

# Evolución a largo plazo de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas no tratadas

A. M. Mazuecos, M. Praga, A. Araque, E. Hernández, R. Sánchez, A. Andrés, J. M. Morales y J. L. Rodicio  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

La indicación del tratamiento inmunosupresor en la glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) es un tema muy debatido, fundamentalmente por el curso variable de esta nefropatía. La evolución espontánea de los casos no tratados permitiría definir grupos de alto riesgo susceptibles de tratamiento.

Analizamos la evolución de 46 pacientes (30 varones y 16 mujeres) con GNMI que no recibieron tratamiento inmunosupresor. El seguimiento fue de  $60 \pm 40$  meses. Las formas de presentación fueron síndrome nefrótico con función renal normal en 39, proteinuria no nefrótica con función renal normal en 4 y síndrome nefrótico con insuficiencia renal (IR) en 3 pacientes.

Al final del seguimiento, 26 pacientes mantenían función renal normal (grupo I). De ellos, 12 alcanzaron remisión completa y 11 remisión parcial. Dos pacientes con remisión parcial sufrieron recidiva posterior. El tiempo transcurrido hasta el inicio de las remisiones fue de  $28 \pm 12$  meses. Los restantes 20 enfermos desarrollaron IR progresiva (grupo II), con 9 pacientes en diálisis al final del seguimiento. Excepto en 2 enfermos, el inicio de la IR se estableció en los primeros 30 meses. Existía diferencia significativa en la edad, tensión arterial y Crs inicial entre ambos grupos.

Se observa una marcada bipolaridad en la evolución a largo plazo, hacia la remisión de la proteinuria (45,6 %) o la IR (43,5 %). Ambas situaciones se definieron en los 30 primeros meses en la mayoría de los pacientes. Dada la alta tasa de remisiones espontáneas, creemos que el tratamiento inmunosupresor debe reservarse a los casos que desarrollan IR.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranosa idiopática. Evolución espontánea. Pronóstico. Tratamiento.**

## LONG-TERM EVOLUTION OF UNTREATED IDIOPATHIC MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

### SUMMARY

The indication for immunosuppressive treatment in idiopathic membranous glomerulonephritis is a very controversial issue, due to the variable evolution of this nephropathy. Study of the spontaneous evolution of untreated cases should permit us to define

Recibido: 2-12-92.  
En versión definitiva: 17-3-93.  
Aceptado: 20-3-93.

Correspondencia: Dr. M. Praga.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. Andalucía, km 5,400.  
28041 Madrid.

high-risk groups in which these treatment could be beneficial. We analyze the evolution of 46 patients (30 males, 16 females) who did not receive immunosuppressive treatment. Follow-up was  $60 \pm 40$  months. Presentation was with nephrotic syndrome with normal function in 39 patients, non-nephrotic proteinuria with normal renal function in 4 and nephrotic syndrome with renal insufficiency (RI) in 3. At the end of follow-up 26 patients maintained normal renal function (Group I). Twelve of them reached a complete remission and 11 a partial remission. Two patients with partial remission later relapsed. The time elapsed between diagnosis and onset of remission was  $28 \pm 12$  months.

The remaining 20 patients developed progressive RI (Group II), nine cases being on dialysis at the end of follow-up. With the exception of two cases, the onset of RI was established within the first 30 months of evolution. There was a significant difference between the two groups regarding age, blood pressure and initial serum creatinine.

A remarkable dual evolution in the long-term follow-up is observed, towards remission proteinuria (45.6 % of the patients) or towards RI (43,5 %). Both evolutions were defined within the first 30 months in the majority of patients. Given the high incidence of spontaneous remissions we think that immunosuppressive treatments should be restricted to those patients that develop RI.

