargo B: Adult lipid nephrosis: clinicopathological correlations. *Ann Intern Med* 81 (3): 314-20, 1974.
62. Jenis EH, Teichman S, Briggs W y cols.: Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 57 (5): 695-705, 1974.
63. Saint-Hillier Y, Morel-Maroger L, Woodrow D, Richet G: Focal and Segmental Hyalinosis. *Adv Nephrol* 5: 67-88, 197.

SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL PRIMARIA EN EL ADULTO

64. Bolton WK, Atuk NO, Sturgill BC, Westervelt FB Jr: Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am J Med* 62 (1): 60-70, 1977.
65. Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T: Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 44 (2): 115-2, 1986.
66. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN: Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 63 (2): 168-71, 1993.
67. Shiiki H, Nishino T, Uyama H y cols.: Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 46 (6): 362-8, 1996.
68. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N y cols.: Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 16: 691-696, 2003.
69. Meyrier A: Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2437-2444, 2004.
70. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23 (2): 219-28, 2003.
71. Duncan N, Dhaygude A, Owen J y cols.: Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 19 (12): 3062-306, 2004.
72. Walker RG, Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 54 (2): 117-21, 1990.
73. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A y cols.: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 43 (6): 1377-84, 1993.
74. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA y cols.: North America Nephrotic Syndrome Study Group. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International* 56 (6): 2220-2226, 1999.
75. Heering P, Braun N, Mulleijans R y cols.: Collaborative Glomerulonephritis Study Group Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 43 (1): 10-18, 2004.
76. Maher ER, Sweny P, Chappel y cols.: Cyclosporine in the treatment of steroid-responsive and steroid resistant nephritic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 3: 728-732, 1998.
77. Lee HY, Kim HS, Kang CM y cols.: The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 43 (6): 375-81, 1995.
78. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 45 (5): 1446-1456, 1994.
79. Geary DF, Farine M, Thorner P, Bauml R: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 22 (3): 109-13, 1984.
80. Cade R, Mars D, Privette M y cols.: Effect of long term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic-syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146: 737-741, 1986.
81. 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 (4): 655-62, 2002.
82. James A, Tumlin, Danlyn Miller y cols.: A Prospective, Open-Label Trial of Sirolimus in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 109-116, 2006.
83. Quereda C, García López F, Álvarez-Rangel LE, Galeano C, Pascual J, Praga M: Alternativas al tratamiento con ciclofosfamida en la Nefritis Lúpica. *Nefrología* 26 (Supl. 5): 43-52, 2006.
84. Cattran DC, Wang MM, Appel G y cols.: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 62 (6): 405-11, 2004.
85. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW y cols.: Mycophenolate mofetil in the treatment of idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2011-2013, 2002.
86. Usta M, Ersoy A, Dilek K, Ozdemir B, Yavuz M, Gullulu M, Yurtkuran M: Efficacy of losartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis resistant to immunosuppressive treatment. *J Intern Med* 253 (3): 329-334, 2003.
87. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
88. Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 56 (2): 89-95, 2001.
89. Gohh RY, Yango AF, Morrisey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 5 (12): 2907-2912, 2005.
90. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz Cj, Roza AM, Vincenti F, George V: Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 68 (5): 635-641, 1999.
91. Torreta L, Perotti C, Costamagna L, Tarantino A, Salvaneschi L: Usefulness of plasma exchange in recurrent nephrotic syndrome following renal transplant, *Artif Organs* 19 (1): 96-98, 1995.
92. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H, Druml W, Derfler K, Mayer G: Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2013-2016, 1998.



TEMA 6

Glomerulonefritis membranosa

X. Fulladosa*, M. Praga**, A. Segarra*** y J. Martínez Ara****

*Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. **Hospital 12 de Octubre. Madrid. ***Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ****Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

La glomerulonefritis membranosa (GNM) es una enfermedad caracterizada por el depósito de inmunocomplejos a nivel subepitelial. Su presentación clínica más frecuente es el síndrome nefrótico (SN), siendo hoy en día la primera causa de SN el adulto caucasiano. Un porcentaje de enfermos muy importante (superior al 40% en muchas series) desarrolla remisión espontánea de la enfermedad sin ningún tipo de tratamiento, mientras que otro porcentaje también considerable (en torno al 30-40%) desarrolla insuficiencia renal progresiva acompañada de proteinuria nefrótica. Tanto la remisión espontánea como el inicio de deterioro de función renal suelen detectarse en los 2-3 primeros años de evolución. El sexo masculino y la edad avanzada, junto a la presencia de proteinuria masiva y de insuficiencia renal son factores de mal pronóstico.

En pacientes sin SN o con grados de proteinuria moderados (< 4 g/día) el tratamiento con IECA o ARA-II (efecto antiproteinúrico demostrado en las glomerulonefritis crónicas proteinúricas; **(nivel de evidencia A)**) junto a un manejo general conservador (TA < 130/80 mmHg, tratamiento de la hiperlipidemia) es la opción más recomendable, aplicable también a los casos con IRC establecida y signos de cronicidad en la biopsia renal. En los casos con SN y mantenimiento de función renal normal, se recomienda un período de observación, que incluirá tratamiento general conservador con IECA/ARA-II. La duración del período de observación dependerá del grado de proteinuria y de la presencia de otros factores de mal pronóstico. En general se recomienda un período de observación de 6 meses si la proteinuria es > 8 g/día, sobre todo en varones de edad > 50 años. Si la proteinuria oscila entre 4-8 g/día, el período de observación puede extenderse a 12 meses, sobre todo en mujeres de edad < 50 años. Una vez transcurrido dicho período sin que aparezca remisión espontánea completa o parcial (proteinuria < 0,3 ó < 3,5 g/día, respectivamente), o una clara tendencia a la disminución de la proteinuria nefrótica, se recomienda tratamiento con una de las dos opciones que han demostrado eficacia terapéutica en estudios prospectivos randomizados: los anticalcineurínicos (ciclosporina ó tacrolimus, ambos a dosis bajas y con ajuste de dosis según niveles en rangos terapéuticos bajos; **(nivel de evidencia A)**) o un ciclo con esteroides más ciclofosfamida ó clorambucil administrado durante 6 meses **(nivel de evidencia A)**. El tratamiento con ciclofosfamida ofrece similar eficacia al clorambucil y se asocia a menos efectos secundarios **(Evidencia A)**. No disponemos de estudios comparativos entre los anticalcineurínicos y los ciclos de esteroides/ciclofosfamida o clorambucil. El tratamiento aislado con esteroides no induce efectos favorables en la GNM **(Evidencia A)** por lo que no se recomienda esta opción. Estudios retrospectivos han sugerido efecto beneficioso de un ciclo de esteroides más ciclofosfamida o clorambucil en los pacientes con cursos clínicos más agresivos: proteinuria masiva e inicio de deterioro de función renal, descartados factores funcionales. **(Evidencia C)**. En pacientes con SN mantenido y función renal nor-

mal, en los que no ha habido respuesta o tolerancia a los anticalcineurínicos o los esteroides más ciclofosfamida/clorambucil, pueden considerarse otras opciones terapéuticas que han sugerido efectos favorables en estudios no controlados: el micofenolato, el rituximab y el ACTH. **(Evidencia C)**. El MPA podría considerarse también en pacientes con SN e insuficiencia renal moderada, siempre que las lesiones crónicas observadas en la biopsia renal o el curso clínico no sugieran fases ya irreversibles del proceso. **(Evidencia C)**.

PATOGENIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

La glomerulopatía, nefropatía o también llamada glomerulonefritis membranosa, es una enfermedad glomerular caracterizada por el depósito de inmunocomplejos a nivel subepitelial, habitualmente *sin presencia* de proliferación celular ni infiltrado de células inflamatorias. Su principal expresión clínica es el desarrollo de proteinuria, siendo actualmente la primera causa de síndrome nefrótico idiopático en el adulto caucasiano.

Patogenia

La base fisiopatológica de la glomerulopatía membranosa reside en la formación de depósitos inmunes en el espacio subepitelial, entre la lámina rara externa de la membrana basal glomerular y el podocito. Aunque inicialmente se postulaba que éstos eran fruto del atrapamiento a este nivel de inmunocomplejos circulantes, actualmente se considera que se forman *in situ* en la cara basal de los procesos podocitarios, con posterior desprendimiento y fijación en el borde externo de la membrana basal glomerular¹.

Es una enfermedad de base inmune fundamentalmente humoral, con predominio de respuesta Th2 tras la activación de los linfocitos T «*helper*», siendo la IgG, sobre todo IgG4, la inmunoglobulina predominante en los inmunocomplejos formados a nivel subepitelial².

El desencadenante etiológico de la nefropatía membranosa es sin duda heterogéneo. Los antígenos responsables del desarrollo de la respuesta inmune pueden ser diversos, tanto propios de las estructuras renales como de origen extrarrenal. Los primeros están compuestos por proteínas de membrana de las células epiteliales viscerales. Este es el caso, por ejemplo, de la nefritis de Heymann en ratas³, modelo experimental clásico de nefropatía membranosa donde el antígeno implicado es una proteína del podocito denominada *megalina*. Este modelo, aunque ha aportado importantes conocimientos a los mecanismos patogénicos de esta enfermedad, no se puede trasladar estrictamente a los humanos debido a que el antígeno implicado en las ratas, la *megalina*, no se expresa en el podocito del hombre. Sin embargo se ha descrito un proceso similar en el humano en los casos de nefropatía membranosa neonatal que aparece en hijos de madres con déficit de un antígeno podocitario llamado *neutral endopeptidasa (NEP)*, cuando éstas han sido aloinmunizadas contra dicho antígeno en embarazos previos. Los an-

ticuerpos anti-NEP presentes en su sangre pasan a la circulación fetal a través de la barrera placentaria y, tras el anclaje con el antígeno presente en los podocitos del feto se produce el depósito de inmunocomplejos y el desarrollo de proteinuria⁴. El hallazgo en el hombre de un antígeno propio de la membrana del podocito contra el que actúan *in situ* las inmunoglobulinas, induce a pensar que probablemente haya más antígenos locales que aún no han sido identificados y que comparten el mismo mecanismo fisiopatológico.

Los antígenos foráneos o de origen extrarrenal son los responsables de la mayor parte de los procesos etiquetados como secundarios. Se considera que estos antígenos desencadenan la respuesta inmune tras su implante a nivel extramembranoso, conducidos a través de la circulación y atravesando la membrana basal glomerular. Su origen puede ser múltiple, principalmente en relación a procesos autoinmunes sistémicos, infecciosos, neoplásicos o tras exposición a determinados fármacos (tabla I)⁵. Hasta el momento son pocos los antígenos específicos identificados y en la mayoría de los casos no se ha podido demostrar una vinculación etiopatogénica clara. Este desconocimiento de la mayoría de los antígenos implicados en la glomerulopatía membranosa se traduce en que todavía más de un 75% de los casos son catalogados como «*idiopáticos*».

Las estructuras diana en la glomerulopatía membranosa son los podocitos y la membrana basal glomerular. El daño glomerular aparece tras la activación de los podocitos por un proceso desencadenado por los depósitos de inmunocomplejos y mediado por el sistema del complemento, sin proliferación celular ni infiltración inflamatoria acompañante. Tras la activación del complemento a nivel local se produce una desproporción a favor del complejo de ataque de membrana C5b-9 frente a las proteínas reguladoras del complemento, resultando una fijación subléptica del primero en la membrana del podocito. Este anclaje provoca una activación y disfunción podocitaria, lo que comporta: 1) un estímulo de la síntesis y liberación de proteasas y de especies reactivas de oxígeno por parte del podocito, responsables del daño en la membrana basal glomerular subyacente; 2) cambios en el citoesqueleto de la célula epitelial visceral, alterándose la unión de la actina con la *nefrina* y provocando la disfunción del diafragma de la hendidura de filtración presente entre los procesos podocitarios adyacentes, y 3) un incremento de la apoptosis de estas células. La desaparición de podocitos por apoptosis, junto a su frecuente desprendimiento por la desestructuración de la membrana basal subyacente, se traduce en una pérdida no recuperable de estas células —los podocitos

Tabla I. Situaciones clínicas relacionadas con el desarrollo de glomerulopatía membranosa secundaria

<i>Infecciones</i>	Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C Lúes Virus de la inmunodeficiencia humana Esquistosomiasis Lepra Hidatidosis Filariasis Malaria <i>Helicobacter Pilyori</i>
<i>Neoplasias</i>	Carcinomas (pulmón, mama, digestivo, melanoma, renal...) Enfermedades linfoproliferativas (linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica,...)
<i>Enfermedades autoinmunes</i>	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Enfermedad mixta del tejido conectivo Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves Cirrosis biliar primaria Síndrome de Sjögren Dermatomiositis
<i>Fármacos</i>	Antiinflamatorios no esteroideos Sales de oro D-Penicilamina y Bucilamina Captopril a dosis altas Formaldehído Probenecid Mercurio Trimetadiona Litio
<i>Otros</i>	Enfermedad del injerto contra el huésped « <i>De novo</i> » en el trasplante renal Sarcoidosis Drepanocitosis

son células muy diferenciadas sin capacidad de división, sólo de hipertrofia— dando lugar a porciones desnudas de capilar glomerular, un conocido desencadenante de glomerulosclerosis. Tanto la desestructuración de la membrana basal glomerular como la del diafragma de la hendidura de filtración, junto a la pérdida de podocitos, alteran la barrera de filtración glomerular y explican la aparición de proteinuria, a veces masiva, en esta enfermedad⁶ (fig. 1).

Presentación clínica

La principal manifestación clínica de la nefropatía membranosa es la proteinuria no selectiva, que puede llegar a ser masiva. El inicio suele ser insidioso, con síntomas inespecíficos como cansancio y

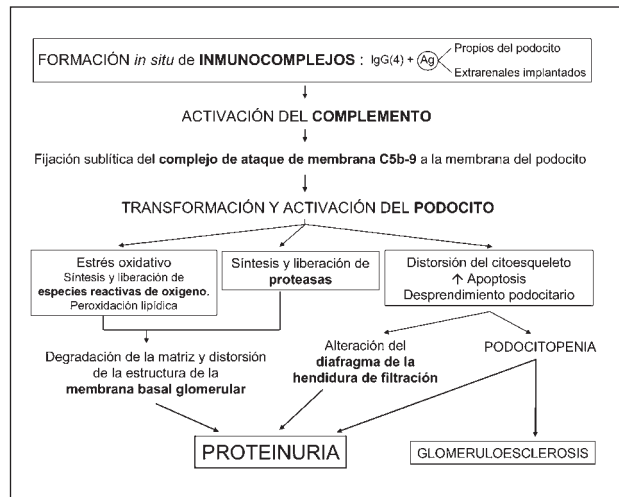


Fig. 1.—Esquema del proceso fisiopatológico de la nefropatía membranosa.

anorexia. En un porcentaje variable de pacientes se llega al diagnóstico tras el estudio de proteinuria como un hallazgo casual en análisis de rutina o por otros motivos clínicos, aunque habitualmente se diagnostica cuando aparecen los edemas secundarios al desarrollo de síndrome nefrótico, que pueden llegar a generalizarse en forma de anasarca. En un 50% de los casos se asocia microhematuria, raramente hematuria macroscópica. La función renal suele estar preservada en las primeras etapas, pudiendo deteriorarse durante su evolución tanto por efecto hemodinámico en relación a la hipovolemia efectiva secundaria a hipoproteinemia como por lesión estructural glomerular y/o tubulointersticial en estadios más avanzados. La hipertensión arterial puede presentarse en el momento del diagnóstico, pero no es habitual en los estados iniciales de la enfermedad. En la situación de síndrome nefrótico estarán presentes todas las alteraciones clínicas y analíticas propias de este estado (hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, disminución de los niveles plasmáticos de IgG...), y clásicamente se relaciona esta entidad con un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos debidos a la hipercoagulabilidad del síndrome nefrótico, principalmente trombosis de la vena renal⁷.

En los casos de nefropatía membranosa secundaria se expresará conjuntamente la clínica de la enfermedad de base, aunque en un porcentaje no despreciable de casos las manifestaciones de la glomerulopatía membranosa pueden preceder hasta meses a la expresión clínica de la enfermedad subyacente.

