

# Tratamiento de las glomerulonefritis crónicas

**M. Praga**

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

El conocimiento de los mecanismos patogénicos básicos de las enfermedades glomerulares crónicas está avanzando a un ritmo progresivamente creciente. Sin embargo, las pautas terapéuticas que seguimos empleando en estas entidades se caracterizan por su inespecificidad y empirismo; dada la agresividad de muchas de estas pautas, es fundamental mantener un espíritu crítico antes de decidir su uso en un paciente determinado. Cuando se revisa el panorama general del tratamiento de las glomerulonefritis (GN), es evidente que la mayor parte de los datos disponibles derivan de estudios no controlados o retrospectivos. Por otra parte, tratamientos cuya eficacia se ha demostrado en estudios bien diseñados, con carácter controlado y prospectivo, no han visto corroborada su validez en estudios similares realizados en otros centros. El nefrólogo enfrentado al problema de una GN crónica debe, por tanto, basar su actividad en un análisis equilibrado de los datos de la literatura. Como norma general, cabría exigir a un determinado tratamiento el que hubiera sido evaluado de manera adecuada (estudios prospectivos y controlados) pero, además, que sus posibles efectos beneficiosos hubieran sido reiterados por más estudios.

Respecto a la gran cantidad de estudios retrospectivos e incontrolados que se han publicado en estas enfermedades, su utilidad viene limitada por la metodología del estudio; no obstante, no debiera despreciarse sin más la información aportada en estos trabajos. Cuando un determinado tratamiento reproduce efectos similares en varios estudios realizados en diversos centros y países, debe, en principio, concedérsele valor como posibilidad terapéutica. Como iremos viendo en la presente revisión, es evidente la necesidad de realizar más estudios prospectivos multicéntricos para precisar mejor la utilidad real de las diversas alternativas de que disponemos. Antes de abordar el tratamiento general de las GN crónicas y el de cada una de las entidades que vamos a considerar (GNIgA, GN membranosa, GN membranoproliferativa y la glomeruloesclerosis

segmentaria y focal), es oportuno hacer algunas reflexiones globales sobre estas enfermedades.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA

La mayoría de los intentos terapéuticos en las GN crónicas se han caracterizado por su gran agresividad (esteroides en dosis altas, citostáticos en diversas combinaciones, anticoagulación, etc.). En este contexto, es necesario siempre tener en cuenta las enseñanzas de los casos no tratados, es decir, la evolución de estas entidades sin recibir otros tratamientos que los derivados de problemas generales como la hipertensión arterial. Existen series clásicas en la literatura que deben servir como marco general antes de decidir una posible terapéutica de riesgo para un paciente portador de una nefritis crónica. Así ocurre en la glomerulonefritis IgA (GNIgA)<sup>1-3</sup>, en la membranosa (GNM)<sup>4-6</sup>, en la membrano-proliferativa (GNMP)<sup>7,8</sup> y en la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF)<sup>9,10</sup>.

## NECESIDAD DE INDIVIDUALIZAR CADA CASO

Esta norma básica en toda actuación médica («no existen enfermedades, existen enfermos») es también fundamental en el campo que nos ocupa. El sentido común ya indica que no es lo mismo una GNMP que se presenta con microhematuria, proteinuria de 2 g/24 h y función renal normal que otro caso con síndrome nefrítico y deterioro rápidamente progresivo de función renal; o una GNM con proteinuria estable, no nefrótica, en comparación con otro caso que, tras meses de proteinuria nefrótica masiva, inicia un deterioro sostenido de la función renal. Los tratamientos inmunosupresores deberían reservarse, y con matizaciones como se verá más adelante, para las formas clínicas más agresivas.

## VALOR DE LA PROTEINURIA

El sexo masculino, una edad avanzada al comienzo del proceso glomerular, la presencia de HTA, lesiones de fibrosis intersticial en la biopsia y la cuantía de la proteinuria, son todos ellos factores recono-

---

Correspondencia: Dr. M. Praga Terente  
Servicio de Nefrología  
Hospital Doce de Octubre  
Crta. de Andalucía, Km. 5,400  
28041 Madrid

cidos de mal pronóstico. Diversos datos aparecidos en los últimos años refuerzan el papel predictivo de la proteinuria; no solamente se ha corroborado que cuanto mayor sea la proteinuria peor es la evolución del filtrado glomerular a largo plazo<sup>11,12</sup> sino que se ha profundizado notablemente en los mecanismos implicados en esta relación: la proteinuria no sería solamente un marcador de la gravedad del daño glomerular sino que colaboraría en la progresión del daño estructural renal. Una considerable proporción de las proteínas filtradas por el capilar glomerular dañado es reabsorbida por las células epiteliales del túbulo proximal; este proceso acaba produciendo congestión y ruptura de los lisosomas, con liberación al intersticio de numerosos enzimas lisosomales<sup>13</sup>. Por otra parte, la presencia anómala de proteínas en la luz tubular activa la transcripción de diversos genes que regulan la síntesis de sustancias vasoactivas y proinflamatorias (TGF-Beta, IGF, MCP-1, endotelina)<sup>14,15</sup>. Estos agentes muy probablemente condicionan la infiltración celular intersticial y, más adelante, la evolución a la fibrosis que acompaña a los procesos glomerulares crónicos y que tiene una gran importancia pronóstica, incluso mayor que la de las propias lesiones glomerulares. Los mecanismos por los que se activa esta producción tubular de sustancias están siendo aclarados en los últimos años. Las células tubulares poseen receptores para numerosos factores de crecimiento y hormonas, que son filtrados en los procesos proteinúricos. Por otra parte, la reabsorción tubular de proteínas activa el factor de transcripción NFK-Beta, que a su vez estimula la síntesis de numerosas citoquinas y moléculas de adhesión<sup>15,16</sup>. Dentro de las proteínas filtradas, probablemente algunas tengan una capacidad mayor para dañar el túbulo y estimular los mecanismos proinflamatorios y fibrogénicos comentados, como es el caso de la transferrina y lipoproteínas<sup>17,18</sup>.