Key words: **Idiopathic membranous glomerulonephritis. Prognosis. Treatment.**

## Introducción

La evolución natural de la glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) es muy variable. En general, y considerando las series más amplias y de mayor seguimiento, aproximadamente la mitad de los pacientes mantienen una función renal estable con un porcentaje de remisión completa que puede alcanzar el 30 %. No obstante, una proporción importante de enfermos sufre deterioro de la función renal, pudiendo llegar a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)<sup>1-13</sup>.

Existen factores clínicos, anatomopatológicos e inmunológicos reconocidos por la mayoría como factores pronósticos<sup>1-4</sup>. El sexo femenino y el inicio de la enfermedad en edad infantil suelen asociarse con una mejor evolución. Por el contrario, la presentación como síndrome nefrótico, la insuficiencia renal al comienzo del seguimiento, la hipertensión arterial, la presencia de fibrosis intersticial en el estudio anatomopatológico y determinados antígenos de histocompatibilidad van unidos a un pronóstico más sombrío.

Todas estas condiciones y, sobre todo, el variable curso de las GNMI hacen que la valoración de cualquier régimen terapéutico resulte muy difícil. Hay resultados esperanzadores con el empleo de diversos inmunosupresores. Pero, por otro lado, el uso de drogas potencialmente peligrosas, teniendo en cuenta la peculiar evolución de esta enfermedad, hace que las indicaciones del tratamiento inmunosupresor en la GNMI en el momento actual constituya un tema de intenso debate.

En nuestro país sólo conocemos dos tempranas comunicaciones de Cannata y cols.<sup>14</sup> y Gonzalo y cols.<sup>15</sup> sobre la evolución de 34 y 28 pacientes, respectivamente. En el primer grupo, la mayoría de los pacientes había recibido diversos tratamientos. En el segundo encuentran un por-

centaje de remisiones espontáneas del 34 %, alcanzadas fundamentalmente en el primer año de seguimiento.

Presentamos a continuación el curso a largo plazo de 46 enfermos diagnosticados de GNMI en nuestro hospital que no habían recibido tratamiento con esteroides o con fármacos inmunosupresores. El conocer a fondo la evolución de estos pacientes nos puede ayudar a identificar aquellos en los que verdaderamente esté indicado un tratamiento agresivo con drogas inmunosupresoras.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Revisamos retrospectivamente la evolución de 46 pacientes diagnosticados en nuestro servicio de GNMI desde 1975 a 1991. En ellos se habían descartado posibles agentes etiológicos relacionados con glomerulonefritis membranosa. La edad media era de  $47,68 \pm 17,7$  años (12-81 años). Sólo 7 pacientes (15 %) tenían una edad inferior a los 30 años en el momento del diagnóstico. En cuanto al sexo, 39 eran varones y 16 mujeres.

Ningún paciente había recibido tratamiento con drogas inmunosupresoras (clorambucil, ciclofosfamida, etc.) ni esteroides. Nueve casos habían sido tratados con captopril durante  $18,4 \pm 4,1$  meses (13-28 meses). Ninguno había recibido antiinflamatorios no esteroideos de manera continuada (más de una semana).

### Seguimiento

Se contabilizó el seguimiento desde el momento en que fue realizada la biopsia renal diagnóstica. Era interrumpido tras inclusión en programa de diálisis crónica o, lógicamente, por muerte del paciente.

Recogimos también el tiempo desde el inicio de los primeros síntomas (fundamentalmente edemas) o signos (proteinuria) hasta el diagnóstico histológico, considerándolo como duración previa de la enfermedad hasta su diagnóstico.

#### Diagnóstico histológico

Las biopsias fueron estudiadas mediante microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia, preparadas según técnicas habituales. Fueron clasificados en los 4 estadios (I-IV) descritos por Ehrenreich y Churg<sup>16</sup>, basándose en los datos de microscopía óptica y electrónica.