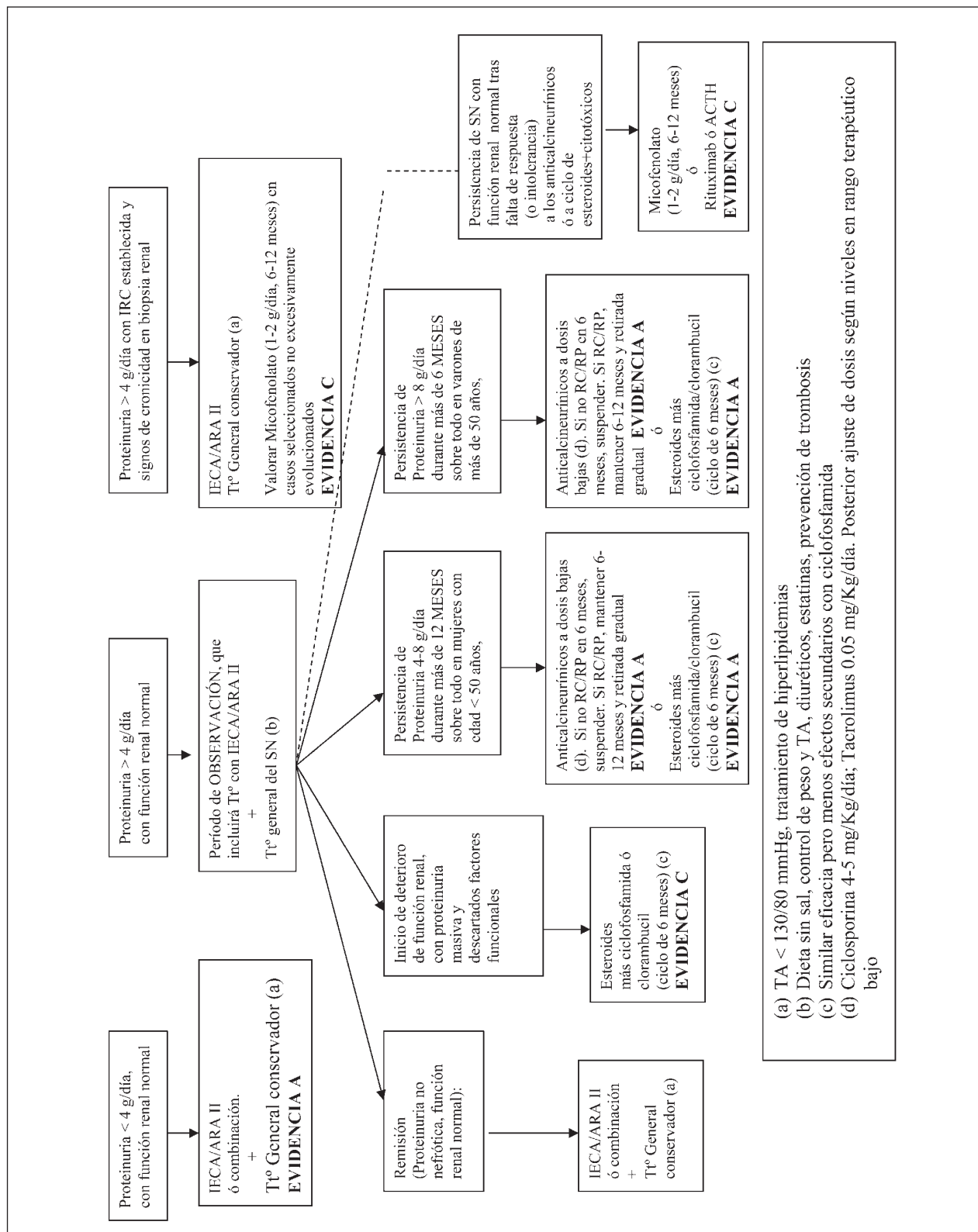


Fig. 2.—Esquema de tratamiento de la GNM.

**GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA.
HISTORIA NATURAL DE LOS PACIENTES NO
TRATADOS**

A la hora de evaluar cualquier medida terapéutica en las enfermedades glomerulares es necesario comparar su efecto con la evolución natural de los casos no tratados. Esta afirmación general cobra especial relevancia en la glomerulonefritis membranosa (GNM), dado el alto porcentaje de pacientes que experimentan remisiones espontáneas sin ninguna intervención terapéutica. Sin embargo, el análisis de la literatura acerca de la evolución espontánea de la GNM no tratada choca con varias dificultades que necesitan ser matizadas. Por una parte, los estudios más interesantes son aquellos que reflejan la experiencia global de un grupo o grupo de autores con el conjunto de pacientes afectos de GNM y no con subgrupos definidos por la ausencia/presencia de insuficiencia renal, cuantía de la proteinuria, edad o cualquier otra variable clínica o analítica. De esta manera se evitan sesgos y se pueden establecer factores predictores favorables (remisiones espontáneas) o desfavorables (evolución a la insuficiencia renal crónica, diálisis crónica o trasplante renal). Al revisar la literatura se aprecian estos sesgos en los criterios de inclusión para el análisis de los casos no tratados, lo que explica las diferencias de edad, función renal o porcentaje de pacientes con proteinuria nefrótica de unos estudios a otros. Por otra parte, para que la interpretación de la historia natural sea correcta, la política de no tratar a los enfermos con

GNM (aparte claro está de los aspectos generales como el control de la HTA) debería de incluir al conjunto de casos diagnosticados, independientemente de la forma de presentación y de su gravedad.

Aunque son relativamente numerosos los estudios sobre la evolución natural no tratada de la GNM, muchos de ellos están afectados por estos sesgos. No obstante, existen varios trabajos en la literatura que estudiaron hace años la evolución global de los pacientes con GNM idiopática no tratada y que se acercan mucho a los criterios ideales comentados. Hay que considerar que en la mayoría de ellos el control de la HTA no fue tan estricto como el actualmente recomendado para cualquier enfermo con procesos proteinúricos (TA < 125/75 mmHg). El uso de IECA (introducidos en la década de los ochenta del pasado siglo) y de antagonistas de receptores de angiotensina (introducidos en los noventa) también introduce un elemento de confusión, por el importante efecto antiproteinúrico y renoprotector demostrado por estos fármacos. En muchos de los estudios acerca de la historia natural de la GNM no se detalla su uso. Lo mismo ocurre con el control y tratamiento de la hiperlipidemia, que es hoy en día mucho más eficaz que en la época de estos trabajos, o con el énfasis sobre medidas generales (abandono de tabaco, ejercicio físico...) considerablemente más activo en la actualidad.

Otro problema estriba en las definiciones: dado que la definición de remisión completa o parcial varía de unos estudios a otros, hemos preferido en-

Tabla II. Características y evolución de pacientes con nefropatía membranosa no tratada con esteroides u otros inmunosupresores

	Año	N.º Pacientes	Sexo (V/M)	Crs (mg/dl)	Proteinuria (g/24 h)	% con SN	Seguimiento (años)	Remisión (Parcial o completa)	IRC/IRT
Pacientes no tratados, estudios observacionales									
Noel y cols. ⁸	1979	116	60/56	?	?	76%	4,5	37%	19,5%
				(> 1,5 en 6%)					
Davison y cols. ⁹	1984	64	47/17	?	?	81%	2-15	?	50%
				(> 1,35 en 33%)					
McTier y cols. ¹⁰	1986	37	37/7	1,47	10,5 (1,2-24)	93%	5,3	30%	41%
				(0,5-7,5)					
Donadio y cols. ¹¹	1988	89	56/33	1,3 ± 0,6	8,2 ± 5,2	83%	6,2	57%	33%
Schiepatti y cols. ¹²	1993	100	68/32	1,1 ± 0,5	5,1 ± 3,6	63%	4,3	60%	32%
Mazuecos y cols. ¹³	1993	46	30/16	?	?	91%	5	45%	43%
				(> 1,7 en 6,5%)					
Pacientes grupo control, no tratados, de ensayos terapéuticos prospectivos									
Collaborative Study ¹⁴	1979	38	20/18	1 ± 0,2	8,3 ± 4	100%	2	29%	29%
Cattran y cols. ¹⁵	1989	77	44/33	1,1 ± 0,1	5,2 ± 0,9	73%	4	58%	25%
Cameron y cols. ¹⁶	1990	51	43/8	1,3 ± 0,4	10,4 ± 5,3	100%	4,3	14%	52%
Ponticelli y cols. ¹⁷	1995	39	29/10	1 ± 0,2	5,3 ± 2,8	100%	>10	33%	47%
TOTAL		657				81%		43.6%	34%

globalarlas, entendiendo como remisión una proteinuria inferior a 3,5 g/24 h sin datos bioquímicos de síndrome nefrótico y con función renal normal. Existe acuerdo general en que el pronóstico de los pacientes con desaparición completa o parcial (< 3,5 g/24 h) de la proteinuria es excelente. La evolución desfavorable, entendida como un incremento de la creatinina (Crs) superior al menos al doble de la basal, la entrada en diálisis crónica/trasplante o la muerte del enfermo, se engloban como IRC/IRT (ver tabla II).

Con las salvedades antes apuntadas, hemos seleccionado un grupo de estudios⁸⁻¹⁷ (tabla II) que dibujen la evolución natural, no sometida a tratamientos inmunosupresores, de la GNM. Los estudios idóneos serían los análisis observacionales de cohortes amplias de pacientes, sin criterios restrictivos y seguidos durante un período de tiempo suficiente. Los 6 primeros estudios de la tabla II⁸⁻¹³ responden a estas características. Hay que precisar que probablemente en varios de ellos se excluyeron los pacientes con IRC al inicio del seguimiento y que todos estos estudios son de carácter retrospectivo. Por ello, hemos seleccionado también 4 estudios¹⁴⁻¹⁷ (ver tabla II) prospectivos de gran calidad para analizar la evolución del grupo control, no tratado con ningún inmunosupresor y cuyos pacientes fueron incluidos con criterios estrictos. No obstante, los sesgos interpretativos de estos estudios radican precisamente en estos criterios: se excluyeron los pacientes con IRC avanzada y en tres de ellos^{14,16,17} sólo se incluyeron pacientes con síndrome nefrótico.

Como se observa en la tabla II, el porcentaje de pacientes con remisión espontánea en los estudios observacionales osciló entre el 30% y el 60% y el de los pacientes que desarrollaron IRC o IR terminal entre el 19% y el 50%. La identificación de los factores predictores de un mal pronóstico (IRC/IRT), tanto en estos 6 trabajos como en otras revisiones de la literatura¹⁸⁻¹⁹, arrojan siempre los mismos resultados: la edad superior a 50 años, el sexo masculino, la proteinuria masiva persistente, la hipertensión arterial y la presencia de insuficiencia renal establecida. Por el contrario, el sexo femenino, la aparición de la enfermedad en la niñez (infrecuente) o juventud y la proteinuria no nefrótica, constituyen factores de buen pronóstico a largo plazo. Estas tendencias se reflejan en la tabla II, en la que se observa que la proporción de varones/mujeres y el porcentaje de casos con insuficiencia renal y síndrome nefrótico al detectarse la enfermedad, influye claramente en la evolución ulterior hacia la remisión o hacia la aparición de fallo renal. Respecto a los hallazgos histológicos, la presencia de glomerulosclerosis global o focal acompañando a las le-

siones típicas de GNM, la fibrosis tubulointersticial y el daño vascular (nefroangiosclerosis inespecífica) se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, existen datos contradictorios respecto al valor pronóstico del estadio histológico de la enfermedad: mientras en algunos estudios el hallazgo de un estadio III o IV confería peor pronóstico que los estadios I o II, otros estudios no lo han confirmado.

Entre los pacientes de los grupos controles de los estudios prospectivos (4 últimos estudios de la tabla II), el porcentaje de remisiones espontáneas osciló entre 14% y 58%, y el de los pacientes que desarrollaron IRC/IRT, entre 25% y 52%. Aunque en estos estudios se excluyeron los casos con insuficiencia renal establecida, el porcentaje de casos con síndrome nefrótico fue mayor que en los estudios observacionales.

Revisando el resto de los estudios descriptivos de la historia natural no incluidos en la tabla, se observa una confirmación de los factores predictivos favorables (sexo femenino, edad inferior a 40-50 años, proteinuria no nefrótica) y desfavorables (edad superior a 50 años, sexo masculino, proteinuria masiva persistente, hipertensión arterial, presencia de insuficiencia renal establecida) antes enunciados. Por otra parte, es interesante destacar varios aspectos de la evolución natural refrendados con mayor o menor precisión en la literatura disponible:

– Un porcentaje muy considerable de casos (43% en los 10 trabajos seleccionados en la tabla) desarrolla remisión espontánea, completa o parcial, sin ningún tipo de intervención terapéutica específica (inmunosupresora). Este elevado porcentaje de remisiones espontáneas es también aplicable a los pacientes con síndrome nefrótico completo como presentación inicial (lo más frecuente), aunque la coexistencia de factores predictores desfavorables (edad avanzada, sexo masculino, HTA y, sobre todo, presencia de insuficiencia renal) disminuye la probabilidad de remisión.

– Un porcentaje igualmente considerable de casos (34% en los trabajos de la tabla II) desarrolla insuficiencia renal progresiva, finalizando habitualmente en la necesidad de diálisis crónica/trasplante. El ritmo de progresión de la insuficiencia renal es variable: algunos casos presentan un lento deterioro, mientras que otros exhiben un curso mucho más agresivo, llegando a diálisis en menos de 2 años de evolución. En estos últimos pueden existir factores precipitantes especiales e infrecuentes, como la formación de semi-lunas o la trombosis aguda bilateral de venas renales, pero en la mayoría no se logra identificar ninguna particularidad que explique la rapidez del proceso, aparte del síndrome nefrótico masivo.

– El desarrollo de insuficiencia renal en la GNM va siempre acompañado de proteinuria nefrótica, generalmente masiva. Es excepcional que ocurra en casos con proteinurias no nefróticas y en estos casos se deberían investigar y descartar factores sobreañadidos independientes de la enfermedad glomerular (exceso de diuréticos, IECA, AINEs...). Una excepción la constituyen los casos diagnosticados en fases avanzadas del proceso, en los que la presencia de proteinurias moderadas es generalmente un reflejo de lo avanzado de la insuficiencia renal.

– Tanto la aparición de remisión espontánea como la de insuficiencia renal, se observan en la mayoría de las series dentro de los 2-3 primeros años de evolución del proceso. Nótese que en los estudios de la tabla II, los elevados porcentajes de remisión (43%) o de insuficiencia renal (34%) fueron detectados en períodos de seguimiento relativamente cortos. De estos datos se puede deducir que la evolución espontánea, no tratada, de la GNM idiopática tiene un carácter marcadamente bipolar: según van pasando los años, el porcentaje de casos que mantienen síndrome nefrótico con función renal normal (el tipo de presentación clínica más frecuente) va disminuyendo en paralelo a la aparición de remisiones espontáneas o desarrollo de insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta que la persistencia prolongada de síndrome nefrótico, incluso con función renal normal, se asocia a un aumento importante de la mortalidad-morbilidad, sobre todo a expensas de complicaciones cardiovasculares.

– Un porcentaje significativo de casos (20-25% según distintas series) no tratados que remiten espontáneamente de forma completa (proteinuria < 0,3 g/24 h) pueden recaer durante el seguimiento, sin que sepamos los motivos de la reaparición del síndrome nefrótico. La historia natural de estas recaídas está peor caracterizada en la literatura que las presentaciones iniciales, pero de los datos disponibles se puede deducir que presentan una evolución similar, es decir, con una significativa proporción de nuevas remisiones espontáneas (en torno a 40%), desarrollo de insuficiencia renal (en torno a 20-30%) o persistencia del síndrome nefrótico con función renal normal.

TRATAMIENTO CON IECA Y ARA-II. TRATAMIENTO CON ESTEROIDES Y AGENTES CITOTÓXICOS

Tratamiento con IECA y ARA-II

Aunque se han realizado estudios prospectivos no controlados en los que se describe una reducción

significativa de la proteinuria en enfermos con glomerulonefritis membranosa tratados con IECAS²⁰, la indicación de IECAS en el tratamiento general de la GNM, procede de los ensayos clínicos aleatorios multicéntricos realizados y, por tanto, se fundamenta en el mismo nivel de evidencia que en otras formas de enfermedad glomerular **(Evidencia A)**^{21,22}.

Tratamiento con esteroides

La eficacia y seguridad de la monoterapia con esteroides en la GNM, ha sido analizada en tres grandes estudios¹⁴⁻¹⁶ y reanalizada en tres meta-análisis²³⁻²⁵. En ninguno de los casos, se ha podido demostrar que el tratamiento con esteroides aumente la probabilidad de obtener una remisión completa o parcial de la proteinuria, reduzca la incidencia de insuficiencia renal estadio V o incremente la supervivencia de los enfermos, en comparación con placebo. Por ello, debe concluirse que el tratamiento con esteroides en monoterapia no tiene ninguna influencia en el curso clínico de la enfermedad ni en la preservación de la función renal en los enfermos con GNM. **(Evidencia A)**.