El conocimiento del papel clave de la proteinuria en el daño túbulointersticial deriva de modelos animales en los que se induce una proteinuria glomerular sostenida, como en el síndrome nefrótico experimental por adriamicina o puomicina<sup>16</sup>. Otro modelo experimental muy interesante, porque no desencadena reacciones inmunes en el glomérulo, es el de la proteinuria de «sobrecarga», en el que se consigue la aparición de proteinuria en ratas a las que se inyecta albúmina sérica bovina<sup>11</sup>. En este modelo se han confirmado los trastornos túbulo-intersticiales descritos. Por otra parte, en los diversos modelos experimentales de proteinuria se observa que la disminución de la misma por el medio que sea (dieta, inhibidores del enzima de conversión (IECA) etc.) contrarresta el daño tubular y la evolución a la fibrosis intersticial<sup>15</sup>.

Los datos de que disponemos en el ser humano confirman el valor crucial de la proteinuria. En los

grandes estudios prospectivos multicéntricos realizados en los últimos años para analizar los efectos de la dieta hipoproteica<sup>11,20</sup> o de los IECA<sup>21,22</sup> se observa que la influencia favorable de estas medidas se correlaciona estrechamente con una reducción de la proteinuria. Esta relación es más evidente en los trabajos publicados sobre IECA; en aquellos pacientes en los que ejercen un efecto antiproteinúrico claro en las primeras semanas de tratamiento, cabe esperar un mantenimiento o enlentecimiento en la pérdida de la función renal<sup>23,24</sup>. Por el contrario, en los enfermos sin respuesta antiproteinúrica el filtrado glomerular sigue cayendo sin apreciarse en general ningún efecto favorable a largo plazo. Por tanto, la influencia sobre la proteinuria constituye un excelente marcador para evaluar la eficacia a largo plazo de cualquier tratamiento en pacientes con glomerulopatías crónicas.

## MEDIDAS TERAPEUTICAS GENERALES

### Dietas hipoproteicas

Existen varios trabajos prospectivos que han demostrado un efecto favorable de la restricción proteica (0,4-0,6 g/kg/día) en pacientes con insuficiencia renal crónica. Un alto porcentaje de los pacientes incluidos en la mayoría de estos trabajos correspondía a procesos glomerulares crónicos<sup>25-28</sup>. Por tanto, parece aconsejable instaurar una restricción proteica cuando el filtrado glomerular desciende de 50 ml/min, aunque algunos autores creen que estos regímenes deben instaurarse más precozmente, en cuanto aparece insuficiencia renal. En gran medida, el efecto enlentecedor de la dieta hipoproteica va acompañado o precedido de un descenso de la proteinuria. Este dato es importante, además de lo comentado antes acerca del papel de la proteinuria, porque hasta hace pocos años se propugnaba el uso de dietas hiperproteicas en los síndromes nefróticos crónicos. En estos pacientes, sin embargo, las dietas hiperproteicas incrementan la proteinuria, con lo que no se logra un adecuado balance metabólico y se aceleran las lesiones estructurales inducidas por la misma proteinuria. Por tanto, salvo en casos con proteinuria masiva e hipoproteinemia-hipoalbuminemia extremas, en los que puede estar indicada una dieta normoproteica o ligeramente hiperproteica, la reducción del contenido proteico está indicado en los procesos glomerulares crónicos con insuficiencia renal. En los casos con función renal normal existe evidencia de su efecto antiproteinúrico, aunque no se ha evaluado su efecto a largo plazo. Las dietas hipoproteicas, además, potencian el efecto antiproteinúrico de otros agentes terapéuticos como los IECA<sup>29</sup>.

La utilidad de la restricción proteica se ve limitada por la dificultad de seguir estas dietas de manera estricta y por el riesgo de malnutrición con las dietas más hipocalóricas. Recientemente se han publicado los resultados del estudio «Modification of diet in renal disease»<sup>20</sup>, un ambicioso estudio multicéntrico diseñado para analizar la influencia de la restricción proteica y del control de la HTA sobre la progresión de la IRC en 840 pacientes, de los que el 25% tenían enfermedades glomerulares. Las conclusiones finales<sup>11,20</sup> han sido menos clarificadoras de lo esperado, encontrándose sólo un pequeño beneficio derivado de la intervención dietética. Sin embargo, el diseño del estudio ha sido criticado por la corta duración del seguimiento (2,2 años).

### Tratamiento de la hipertensión arterial e IECA

La relación entre HTA y procesos glomerulares crónicos está bien establecida<sup>30</sup>. El tratamiento antihipertensivo es obligatorio para disminuir el riesgo cardiovascular y todas las complicaciones derivadas de la HTA. No obstante, la influencia de estos tratamientos sobre la propia evolución de los procesos glomerulares es menos evidente de lo que podría suponerse desde un punto de vista teórico. Mientras que unos estudios describen un efecto favorable del control de la HTA sobre la progresión hacia el fallo renal, en otros no se demuestra este efecto beneficioso (revisado en 31). Aspectos claves en estos resultados contradictorios puede ser el nivel de TA deseable y el tipo de fármacos hipotensores empleado. Diversos trabajos recientes sugieren que el nivel de TA en los enfermos renales crónicos debiera ser inferior al límite clásico de 140/90 mmHg, aunque no disponemos aún de datos que permitan establecer con certeza los valores de mayor seguridad de cara a la progresión hacia la IRC terminal. Por otra parte, la evidencia de que no todos los agentes antihipertensivos son igualmente eficaces para contrarrestar la progresión de la IRC ha crecido notablemente en los últimos años: los IECA han demostrado un papel protector específico, independiente de su influencia sobre la TA.