#### Criterios para la valoración clínica de los pacientes

Las diversas situaciones clínicas fueron definidas como sigue:

1. Hipertensión arterial (HTA): tensión arterial superior a 160/90 mmHg, medida en más de dos ocasiones.
2. Síndrome nefrótico: proteinuria superior a 3,5 g en 24 horas con hipoalbuminemia (inferior a 3 g/dl).
3. Insuficiencia renal crónica (IRC): creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl en más de dos ocasiones y habiendo descartado factores funcionales.
4. Remisión completa: proteinuria inferior a 0,5 g en 24 h, sin hipoalbuminemia y con función renal normal.
5. Remisión parcial: proteinuria mayor de 0,5 g y menor de 2,5 g en 24 horas. Asimismo se consideró también como remisión parcial un descenso igual o superior al 50 % de la proteinuria inicial, pero siempre que las cifras de proteinuria fueran inferiores a 3,5 g/24 horas. En ambas situaciones, la albúmina y creatinina sérica eran normales.

#### Análisis estadístico

La comparación de la edad, duración previa de la enfermedad, tensión arterial media y de diversos parámetros analíticos (creatinina, proteinuria, albúmina, proteínas totales, colesterol, triglicéridos, ácido úrico) entre los pacientes que mantuvieron función renal normal y aquellos que desarrollaron IRC se realizó mediante el test de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se consideraron como significativos valores de p menores de 0,05. El test del chi cuadrado fue utilizado para el estudio de las distribuciones por sexos y de los estadios histológicos en los dos grupos. El análisis de la supervivencia renal y de los pacientes se hizo mediante el método de Kaplan y Meier.

La tensión arterial media (TAM) se calculó según la fórmula habitual de tensión arterial diastólica más un tercio de la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la diastólica.

Los datos son expresados como la media  $\pm$  desviación estándar.

## Resultados

Las características clínicas y el estadio histológico aparecen recogidos en la tabla I.

Los pacientes fueron seguidos por un período que osciló entre los 6 y 180 meses ( $60 \pm 40$  meses). En 30 enfermos (65 %) el seguimiento fue superior a los 5 años, mientras que en 3 pacientes fue inferior a un año.

La gran mayoría de los enfermos, un total de 39 (84,8 %), debutaron con síndrome nefrótico y función renal normal. En 4 casos (8,7 %) la forma de presentación fue como proteinuria no nefrótica, también con Crp dentro de límites normales, y en 3 pacientes (6,5 %) como síndrome nefrótico con insuficiencia renal (IR). Uno de los pacientes que inicialmente presentaba proteinuria no nefrótica desarrolló síndrome nefrótico transcurridos 18 meses de su diagnóstico. Catorce enfermos (30 %) presentaban HTA en el momento del diagnóstico.

En cuanto a los hallazgos histológicos, 5 casos (10,9 %) fueron clasificados como GNMI estadio I, 31 (67,4 %) dentro del estadio II y 10 (21,7 %) en el III.

Al final del seguimiento, 26 pacientes (56,5 %) mantenían una función renal normal (grupo I). Doce de ellos alcanzaron remisión completa (26 %) y otros 11 pacientes remisión parcial (24 %). En los restantes 3 casos, 2 persistían con síndrome nefrótico tras 6 y 36 meses de evolución, respectivamente. El tercer caso correspondía a un paciente que había debutado con proteinuria no nefrótica.

El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de las remisiones fue de  $28 \pm 12$  meses (12-48 meses). En la evolución posterior todos se mantuvieron en remisión espontánea, salvo 2 pacientes que, estando en remisión parcial, han presentado recidiva del síndrome nefrótico. Por tanto, al final del seguimiento 21 enfermos (45,6 %) presentaban remisión de la proteinuria.