Tratamiento con inmunosupresores

La eficacia y seguridad de clorambucilo, ciclofosfamida o azathioprina en enfermos con GNM, tanto en asociación con esteroides, como en monoterapia, ha sido analizada en diversos ensayos clínicos aleatorios cuyas principales características, se resumen en la tabla III^{17,26-37} y reanalizada en tres meta-análisis de características metodológicas distintas²³⁻²⁵. Los resultados esperables, dependen de la presencia o no de insuficiencia renal en el momento del inicio del tratamiento.

1. *Enfermos con función renal normal.* Las evidencias disponibles en la actualidad, pueden resumirse en los siguientes puntos:

1.1. El tratamiento con agentes alquilantes, en comparación con placebo o tratamiento conservador, aumenta la probabilidad de remisión, reduce el período de exposición a síndrome nefrótico y preserva la función renal a largo plazo. **(Evidencia A)**.

La primera evidencia del efecto beneficioso del tratamiento inmunosupresor en la GNM, fue proporcionada por Ponticelli y cols., en 1989²⁶, ampliada posteriormente por los mismos autores¹⁷ y corroborada en un tercer estudio independiente²⁷. En el primer estudio²⁶, Ponticelli y cols., compararon la eficacia de la asociación de esteroides/clorambucilo

Tabla III. Tratamiento de la nefropatía membranosa con esteroides y agentes alquilantes

Autor (Ref)	N	Edad	FR	Seguimiento	IECAS	AIT	RR IRC O EXITUS	RR REMISION	NNT
<i>ESTEROIDES VS TRATAMIENTO CONSERVADOR O PLACEBO</i>									
Coggins ¹⁴	72	39	N	23	ND	ND	0,19(0,02-1,47)	1,12(0,3-4,1)	-
Cattran ¹⁵	158	45	N	48	ND	ND	1,14(0,36-3,59)	0,77(0,41-1,42)	-
Cameron ¹⁶	103	45	N	52	ND	ND	1,10(0,46 -2,6)	1,40(0,58-3,40)	-
Perna ²⁵	295	-	-	-	-	-	0,88(0,39-1,97)	0,96(0,60-1,54)	-
<i>AGENTES ALQUILANTES VS TRATAMIENTO CONSERVADOR</i>									
Braun ³⁷	53	44	N	60	SÍ	NO	0,71(0,11-4,66)	1,24(0,41-3,73)	-
Donadio ²⁸	22	42	N	21	ND	NO	-	-	-
Murphy ²⁷	40	49	N	12	ND	NO	3,30(0,14-76,4)	2(0,21-19,44)	-
Ponticelli ¹⁷	81	43	N	12	ND	SÍ	0,31(0,07-1,4)	3,18(1,55-6,54)	4 (2-9)
Silverberg ²⁹	9	43	N	12	ND	SÍ	-	-	-
Perna ²⁵	196						0,56((0,18-1,7)	2,37(1,32-4,25)	5 (4- 13)
<i>AGENTES ALQUILANTES VS ESTEROIDES</i>									
Ahmed ³²	20	35	N	15	ND	NO	-	-	-
Falk ³³	26	45	IR	24	SÍ	NO	1(0,32-3,17)	1,67(0,54-5,17)	-
Pahari ³⁰	71	34	N	46	ND	NO	0,49(0,05-5,12)	2,14(1,44-3,18)	3 (2-4)
Ponticelli ³¹	92	47	N	48	ND	SÍ	0,35(0,04-3,22)	1,11(0,46-2,69)	-
Perna ²⁵	209						0,74(0,29-1,89)	1,79(1,34-2,67)	4(3-10)
<i>CLORAMBUCILO VS CICLOFOSFAMIDA</i>									
Reichert ³⁵	18	47	IR	12	SÍ	NO	0,20(0,03-1,39)	0,20(0,01-3,66)	-
Branten ³⁶	32	52	IR	26	ND	SI	4,53(0,57-36,2)	0,10(0,01-1,71)	-
Ponticelli ³⁴	95	49	N	36	PERMITIDO	NO	0,91(0,13-6,44)	0,73(0,39-1,49)	-
<i>ALQUILANTES VS CICLOSPORINA</i>									
Braun ³⁷	75	43	N	60	SÍ	NO	1,41(0,27-7,22)	1,01(0,43-2,35)	-

N: número total de enfermos incluido. Edad: edad media en años. FR: Función renal en el momento de la inclusión N: función renal normal, IR insuficiencia renal.

Seguimiento: en meses. IECAS: Efecto antiproteinurico de IECAS controlado. SI: ambos grupos en tratamiento con IECAS. No: no mencionado o efecto distinto en cada grupo. Permitido: decisión de tratamiento libre por parte de los investigadores pero no por protocolo. AIT: análisis por intención de tratar específicamente expresado en la metodología. RR: medida de riesgo relativo de insuficiencia renal crónica, exitus o remisión completa. NNT: número de pacientes que deben ser tratados para inducir una remisión (sólo calculado cuando el efecto de la intervención es significativo).

No se incluyen datos de meta-análisis de los estudios en los que se compara clorambucilo vs ciclofosfamida debido a heterogeneidad en las características de los enfermos incluidos ya que los estudios de Reichert y Branten, incluyen enfermos con insuficiencia renal y, por tanto, no pueden ser incluidos en el mismo análisis que los enfermos incluidos en el estudio de Ponticelli.

(E/C) con placebo y demostraron que la primera, aumentó la probabilidad de obtener remisión total o parcial de la proteinuria, y preservó la función renal, medida mediante la evolución de la inversa de la creatinina, aunque se asoció a una mayor incidencia efectos adversos. Sin embargo, no pudo demostrarse una reducción significativa en la incidencia de insuficiencia renal estadio V ni en la mortalidad, porque el estudio carecía de poder estadístico para hallar diferencias en estas variables de resultado. En una publicación posterior del mismo grupo¹⁷, prolongando el seguimiento de los enfermos incluidos en el primer estudio a 10 años, demostraron que, un ciclo de 6 meses de tratamiento con E/C aumentó significativamente la probabilidad de remisión y la supervivencia libre de tratamiento sustitutivo renal también a largo plazo. En conjunto, según los datos aportados por estos autores, en los enfermos con sín-

drome nefrótico y función renal conservada en el momento del tratamiento, tras un ciclo de tratamiento de 6 meses con E/C, es de esperar un 62% de remisiones totales o parciales del síndrome nefrótico (IC 95% 45,6-76,4%) y una probabilidad de sobrevivir sin necesidad de tratamiento sustitutivo renal del 92% (IC 95% 83-100%) a los 10 años. La superioridad de la asociación E/C sobre placebo, medida como capacidad para inducir remisión completa o preservar la función renal, no ha sido confirmada en ninguno de los cuatro ensayos clínicos realizados por otros autores de forma independiente²⁷⁻²⁹ ni mediante meta-análisis²³⁻²⁵. En cambio, si la respuesta se mide como remisión parcial o reducción cuantitativa de la proteinuria, los resultados de Ponticelli^{17,26}, son similares a los descritos por Murphy y cols²⁷ y coinciden con los de dos de los tres meta-análisis realizados^{23,24} (en el meta-análisis

realizado por Perna y cols.²⁵, no se incluyó la respuesta parcial ni la reducción de proteinuria como variable de medida de resultado).

1.2. El tratamiento con agentes alquilantes, en comparación con esteroides en monoterapia, acorta el período de tratamiento necesario hasta la remisión e induce un mayor porcentaje de remisiones de la proteinuria a corto plazo, pero no hay evidencia de que sea más eficaz en mantener remisiones del síndrome nefrótico o en preservar la función renal a largo plazo **(Evidencia A)**.

La eficacia de los agentes alquilantes, ha sido comparada con la de esteroides en cuatro ensayos clínicos, pero solo dos de ellos tienen un poder estadístico suficiente para el análisis^{30,31}. Ambos, coinciden en no poder demostrar que la asociación E/C reduzca de forma significativa la incidencia de insuficiencia renal estadio V o aumente la supervivencia de los enfermos en comparación con esteroides. Sin embargo, en lo que se refiere a remisión de la proteinuria, los datos de ambos estudios y los obtenidos por meta-análisis, indican un mayor porcentaje de remisiones en el grupo tratado con E/C, pero no hay evidencia de que el beneficio se mantenga a largo plazo ya que aunque la asociación E/C acorta el período de tiempo hasta la remisión e induce mayor número de remisiones que esteroides a corto plazo, las diferencias entre ambos grupos, desaparecen a partir del cuarto año de seguimiento.

1.3. El tratamiento con ciclofosfamida es igual de eficaz y más seguro que el tratamiento con clorambucilo. **(Evidencia A)**. En el único de los tres estudios publicados³⁴⁻³⁶ en los que se compara clorambucilo con ciclofosfamida, con un tamaño muestral suficiente, no se pudo demostrar la existencia de diferencias significativas en eficacia entre clorambucilo y ciclofosfamida, pero, ciclofosfamida, se asoció a menor frecuencia de efectos adversos y de supresión temporal o definitiva del tratamiento.

1.4. No se ha demostrado diferencia significativa en la incidencia de insuficiencia renal ni en el porcentaje de remisión completa de la proteinuria entre clorambucilo y ciclosporina³⁷.

1.5. En comparación con ACTH sintética, los datos de eficacia de la asociación E/C, no son concluyentes debido a la falta de poder estadístico de los estudios realizados³⁸.

2. Enfermos con insuficiencia renal

2.1. No hay ninguna evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorios que indique que el trata-

miento con agentes alquilantes asociados o no a prednisona, tenga un efecto beneficioso sobre el síndrome nefrótico o la función renal, en enfermos que presentan insuficiencia renal.

Se ha publicado un estudio controlado³⁹, nueve estudios no controlados⁴⁰⁻⁴⁸, y tres ensayos clínicos^{33,35,36}, en los que se analiza la potencial eficacia del tratamiento inmunosupresor en enfermos con insuficiencia renal. Algunos estudios prospectivos, sugieren que el tratamiento inmunosupresor puede preservar la función renal^{39-43,47,48}, mientras que otros, o incluyen tamaños de muestra insuficientes para el análisis, o no hallan beneficio alguno⁴⁴⁻⁴⁶.

Hasta la fecha, en este grupo de enfermos, no se ha realizado ningún ensayo clínico en el que se compare inmunosupresión frente a placebo o tratamiento conservador. En los tres únicos ensayos clínicos realizados, se compara la asociación ciclofosfamida/prednisona con prednisona³³ o clorambucilo con ciclofosfamida^{35,36} y se incluye un número de enfermos insuficiente para el análisis. En ninguno de los tres casos se halla efecto beneficioso del tratamiento sobre la función renal ni diferencias entre grupos.

En síntesis, la evidencia disponible en la actualidad, permite recomendar el tratamiento con agentes alquilantes (clorambucilo o ciclofosfamida indistintamente) en asociación con esteroides, durante 6 meses, para los enfermos con GNM que presentan síndrome nefrótico y función renal normal. **(Evidencia A)**. Sin embargo, es preciso especificar que la mayor parte de los ensayos clínicos realizados, son de pequeño tamaño, con defectos en el diseño y bajo poder estadístico. La recomendación de tratar, no se basa en el resultado de estudios multicéntricos con asignación y seguimiento a doble ciego y con control de variables secundarias, si no en los resultados de dos ensayos clínicos unicéntricos en lo que respecta al porcentaje de remisiones esperable, y en un análisis secundario de los estudios realizados por el grupo de Ponticelli, en lo que respecta a preservación de la función renal a largo plazo. Además, desde un punto de vista metodológico, los tres estudios que permiten defender la recomendación de tratar adole-

cen de defectos de forma (inclusión de enfermos con diferentes períodos de evolución tras el diagnóstico —y en consecuencia, de algunos enfermos con posibilidad de remisión espontánea—, no control del efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la enzima convertidora, del grado de control de la presión arterial, y ni la asignación de pacientes a cada grupo ni el seguimiento, fueron realizados a doble ciego) que reducen el nivel de calidad.

Durante el tratamiento, deben realizarse controles de toxicidad ante la posibilidad de aparición de efectos secundarios graves. **(Evidencia C)**.

X. FULLADOSA y cols.

En enfermos con insuficiencia renal, la recomendación de tratamiento con agentes alquilantes asociados a esteroides obtiene un nivel de Evidencia C, ya que el beneficio del tratamiento ha sido descrito en estudios de cohortes con escaso número de enfermos pero no ha podido ser demostrado en ensayos clínicos aleatorios ni en meta-análisis.

TRATAMIENTO CON AGENTES ANTICALCINEURÍNICOS, MPA Y OTROS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTIINFLAMATORIOS

Fármacos anticalcineurínicos: Ciclosporina y Tacrolimus

Ciclosporina (CsA)

Este inhibidor de la calcineurina utilizado como inmunosupresor desde hace más de 20 años, es una droga potencialmente nefrotóxica y puede exponer al paciente al desarrollo de HTA y de IR progresiva, que son dosis y edad-dependiente. Desde 1992 se vienen realizando estudios terapéuticos con CsA en la GNM con resultados dispares y contradictorios, si bien fueron planteados con diferentes diseños: tratamiento a corto o largo plazo, y con o sin presencia de Insuficiencia renal.

1. Resultados en estudios a corto plazo: Guasch y cols.⁴⁹ administraron CsA, 4-6 mg/kg/día, durante 12 semanas a 14 pacientes con GNM y SN observando una remisión parcial (RP), entre 2-4 semanas del comienzo del tratamiento, en 10. Los 4 no respondedores presentaron una forma rápidamente progresiva y presumiblemente irreversible, no pudiendo descartar la responsabilidad de la CsA en esta progresión. Comprobaron también una alta tendencia a recaídas al suspender el tratamiento.

Otros autores⁵⁰ informaron resultados similares en 41 pacientes con GNM y SN, demostrando un efecto antiproteinúrico, descenso de la proteinuria de 7,3 a 3,2 g/día (del 56%) tras 3-6 meses de tratamiento a dosis de 4-5 mg/kg/día, efecto atribuible a su acción inmunosupresora, no siendo capaz de mantener una remisión permanente, ya que la proteinuria reapareció en los valores previos al cabo de 4-8 semanas de suspender el tratamiento.

2. Existen resultados discordantes, no obstante, sobre el posible beneficio de la CsA a largo plazo: 15 pacientes con GNM y datos predictores de mala evolución fueron tratados, de forma no controlada, durante una media de 15 meses, con CsA a dosis de 4-5 mg/kg/día. Se observó una remisión comple-

ta (RC) en 4 y una RP en 7, considerando, por tanto buenos resultados globales (RP + RC) en el 73%. Después de suspender el tratamiento, se observó recaída en 3 de 9, aunque seguían siendo sensibles a la CsA. No obstante, los autores no tuvieron en cuenta las posibles remisiones espontáneas, y el estudio no demostró su eficacia en términos de frenar el desarrollo de IR⁵¹.

Catran y cols.⁵² en un pequeño ensayo controlado y randomizado (ECR) sobre tratamiento con CsA a 9 pacientes con GNM y riesgo alto de progresión (SN y/o IR durante los 12 meses de observación) durante 1 año, comparado con 8 pacientes en placebo, comprobaron disminución significativa de la proteinuria, aunque no completa, y un entecimiento del deterioro de la función renal en el grupo tratado, con una disminución en la pendiente del CCr de 2,1 a 0,5 ml/min/mes, siendo más rápido en el grupo placebo, aunque no produjo mejoría de la función renal. No obstante, el tratamiento con CsA indujo una tendencia a un empeoramiento de la HTA y un aumento en el número de incrementos transitorios de la Crs. Este estudio permite concluir que, en presencia de una IR incluso moderada, la CsA puede ser útil para entecer la evolución desfavorable incluso en pacientes con proteinuria masiva.

Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por el estudio controlado «Cyclosporin in Membranous Nephropathy Study Group (CYCLOMEN)»⁵³ en 21 pacientes con GNM y deterioro de la función renal tratados con CsA frente a tratamiento conservador, durante 12 meses, ya que no se observaron diferencias en ninguno de los resultados del estudio. En este sentido, se ha contraindicado el tratamiento con CsA en pacientes con CCr < 60 ml/min y/o HTA severa y/o fibrosis tubulointersticial grave y atrofia tubular en el estudio histológico renal⁵⁴.

No obstante, en ausencia de insuficiencia renal la situación parece ser diferente:

El estudio de Fritsche y cols.⁵⁵ incluye 41 pacientes, tratados con una dosis media de 3,3 mg/kg/día, el 63% de los cuales recibían tratamiento asociado con esteroides e IECAS en el 44%, obteniendo una tasa de RC del 34% con un tiempo medio de tratamiento hasta alcanzarla de 7 meses. La duración media del tratamiento con CsA fue de 1 año, y no se observó que el aumento de Crs al final del periodo de observación fuera diferente entre los pacientes con terminación precoz del tratamiento y aquellos en los que fue prolongado.