Experimentalmente, el efecto beneficioso de los IECA sobre prácticamente todos los modelos de daño glomerular crónico ha sido establecido desde hace años<sup>32-35</sup>. Los primeros trabajos hicieron hincapié en sus efectos hemodinámicos, disminuyendo la presión hidrostática intraglomerular a través de una vasodilatación más selectiva de la arteriola eferente. Este mecanismo explicaba su influencia favorable en los modelos de disminución de masa renal funcionante y en otros acompañados de hipertensión intraglomerular. No obstante, los IECA también ejercen una profunda

influencia positiva en modelos que no cursan con aumento de la presión intracapilar, como es el caso de la proteinuria inducida por adriamicina. Posteriores trabajos han mostrado que además de sus efectos hemodinámicos, la angiotensina II es un potente inductor de la mitogénesis de las células glomerulares y tubulares, así como un inductor de la producción de matriz extracelular. Estos efectos son ejercidos directamente o a través de factores como el TGF-Beta1, PDGF, FGF, PAF y otros (revisado en 36). Los IECA contrarrestan estos efectos proliferativos a nivel glomerular y también previenen la aparición de fibrosis túbulo-intersticial en los modelos comentados.

Desde el punto de vista clínico, la experiencia ha ido corroborando estas posibilidades de los IECA. Inicialmente, se observó la reducción de la proteinuria que ejercían tanto sobre nefropatías diabéticas como no diabéticas<sup>37-40</sup>. Como aspectos generales es interesante reseñar que el efecto antiproteinúrico es compartido por todos los IECA disponibles, es en gran medida independiente de su efecto hipotensor y las dietas hipoproteicas e hiposódicas potencian su acción. En las enfermedades glomerulares crónicas se ha confirmado la capacidad antiproteinúrica de los IECA. No obstante, otra de las características de este efecto es su acusada variabilidad: mientras que la disminución de proteinuria es nula en no pocos casos, en otros pacientes con la misma entidad clínica pueden observarse descensos superiores al 80%<sup>23</sup>.

Como decíamos antes, la reducción de proteinuria inducida por IECA, que es apreciable generalmente ya en las primeras semanas de tratamiento, predice una posterior evolución favorable de la función renal. Este efecto, inicialmente apuntado en series cortas de pacientes<sup>23,24</sup>, se ha confirmado en estudios multicéntricos recientes<sup>21,22,41,42</sup>. En uno de ellos, que incluía 583 pacientes con fallo renal leve (aclaramiento de creatinina 46-60 ml/m) o moderado (30-45 ml/m), el tratamiento con benazepril redujo de manera significativa el riesgo de doblar la creatinina sérica inicial o de necesitar diálisis<sup>21</sup>. La reducción del riesgo de alcanzar estos puntos fue mayor en los varones y en los casos con proteinuria > 1 g/24 h al inicio del estudio. De las diversas patologías incluidas, las glomerulares crónicas (192 pacientes) fueron de los que más significativamente se beneficiaban con el tratamiento, junto con la nefropatía diabética. Otro estudio multicéntrico reciente<sup>22</sup> analizó el efecto del ramipril o de placebo en un grupo de 352 pacientes con nefropatías crónicas no diabéticas y con proteinuria > 1 g/24 h. El grupo tratado mostró una llamativa estabilización de su función renal, en significativo contraste con el tratado con placebo. Ambos grupos recibieron otros hipotensores, si era necesario, para mantener una TA dias-

tólica < 90 mmHg y no hubo diferencias en la TA a lo largo del estudio. La estabilización de la función renal guardó una estrecha correlación con la reducción de la proteinuria. Más del 60% de los pacientes, tanto en el grupo con ramipril como en el de placebo, tenían enfermedades glomerulares crónicas.

Resumiendo, los IECA se han configurado como una alternativa terapéutica de primera línea en los procesos glomerulares crónicos. Aunque la evidencia es mayor en algunas GN que en otras, como veremos más adelante, existe ya un importante acúmulo de datos que demuestran su potencia antiproteinúrica general. Más importante aún, este descenso de la proteinuria predice un ulterior curso favorable de la función renal. Por todo ello, parece aconsejable un intento de tratamiento con algún IECA, en dosis progresivamente crecientes, en cualquier proceso glomerular crónico con proteinuria significativa (> 1 g/24 h), independientemente de su TA. Los posibles riesgos del tratamiento (tendencia a la hiperpotasemia, deterioro funcional reversible de la función renal) son evitables con un adecuado control del enfermo y, por otra parte, menores que los derivados de otros planteamientos (esteroides, inmunosupresores, etc.) más agresivos.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de reciente disponibilidad, probablemente compartan muchos, si no todos, de los efectos antiproteinúricos y protectores enumerados con los IECA. Aunque se han planteado dudas y la experiencia es muy limitada, los primeros datos experimentales y clínicos apuntan en este sentido<sup>43</sup>.

### Tratamientos hipolipemiantes

Las alteraciones del perfil lipídico son muy frecuentes en los procesos glomerulares crónicos, sobre todo en los que cursan con proteinuria importante. Existen numerosos estudios experimentales (revisado en 44) que han demostrado que el depósito de lípidos en el glomérulo juega un papel importante en el desarrollo de las lesiones histológicas. Cuando en estos modelos (animales sometidos a dietas ricas en grasas, ratas espontáneamente obesas, etc.) se instaura un tratamiento hipolipemiente, se observa una mejoría o regresión de las lesiones.