Los restantes 20 pacientes desarrollaron IRC (grupo II). En 3 casos el deterioro de la función renal estaba ya presente en el momento del diagnóstico. De este grupo de enfermos con IRC, 9 estaban en programa de diálisis crónica al final del seguimiento y los 11 restantes tenían una Crp de  $3,5 \pm 1,5$  mg/dl (1,7-5 mg/dl). De los 3 casos con

**Tabla I.** Características de los pacientes con GNMI

Total .....	46
Edad media (rango) .....	47,68 $\pm$ 17,7 años (12-81 años)
Sexo (V/M) .....	30 (65 %)/16 (35 %)
Formas de inicio:	
SN con función renal normal .....	39 (84,8 %)
Proteinuria no nefrótica .....	4 (8,7 %)
SN con IR .....	3 (6,5 %)
HTA .....	14 (30 %)
Estadios histológicos:	
I .....	5 (11 %)
II .....	31 (67 %)
III .....	10 (22 %)
IV .....	0 (0 %)

SN: Síndrome nefrótico.

IR en el momento del diagnóstico, 2 precisaron diálisis crónica a partir del 12-18 mes de evolución y el resto falleció a los 18 meses por accidente cerebrovascular.

Se han comprobado diversas características clínicas, bioquímicas e histológicas entre los pacientes de los grupos I y II (tabla II). Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad (grupo I, 42,5 ± 16 años, vs grupo II, 55,2 ± 18 años), TAM (grupo I, 95 ± 9,8 mmHg, vs grupo II, 102 ± 12 mmHg) y creatinina inicial (grupo I, 0,9 ± 0,2 mg/dl, vs grupo II, 1,4 ± 1 mg/dl). La diferencia en la Crp inicial se explica por los 3 casos que debutaron con IR, con Crp de 2, 2,9 y 5,3 mg/dl, respectivamente. El sexo no alcanzó significación estadística, si bien, analizando la situación clínica de los varones y mujeres al final del seguimiento (tabla III), el 50 % de los hombres presentan IRC frente a tan sólo el 31 % de las mujeres.

Excluyendo los 3 pacientes con IR en el momento del diagnóstico, en los restantes enfermos del grupo II el período transcurrido hasta iniciarse el deterioro de la función renal fue de 22,8 ± 27 meses (6-120 meses). Excepto en 2 pacientes, el inicio de la IR se estableció en los 30 primeros meses. Una vez comenzada la caída del filtrado glomerular, la IR continuó progresando en todos (fig. 1).

La evolución de la proteinuria es mostrada en la figura 2. Al final del seguimiento, la proteinuria en los pacientes del grupo II persistía por encima de 3 g/24 h en to-

**Tabla II.** Características iniciales de los pacientes

	Grupo I	Grupo II
Edad .....	42,5 ± 16 años (12-73) (n = 26)	55,2 ± 18 años* (21-81) (n = 20)
Sexo (V/H) .....	15/11	15/5
Seguimiento .....	61,38 ± 37 meses (6-180)	59,2 ± 18 meses (6-144)
Estadios histológicos:		
I .....	4	1
II .....	16	15
III .....	7	3
Duración previa de la enfermedad .....	7,2 ± 6,2 meses (0-24)	6,4 ± 4,6 meses (0-18)
Creatinina plasmática .....	0,97 ± 0,22 mg/dl (0,5-1,6)	1,47 ± 1,04 mg/dl** (0,7-5,3)
Proteinuria .....	6,88 ± 3,4 g/24 h (2-18)	6,95 ± 2,59 g/24 h (2-13,2)
Albumina .....	2,5 ± 0,6 g/l (1,5 + 4,3)	2,4 ± 0,6 g/l (1,3-4)
Proteínas totales .....	4,94 ± 0,67 g/l (3,5-6,9)	4,86 ± 0,98 g/l (3,1-7)
Colesterol .....	367 ± 97 mg/dl (206-573)	364 ± 133 mg/dl (190-665)
Triglicéridos .....	215 ± 98 mg/dl (98-507)	243 ± 102 mg/dl (126-540)
Acido úrico .....	6,4 ± 1,7 mg/dl (3,7-10,5)	6,4 ± 1,7 mg/dl (3,6-10)
TAM .....	95 ± 9,8 mmHg (73-113)	102 ± 12 mmHg* (186-133)

Grupo I: Función renal normal. Grupo II: IRC.  
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