Catran y cols.⁵⁶ estudiaron la eficacia de la CsA en pacientes con GNM con proteinuria en rango nefrótico y función renal normal mediante un ECR placebo-control. Los 51 pacientes incluidos eran córti-

corresistentes a las 8 semanas de tratamiento. La dosis de inicio fue de 3,5 mg/kg dividida en dos dosis, ajustándola según niveles (125-225 ng/ml), asociada a Prednisona en dosis bajas (0,15 mg/kg/día). El Grupo control también recibía Prednisona. Al cabo de 6,5 meses el 75% del grupo tratado y sólo el 22% de los controles mostraban una remisión parcial o completa de la proteinuria ($p < 0,0001$). No obstante, a los 13 meses se observó una alta tasa de recaídas (43%) y una vez finalizado el estudio a las 78 semanas, el 39% de los tratados y sólo el 13% de los controles se hallaban en remisión ($p = 0,007$). Nueve pacientes (30%) experimentaron un aumento temporal de la Crs durante el tratamiento, precisando reducción de la dosis o incluso suspensión, lo que indica que el tratamiento con CsA precisa de un estrecho manejo en la clínica práctica. Hubo 2 pacientes en cada grupo que deterioraron la función renal de forma irreversible (duplicaron la Crs basal).

Merece al pena destacar, no obstante, que los criterios de inclusión pueden ser cuestionados ya que los esteroides no son considerados un tratamiento eficaz, y 8 semanas es un periodo demasiado corto para poder documentar remisiones. El seguimiento de este estudio fue de sólo 18 meses, demasiado corto para poder extraer conclusiones respecto a la función renal.

Un aspecto no claramente resuelto es durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento. Fritsche y cols.⁵⁵ tras analizar los resultados del estudio del German Cyclosporin in Nephrotic Syndrome Study Group que comparaba los resultados en los grupos de pacientes con GNM, concluyen que el número de pacientes que alcanzan la RC se incrementa firmemente cuando se aumenta el tiempo de tratamiento hasta los 12 meses, y la mayoría de las RC ocurren tras más de 6 meses de tratamiento. Por tanto, el tratamiento de la GNM con CsA debe ser prolongado y debe evitarse una duración inferior a un año. Estas conclusiones son apoyadas por otros estudios⁵⁷ que indican que una duración del tratamiento (con o sin esteroides) de 12 meses es eficaz en la inducción de remisión en la mayoría de los pacientes nefróticos sin insuficiencia renal. Una vez conseguida la remisión la continuación del tratamiento con dosis bajas de CsA representa una aproximación útil para el mantenimiento de la remisión. Las recaídas tuvieron lugar más frecuentemente en el grupo de pacientes con monoterapia y generalmente se asociaban con niveles de CsA inferiores a 100 ng/ml.

No obstante, un reciente estudio de revisión sistemática sobre el efecto de la inmunosupresión sobre la GNM de adultos con SN seguidos al menos durante seis meses²⁵ con información basada en tres

ensayos clínicos implicando a 104 pacientes randomizados^{37,52,53}, no fue capaz de demostrar diferencias para los Inhibidores de la calcineurina, no observándose diferencias notables entre CsA y placebo. La CsA indujo más remisiones que los esteroides, aunque de manera no significativa, y las remisiones parciales fueron más frecuentes con CsA que con agentes alquilantes. Merece la pena, no obstante, destacar que la valoración de la CsA en este meta-análisis está limitada sólo a tres ensayos, dos de ellos basados en Abstracts.

En resumen, la CsA es una opción terapéutica evidente en grupos de pacientes con GNM y riesgo de progresión medio y alto **(Evidencia A)**. Como resumen se pueden recoger las siguientes consideraciones:

- Dosis: la mayoría de los estudios utilizan la CsA a la dosis bajas de 3-5 mg/kg/día, en dosis divididas, con el objetivo de alcanzar niveles de 150 ng/ml.

- Respuesta:

- La respuesta antiproteinúrica de la CsA es relativamente precoz, y tiene lugar al cabo de 2-4 semanas (en otros estudios a los 3-6 meses), si está siendo eficaz. Si por el contrario, al cabo de cuatro meses no se observa respuesta pese a niveles adecuados, debe considerarse ineficaz y por tanto, suspenderse.

- Habitualmente la respuesta es incompleta (RP) y los porcentajes más altos de RC (del 34% en una serie) coinciden en ausencia de IR, aunque si se suman los dos tipos de respuesta (RP + RC), está puede alcanzar el 75%.

- Duración del tratamiento

- Si se consigue remisión, se aconseja prolongar el tratamiento entre 6 meses hasta un año ya que se puede reducir la alta tasa de recaídas, aunque la duración óptima no está establecida.

- En general, a los 2 años de retirada de la CsA se observa una tasa de recaídas del 30-40%. Estos pueden responder nuevamente a la reintroducción del tratamiento con CsA o con citotóxicos/esteroides.

- Para pacientes que han alcanzado una remisión parcial con CsA, que presenten un alto riesgo de recaída o muestren insuficiencia renal progresiva, se ha sugerido un tratamiento más prolongado o dosis más bajas de mantenimiento a largo plazo, que debería ser investigado en ensayos clínicos.

- ¿Tratamiento único o combinado con esteroides?

- No está indicado el uso exclusivo de CsA. La asociación con esteroides previene la afectación renal progresiva, puede ser más eficaz que los esteroides solos para la inducción de la remisión y reduce el riesgo de recaída.

X. FULLADOSA y cols.

- Uso en presencia de Insuficiencia renal:
 - Se ha objetivado un enlentecimiento de la insuficiencia renal, aunque no una mejoría de la IR preexistente.
 - Algunos autores desaconsejan su uso en presencia de un CCr < 60 ml/min, o en presencia de determinados marcadores histológicos.
 - Riesgo de desarrollo o empeoramiento de HTA e IR (¿irreversible?).

FK 506 o Tacrolimus

El Tacrolimus, es un agente anticalcineurínico, potente inmunosupresor, de acción similar a la de la CsA, utilizado para la profilaxis del rechazo de trasplante de órganos sólidos. En 1998, estudios experimentales mostraron su eficacia en el modelo de GNM inducido en ratas por albúmina sérica bovina catiónica, la cual aumentaba significativamente cuando se administraba la droga precozmente en la fase de inmunización⁵⁸.

Observaciones aisladas⁵⁹, y series pequeñas⁶⁰ concluyen que el Tacrolimus puede tener una eficacia modesta en el tratamiento de la GNM resistente (3 pacientes con GNM primaria resistente o con intolerancia a los esteroides con o sin agentes citotóxicos; durante 6 meses; 0,2 mg/kg/día para mantener niveles de 5-10 ng/ml. Un paciente presentó una práctica RM y dos reducción de la proteinuria al 50%).

Los resultados de un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico, realizado en nuestro país, comparando Tacrolimus (sin esteroides) (25 pacientes) *versus* tratamiento estándar (23 pacientes), en el que todos los pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con IECA o ARA-II, sin respuesta, muestran una probabilidad de remisión, completa o parcial significativamente mayor en el grupo tratado: 58% *vs* 10% a los 6 meses, 82% *vs* 24% a los 12 meses y 94% *vs* 35% a los 18 meses. Asimismo, la probabilidad de deterioro de función renal fue significativamente inferior entre los tratados con tacrolimus. Por tanto, en espera de la publicación de este estudio, de momento sólo publicado en forma de Abstract⁶¹, se puede concluir que el tacrolimus parece constituir una alternativa terapéutica en la GNM con riesgo de progresión, con una eficacia similar a la CsA, aunque la experiencia acumulada es menor. **(Evidencia A)**.

Sirolimus (Rapamicina)

La Rapamicina es un nuevo inmunosupresor que actúa inhibiendo la proliferación de los Linfocitos T.

Además posee actividad antiproliferativa de fibroblastos, células endoteliales, mesangiales y células musculares lisas.

Fervenza y cols., comprobaron alta incidencia de nefrotoxicidad en un pequeño grupo de pacientes con nefropatías glomerulares, incluida la nefropatía membranosa, e insuficiencia renal progresiva, tratados con Rapamicina a la dosis de 5 mg/día, ajustando dosis a niveles de 7-10 ng/dl, durante 12 meses, aunque sin poder precisar si este efecto era atribuible exclusivamente al medicamento o intervenían otros factores⁶². Este hecho, y la descripción ocasional de glomerulopatías «de novo» en pacientes con trasplante renal inducidas por Sirolimus, ha hecho desestimar su uso en el tratamiento de las nefropatías glomerulares.

No obstante, en un estudio experimental posterior⁶³ se observó que la Rapamicina mejora la enfermedad tubulointersticial asociada con la proteinuria y con la pérdida de masa renal en un modelo experimental de nefropatía membranosa, y ello debido a que reduce la expresión de genes proinflamatorios y profibróticos (MCP-1, VEGF, PDGF, TGBb y colágeno tipo 1).

Por tanto, el posible papel terapéutico de la Rapamicina en estas enfermedades está por definir.

MPA (micofenolato mofetil/micofenolato de sodio con cubierta entérica)

El Micofenolato es la prodroga activa del ácido micofenólico (MPA), que inhibe la síntesis de nucleótidos purínicos y deplecciona las células de trifosfato de guanosa, preferentemente en los linfocitos T y B e inhibe su proliferación, suprimiendo por tanto la respuesta inmune de mediación celular y la formación de anticuerpos. También ejerce actividad antiinflamatoria. A diferencia de los Inhibidores de la calcineurina el micofenolato no es nefrotóxico y no induce la producción de TGFb, fibrogénica, ni aumenta la TA, los niveles de colesterol o triglicéridos. Presenta menos toxicidad sobre médula ósea que otros antagonistas de las purinas, como la Azatioprina. El micofenolato reduce el rechazo agudo y prolonga la supervivencia del injerto renal. La evidencia acumulada indica que el micofenolato puede tener utilidad clínica en algunas enfermedades autoinmunes y es eficaz en algunas nefropatías⁶⁴.

Algunos estudios no controlados, han incluido el tratamiento con micofenolato de la GNM. El primer estudio realizado sugería su eficacia clínica a corto plazo al comprobar que el tratamiento de 3 pacientes a la dosis de 1,5-2 g/día asociados a esteroides durante 9 meses, obtuvo 2 RP y 1 RC, con FR normal⁶⁵.

Otros 16 pacientes con GNM y SN, clasificados como de riesgo medio o alto, fueron tratados con micofenolato a dosis de 0,5-2 g/día, (sólo 5 recibieron esteroides asociadamente). La mayoría eran córticorresistente y en la mitad habían fracasado los agentes citotóxicos y la CsA. Tras una media de 8 meses de tratamiento, 6 consiguieron una reducción en la proteinuria de $\geq 50\%$, aunque no se observaron diferencias con respecto a la función renal. El «nadir» en la proteinuria se alcanzó a los 6 meses, lo que parece indicar tratamiento prolongado antes de considerar un fracaso terapéutico⁶⁶.

Un tercer estudio⁶⁷ sobre 17 portadores de una GNM con proteinuria, 6 con IR, que recibieron micofenolato 0,5-1 g 2 veces al día durante 12 meses de media junto con dosis variables de Prednisona. Se encontró una reducción significativa de la proteinuria (de 7,3 a 1,5 en el cociente proteína/creatinina urinarias, con RC en 2 y RP en 5), así como una tendencia a la mejoría de la función renal, ya que ésta mejoró en 3 de 6 pacientes con IR.

Polekanovic y cols.⁶⁸ trataron a 8 pacientes con GNM en estadios avanzados con 2 g/día durante 9 meses, 3 varones y 5 mujeres, con edad media de 48,5 años, en 5 de los cuales se había constatado un fracaso terapéutico previo. Todos mostraban SN, y 3, ligera elevación de la Crs. Se comprobó a los tres meses una disminución significativa de la proteinuria, que se mantuvo hasta los 9 meses, así como ligera mejoría, no significativa, de la función renal.

Un quinto estudio⁶⁹, en forma de Abstract, sobre 11 pacientes con GNM y criterios de riesgo alto de IR progresiva, tratados con micofenolato a la dosis de 2 g/día y esteroides asociados durante 1 año, que fueron comparados con un grupo histórico de pacientes que habían recibido agentes alquilantes, observando una estabilización de la Crs y disminución de la proteinuria en ambos grupos.

En resumen, y aunque hasta el momento la experiencia ha sido limitada, y no hay estudios controlados ni grandes series, se ha comprobado que el micofenolato en el tratamiento a corto plazo de pacientes con GNM de riesgo de progresión medio o alto, tiene efecto antiproteinúrico, incluso es capaz de inducir una RC, y preservar la función renal. **(Evidencia C)**. Hasta el presente los datos son excesivamente limitados para contemplar un uso regular del micofenolato como tratamiento estándar de la GNM. En cualquier caso, los efectos secundarios fueron infrecuentes en estos estudios, y prácticamente limitados a manifestaciones GI. Son necesarios nuevos estudios futuros randomizados, controlados y mas numerosos para una evaluación más rigurosa del papel del micofenolato en el tratamiento de la GNM.

Rituximab

Es una Anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el Ag de superficie CD20 de la célula B, una fosfoproteína expresada en casi todas las células B pero no en las células plasmáticas. Por tanto, a través de la eliminación de las células B el Rituximab puede prevenir la generación y expansión de células auto-reactivas secretoras de anticuerpos. Ha sido utilizado para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin asociado con proliferación de células B CD-20 positivas.

La presencia de infiltrados CD20 positivos en la GNM humana⁷⁰, que sugiere una implicación de las células B en al patogenia de la GNM posiblemente como células presentadoras de antígeno. Esto ha conducido a su introducción en el tratamiento de enfermedades de mediación inmune, entre ellas la GNM.

El Rituximab fue administrado a 8 pacientes, con edad media de 52 años, con proteinuria nefrótica (proteinuria media de 8,6 g/día) y sin insuficiencia renal avanzada (CCr medio inicial de 69 ml/min/1,73 m²), previamente tratados con dosis completas de IECA y que no habían experimentado remisión durante 29 meses de media de observación tras la biopsia renal, a dosis de 375 mg/m² IV/semana durante 4 semanas. A las 4 y a las 20 semanas la proteinuria había disminuido significativamente a 3,8 y 3,7 g/día, y se observó una remisión completa y cuatro parciales con aumento de la albúmina sérica. Es destacable la precocidad de las respuestas favorables. No se observaron efectos secundarios destacables excepto reacciones transitorias de primera dosis (escalofríos en un paciente y exantema cutáneo y espasmo laríngeo en otros dos), que cedieron con corticoides intravenosos, aunque dado el corto seguimiento no puede descartarse toxicidad a largo plazo⁷¹. El mismo grupo comunicó posteriormente los resultados de la misma serie, valorando los resultados al año de seguimiento, comprobando RC en 2 y RP en 3 pacientes, con estabilidad la función renal⁷². Recientemente, los mismos autores estudiaron a 14 pacientes con GNM y proteinuria $> 3,5$ g/día, bajo tto IECA, durante 6 meses y sin remisiones previas⁷³ comprobando que los patrones de respuesta varían de forma individual. La biopsia renal predice la respuesta, ya que la disminución significativa de la proteinuria sólo estuvo presente en aquellos pacientes con «score» tubulointerstial (TI) $< 1,7$ (atrofia tubular y fibrosis intersticial) y la proteinuria permaneció sin cambios cuando era $\geq 1,7$.

Se han comunicado casos terapéuticos aislados, con buena respuesta⁷⁴, que presentaron remisión completa y persistente a los 18 meses.

Por todo ello, aunque las series de casos descritas son esperanzadoras, la posible utilidad del Rituximab

ximab en la GNM está aún pendiente de definir con estudios controlados. **(Evidencia C)**.

Anticuerpos monoclonales anti-C5a (Eculizumab)

Se acepta que el sistema complemento está implicado en la patogenia de la GNM a través de la formación de la unidad de ataque a la membrana (C5b-C9).

El primer estudio controlado y randomizado realizado con el uso de un Ac monoclonal anti-C5a, que impide el clivaje del C5 en sus elementos proinflamatorios en 200 pacientes con GNM⁷⁵, no fue capaz de demostrar beneficios evidentes sobre la proteinuria y función renal, aunque quizá sea atribuible a una dosificación inadecuada y excesivamente baja, ya que sólo se observó una inhibición del complemento en un pequeño porcentaje de pacientes, o bien a la incapacidad para bloquear continuamente la generación de complemento. Por tanto, el eculizumab no es una alternativa recomendable en el tratamiento de la GNM. **(Evidencia A)**.

Mizoribine

Es un nuevo inmunosupresor, a la dosis de 75 mg/día combinado con prednisona, produjo una considerable reducción de la proteinuria en 4 pacientes⁷⁶.