Sin embargo, los datos clínicos, al contrario de lo ocurrido con los IECA, no han corroborado estas expectativas. Hoy en día disponemos de fármacos con notable potencia y seguridad (genfibrozil, clofibrato, probucol, estatinas) en el abordaje de las hiperlipemias. Aunque en varios trabajos se ha demostrado la eficacia de estos fármacos, en conjunción con medidas dietéticas, para tratar las dislipemias de las GN

crónicas, no se ha demostrado en ninguno de ellos que la mejoría del perfil lipídico se acompañe de una mejor evolución de la función renal o de una reducción de la proteinuria. Por tanto, la indicación de estos tratamientos en las GN crónicas depende de la valoración del riesgo cardiovascular, terreno en el que sí han demostrado una influencia favorable. Es posible, como han sugerido algunos autores<sup>45</sup>, que se necesiten seguimientos muy prolongados para detectar una influencia favorable de estos fármacos a nivel renal, pero de momento no hay datos que sustenten tal hipótesis.

### TRATAMIENTO DE LA GNIgA

Los seguimientos a largo plazo de esta entidad han mostrado que un porcentaje considerable de pacientes (30-50%) muestra un progresivo deterioro de la función renal hasta llegar a la diálisis<sup>1-3</sup>. De manera prácticamente constante el deterioro del filtrado glomerular es precedido por la aparición de proteinuria, que va incrementando su cuantía lentamente, a lo largo de varios años. La GNIgA es una de las entidades en las que los IECA han mostrado un efecto antiproteinúrico más constante<sup>23, 24, 37, 38, 41, 42, 46, 47</sup>. Como señalábamos antes, los últimos estudios multicéntricos<sup>21, 22</sup> han demostrado que este efecto antiproteinúrico predice un efecto protector favorable sobre la evolución de la función renal. El descenso de proteinuria en la GNIgA oscila alrededor de 40-50%<sup>23, 48</sup> y es observable también en pacientes con TA normal. Por tanto, los IECA se han configurado como la alternativa terapéutica más sólida en los casos de GNIgA con proteinuria significativa (> 1 g/24 h). Es deseable comenzar el tratamiento antes de que se inicie el deterioro de función renal.

Otras posibilidades terapéuticas no agresivas que se han ensayado son los aceites de pescado, la fenitoína y las dietas sin gluten. Con el aceite de pescado, un estudio multicéntrico<sup>49</sup> mostró una evolución hacia la IR terminal significativamente menor entre los pacientes tratados que en el grupo control. No obstante, la evolución del grupo control fue particularmente desfavorable (cerca del 40% en IRC terminal al final del período de seguimiento de 4 años) por lo que estos resultados son difícilmente extrapolables. Además, otros estudios<sup>50</sup> no han confirmado estos efectos beneficiosos. Respecto a la fenitoína, se propuso su empleo por su capacidad para disminuir los niveles séricos de IgA. Pese a ello, no se demostró ningún efecto favorable evidente<sup>51</sup> sobre el curso de la enfermedad. Tampoco las dietas sin gluten, que teóricamente podrían disminuir el estímulo antigénico en estos pacientes, han demostrado eficacia.

A lo largo de los años se han publicado diversos estudios con pautas terapéuticas más agresivas en la GNlgA. Estas incluyen los esteroides<sup>52</sup>, combinaciones de anticoagulantes e inmunosupresores<sup>53,54</sup>, ciclosporina<sup>55</sup> y gammaglobulina intravenosa<sup>56</sup>. Los resultados han sido decepcionantes en general; si bien en algún trabajo se describen reducciones de proteinuria o enlentecimientos en la progresión de la IRC, no se confirmaron en otros estudios. Además la gran mayoría son estudios retrospectivos o no controlados. Por tanto, teniendo en cuenta los lógicos efectos secundarios esperables con estos abordajes agresivos y la inconsistencia de los resultados obtenidos, no parece lógico emplear estas medidas en los casos típicos de GNlgA.

El enfoque terapéutico puede ser distinto en los casos de GNlgA que presentan un síndrome nefrótico completo, remedando la presentación clínica de las lesiones mínimas. En estos raros casos sí que se ha registrado una respuesta evidente al tratamiento esteroideo<sup>57</sup>. Otra complicación infrecuente de la GNlgA es el desarrollo de una proliferación extracapilar aguda. En estos casos se han intentado los tratamientos habituales en las GN rápidamente progresivas (esteroides en dosis altas, ciclofosfamida, plasmaféresis)<sup>58</sup>. Aunque se han descrito algunos casos con respuesta favorable, no se ha confirmado en otros; dada la rareza de esta complicación no se han realizado estudios controlados. Sin embargo, la causa más común de deterioro agudo en la GNlgA no es la proliferación extracapilar sino un tipo de fracaso renal agudo que puede acompañar a los brotes de hematuria macroscópica típicos de esta entidad<sup>59</sup>. En las biopsias se observa un daño predominantemente tubular, con cilindros hemáticos ocluyendo la luz; se piensa que la hemoglobina u otros productos liberados por los hematíes ejercen un daño directo sobre las células del epitelio tubular. Es interesante el hecho de que, a pesar de la aparatosidad y gravedad de algunos de estos cuadros (que pueden precisar diálisis), la recuperación espontánea de la función renal es la evolución habitual, sin necesidad de tratamientos específicos.