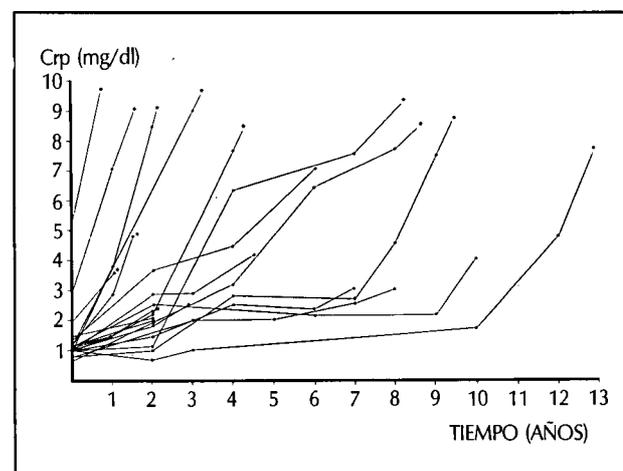
**Tabla III.** Situación clínica de los pacientes al final del seguimiento

Varones	
Total .....	30
Función renal normal .....	15 (50 %)
Remisión completa .....	6
Remisión parcial .....	5
Recidiva .....	1
No remisión .....	3
IRC .....	15 (50 %)
No diálisis .....	8
Diálisis .....	7
Mujeres	
Total .....	16
Función renal normal .....	11 (69 %)
Remisión completa .....	6
Remisión parcial .....	4
Recidiva .....	1
No remisión .....	0
IRC .....	5 (31 %)
No diálisis .....	3
Diálisis .....	2

dos, salvo en 2 que mantenían proteinurias entre 1,5-2 g/24 horas.

A lo largo del seguimiento murieron 3 enfermos, con edades comprendidas entre los 67 y 80 años. Todos presentaban síndrome nefrótico e IRC con Crp de 2,3, 3,5 y 4,8 mg/dl. En 2 casos pareció deberse a accidente cerebrovascular. El tercero era un paciente de 80 años y la causa de su muerte fue desconocida.

En el total del grupo, la supervivencia media fue del 90 % a los 5 años y del 85 % a los 10 años. La supervivencia sin muerte o IRCT era del 80 % a los 5 años, y a los 10 años, del 42 % (fig. 3).



**Fig. 1.**—Evolución de la función renal en los 20 pacientes que desarrollaron IRC (grupo II). \*: Pacientes en programa de diálisis. ●: Pacientes fallecidos.

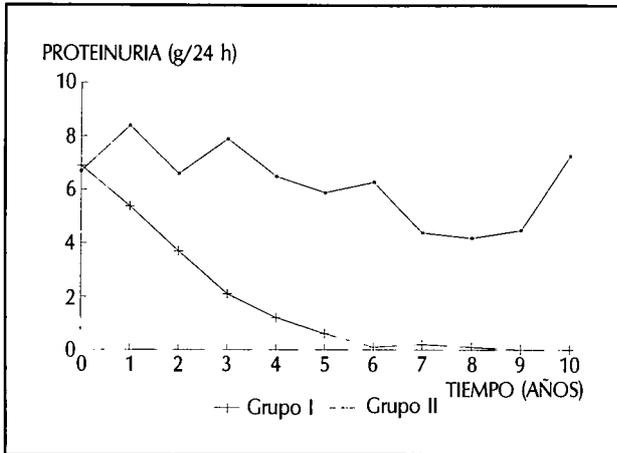


Fig. 2.—Valor medio de la proteinuria a lo largo del seguimiento en los pacientes con función renal normal (grupo I) y en los pacientes con insuficiencia renal (grupo II).