Pentoxifilina

La Pentoxifilina, un antagonista del TNF α , ha sido utilizada en la NMI⁷⁷, comprobando en 10 pacientes una reducción significativa de la proteinuria de 11 a 1,8 g/24 horas tras 6 meses de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kerjaschki D: Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet* 364 (9441): 1194-1196, 2004.
2. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T: Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 68 (1): 302-310, 2005.
3. Ronco P, Debiec H: Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 16 (5): 1205-1213, 2005.
4. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A y cols.: Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 346 (26): 2053-2060, 2002.
5. Horl WH, Kerjaschki D: Membranous glomerulonephritis (MGN). *J Nephrol* 13 (4): 291-316, 2000.
6. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG: Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16 (5): 1195-1204, 2005.
7. Orth SR, Ritz E: The Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 338 (17): 1202-1211, 1998.
8. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med* 66: 82-90, 1979.
9. Davison AM, Cameron JS, Kerr DN, Ogg CS, Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22: 61-67, 1984.
10. MacTier R, Boulton Jones JM, Payton CD, McLay A: The natural history of membranous nephropathy in the west of Scotland. *Q J Med* 60: 793-802, 1986.
11. Donadio JVV, Torres VE, Velosa JA y cols.: Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33: 708-715, 1988.
12. Schieppati A, Mosconi L, Perna A y cols.: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85-89, 1993.
13. Mazuecos AM, Praga M, Araque A y cols.: Evolución a largo plazo de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas no tratadas. *Nefrología* 13: 299-305, 1993.
14. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301: 1301-1306, 1979.
15. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J y cols.: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 210-215, 1989.
16. Cameron JS, Healy MJR, Adu D.: The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 74: 133-156, 1990.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P y cols.: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48: 1600-1604, 1995.
18. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CMT, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E.: Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 51: 901-907, 1997.
19. Du Buf-Vereijken PWC, Branten AJW, Wetzels JFM: Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 46: 1012-1029, 2005.
20. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P y cols.: Low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 10: 25, 1995.
21. Maschio G, Alberti D y cols.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 334: 939-945, 1996.
22. Praga M, Hernández E, Montoyo C y cols.: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
23. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS: Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 5: 1553-1558, 1995.
24. Hogue SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ: A review of the therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 25: 862-875, 1995.
25. Perna A, StatSci D, Schieppati A, Zamora J y cols.: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephro-

- pathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 44: 385-401, 2004.
26. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P y cols.: A randomized trial of methylprednisone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 8-13, 1989.
 27. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS.: Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin, and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 37: 229-234, 1992.
 28. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WF: Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 6: 431-439, 1974.
 29. Silverberg DS, for the Western Canadian Glomerulonephritis Study Group: Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *CMAJ* 115: 1209-1210, 1976.
 30. Pahari DK, Das S, Dutta BN, Banerjee D: Prognosis and management of membranous nephropathy. *J Assoc Physicians India* 41: 350-351, 1993.
 31. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P y cols.: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 327: 599-603, 1992.
 32. Ahmed S, Rahman M, Alam MR y cols.: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. A preliminary study. *Bangladesh Ren J* 13: 51-54, 1994.
 33. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE y cols.: Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 116: 438-445, 1992.
 34. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F y cols.: A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 444-450, 1998.
 35. Reichert LJ, Huysmans FT, Assman K y cols.: Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: Daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 121: 328-333, 1994.
 36. Branten JW, Reichert LJ, Koene AP, Wetzels JF: Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 91: 359-366, 1998.
 37. Braun N, Erley C, Benda N y cols.: Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 Years follow-up of a prospective, randomised multi-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 10: 967 (abstr), 1995.
 38. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M y cols.: A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 47 (2): 233-240, 2005.
 39. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB: A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 32 (4): 579-84, 1987.
 40. Jindal, KK, West, M, Bear, R, Goldstein, M: Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 19: 61-67, 1992.
 41. Bruns, FJ, Adler, S, Fraley, DS, Segel, DP: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114: 725- 730, 1991.
 42. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsini M, Papadimitriou M: Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 21: 497-503, 1993.
 43. Warwick, GL, Geddes, CG, Boulton-Jones, JM: Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 87: 223 - 229, 1994.
 44. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG, Evans DJ, Rees AJ: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 2: 869-872, 1988.
 45. Brunkhorst R, Wrenger E, Koch KM: Low-dose prednisolone/chlorambucil therapy in patients with severe membranous glomerulonephritis. *Clin Invest* 72: 277-282, 1994.
 46. Stirling CM, Simpson K, Boulton-Jones JM: Immunosuppression and outcome in idiopathic membranous nephropathy. *Q J Med* 9: 159-164, 1998.
 47. Du Buf-Vereijken, PW, Branten, AJ, Wetzels, JF: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: Improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1142-1148, 2004.
 48. Torres, A, Dominguez-Gil, B, Carreno, A y cols.: Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 61: 219-227, 2002.
 49. Guasch A, Suranyi M, Newton L, Hall BM, Myers BD: Short-term responsiveness of Membranous Glomerulopathy to Cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 20: 472-481, 1992.
 50. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD: Mechanisms of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 7: 290-298, 1996.
 51. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Weil B, Lagrue G: Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 63: 335-341, 1993.
 52. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S: A controlled trial of Cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 47: 1130-1135, 1995.
 53. Pisoni R, Grinyo JM, Salvadori M, Laurens W, Garini G, Oliver YA, Mezzano S y cols.: Cyclosporine versus conservative therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) and deteriorating renal function: results of the CYCLOMEN trial. *J Am Soc Nephrol* 11: 95A, 2000.
 54. Ponticelli C, Villa M: Does cyclosporin have a role in the treatment of membranous nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 14: 23-25, 1999.
 55. Fritsche L, Budde K, Färber L, Charissé G, Kunz R, Gaedeke J, Neumayer H-H: Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1036-1037, 1999.
 56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL for the North American Nephrotic Syndrome Study Group: Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484-1490, 2001.
 57. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D: Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3127-3132, 2006.
 58. Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Kondoh M, Iwabuchi S, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Yamaguchi N, Koyama A: Effects of FK506 on experimental membranous glomerulonephritis induced by cationized bovine serum albumin rats. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2501-2508, 1998.
 59. Chang CT, Wu MS: Successful treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis complicated with renal vein thrombosis with FK506. *Ren Fail* 24: 523-528, 2002.

X. FULLADOSA y cols.

60. Szeto CC, Leung CB, Lai FM, Li PK: Tacrolimus in resistant primary membranous nephropathy. A report of 3 cases. *Clin Nephrol* 59: 293-296, 2003.
61. Praga M, Barrio V, Luño J (Grupo Español de estudio de Tacrolimus en la Glomerulonefritis Membranosa): Tacrolimus en la glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) con SN persistente: resultados preliminares de un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado. *Nefrología* 25 (Supl. 3): 19 (abstract), 2005.
62. Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J, Erickson SB, Liggett S, Popham S, Wochos DN, Synhavsky A, Hippler S, Larson TS, Bagniewski SM, Velosa JA, for the Mayo Nephrology Collaborative Group: acute Rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1288-1292, 2004.
63. Bonegio RGB, Fuhro R, Wang Z, Valeri CR, Andry C, Salant DJ, Lieberthal W: Rapamycin Ameliorates Proteinuria-Associated Tubulointerstitial Inflammation and Fibrosis in Experimental Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16: 2063-2072, 2005.
64. Allison C: Mechanisms of action of Mycophenolate mofetil. *Lupus* 14 (Supl. 1): S2-8, 2005.
65. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ: Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 31: 213-217, 1998.
66. Miller G, Zimmerman R III, Radhakrishnan J, Appel GB: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36: 250-256, 2000.
67. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothiathan R, Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098-1114, 2002.
68. Polekanovic M, Grcevska L, Dzikova S: Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1233-1234, 2003.
69. Du Buf-Vereijken PW, Wetzels JFM: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 15: 341A (abstract), 2004.
70. Cohen CD, Calvaresi N, Armelloni S, Schmid H, Hender A, Ott U, Rastaldi MP, Kretzler M: CD20-positive infiltrates in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 18: 328-333, 2005.
71. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 360: 923-924, 2002.
72. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V y cols.: Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14: 1851-1857, 2003.
73. Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, Perna A, Cravedi P, Bontempelli M, Remuzzi G: Rituximab for Idiopathic Membranous Nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 738-748, 2006.
74. Cobo M, Hernández D, Rodríguez C, Pérez-Tamajón L: Successful therapeutic use of Rituximab in refractory Membranous Glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 66: 54-57, 2006.
75. Appel G, Nachman P, Hogan SL, Rodhakrishnan J, Old C, Herbert L, Fervenza F, Kumor K, Petro B, Li L, Hardman J: Eculizumab (C5 complement inhibitor) in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: preliminary baseline and pharmacokinetic/pharmacodynamic data. *J Am Soc Nephrol* 13: 668A (abstract), 2002.
76. Matsumoto Y, Amano I: Effective treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 86: 507-508, 2000.
77. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J-M: Use of Pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 357: 1672-1673, 2001.



TEMA 7

Otras entidades glomerulares que pueden causar con síndrome nefrótico

M. Díaz

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

RESUMEN

La glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar ha disminuido notablemente su frecuencia, manteniéndose estable en los últimos 10 años en el 5% de las enfermedades glomerulares diagnosticadas en nuestro medio entre los 15 y 65 años de edad. La supervivencia renal media es de 60-65% a los 10 años, siendo factores de mal pronóstico la presencia de síndrome nefrótico, proliferación extracapilar y lesión intersticial en la biopsia. Recurre en un 15-77% de los trasplantados, la tipo 1 y prácticamente el 100% en el tipo 2.

El tratamiento óptimo para la GNMP primaria continúa siendo incierta, ya que la mayoría de estudios disponibles son retrospectivos y no controlados o con controles retrospectivos. En cualquier caso pueden establecerse las siguientes recomendaciones:

- En niños con síndrome nefrótico o con cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda la utilización de prednisona, aunque el régimen y duración del tratamiento no está bien definido. **(Evidencia A)**.
- En niños con proteinuria menor a 3 g/día y mínima alteración del sedimento urinario la utilización de prednisona puede ser útil. **(Evidencia C)**.
- En adultos no está justificado la utilización de prednisona. Si la proteinuria es superior a 3 g/día o si hay afectación de la función renal se recomienda el uso de antiagregantes y/o anticoagulantes. **(Evidencia B)**.
- En niños no hay evidencia que sostenga la recomendación de antiagregantes.
- La utilización de inmunosupresores como la ciclofosfamida no ha mostrado efectividad en el único estudio controlado efectuado, por lo que no se recomienda su uso en niños o adultos.
- El micofenolato y el rituximab se han utilizado en series de casos con buenos resultados, si bien no hay evidencia suficiente que permita recomendar su uso en el momento actual.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

M. Díaz

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar (GNMP) en sus tres variantes, es una definición histopatológica de una entidad compleja caracterizada por: 1-depósitos en las diferentes estructuras de la membrana basal glomerular, 2-proliferación de las células mesangiales y expansión de la matriz mesangial, llegando a producir interposición de las células y matriz mesangial en la pared capilar dando una imagen de «doble contorno», 3-migración de células inflamatorias especialmente monocitos¹.

Tras ser descubierta su relación con infecciones como el virus de la hepatitis C, la hepatitis B y HIV, la frecuencia de la forma primaria de esta enfermedad ha disminuido notablemente. En el registro nacional de Glomerulonefritis su frecuencia permanece estable en los últimos 10 años, alrededor del 5% de las enfermedades glomerulares diagnosticadas en la franja de edad entre 15-65 años. Esta cifra representa unos 35 casos por año e incluye las formas primarias, secundarias y todos los tipos de esta entidad, lo que dificulta la realización de estudios prospectivos controlados que nos permitan valorar a largo plazo la utilidad de nuevos inmunosupresores².

La terapia óptima para la GNMP primaria continúa siendo incierta, ya que la mayoría de estudios disponibles son retrospectivos y no controlados o utilizan controles retrospectivos. Sólo algunos ensayos clínicos controlados están disponibles y, salvo algunas excepciones, la mayoría son de la década de los 80. Por otra parte la mayoría de los pacientes estudiados presentaban el tipo I de la enfermedad.

La GNMP tipo I se caracteriza histológicamente por una masiva proliferación de las células mesangiales, expansión de la matriz mesangial y engrosamiento difuso de la membrana basal en la que se pueden reconocer depósitos subendoteliales y depósitos subepiteliales («jorobas») en aproximadamente el 15-20%. Los depósitos tienen un aspecto granular en la inmunofluorescencia y están compuestos de C₃ en la casi totalidad de los casos y de C4 y C1q en un 50%. En un tercio puede haber depósitos de IgG e IgM. A nivel biológico existe una disminución del complemento sérico a expensas

sobre todo de la vía clásica. En ocasiones la vía alternativa puede ser la alterada.

La GNMP III es muy difícil de distinguir de la tipo I y para muchos autores no son entidades diferentes. Estructuralmente sólo se diferencian en la localización de los depósitos ya que en el tipo III están en ambos lados de la membrana basal (subendoteliales y subepiteliales). En los estudios disponibles, a excepción del de Braun, el número de pacientes es muy escaso por lo que no se pueden extraer conclusiones sobre su evolución y respuesta terapéutica. Además, existe la posibilidad de que pacientes diagnosticados de GNMP tipo I tuvieran en realidad la variante III¹⁵.

La GNMP II es una entidad rara, que se diagnostica en niños con edades comprendidas entre los 5 y 15 años sin predilección de género. Se la considera una patología completamente diferente a la GNMP I a pesar de su similitud histológica. Se caracteriza por una intensa proliferación de las células mesangiales, expansión de la matriz mesangial y especialmente por depósitos densos homogéneos a lo largo de la membrana basal y del mesangio. Estos depósitos se pueden ver también con frecuencia en la capsula de Bowman y en la membrana basal tubular. En la inmunofluorescencia se observan depósitos lineales o pseudolineales de C3 a lo largo de la membrana basal y el mesangio alternados con espacios libres de depósitos. A nivel biológico se caracteriza por una activación de la vía alterna del complemento.

FISIOPATOLOGÍA

La formación de complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento es probablemente el mecanismo fisiopatológico implicado en la mayoría de los casos de GNMP I. Sin embargo, el origen de estos inmunocomplejos no ha sido aclarado y los niveles de complemento y la presencia del factor nefritógeno no se ha podido relacionar con la evolución de la enfermedad. También se ha descrito la presencia, en el 50% de los casos, de un autoanticuerpo nefritogénico que actúa en la parte final de la vía alterna de complemento y que parece ser dependiente de properdina³.

OTRAS ENTIDADES GLOMERULARES QUE PUEDEN CAUSAR CON SÍNDROME NEFRÓTICO

GNMP II: En esta patología el rasgo histológico que se puede considerar patognomónico es la presencia de depósitos densos intramembranosos. No se conoce la composición exacta de los depósitos, pero se diferencian de la composición de la MBG normal en la concentración de algunos aminoácidos y carbohidrato (concentración baja de cisteína y alta de ácido N-acetil-neuramínico). En estudios inmunohistoquímicos de estos depósitos, el hallazgo más característico es el depósito cintado de C3c a lo largo de la pared capilar. No se ha encontrado IgG en estos depósitos, lo que sugiere que el C3NeF no forma parte de ellos. La activación incontrolada de la cascada de complemento y específicamente de la vía alterna, parece ser el principal mecanismo fisiopatológico en esta enfermedad^{4,6}.

La presencia del C3NeF en más del 80% de los casos, sugiere que este autoanticuerpo es el responsable de la activación de la cascada. El C3NeF actúa como un estabilizador de la c3 convertasa haciéndola inmune a la inactivación por el factor H. La deficiencia o mutación del factor H es otro mecanismo por el que se puede producir esta activación incontrolada del complemento y ha sido descrita en la literatura como una forma familiar de la GNMP II. El estudio genético ante un diagnóstico de GNMP II estaría justificado, ya que teóricamente estos pacientes estarían en mayor riesgo de recidiva en el trasplante. La proliferación de las células mesangiales representa una respuesta a la lesión producida por los depósitos en la membrana basal.

HISTORIA NATURAL

Ninguno de los estudios sobre la historia natural de la enfermedad alcanza un nivel de evidencia A. Los grandes estudios realizados para definir los factores de mal pronóstico establecen que la supervivencia renal media es de 60-65% a los 10 años y los factores de mal pronóstico son: la presencia de síndrome nefrótico, proliferación extracapilar con presencia de semilunas y la presencia de lesión intersticial en la biopsia⁷⁻⁸.