#### TRATAMIENTO DE LA GN MEMBRANOSA

Un porcentaje considerable de pacientes (30-60%) experimenta una remisión total o parcial de la proteinuria a lo largo de la evolución<sup>4-6</sup>. Por ello, algunos autores<sup>4</sup> recomiendan una actitud terapéutica estrictamente conservadora; en un trabajo<sup>4</sup>, en el que se valoró la evolución a largo plazo de 100 pacientes con GNM idiopática, el porcentaje de remisiones a largo plazo alcanzaba el 60%. No obstan-

te, el buen pronóstico de esta serie puede explicarse en parte por la escasa cuantía de la proteinuria en muchos de los casos incluidos: cerca del 40% tenían proteinuria no nefrótica (< 3,5 g/día). Pese a todo, un 16% llegaba a precisar diálisis.

En contraposición a ese porcentaje de casos con remisión espontánea, los trabajos que analizan la evolución natural de esta entidad, encuentran un número también importante de pacientes que llegan a la IR terminal, entre 20-50%<sup>4-6</sup>. Por tanto, los pacientes no tratados evolucionan en su mayor parte hacia la remisión espontánea o hacia la IR progresiva; es interesante el hecho de que la definición hacia una de estas dos posibilidades evolutivas comienza a perfilarse dentro de los dos primeros años de evolución de la mayoría de los casos<sup>5,60</sup>.

Otros grupos, en actitud diametralmente opuesta a las posturas conservadoras, recomiendan el empleo de inmunosupresores en esta entidad. El grupo de Ponticelli<sup>61,62</sup> ha sido el principal defensor de estos tratamientos. Aquellos casos con GNM idiopática, proteinuria > 3,5 g/24 h y función renal normal, fueron randomizados a tratamiento conservador o a un protocolo de inmunosupresión consistente en esteroides (3 choques de 1 gramo IV, seguidos por 0,5 mg/kg/día oral) durante un mes, seguido por otro mes con clorambucil (0,2 mg/kg/dl). Ambos ciclos de esteroides y clorambucil se repetían en otras dos ocasiones, hasta completar 6 meses en total. Con esta pauta, 23% de los no tratados y 67% de los tratados con inmunosupresores habían remitido total o parcialmente al final del seguimiento<sup>61</sup>. Una actualización del seguimiento de este estudio (más de 10 años) fue publicada posteriormente<sup>62</sup>: las posibilidades de remisión en el grupo tratado fueron significativamente mayores que en el no tratado (88 versus 47%) así como las de supervivencia renal (92 versus 60%).

Los buenos resultados del grupo de Ponticelli han popularizado estos regímenes inmunosupresores en la GNM. Sin embargo, debe recalarse que los pacientes incluidos tenían función renal normal. Por tanto, un número sustancial de ellos hubiera evolucionado hacia la remisión espontánea sin el tratamiento; la principal crítica a esta postura radica precisamente en que con el tratamiento inmunosupresor indiscriminado se somete a muchos pacientes a los riesgos de la inmunosupresión, cuando con una actitud expectante se alcanza la remisión en un alto porcentaje. Por otra parte, aunque en la experiencia de estos autores los efectos secundarios fueron más bien escasos, se trata ciertamente de una pauta inmunosupresora muy agresiva.

Otros estudios han valorado el efecto de los esteroides solos, sin otros inmunosupresores. Los resultados han sido discordantes: mientras que en unos

se observó un efecto favorable de los esteroides (100-150 mg/48 h durante 8 semanas) sobre la evolución de la función renal (IR terminal en 3% de los tratados versus 26% en los no tratados)<sup>63</sup>, en otros no se demostró ninguna influencia favorable sobre la evolución de la función renal o la proteinuria<sup>64</sup>. El principal interrogante de los planteamientos agresivos en la GN es que no sabemos qué pacientes van a remitir espontáneamente, es decir, no disponemos de parámetros que predigan con certeza la evolución de cada caso. Los pacientes con proteinuria masiva pueden experimentar remisiones totales. No obstante, existe un dato que casi siempre se acompaña de una evolución progresiva hacia el fallo renal terminal: la elevación de la creatinina sérica no debida a factores funcionales. Por este motivo, diversos grupos han optado por aplicar los tratamientos inmunosupresores exclusivamente a aquellos pacientes que muestran un deterioro de su función renal<sup>65-69</sup>. A pesar de que ninguno de estos estudios han sido controlados, es llamativa la uniformidad de los resultados descritos: la mayoría de estos enfermos de alto riesgo mostró mejoría o normalización de la función renal con disminución significativa de la proteinuria. Las pautas ensayadas han sido diversas: esteroides + ciclofosfamida<sup>65,66</sup>, esteroides + clorambucil<sup>67,68</sup> y esteroides + azatioprina<sup>69</sup>. No existe, por tanto, evidencia acerca de la mejor pauta o la duración deseable de estos tratamientos. Otra conclusión que parece extraerse de estos trabajos es que los resultados son peores cuando la inmunosupresión se instaura con deterioros de función renal ya avanzados.

Otros posibles tratamientos inmunosupresores de la GNM han sido descritos en series cortas y no controladas: la ciclosporina, la gammaglobulina intravenosa o, más recientemente, el micofenolato mofetil. Aunque algunos de estos trabajos son alentadores, no se dispone aún de datos suficientes para valorar adecuadamente estos tratamientos.

Los IECA, al igual que en otras GN, han mostrado reiteradamente su capacidad antiproteinúrica en las GNM<sup>23,70-72</sup>. La reducción obtenida por término medio se sitúa alrededor del 30%, aunque con gran variabilidad: en algunos pacientes alcanza el 80% de su valor pretratamiento. No existen estudios que demuestren específicamente en esta entidad su efecto sobre la función renal a largo plazo. No obstante, los resultados de los estudios multicéntricos comentados antes<sup>21,22</sup>, que incluyen también casos con GNM, permite suponer que en aquellos casos en los que se logra una importante reducción de la proteinuria con los IECA la evolución de la función renal será favorable.