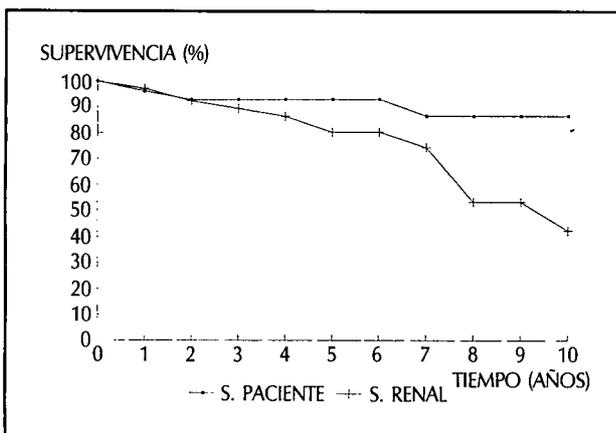


Fig. 3.—Supervivencia de los 46 pacientes con GNMI (S. paciente) y supervivencia sin muerte ni IRCT (S. renal).

De los 9 pacientes tratados con captopril, 4 pertenecían al grupo I y 5 al grupo II. La proteinuria no mostró cambios significativos durante el período en que estuvieron con este tratamiento ( $7,2 \pm 1,6$  g/24 h al comienzo del captopril,  $6,6 \pm 3$  g/24 h al final). Tampoco se observaron cambios en la evolución de la función renal.

## Discusión

A pesar de las numerosas series publicadas sobre la evolución natural de la GNMI, el pronóstico de esta nefropatía sigue despertando controversia. Las características de la población estudiada tienen especial interés por cuanto ello puede influir en la evolución del grupo a largo plazo. Factores pronósticos reconocidos, tales como la edad media, la distribución por sexos y la predominancia

del síndrome nefrótico como forma de inicio en nuestra población, son muy similares a lo reportado por la mayoría de los autores, así como la incidencia de HTA<sup>2-13</sup>. Ninguno de nuestros pacientes ha recibido tratamiento inmunosupresor que pueda modificar el curso de la enfermedad.

En las series publicadas sobre la evolución a largo plazo de las GNMI, los resultados son, a veces, discordantes. Los trabajos más iniciales mostraban un pronóstico muy sombrío. En 35 pacientes con GNMI, Gluck y cols.<sup>17</sup> encuentran que el 68 % desarrolla IRC, con un 30 % de pacientes en diálisis. De igual forma, Franklin y cols.<sup>18</sup> observan que casi la mitad de sus pacientes desarrolla IRCT.

En el otro extremo, los resultados comunicados por algunos grupos son especialmente buenos. En una de las series más amplias de pacientes no tratados, Noel y cols.<sup>7</sup> encuentran que sólo un 19 % de sus pacientes sufre deterioro de función renal, con IRCT en la mitad (9,5 % del total). En esta serie el número de mujeres es casi igual al de varones (56 y 60) y 50 pacientes (43 %) tienen menos de 30 años. El seguimiento es también inferior al de estudios posteriores (4,5 años). Tal vez por esto, curiosamente el 43 % de sus pacientes al final del estudio se mantenían en igual situación clínica que al inicio.

Kida y cols., en Japón, en 104 pacientes con GNMI (59 de ellos tratados), encuentran que casi el 70 % mantiene una función renal normal a los 10 años<sup>11</sup>. Apuntan que este pronóstico benigno puede ser, tal vez, atribuido, además de a la posible efectividad del tratamiento, a la estrecha relación de la enfermedad con el antígeno de histocompatibilidad DR2 en Japón. De forma similar, Honkanen y cols., en Finlandia, y Murphy y cols., en Australia, reportan sólo un 20 % de pacientes con IRC a los 5 años<sup>10,13</sup>. Factores ambientales o genéticos son también considerados por estos autores como posible explicación de la buena evolución.