RECURRENCIA EN EL TRASPLANTE RENAL

La GNMP I, dependiendo de los criterios diagnósticos de recidiva, recurre en el trasplante entre un 15 y un 77%. El porcentaje de fallo del injerto varía desde un 7 a un 17% en las diferentes series. Hay muy poca información sobre el tratamiento óptimo para las recidivas en el trasplante. La GNMP II recurre casi en la totalidad de los trasplantados y es

causa de pérdida del injerto en un 12-14%. Comparado con la población general del registro norteamericano de trasplantes renales pediátricos, los pacientes con esta enfermedad tienen un peor pronóstico renal (50% de supervivencia del injerto a los 5 años comparado con 75% en la base de datos). El trasplante con donante cadáver es de peor pronóstico (34% de supervivencia a los 5 años comparado con 65% donante vivo relacionado)⁹⁻¹¹.

TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA

La escasez de casos dificulta la realización de estudios randomizados y controlados, por los que son pocos estudios que cumplen los requerimientos necesarios para alcanzar evidencia A. La mayor parte de los estudios son series de casos y ensayos clínicos no controlados. En una revisión publicada hace 6 años, solo se encontraron 5 ensayos clínicos randomizados y controlados. Únicamente uno valoraba el uso de prednisona a dosis altas (40 mg/m²) frente a placebo en niños diagnosticados mayoritariamente de GNMP Tipo I. Un segundo trabajo evaluaba el uso de ciclofosfamida (CFM), dipiridamol y ASA frente a placebo. En ambos estudios no se encontraron diferencias significativas en la cuantía de la proteinuria ni en la supervivencia renal. Los otros 3 ensayos, que valoraban el tratamiento con antiagregantes durante 12-36 meses, evidenciaron reducciones significativas en la proteinuria aunque sin cambios significativos en la función renal.

El uso de prednisona en niños con síndrome nefrótico o con cualquier grado de insuficiencia renal está recomendado (Evidencia Grado A), aunque el régimen y duración del tratamiento no está bien definido debido a la variedad de esquemas utilizados. El único con evidencia 1 utiliza 40 mg/m² a días alternos durante 130 meses de media. La supervivencia renal fue significativamente mejor en el grupo tratado (61% en los tratados vs 12% en grupo placebo). El uso de prednisona, en niños con proteinuria menor de 3 g/día y mínima alteración del sedimento urinario, aparece en estudios japoneses de niños diagnosticados mediante *screening* escolar. Aunque son series amplias y con una excelente supervivencia renal a los 10 años (94%), tienen el inconveniente de no ser estudios controlados. El uso de prednisona en adultos con GNMP no ha demostrado ser eficaz, por lo que los estudios disponibles solo alcanzan el nivel 3 de evidencia¹²⁻¹⁵.

Al menos 3 de los estudios realizados con antiagregantes (AAS y dipiridamol) y anticoagulantes (dicumarínicos) en el adulto, alcanzan el nivel 1 de evidencia. En todos ellos, los pacientes reducen sig-

nificativamente de la proteinuria sin correlacionarse claramente con la evolución de la función renal a los 10 años de seguimiento. Se recomienda su uso en pacientes con proteinuria mayor de 3 g/día o con afectación de la función renal (Grado B) en los adultos. En los niños no hay evidencia que sostenga la recomendación de antiagregantes^{16,17}.

La utilización de inmunosupresores, tipo alquilantes (CFM), no ha mostrado efectividad en el único estudio controlado (Cattran y cols), que alcanza el nivel 1 de evidencia. Los demás estudios (series de casos) presentan resultados dispares y por ser retrospectivos presentan esquemas terapéuticos no comparables entre sí. Muchos de ellos incluyen altas dosis de prednisona sin diferenciar entre adultos y niños lo que hace difícil la extracción de conclusiones fidedignas. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de agentes alquilantes en esta patología tanto en niños como en adultos¹⁸⁻²⁰.

EXPLORACIÓN DE NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Existen pocas experiencias en la literatura con el uso de los nuevos inmunosupresores.

Existen casos aislados de pacientes en los que se ha usado ciclosporina consiguiéndose una reducción de la proteinuria sin modificaciones en los niveles de complemento ni en la supervivencia renal. Estos resultados postulan que es exclusivamente el mecanismo hemodinámico el responsable de la reducción de la proteinuria^{21,22}.

El micofenolato ha sido utilizado en una serie de 5 casos comparándolos retrospectivamente con un grupo control no tratado de similares características. La proteinuria del grupo con micofenolato se redujo notablemente a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento. La función renal permaneció estable en el grupo tratado. El grupo control presentó una disminución significativa del filtrado glomerular. No hay que olvidar que estos resultados son a corto plazo y no sabemos si tendrá alguna repercusión en la historia natural de la enfermedad. Se necesitan ensayos clínicos controlados y randomizados o series de casos más amplias que nos permitan un grado mayor de recomendación²³.

El uso de fármacos que modulen la respuesta inmune, como los anticuerpos monoclonales selectivos para los linfocitos B CD20 (Rituximab), podrían tener un papel en el tratamiento de esta patología ya que han sido utilizado con éxito en casos de GNMP secundaria a virus C y a crioglobulinemia mixta esencial. Sin embargo, son estudios no controlados, por lo que se necesitan estudios para ob-

tener evidencia que nos permita recomendar este fármaco como alternativa terapéutica²⁴⁻²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G, Ferrario F: Mesangiocapillary Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2: S159-S166, 1992.
2. Spanish Society of Nephrology: Progressively decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish adult population: a multicentre study of 8545 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 52: 370-371, 1989.
3. Cattran D: Predicting outcome in the idiopathic glomerulopathies. *J Nephrol* 11: 57-60, 1998.
4. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M y cols.: Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease): an Update. *J Am Soc Nephrol* 16: 1392-1403, 2005.
5. Varade WS, Foristal J, West C: Patterns of Complement Activation in Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis, Type I, II, III. *Am J Kidney Dis* 16: 196-206, 1990.
6. Nakopoulou L: Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 6 (S16): 71-73, 2001.
7. Schmitt H, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W: Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. *Nephron* 55: 242-250, 1990.
8. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C y cols.: Idiopathic Mesangiocapillary glomerulonephritis: comparison of type I and type II in children and adults and long term prognosis. *Am J Med* 74: 175-192, 1983.
9. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF: Recurrence of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II in RenalAllograft: the North American Pediatrics Renal Transplant Cooperative Study Experience. *J Am Soc Nephrol* 16: 2225-2233, 2005.
10. Andresdottir MB, Assmann JM, Hoitsma AJ, Koene AP, Wetzel FM: Recurrence of Type I Membranoproliferative Glomerulonephritis after transplantation. *Transplantation* 63: 1628-1633, 1997.
11. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ: Severity of primary MPGN rather than type determines renal survival and posttransplantation recurrence risk. *Kidney International* 69: 504-511, 2006.
12. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternative day prednisone: a report of the international study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 6: 123-130, 1992.
13. Braun MC, West CD, Strife CF: Differences Between Membranoproliferative Type I and III in Long-Term Response to an Alternate-Day Prednisone Regimen. *Am J Kidney Dis* 34: 1022-1032, 1999.
14. Itaka K, Ishidate T, Hojo M, Kuwao S, Kasaii N, Sakai T: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 9: 272-277, 1995.
15. Cansick JC, Lennon R, Cummins CL, Howie AJ, McGraw ME, Saleem MA y cols.: Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2769-2777, 2004.
16. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC, Holley KE, Ilstrup DM, Valentin Fuster MS y cols.: Membranoproliferative Glomerulonephritis. A Prospective clinical trial of platelet inhibitors therapy. *N Engl J Med* 310: 1421-1426, 1984.
17. Zauner I, Bohler J, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P (for the collaborative Glomerulonephritis therapy study group). Effect

OTRAS ENTIDADES GLOMERULARES QUE PUEDEN CAUSAR CON SÍNDROME NEFRÓTICO

- of Aspirin and Dipyridamol on proteinuria in idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis: a multicenter prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 9: 619-622, 1994.
18. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM y cols.: Result of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27: 436-441, 1985.
 19. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartola E: Immunosuppressive Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephron* 67: 59-65, 1994.
 20. Levin A: Management of Membranoproliferative Glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 55 (Supl. 70): S41-S46, 1999.
 21. Takahiro K, Shibata M, Kurosu H, Shiraishi K, Hashimoto H, Hayashidera y cols.: Cyclosporine A treatment for Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II. *Nephron* 91: 509-511, 2002.
 22. Cattran D: Current status of Cyclosporine A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 35 (Supl. 1): S43-47, 1991.
 23. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A: Treatment of Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis with Mycophenolato Mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3160-3164, 2004.
 24. Bassé G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Esposito L, Guitard J, Lavayssier L, Oskman F, Durand D, Rostaing L: Rituximab induces regression of hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2320-2324, 2006.
 25. Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Salluto F, Esposito L y cols.: Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplant Proc* 38: 2308-2310, 2006.
 26. Bestard O, Cruzado JM, Ercilla G, Goma M, Torras J, Serón D y cols.: Rituximab induces regression of hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2320-2324, 2006.



Nefropatía C1q y Nefropatía IgM

E. Gutiérrez

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

NEFROPATÍA C1q

La prevalencia de esta enfermedad es muy baja respecto a otros procesos glomerulares y su incidencia es muy variable con un rango de 0,2%-16,5% dependiendo de la población estudiada. Esta patología se manifiesta por proteinuria, habitualmente en rango nefrótico, y por su escasa respuesta al tratamiento esteroideo. La supervivencia renal comunicada es del 88-49% al 1 y 5º año en los pacientes que desarrollan síndrome nefrótico.

No existen estudios que confirmen que el uso de esteroides u otros tratamientos inmunosupresores sean beneficiosos en la reducción de la proteinuria y la consiguiente protección de la función renal. Por lo tanto, no hay un tratamiento óptimo para esta entidad. En cualquier caso se aconseja:

- Utilización de IECA/ARA-II en todos los casos. **(Evidencia C)**.
- Esteroides en el caso de que la variante histológica sea de cambios mínimos. **(Evidencia C)**.
- Utilización de ciclofosfamida oral durante 6-8 semanas en los casos cortico-dependientes. **(Evidencia C)**.

– En los pacientes con SN y lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal se puede ensayar un ciclo con esteroides u otros inmunosupresores, pero valorando el riesgo-beneficio. **(Evidencia C)**.

NEFROPATÍA IgM

La nefropatía IgM se caracteriza por un depósito difuso y granular de IgM junto con hiper celularidad mesangial leve-moderada en las biopsias renales. Su distinción como proceso glomerular continúa siendo controvertido, ya que algunos autores la consideran indistinguible de una nefropatía por cambios mínimos mientras que otros la consideran una patología de transición entre los cambios mínimos y la glomerulosclerosis segmentaria y focal.

Su curso clínico es muy similar al de las lesiones mínimas, con una mayor prevalencia de microhematuria e hipertensión arterial. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar insuficiencia renal al diagnóstico.

El tratamiento de elección en la nefropatía IgM que se manifiesta con SN son los corticoides, consiguiéndose tasas de respuesta cercanas al 90%. **(Evidencia B)**. Las tasas de corticorresistencia y corticodependencia son superiores a la de los cambios mínimos. En estos casos no hay estudios prospectivos controlados con inmunosupresores para obtener conclusiones válidas sobre su eficacia.

NEFROPATÍA C1q

La nefropatía C1q es una entidad de diagnóstico controvertido. Este término fue utilizado por primera vez en 1985 por Jennette y Hipp al describir 15 pacientes con depósito predominante de C1q en el mesangio¹. La prevalencia de esta enfermedad es muy baja respecto a otros procesos glomerulares y su incidencia es muy variable con un rango de 0,2%-16,5% dependiendo de la población estudiada². Habitualmente afecta a varones de raza negra y en el momento del diagnóstico los afectados suelen tener una edad comprendida entre los 15 y 30 años. Esta patología se manifiesta por proteinuria, habitualmente en rango nefrótico, y por su escasa respuesta al tratamiento esteroideo. Probablemente es una patología infradiagnosticada, debido a que en la mayoría de los Servicios de Anatomía Patológica no se incluye la tinción para C1q en los análisis rutinarios de las biopsias renales. En el último Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (Año 2003-Tenerife 2004) no se recoge ningún caso de Nefropatía C1q, ni en niños ni en adultos.

Patología

Para establecer el diagnóstico de Nefropatía C1q es necesario la presencia de depósitos mesangiales de

inmunocomplejos con intensa positividad para la tinción con C1q. Ésta suele acompañarse de tinción para IgG, IgM y C3. Todo esto se combina con hiper celularidad mesangial y depósitos electrodenso en otras localizaciones (subendoteliales, subepiteliales...).

Las lesiones histológicas observadas al microscopio óptico varían desde la ausencia de lesiones (variante glomerulopatía de cambios mínimos) hasta lesiones de hiper celularidad glomerular focal o lesiones esclerosantes segmentarias y focales (variante glomerulosclerosis segmentaria y focal). En ocasiones se puede observar un importante engrosamiento de la pared de los capilares glomerulares con imágenes similares a las «asas de alambre» de la nefropatía lúpica. Debido a que las lesiones histológicas pueden remedar una nefritis lúpica, se acuñó el término de «nefritis lúpica seronegativa». Sin embargo esta patología no se acompaña de seropositividad ni manifestaciones extrarrenales; por lo que esta denominación se considera confusa y poco útil, recomendándose su abandono³.

La microscopia electrónica demuestra la existencia de depósitos de predominio mesangial con una destacada tinción para C1q.

A pesar de la gran variabilidad histológica y sus diferentes patrones de presentación (mesangial, cambios mínimos, segmentaria y focal) los hallazgos de la microscopia electrónica y la inmunofluorescencia sirven para diferenciarla fácilmente de otros procesos glomerulares.

Patogenia

Los hallazgos anatomopatológicos, intensos depósitos de C1q en el mesangio, sugieren que es una entidad mediada por inmunocomplejos. Sin embargo, el mecanismo patogénico y la etiología de la enfermedad es desconocida. Se necesitan más estudios e investigaciones para dilucidar cuál es el mecanismo patogénico responsable de esta glomerulopatía.

Presentación y evolución clínica

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y se diagnostican por la aparición de proteinuria en un análisis rutinario. Esta entidad se manifiesta por proteinuria en el 100% de los casos, en muchas ocasiones en rango nefrótico y en un pequeño porcentaje con síndrome nefrótico (SN). En aproximadamente un 40% pueden aparecer edemas e hipertensión arterial y en un 30% se puede apreciar microhematuria en el sedimento urinario. Estos pacientes, no presentan signos clínicos ni serológicos de lupus eritematoso sistémico. Es una causa probablemente infradiagnosticada de proteinuria y síndrome nefrótico que puede imitar a la glomerulosclerosis segmentaria y focal tanto desde el punto de vista clínico como histológico.

Los únicos datos de supervivencia renal global habían sido aportados por Jennette y Falk, evidencián-

dose una supervivencia del 84% tras tres años de seguimiento⁴. Lau y cols. han analizado la supervivencia renal de una serie de 20 pacientes según su presentación clínica. La supervivencia renal de toda la muestra fue del 94% al primer año y del 78% al quinto año de seguimiento. Cuando la muestra fue analizada dependiendo de su forma de presentación clínica se encontraron diferencias significativas; así los pacientes que desarrollaron SN tenían una supervivencia renal al primer y quinto año del 88 y 49% respectivamente frente a un 100% al primer y quinto año de los enfermos que se manifestaron con proteinuria pero sin desarrollar síndrome nefrótico. Por lo tanto, según este estudio, la supervivencia renal va a estar condicionada por el desarrollo de síndrome nefrótico como ocurre en todos los procesos glomerulares⁵. En esta serie, el 40% cumplían criterios clínicos e histológicos de glomerulosclerosis segmentaria y focal, el 30% de cambios mínimos y el resto presentaban hiper celularidad mesangial.