Por lo comentado hasta ahora, se desprende que la actitud terapéutica en las GNM es un tema fuertemente polémico. A modo de sugerencia, valoran-

do los datos disponibles en la literatura, parece aconsejable mantener una postura conservadora inicial, con un seguimiento estrecho de los pacientes. Un intento terapéutico con un IECA puede conseguir una reducción importante de la proteinuria con escasos riesgos derivados del tratamiento. Los tratamientos inmunosupresores (esteroides solos o quizá mejor esteroides + clorambucil o ciclofosfamida) deberían reservarse para los casos que inician un deterioro de función renal, una vez descartados factores funcionales reversibles. No obstante, se requieren trabajos prospectivos y controlados para definir cuál de estos tratamientos agresivos es más eficaz, así como para establecer la duración más apropiada. Otro aspecto fundamental es el de la valoración de marcadores que pueden predecir la posterior evolución hacia la insuficiencia renal, lo que podría definir mejor aquellos pacientes susceptibles de un tratamiento agresivo. En los últimos años se ha sugerido que la excreción urinaria de los factores terminales del complemento (C5b-9) puede tener un papel pronóstico en este sentido; no obstante, algunos datos clínicos han cuestionado su utilidad<sup>72</sup>.

#### TRATAMIENTO DE LA GN MEMBRANO-PROLIFERATIVA

El pronóstico a largo plazo de esta entidad es peor que el de la GNM o la GNlgA<sup>7,8</sup>. Al cabo de 10-15 años de seguimiento más del 60% de los pacientes han llegado a la IR terminal y las remisiones espontáneas son raras. Con estas expectativas, parece lógico el plantearse medidas terapéuticas que puedan modificar el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia contrastada de tratamientos eficaces es muy escasa. Probablemente influyan en este panorama dos hechos: por una parte, la incidencia de la GNMP primaria ha ido disminuyendo progresivamente en la mayoría de los países desarrollados; la rareza actual de esta entidad dificulta la realización de estudios terapéuticos prospectivos. Por otra parte, una causa frecuente de GNMP es la asociada al virus C. Esta asociación, bien conocida en los últimos años, no lo era así en décadas anteriores y algunos de los estudios publicados entonces probablemente han incluido pacientes con GNMP relacionados con el virus C.

Es en la GNMP de los niños donde disponemos de más datos publicados acerca de la influencia de diversos tratamientos. Algunos trabajos no controlados sugieren que los esteroides, administrados a dosis bajas pero de forma prolongada (varios años), pueden ejercer una influencia favorable<sup>73,74</sup>. En un estudio prospectivo controlado realizado también en niños<sup>75</sup>, se confirmaron estos resultados favorables:

los casos tratados con esteroides en días alternos a lo largo de 3 años mostraron a los 10 años una función renal estable significativamente más frecuente que los no tratados (61 versus 11%). Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios fue importante.

En los adultos, por el contrario, no existen estudios controlados prospectivos que valoren la eficacia de los esteroides o de otros inmunosupresores. Se han publicado series más bien cortas, estudios retrospectivos o sin grupo control, describiendo experiencias con esteroides en dosis altas, ciclofosfamida, anticoagulación, ciclosporina, indometacina o plasmaféresis. No obstante, el carácter no controlado de estos estudios y la disparidad en los resultados obtenidos impide extraer conclusiones prácticas.

Uno de los escasos tratamientos que ha sido valorado de forma adecuada en adultos con GNMP es la antiagregación plaquetaria; Donadio y cols. describieron la evolución de GNMP tratadas con aspirina más dipiridamol en comparación con un grupo control<sup>76</sup>; la duración del tratamiento fue de un año. Inicialmente se observó una influencia favorable, con un porcentaje menor de pacientes que desarrollaban insuficiencia renal entre los tratados. Sin embargo, a más largo plazo (10 años) no se encontraban diferencias significativas entre ambos grupos. Basándose en estos datos, algunos autores han sugerido la conveniencia de mantener estos fármacos (antiagregantes plaquetarios) por períodos más prolongados. Al contrario que en otras GN crónicas, la información disponible sobre el efecto de los IECA es muy limitada, sin series amplias o estudios prospectivos que evalúen su acción.

En resumen, no disponemos de tratamientos para las GNMP primarias que hayan sido adecuadamente evaluados. Dado que los casos con proteinuria no nefrótica tienen un mejor pronóstico, el seguimiento no intervencionista, conservador, parece la actitud lógica. En los casos con factores de mal pronóstico (síndrome nefrótico masivo, inicio de deterioro de función renal) pero sin datos de fibrosis intersticial en la biopsia, podrían plantearse tratamientos con esteroides o antiagregantes plaquetarios, pero sin que existan datos suficientes para avalar su eficacia. Son necesarios estudios prospectivos multicéntricos, dada la rareza actual de esta enfermedad, para evaluar estos tratamientos u otras alternativas como los IECA.