En la evolución a largo plazo de nuestros pacientes destaca una marcada bipolaridad, con el 45,6 % de ellos alcanzando remisión espontánea, en tanto que casi todos los restantes (43,5 %) desarrollaron IR progresiva. Es interesante resaltar cómo estos resultados son muy similares a los de la serie de Ramzy y cols., una de las de mayor seguimiento<sup>8</sup>. Ellos presentan 35 enfermos, todos con un seguimiento mínimo de 10 años (media de 14 años), encontrando remisión completa en el 49 % e IR en un 40 % de pacientes. De forma similar, las amplias series de los grupos de Donadio y Davison reflejan esta tendencia, con aproximadamente la mitad de los enfermos en remisión, frente a un 43,5 % y 36 %, respectivamente, que sufren deterioro de función renal<sup>9,12</sup>.

Analizando las características de los pacientes que desarrollan IRC, presentaban una edad y unos niveles de tensión arterial superiores, como ya han recogido otros grupos<sup>1,8,10,13</sup>. Aunque no existen diferencias significativas en el sexo, sí se observa una tendencia a un mejor pronóstico en el sexo femenino, apuntada por la mayoría de los autores<sup>9,12,13</sup>, con un 31 % de mujeres desarrollando IRC

frente al 50 % de los varones. El estadio de las lesiones glomerulares es de significado pronóstico más dudoso<sup>1, 8, 12, 13</sup>; en nuestro caso no encontramos diferencia en este sentido entre uno y otro grupo. La presentación de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, presente en 3 de nuestros pacientes, ha sido señalada como de pésimo pronóstico. De nuestros casos, 2 precisaron diálisis crónica a los 12-18 meses de evolución y el restante falleció con IRC avanzada a los 18 meses.

Existe casi unanimidad en que los pacientes que cursan con proteinuria asintomática, no nefrótica, tienen una evolución más favorable, en tanto que la persistencia de proteinuria nefrótica conlleva un mayor riesgo de desarrollar IRC<sup>1, 7-10, 12, 13</sup>. Entre nuestros pacientes con proteinuria no nefrótica, 2 alcanzaron la remisión completa y el tercero mantenía una función renal normal tras 58 meses de seguimiento. Por otro lado, aunque no encontramos diferencia en el rango de la proteinuria al inicio entre los enfermos con función renal normal y aquellos que desarrollaron IRC, sí existía una marcada diferencia en la evolución de la misma a largo plazo. Casi todos los pacientes con IRC mantuvieron proteinurias superiores a los 3 g/24 h durante el seguimiento. Parece, pues, que la progresión a la IRC en la GNMI ocurre casi exclusivamente en presencia de marcada proteinuria, como han indicado también otros autores<sup>9, 12, 13</sup>.

El tiempo de inicio del deterioro de la función renal en aquellos enfermos con IRC oscila, según diversos grupos, entre 2-5 años<sup>7, 9, 11, 12</sup>. En este sentido es interesante destacar que tanto la evolución a la remisión espontánea como a la IR se definieron en los 3 primeros años en la gran mayoría de nuestros pacientes. Transcurrido este período parece establecida la bipolaridad en la evolución a la que hemos hecho referencia, manteniéndose unos con función renal normal, en tanto que otros desarrollan IRC progresiva.

Diversos autores han reportado buenos resultados en el tratamiento de las GNMI, especialmente con la combinación de esteroides y ciclofosfamida o clorambucil<sup>2, 5, 19-23</sup>. Sobre todo el grupo de Ponticelli y cols. propugna el tratamiento indiscriminado de todos los pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad. Obtienen unos resultados beneficiosos muy llamativos, pero es preciso reseñar que el grupo control no tratado mostró una evolución particularmente mala, con un índice de remisiones espontáneas muy inferior al de la mayoría de las series<sup>19</sup>. Otros, por el contrario, orientan el tratamiento hacia aquellos pacientes de mal pronóstico<sup>22-25</sup>. Diversos grupos han tratado los enfermos que iniciaban IR con pautas similares a la de Ponticelli o con otros inmunosupresores, consiguiendo estabilización o mejoría de la función renal<sup>22, 23</sup>. Por otra parte, el papel de otras pautas terapéuticas, como la ciclosporina o la administración de gammaglobulina intravenosa, está aún pendiente de definir<sup>4</sup>. En los pacientes que recibieron captopril no apreciamos un descenso significativo de la proteinuria, a diferencia del marcado efecto anti-proteinúrico que pueden ejercer

los IECA en otras patologías glomerulares<sup>26</sup>. Otros autores, sin embargo, han descrito descensos importantes de la proteinuria en GNMI tratados con IECA<sup>27</sup>.