Una de las series más importantes es la de Markowitz y cols., en la que se describen 19 pacientes cuya presentación clínica predominante fue la proteinuria nefrótica (78,9%). Hasta un 50% desarrollaron síndrome nefrótico y en un 27,8% se apreció insuficiencia renal que evolucionó hacia insuficiencia renal terminal en dos pacientes. En aproximadamente el 22,2% de los enfermos se evidenció microhematuria en el sedimento. Los hallazgos his-

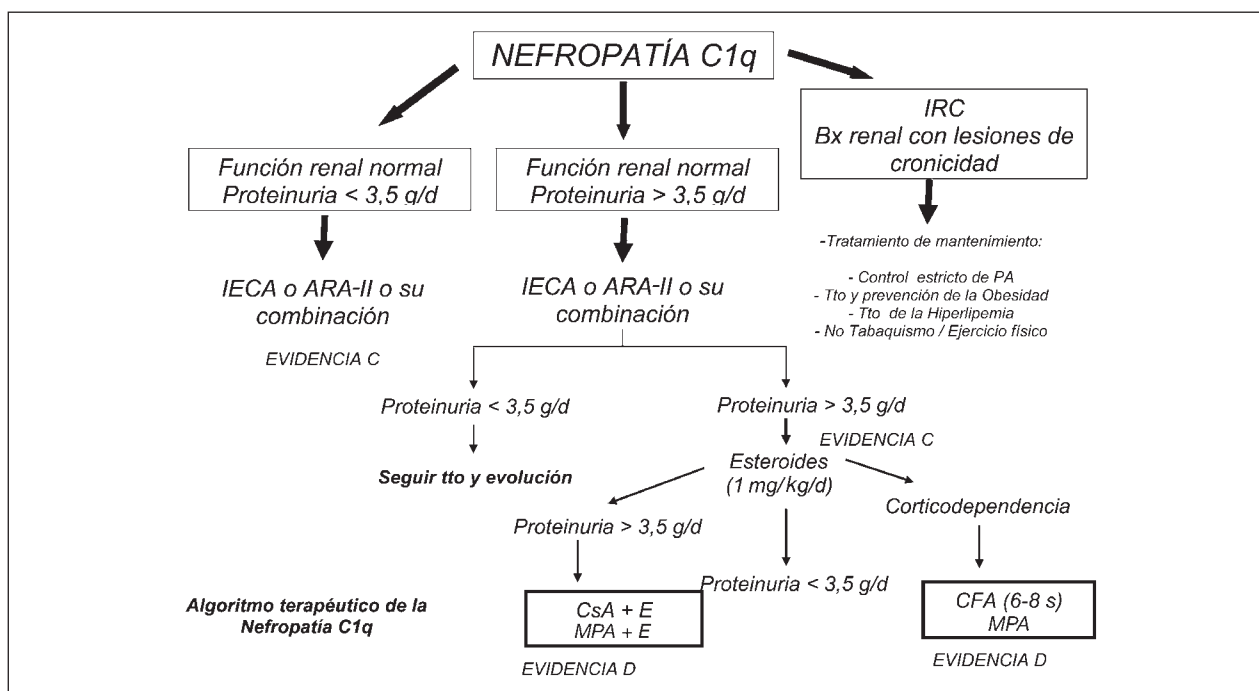


Fig. 1.—Algoritmo terapéutico de la nefropatía C1q.

tológicos se correspondieron con lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal en 17 casos y únicamente en 2 pacientes había datos compatibles con nefropatía por cambios mínimos⁶.

Iskandar y cols. publicaron la primera serie de nefropatía C1q en niños, patología más prevalente en la infancia que en la senectud. En ella se recogen 15 pacientes; en 7 las lesiones eran de glomerulosclerosis segmentaria y focal y los 8 restantes fueron diagnosticados de nefropatía C1q con imagen histológica de cambios mínimos. Estos datos pediátricos, se confirman en la reciente serie de Kersnik Levart y cols. en la que se analizan 12 pacientes con patrón histológico de cambios mínimos (33,3%) y glomerulosclerosis segmentaria y focal (50%) con desarrollo de síndrome nefrótico en el 66,6% de los enfermos⁷.

Aunque la supervivencia renal que se ha descrito a los 3 y 5 años es bastante buena, el desarrollo de insuficiencia renal no es infrecuente y son precisas más series y mayor tiempo de seguimiento para poder establecer cuál es la evolución natural de esta patología.

Tratamiento

En general, podemos afirmar que no existen estudios que confirmen que el uso de esteroides u otros tratamientos inmunosupresores sean beneficiosos en la

ducción de la proteinuria y la consiguiente protección de la función renal. Por lo tanto, no hay un tratamiento óptimo para esta entidad. La respuesta al tratamiento inmunosupresor no es consistente y habitualmente muy heterogénea, probablemente influenciada por el tipo de variante histológico (mejor respuesta en la variante cambios mínimos que en la variante segmentaria y focal). Esto matiza claramente la evolución, así los pacientes con SN y hallazgos histológicos de glomerulosclerosis segmentaria y focal suelen tener una mala evolución con desarrollo de insuficiencia renal a pesar de tratamiento mientras que los enfermos con SN o proteinuria no nefrótica y variante histológica de cambios mínimos o proliferación mesangial preservan su función renal aún en ausencia de tratamiento. La edad avanzada también puede jugar un papel en la peor evolución de esta nefropatía⁸.

El SN es habitualmente corticorresistente y también con mala respuesta a otras terapias inmunosupresoras. Aunque no está claro que los corticoides tengan un efecto terapéutico en este grupo de pacientes, se han descrito casos de remisión completa con el uso de esteroides. En la serie de Markowitz y cols., 12 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor observándose remisión parcial en 6 pacientes y remisión completa únicamente en uno. Kersnik Levart y cols. utilizaron diferentes pautas inmunosupresoras: esteroides, ciclofosfamida, ciclos-

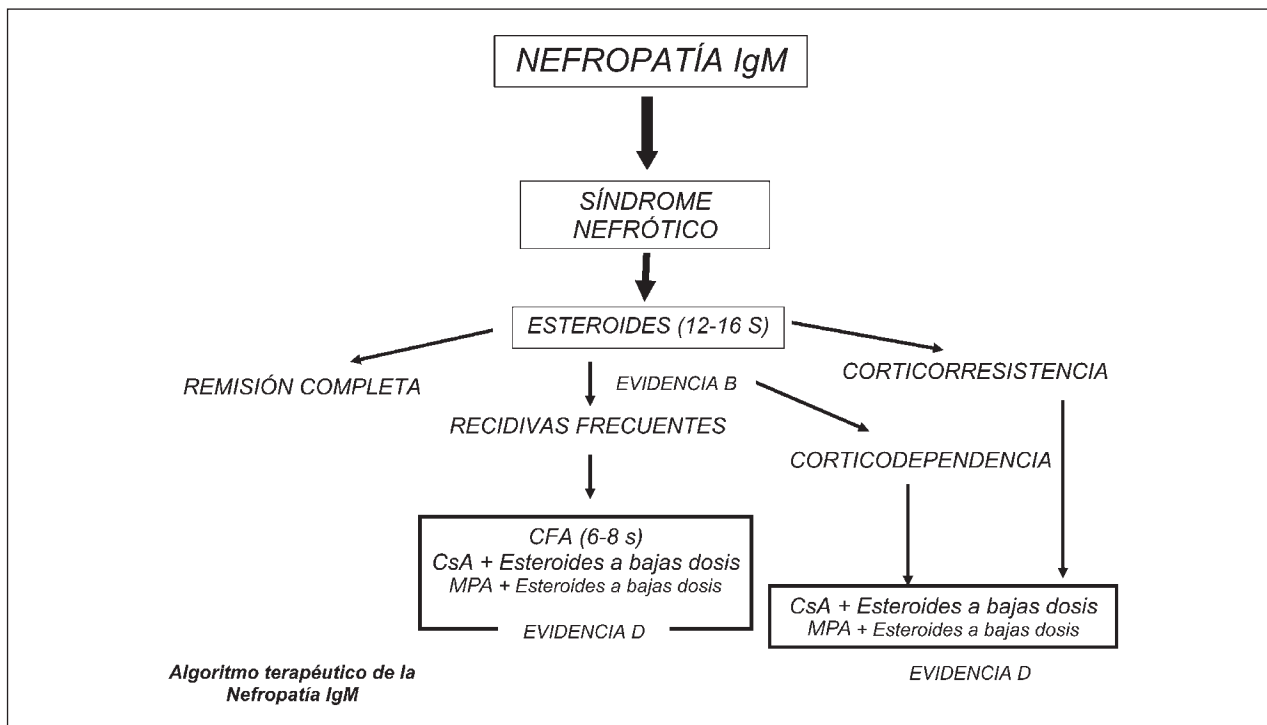


Fig. 2.—Algoritmo terapéutico de la nefropatía IgM.

porina, clorambucil, micofenolato e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) con resultados desiguales. Lau y cols. trataron únicamente a 11 de sus veinte pacientes con las siguientes pautas terapéuticas: IECAs o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) en los 11 casos bien de forma aislada (4 casos) o combinados con inmunosupresores en los 7 restantes; esteroides en 7 pacientes a los que se añadió habitualmente ciclosporina o micofenolato por ausencia de respuesta.

Podemos afirmar que los diferentes tratamientos ensayados tienen un **nivel de evidencia C**, por lo que es difícil y poco recomendable establecer un esquema terapéutico en esta entidad; más aún teniendo en cuenta algún caso de mejoría espontánea⁹. A pesar de lo expuesto, creemos recomendable el uso de IECA/ARA-II en todos los casos y el tratamiento esteroideo en el SN con variante histológica de cambios mínimos así como el uso de un ciclo de ciclofosfamida oral durante 6-8 semanas en los corticodependientes. En los pacientes con SN y lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal se puede ensayar un ciclo con esteroides u otros inmunosupresores pero siempre valorando riesgo-beneficio debido a la baja tasa de respuesta obtenida con las diversas terapias ensayadas.

En definitiva, se necesitan más estudios para poder definir cuál es el tratamiento más preciso y óptimo de esta patología.

NEFROPATÍA IgM

La nefropatía IgM fue descrita por primera vez en 1978 por dos grupos de investigadores diferentes. Publicaron dos series de 12 y 11 pacientes en los que se había evidenciado un depósito difuso y granular de IgM junto con hiper celularidad mesangial leve-moderada en las biopsias renales. En todos ellos se habían excluido enfermedades sistémicas u otros procesos glomerulares^{10,11}. Aún así, su distinción como proceso glomerular continúa siendo controvertido; algunos estudios la consideran indistinguible de una nefropatía por cambios mínimos mientras que otros la consideran una patología de transición entre los cambios mínimos y la glomerulosclerosis segmentaria y focal¹².

Patología

Aunque el depósito mesangial de IgM se puede encontrar en otros procesos glomerulares: lesiones mínimas, glomerulosclerosis segmentaria y focal y glomerulopatía mesangial; la presencia de hiper celularidad mesangial moderada junto con importantes depósitos

difusos y granulares de IgM convierten a esta entidad en una nefropatía independiente. Estos hallazgos histológicos son los que la diferencian de forma clara de las lesiones mínimas, patología en la que los depósitos de IgM son muy escasos o están ausentes y el aumento de la celularidad mesangial suele ser nimio.

Aún así queda por dilucidar si los depósitos de IgM se pueden explicar en el seno de proteinurias cuantiosas independientemente del proceso glomerular subyacente¹³.

Patogenia

La nefropatía IgM es una glomerulonefritis idiopática, cuyo mecanismo patogénico se desconoce. Se han postulado diferentes teorías como el daño mesangial mediado por la infiltración de células mononucleares o el anormal funcionamiento de las células T; sin embargo son precisos más estudios que confirmen estas hipótesis de investigación¹⁴.

Presentación y evolución clínica

Habitualmente tienen un curso clínico muy similar al de las lesiones mínimas. Aunque son escasas las series publicadas con esta patología, en todas ellas la principal forma de presentación es el síndrome nefrótico. En la serie de Al-Eisa y cols. en la que se recogieron 27 pacientes con nefropatía IgM, el 96% se manifiestan clínicamente con SN. Myllymäki y cols. han publicado la serie más extensa hasta el momento, en ella se recogen 110 pacientes, de los que aproximadamente el 50% presentaban un SN en el momento del diagnóstico. A diferencia de las lesiones mínimas, patología con la que se suele hacer el diagnóstico diferencial, hasta un 20% se pueden manifestar con microhematuria. En las diferentes series también se ha objetivado que la incidencia de hipertensión arterial está próxima a un 30% mientras que en la nefrosis lipóidea el porcentaje es siempre inferior al 5%¹⁵⁻¹⁷. La presencia de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico es infrecuente, aún así, se puede apreciar en hasta el 15% de los pacientes, hecho que apunta hacia un comportamiento más agresivo de esta nefropatía respecto a las lesiones mínimas. El porcentaje de pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia renal terminal está en torno al 5% aunque existen muy pocas series que analicen esta variable.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la nefropatía IgM que se manifiesta con SN son los corticoides, consiguién-

dose tasas de respuesta cercanas al 90% en algunas de las series^{15,17}. Estos resultados serían superponibles a los que se obtienen en las lesiones mínimas. Sin embargo hay otras series que reflejan una tasa de respuesta muy baja con un porcentaje de corticorresistencia próximo al 30%^{16,18}. Según la respuesta a esteroides, se puede hablar de remisión, recaídas frecuentes, corticodependencia y corticorresistencia. En la serie de Al-Eisa y cols. el porcentaje de recaídas frecuentes es de un 60% y en la serie de Myllymäki y cols. el porcentaje de corticodependencia es también de un 60%. En los pacientes con corticorresistencia, corticodependencia y recidivas frecuentes se han ensayado otros inmunosupresores (ciclofosfamida, ciclosporina) con resultados desiguales. La escasez de estudios prospectivos controlados con estos inmunosupresores imposibilita la obtención de conclusiones válidas.

En general, podemos afirmar que el tratamiento con corticoides estaría en un **nivel de evidencia B** mientras que el uso de otros tratamientos inmunosupresores tendría un nivel de recomendación muy débil. **(nivel de evidencia C)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Hipp CG: C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 6: 103-110, 1985.
2. Iskadar SS, Browning MC, Lorentz WB: C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 459-465, 1991.
3. Sharman A, Furness P, Feehally J: Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1420-1426, 2004.
4. Jennette JC, Falk RJ: C1q nephropathy. En: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*, 4ª Ed. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. pp. 730-733.
5. Lau KK, Gaber LW, Delos Santos NM, Wyatt RJ: C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 20: 744-749, 2005.
6. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM y cols.: C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 64: 1232-1240, 2003.
7. Kersnik Levart T, Kenda RB, Avgustin Cavic M, Ferluga D, Hvala A, Vizjak A: C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 20: 1756-1761, 2005.
8. Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y y cols.: Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 47: 412-418, 2006.
9. Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H, Ishiwari K, Tamai M, Sawada T: Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 35: E22, 2000.
10. Cohen AH, Border WA, Glasscock RJ: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 38: 610-619, 1978.
11. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Esparza AR: Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 39: 21-29, 1978.
12. Ji-Yun Y, Melvin T, Sibley R, Michael AF: No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25: 100-106, 1984.
13. Welch Tr, McAdams J: Inmunoglobulin M and C1q mesangial labeling in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 32: 589-592, 1998.
14. Cavallo T, Johson MP: Immunopathologic study of minimal change glomerular disease with mesangial IgM deposits. *Nephron* 27: 281-284, 1981.
15. Al-Eisa A, Carter JE, Lirenman DS, Magil AB. Childhood IgM nephropathy: comparison with minimal change disease. *Nephron* 72: 37-43, 1996.
16. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A: IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis* 41: 343-350, 2003.
17. Donia AF, Sobh MA, Moustafa FE, Bakr MA, Foda MA: Clinical significance and long-term evolution of minimal change histopathologic variants and of IgM nephropathy among Egyptians. *J Nephrol* 13: 275-281, 2000.
18. Saha H, Mustonen J, Pasternack A, Helin H: Clinical follow-up of 54 patients with IgM nephropathy. *Am J Nephrol* 9: 124-128, 1989.



Síndrome nefrótico por nefropatía IgA

J. Ara

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

RESUMEN

La nefropatía IgA, glomerulonefritis proliferativa caracterizada por depósitos mesangiales difusos de IgA tiene curso variable con un porcentaje de pacientes que evolucionan a la insuficiencia renal crónica de aproximadamente el 15% a 10 años y el 30% a 20 años de seguimiento.

La presentación de esta enfermedad como síndrome nefrótico es rara y representa solo el 5% del total de pacientes con nefropatía IgA³. Puede aparecer en 2 formas distintas: Grupo A, que debuta como síndrome nefrótico de inicio brusco sin alteración de la función renal, ni HTA, con histología equiparables a las observadas en un síndrome nefrótico por lesiones mínimas. Grupo B, nefropatía IgA avanzada con insuficiencia renal e hipertensión arterial y cambios glomerulares estructurales o tubulointersticiales.

El tratamiento depende del grupo clínico al que se pertenece.

– Grupo A

- El tratamiento con corticoides es eficaz: las dosis y tiempos de prednisona recomendadas son las utilizadas de forma habitual para el tratamiento de los cambios mínimos: **Evidencia B**.

- Si no hay una rápida respuesta a la prednisona no hay ninguna evidencia de que la prolongación de este tratamiento sea eficaz.

– Grupo B

- No existe un tratamiento específico validado para este grupo de enfermos.
- La utilización de IECAs/ARA-II está indicada como en cualquier otra nefropatía glomerular con proteinuria.

- Está indicado el tratamiento con IECAs/ARA-II.
- Existe controversia respecto a la eficacia de la administración de aceite de pescado para disminuir la evolución a la IRC de la nefropatía IgA. La evidencia disponible sugiere que el aceite de pescado podría ser útil en aquellos pacientes con proteinuria superior a 3 g/día¹³. **Evidencia B o C**.