#### **TRATAMIENTO DE LA GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL (GES)**

De nuevo, el enfoque terapéutico de esta entidad se ve limitado por la escasez de estudios prospectivos controlados. Un primer paso, fundamental para un

adecuado tratamiento, es la distinción entre GES primarias o idiopáticas y las GES secundarias a diversas situaciones (reducción de masa renal, reflujo vesicoureteral, obesidad, infección HIV, etc.) en las que la actitud terapéutica debe ser muy diferente<sup>77</sup>. Posteriormente, debe valorarse cada caso en particular, atendiendo a los factores de riesgo presentes: grado de proteinuria, edad, función renal, HTA... La historia natural de la GES primaria indica<sup>9</sup> que en los niños, a los 5 años del seguimiento, alrededor de un 20% han llegado a la IR terminal, un 25% han desarrollado diversos grados de insuficiencia renal, 30-35% mantienen función renal con proteinuria y sólo un 10-12% remiten espontáneamente. En adultos<sup>10</sup>, la supervivencia renal a los 10 años es del 25-50% cuando la proteinuria es de rango nefrótico. Sin embargo, cuando su rango es persistentemente no-nefrótico, la supervivencia renal alcanza el 80-90% de los casos con el mismo seguimiento. Por tanto, el grado de proteinuria, al menos en los adultos, es también aquí un factor pronóstico clave. Aquellos casos con proteinuria masiva persistente (> 10-16 g/día) desarrollan en su mayor parte una rápida evolución hacia la diálisis. Las remisiones espontáneas en adultos son raras.

Debido a las estrechas relaciones que algunos casos de GES primaria tienen con las lesiones mínimas glomerulares (LM), se ha intentado el tratamiento con esteroides, en pautas generalmente similares a las empleadas en esta entidad. Sin embargo, la mayoría de los casos no responden: aunque los resultados son algo mejores en los niños, más del 60% mantienen una proteinuria similar tras el ciclo de esteroides (2-3 meses de duración). Sin embargo, algunos casos, sobre todo en niños, pueden mostrar una respuesta rápida hacia la emisión completa, de una manera parecida a las LM corticosenesibles<sup>78,79</sup>.

En los últimos años se han publicado diversas series (también retrospectivas) que, pese a todo, sugieren que la respuesta a los esteroides puede ser mejor cuando se prolonga el tratamiento hasta 6-8 meses<sup>80-82</sup>. Con estas pautas, que generalmente comienzan con esteroides a dosis de 1 mg/kg/día en las primeras semanas para ir reduciendo lentamente en los meses siguientes, se han descrito porcentajes de remisión completa o parcial cercanos al 50%. No obstante, los casos que finalmente remiten, comienzan a mostrar reducción significativa de la proteinuria ya en los primeros meses de tratamiento. Lógicamente, los efectos secundarios de los esteroides son mayores con estas pautas prolongadas de tratamiento. A pesar de que estas observaciones han sido repetidas por distintos grupos, los datos derivan de estudios retrospectivos, aunque con un buen número de casos incluidos.

Otras pautas de tratamiento esteroideo son incluso más agresivas<sup>83</sup>, con choques intravenosos repe-

tidos mantenidos a lo largo de varios meses y añadiendo ciclofosfamida o clorambucil. A pesar de los resultados favorables descritos en niños, con sorprendente escasez de efectos secundarios, se trata de estudios no controlados que deben ser contemplados con suma cautela.

El papel de fármacos como la ciclofosfamida o el clorambucil parece muy limitado en la GES primaria. Algunos casos que responden a los esteroides de manera similar a las LM, pueden, al igual que en esta entidad, presentar posteriormente una corticoddependencia o un alto número de recidivas. En estos casos, también como en las LM, un ciclo de clorambucil o ciclofosfamida de 8-12 semanas de duración pueden poner fin a estas evoluciones, induciendo remisiones completas prolongadas. No obstante, esta evolución parece bastante infrecuente.

Otra alternativa de tratamiento sugerida en los últimos años es la ciclosporina<sup>84-86</sup>. En series de niños con GES resistente a esteroides, se observó que la ciclosporina inducía remisión completa en un 30% de los casos, aunque no pocos recidivaban al suspender esta medicación. En un estudio randomizado<sup>84</sup> en adultos y niños con síndrome nefrótico cortico-resistente, se obtuvo una remisión parcial o completa en 60% de los casos. La dosis inicial fue de 5 mg/kg/día y el tratamiento se mantuvo 6 meses. Posteriormente la reducción era muy lenta y gradual para evitar recidivas. Los casos que respondían mostraban ya los efectos favorables dentro de los 2 primeros meses de tratamiento. A pesar de estos aparentes efectos favorables, la proteinuria media del grupo tratado y la del grupo control no mostraba diferencias significativas al final del tratamiento.

De los datos anteriores se desprende la necesidad de estudios prospectivos diseñados para evaluar con mayor certeza los posibles beneficios tanto de los esteroides como de la ciclosporina. Respecto a esta última, además, su manejo puede ser complicado en pacientes con síndrome nefrótico, propensos por tanto a alteraciones funcionales diversas de la función renal. La nefrotoxicidad de la ciclosporina obliga a administrarla en dosis bajas y existe el riesgo, como se ha demostrado en otras entidades (psoriasis, uveitis), de que induzca una fibrosis túbulo-intersticial apreciable histológicamente antes de que el deterioro del filtrado glomerular sea evidente. Con todo ello, la ciclosporina estaría contraindicada en los casos que ya muestran insuficiencia renal, por leve que sea.

Aunque la experiencia es más limitada que en otras enfermedades glomerulares, los IECA pueden ejercer también un efecto antiproteinúrico en la GES primaria. No obstante, la respuesta parece más pobre que en otras entidades, alrededor de un 25% de descenso<sup>23</sup>. Pese a ello, en algunos enfermos se obser-

van disminuciones más importantes, cercanas al 50%. Aunque son necesarias experiencias más amplias y el efecto antiproteinúrico parece en general poco intenso, debe considerarse la relativa inocuidad de este tratamiento en comparación con las otras pautas que hemos reseñado.