Teniendo en cuenta que un porcentaje muy alto de pacientes puede alcanzar la remisión espontáneamente, el tratamiento inicial de todos los enfermos con inmunosupresores supone el someter a la mitad de ellos a un riesgo innecesario. Frente a esto, los pacientes cuya función renal comienza a deteriorarse parecen progresar irremediablemente hacia la IRCT. La observación estrecha de la evolución durante los primeros 2-3 años puede permitirnos excluir del tratamiento a aquellos pacientes con buen pronóstico e identificar al grupo de enfermos que desarrollan IRC. Pensamos que es en éstos en los que debe considerarse un tratamiento agresivo con fármacos inmunosupresores.

## Bibliografía

1. Mallick NP, Short CD, Manos J: Clinical membranous nephropathy. *Nephron*, 34:209-219, 1983.
2. Ponticelli C: Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int*, 29:927-940, 1986.
3. Honkanen E, Tömroth T, Grönhagen-Riska C: Natural history, clinical course and morphological evaluation of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 7 (supl. 1):35-41, 1992.
4. Cameron JS: Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 7 (supl. 1):72-79, 1992.
5. Austin HA, Antonovych TT, MacKay K, Boumpas DT, Balow JE: Membranous nephropathy. *Ann Intern Med*, 116:672-682, 1992.
6. Pollack VE, Rosen S, Pirani CL, Muehrcke RC, Kark R: Natural history of lipoid nephrosis and of membranous glomerulonephritis. *Ann Intern Med*, 69:1171-1196, 1968.
7. Noel LH, Zanetti M, Dioz D, Barbanel C: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med*, 66:82-90, 1979.
8. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Weild GH, Ogg CS, Hicks J: The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 16:13-19, 1981.
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. Honkanen E: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 25:122-128, 1986.
11. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N: Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 25:64-69, 1986.
12. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagonere RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM, Chu CP: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int*, 33:708-715, 1988.
13. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS: Idiopathic membranous glomerulonephritis: Long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol*, 30:175-181, 1988.
14. Cannata J, Pérez R, Egido J, Barat A, Hernando L: Glomerulonefritis membranosa idiopática. Evolución clínica e histológica. *Rev Clin Esp*, 151:371-375, 1978.
15. Gonzalo A, Mampaso F, Martín ME, Ortuño J: Historia natural de la nefropatía membranosa idiopática del adulto no tratada. *Nefrología*, 5:25-29, 1985.
16. Ehrenreich T, Chung J: Pathology of membranous nephropathy. *Path Ann*, 3:145-186, 1986.
17. Gluck M, Gallow G, Lowenstein J, Baldwin DS: Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features. *Ann Intern Med*, 78:1-12, 1973.

18. Franklin WA, Jennings RB, Earle DP: Membranous glomerulonephritis: Long-term serial observation on clinical course and morphology. *Kidney Int*, 4:36-56, 1973.
19. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P y cols.: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 320:8-13, 1989.
20. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B 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.
21. 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.
22. Jindal K, 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.
23. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG, Evans DJ, Rees AJ: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet*, 15:869-872, 1988.
24. Pollack VE: Treatment of membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 19:68-71, 1992.
25. Cameron JS: Membranous nephropathy. Still a treatment dilemma. *N Engl J Med*, 327 (9):638-639, 1992.
26. Praga M, Hernández E, Rodicio JL: Efecto antiproteinúrico de los IECA. Influencia sobre la progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología* 12 (supl. 5):77-86, 1992.
27. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, De Zeeuw D, De Jong PL: Antiproteinuric drugs in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 7 (supl. 1):91-96, 1992.