- No hay evidencia sobre el efecto beneficioso de los inmunosupresores. En los casos con proliferación extracapilar en la biopsia o con deterioro progresivo de la función renal (hasta 2,5 mg/dl) pueden utilizarse combinando ciclofosfamida prednisona los 3 primeros meses y seguir con azatioprina-prednisona hasta 2 años para entretener la evolución a la IRCT. **Evidencia D**.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía IgA es una glomerulonefritis proliferativa caracterizada por depósitos mesangiales difusos de IgA. Esta nefropatía puede presentarse de distintas formas y tiene un curso variable con un porcentaje de pacientes que evolucionan a la insuficiencia renal crónica de aproximadamente el 15% a 10 años y el 30% a 20 años de seguimiento. La expresividad clínica de esta entidad es muy variable y oscila desde formas asintomáticas con microhematuria sin proteinuria, a microhematuria con grados variables de proteinuria asociados o no a HTA e insuficiencia renal, hasta formas que cursan con insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis rápidamente progresiva o síndrome nefrótico¹⁻².

NEFROPATÍA IgA Y SÍNDROME NEFRÓTICO

La presentación de esta enfermedad como síndrome nefrótico es rara y representa solo el 5% del total de pacientes con nefropatía IgA³. Puede aparecer en 2 formas distintas:

Grupo A: Se trata de gente mayoritariamente joven (10-45 años) que debuta como un síndrome nefrótico de inicio brusco sin alteración de la función renal ni HTA³. A nivel histológico se identifican unas alteraciones equiparables a las observadas en un síndrome nefrótico por lesiones mínimas (SNLM) por medio de la microscopía óptica, con depósitos mesangiales de IgA en la inmunofluorescencia y fusión de los pies de los podocitos en la microscopía electrónica³⁻⁵. Algunos autores consideran esta forma de

presentación como una variante de SNLM más que de nefropatía IgA^{3,4,6,7}.

Grupo B: Se trata de algunos casos de nefropatía IgA avanzada con IRC e HTA paralela. En este grupo de pacientes la proteinuria es la manifestación de cambios glomerulares estructurales (proliferación mesangial/lesiones esclerosantes segmentarias/semilunas) o tubulointersticiales^{3,5}.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del grupo clínico al que se pertenece.

Grupo A

Existe un solo estudio controlado aleatorizado sobre el tratamiento del síndrome nefrótico por nefropatía IgA y data del año 1986. Este ensayo compara el tratamiento de soporte *versus* prednisona (40-60 mg/día 2 meses y posteriormente 20-30 mg/día 2 meses más)⁸. También están publicadas algunas series cortas y casos clínicos de nefropatía IgA que cursan como síndrome nefrótico en las que se habla de la respuesta de esta entidad al tratamiento corticoideo^{3-5,7,9,10}. Parece que hay acuerdo entre los distintos trabajos en que el grupo de pacientes con síndrome nefrótico clínico y biológico, función renal normal y lesiones anatomopatológicas compatibles con un síndrome nefrótico por lesiones mínimas con depósito de IgA mesangial tiene buena respuesta al tratamiento con corticoides con desaparición rápida de la proteinuria y de los depósitos mesangiales de IgA. **(grado de evidencia D)**. En el ensayo clínico de Lai y cols.⁸ se aleatorizaron 34 pacientes a recibir prednisona (n = 17) *versus* no tratamiento (n = 17). Después de más de 3 años de seguimiento no se demostraron diferencias en cuanto a función renal (creatinina ni aclaramiento de creatinina) entre los 2 grupos pero se constató un 80% de remisiones entre los pacientes del grupo prednisona que a nivel histológico tenían cambios compatibles con SNLM. Un 40% de los pacientes de este estudio presentaron efectos secundarios relacionados con la corticoterapia.

En aquellos casos en que no exista una rápida respuesta a la prednisona no hay ninguna evidencia de que la prolongación de este tratamiento sea eficaz.

Las dosis y tiempos de prednisona recomendadas son las utilizadas de forma habitual para el tratamiento del SNLM.

Grupo B

No existe un tratamiento específico validado para este grupo de enfermos⁵. En los ensayos clínicos posteriores al de Lai y cols. con prednisona para la nefropatía IgA, la proteinuria nefrótica se ha considerado un criterio de exclusión.

El tratamiento no inmunodepresor de las nefropatías crónicas proteinúricas incluye el tratamiento hipotensor y antiproteinúrico, así como las estatinas. Estos tratamientos son beneficiosos por su efecto de reducción del riesgo cardiovascular, muy elevado en la población con enfermedad renal crónica. El tratamiento hipotensor se basa fundamentalmente en el uso de los IECA/ARA-II solos o en combinación con la intención de reducir la PA < 125/75 y de reducir al máximo la proteinuria. La adición de IECA más ARA-II puede disminuir la proteinuria hasta en un 65% y quizá participe en la estabilización o reducción de la pérdida de función renal en esta entidad^{11,12}. En el estudio COOPERATE se demostró que la combinación farmacológica de IECA + ARA-II permite reducir la progresión de la IRC en un grupo de pacientes con nefropatías proteinúricas de origen no diabético y tiene un mayor efecto antiproteinúrico que la administración de estos fármacos por separado. De los 263 pacientes introducidos en este estudio, todos ellos japoneses, el 50% tenían una nefropatía IgA.

Las anomalías lipídicas son muy comunes en los enfermos proteinúricos o con síndrome nefrótico. Las estatinas tienen un efecto beneficioso basado en la reducción del riesgo cardiovascular y pueden tener también un efecto beneficioso respecto a la progresión de la IRC.

Existe controversia respecto a la eficacia de la administración de aceite de pescado para disminuir la evolución a la IRC de la nefropatía IgA. Un meta-análisis que engloba 5 ensayos controlados (2 con efectos positivos y 3 no) no puede demostrar significación estadística a los efectos beneficiosos de esta aproximación terapéutica y recomienda realizar más estudios. Un subanálisis de este meta-análisis sugiere que el aceite de pescado podría ser útil en aquellos pacientes con proteinuria superior a 3 g/día¹³.

Respecto al uso de tratamiento inmunodepresor en este grupo de enfermos existe poca experiencia¹⁴⁻¹⁶. Los pacientes de alto riesgo de progresión (creatinina basal > 1,5 mg/dl e < 2,5 mg/dl, con aumento de un 15% de la creatinina en el último año o > 10% de semilunas epiteliales en la biopsia) que cursen con proteinuria nefrótica pueden beneficiarse de la combinación de agentes citostáticos con prednisona para frenar la evolución de la enfermedad¹⁴⁻¹⁶.

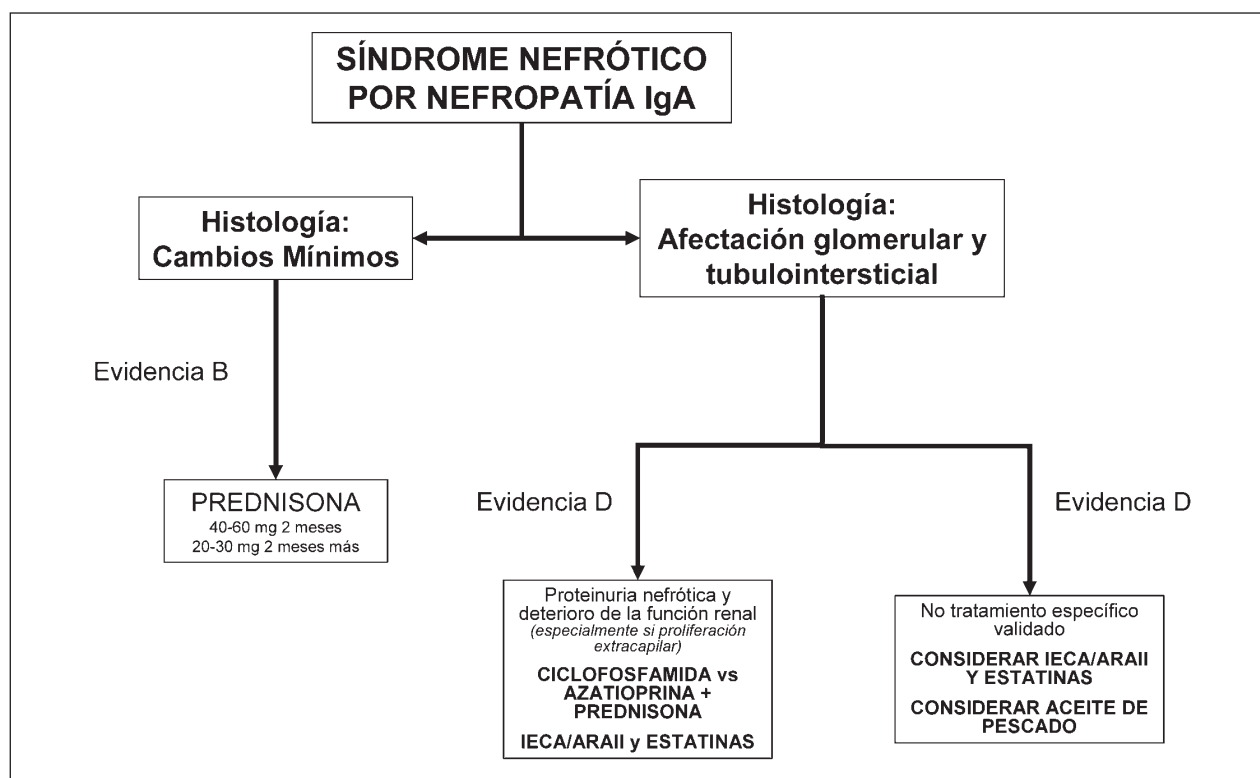


Fig. 1.—Tratamiento del SN por nefropatía IgA.

El estudio de Ballardie y cols.¹⁴ incluyó 38 pacientes, 34 de ellos varones, con insuficiencia renal progresiva (creatinina entre 1,5 y 2,5 mg/dl y con inverso de la creatinina que hacía prever su entrada en diálisis en menos de 5 años) así como proteinuria media de $3,9 \pm 0,8$ g/día. Estos enfermos fueron aleatorizados a recibir tratamiento de soporte *versus* ciclofosfamida 1,5 mg/kg durante 3 meses y azatioprina 1,5 mg/kg hasta 2 años junto con prednisona (40 mg al inicio y dosis decrecientes hasta 10 mg/día). La supervivencia renal entendida como la probabilidad de no requerir diálisis fue claramente superior en el grupo tratado respecto al control (72/26% a los 3 años y 72/6% a los 5 años de seguimiento).

El estudio de Tumlin y cols.¹⁵ es un estudio abierto prospectivo de 12 enfermos con nefropatía IgA y criterios de mala evolución que son tratados con dosis altas de esteroides junto con 6 meses de ciclofosfamida intravenosa (0,5 g/m²). Los resultados en cuanto a supervivencia renal se compararon con un grupo histórico tratado de forma conservadora. Según los autores, esta pauta permitió estabilizar la progresividad de la enfermedad manteniendo la función renal, reduciendo la proteinuria y reduciendo los datos histológicos de actividad en la biopsia al

final del tratamiento. Estos 2 estudios incluyeron enfermos con una media de proteinuria nefrótica. En el estudio de Ballardie y cols.¹⁴ la media de proteinuria del grupo tratado era de 3,9 g/día pero no sabemos cuantos enfermos tenían proteinuria > 3,5 g y no consta la albuminemia. La media de presión arterial de este estudio fue de 145/85, por encima de la PA óptima. En el estudio de Tumlin y cols.¹⁵ la media de proteinuria fue de 4,2 g/día, el 66% de los pacientes tenían proteinuria nefrótica al inicio del tratamiento y la cifra de albumina media de ellos fue de 32 g/l. respecto a la seguridad de esta forma de tratamiento, la tasa de efectos secundarios reportados en estos 2 estudios fue baja y se detalla a continuación. En el estudio de Tumlin y cols. constan 2 efectos secundarios de relevancia de 12 enfermos (una neumonía grave y un aplastamiento vertebral). En el estudio de Ballardie y cols. constan 3 retiradas de 17 enfermos (una toxicidad medular, una diabetes mellitus y una retirada voluntaria y 1 efecto adverso relevante (tuberculosis).

Finalmente, un estudio retrospectivo de 74 pacientes con nefropatía IgA tratados con azatioprina combinada con dosis bajas de prednisona y seguidos durante 10 años sugiere que esta pauta de tratamiento no altera el curso de esta nefropatía ex-

cepto en el grupo de pacientes con proteinuria > a 3 g/día y creatinina entre 1,4-2,5 mg/dl donde se demuestra una reducción en el riesgo de doblar la creatinina (27% vs 78% grupo control) y de retrasar la IRCT (17% vs 55% grupo control)¹⁶.

El reciente meta-análisis publicado sobre el tratamiento de la nefropatía IgA sugiere la utilidad de esta estrategia para evitar el end-point IRCT pero cabe destacar que en este punto solo considera 3 trabajos, y no considera como variable el uso de IECA/ARA-II ni el control de la presión arterial, que pueden ser importantes factores de confusión¹⁷. A pesar de esto, parece que hay un cierto acuerdo en la literatura en la utilidad de la combinación de citostáticos con prednisona si se reserva para las formas con proliferación extracapilar o con empeoramiento de la función renal y proteinuria importante^{5,14-20}.

En conclusión, el síndrome nefrótico como forma de manifestación de una nefropatía IgA es muy raro. El grupo de pacientes con nefropatía IgA y síndrome nefrótico clínico y biológico, función renal normal y cambios histológicos compatibles con SNLM con depósito de IgA mesangial tienen indicación de tratamiento con prednisona a las dosis de SNLM dada la buena respuesta que presentan con un alto porcentaje de remisiones completas. En cambio, aquellos pacientes con proteinuria nefrótica o síndrome nefrótico con lesiones histológicas distintas al SNLM, importante afectación glomerular y tubulointersticial y que clínicamente cursan como IRC se consideran formas de mal pronóstico y no tienen buena respuesta a los corticoides. El tratamiento de elección es la combinación de IECA/ARA-II junto con estatinas para frenar la evolución de la progresión de la IRC y se puede considerar el aceite de pescado. Finalmente, en los casos con proliferación extracapilar en la biopsia o con deterioro progresivo de la función renal (hasta 2,5 mg/dl) es recomendable añadir al citado tratamiento el uso de medicación inmunodepresora combinando ciclofosfamida prednisona los 3 primeros meses y seguir con azatioprina-prednisona hasta 2 años para entretener la evolución a la IRCT.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy; role of clinical and histological prognostic factors. *Am J kidney Dis* 36: 227-237, 2000.
2. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347: 738-748, 2002.
3. Mustonen J, Pasternack A, Rantala I: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20: 172-176, 1983.
4. Cheng IK, Chan KW, Chan MK: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 14: 361-364, 1989.
5. Barrat J, Feehally: Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 69: 1934-1944, 2006.
6. Choi J, Jeong HJ, Lee HY, Kim PK, Lee JS, Han DS: Significance of mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: a study of 60 cases. *Yonsei Med J* 31: 258-263, 1990.
7. Westhoff TH, Waldherr R, Loddenkemper C, Ries W, Sidet W, Van der Giet M: Mesangial deposition in minimal change nephrotic syndrome. Coincidence of different entities or variant of minimal change disease. *Clin Nephrol* 65: 203-207, 2006.
8. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long term controlled trial. *Clin Nephrol* 26: 174-180, 1986.
9. Barbiano G, Mazzucco G, Casanova S, Radaelli L, Monga G, Minetti L: Steroid-sensitive nephrotic syndrome with mesangial IgA deposits: a separate entity? Observation of two cases. *Am J Nephrol* 6: 141-145, 1986.
10. Clive DM, Galvanek EG, Silva FG: Mesangial immunoglobulin A deposits in minimal change nephrotic syndrome: a report of an older patient and review of the literature. *Am J Nephrol* 10: 31-36, 1990.
11. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta MM: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 18-25, 2001.
12. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Koyano T, Ideura T: Combination treatment of ARA-II and ACEI in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
13. Dillon JJ: Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and intrstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 8: 1739-1744, 1997.
14. Ballardie FW, Roberts ASN: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13: 142-148, 2002.
15. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R: Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1321-1329, 2003.
16. Goumenos DS, Davlouros P, El Vahas Am, Ahuja M, Shortland JR, Vlachorjannis JG, Brown CD: Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy—a ten year follow up study. *Nephron Clin Prac* 93 c58-c68, 2003.
17. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schenna FP, Molony DA: Immunosuppressive treatments for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology* (Carlton) 9: 177-185, 2004.
18. Apple GB, Walkman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 69: 1939-1944, 2006-11-05.
19. Ballardie FW: IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1041-1046, 2004.
20. Laville M, Alamartine E: Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1947-1951, 2004.