Sintetizando la experiencia disponible, parece oportuno mantener una actitud exclusivamente conservadora en los casos de GES con proteinuria no nefrótica, o bien hacer un intento de IECA en dosis progresivamente crecientes para valorar la respuesta antiproteinúrica. En los casos con proteinuria masiva y síndrome nefrótico florido, cuya evolución es generalmente mala, los esteroides, administrados con las pautas prolongadas comentadas (alrededor de 6 meses) pueden inducir una remisión parcial o completa en un número importante de casos. No obstante, dada la ausencia de estudios prospectivos controlados, deben valorarse meticulosamente las características de cada caso por separado. Respecto al papel de la ciclosporina en los casos agresivos cortico-resistentes, son necesarios más estudios que definan sus beneficios y riesgos.

## BIBLIOGRAFIA

1. D'Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 20: 315-323, 1992.
2. Schena FP: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 89: 209-215, 1990.
3. Johnston PA, Brown JS, Braumhultz DA, Davison AM: Clinicopathological correlations and long-term follow-up in 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy: a report from the MRC glomerulonephritis registry. *Q J Med* 84: 619-627, 1992.
4. Schieppati A, Morcani L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85-89.
5. Donadio JV, Torres VE, Velosa J, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM, Chu P: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33: 708-715, 1988.
6. Davison AM, Cameron S, Kerr DNS, Ogg CS, Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 21: 61-67, 1984.
7. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of type I and II in children in adults and long-term prognosis. *Am J Med* 74: 175-192, 1983.
8. D'Amico G, Ferrario F: Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2: 5159-5166, 1993.
9. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Focal and segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27: 442-449, 1985.
10. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerulosclerosis of adulthood. *Medicine* 65: 304-411, 1986.
11. Hunsicker LG, Adler S, Caggiala A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progres-



- sion of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997.
12. Locatelli F, Marcelli O, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
  13. Schwegler JS, Heppelmann B, Mildenerger S, Silvernagl S: Receptor-mediated endocytosis of albumin in cultured opossum kidney cells: a model for proximal tubular protein reabsorption. *Pflügers Arch* 418: 38-392, 1991.
  14. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.
  15. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.
  16. Eddy AA: Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 5: 1214-1287, 1994.
  17. Alfrey AC, Froment DH, Hammond WS: Role of iron in tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 36: 753-759, 1989.
  18. Schreiner GF: Renal toxicity of albumin and other lipoproteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 369-373, 1995.
  19. Eddy AA, Giachelli CM: Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 47: 1546-1557, 1995.
  20. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Gaggiola AW, Hunsicker L, Kuseck JW, Stricker G: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
  21. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
  22. Grupo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
  23. 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.
  24. Gansevoort R, De Zeeuw D, De Jong PE: Long-term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-diabetic renal diseases. *Am J Kidney Dis* 22: 202-206, 1993.
  25. Rosman JB, Ter Wee PM, Meijers S, Piers-Becht TP, Sluiter WJ, Donker AJ: Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 2: 1291-1296, 1984.
  26. Oldrizzi L, Rugin C, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Grammaro L, Tessitore N, Faloris A, Panzetta G, Maschio G: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diets. *Kidney Int* 27: 553-557, 1985.
  27. Ihle BV, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321: 1773-1777, 1989.
  28. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 304: 216-220, 1992.
  29. Ruilope LM, Casal MC, Praga M, Alcázar JM, Decap G, Lahera V, Rodicio JL: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and low protein intake. *J Am Soc Nephrol* 3: 1307-1311, 1992.
  30. Orofino L, Quereda C, Lamas S, Orte L, Gonzalo A, Mampaso F, Ortuño J: Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients. *Nephron* 45: 22-26, 1987.
  31. Oldrizzi L, Rugin C, De Biase V, Maschio G: The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 21 (Suppl. 2): 119-123, 1993.
  32. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
  33. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HR, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
  34. Iordache Be, Imberti O, Foglieni C, Remuzzi G, Bertani T, Remuzzi A: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular capillary wall ultrastructure in MWF/Z tm rats. *J Am Soc Nephrol* 5: 1378-1384, 1994.
  35. Ruiz Ortega M, González S, Serón D, Condom E, Bustos C, Largo R, González E, Ortiz A, Egido J: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 48: 1778-1791, 1995.
  36. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
  37. Heeg JE, De Jong PE, Van der Hem GK, De Zeeuw D: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 36: 272-279, 1989.
  38. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, Braggio P, Fontanarosa C, Dal Santo F, Alberti D, Maschio G: Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 38: 101-107, 1990.
  39. Praga M, Borstein B, Andrés A, Arenas J, Olié A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 17: 330-338, 1991.
  40. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1964-1974, 1995.
  41. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, Esper N, Fournier A, Gadin M, Durand D, Chenard J, Mignon F, Sue JM, Grunfeld JP: Randomized controlled trial of enalapril and B-blochers in on-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 309: 833-837, 1994.
  42. Ihle BV, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ: ACEI in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27: 489-495, 1996.
  43. Ichikawa I: Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 50: 684-692, 1996.
  44. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP: The role of lipid abnormalities in renal and vascular injury. *Nefrología* 12 (Suppl. 5): 42-48, 1992.
  45. Keane WF, Peter JV, Kasiske BL: Is the aggressive management of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome mandatory? *Kidney Int* 42 (Suppl. 38): 134-141, 1992.
  46. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39: 1267-1273, 1991.
  47. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S: Long-term benefits of ACEI therapy in patients with severe IgAN: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents. *Am J Kidney Dis* 23: 247-254, 1994.
  48. Hernández E, Toledo T, Alamo C, Mon C, Rodicio JL, Praga M: Elevation of von Willebrand factor levels in patients with IgA nephropathy: Effect of ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 30: 397-403, 1997.
  49. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Hollery-KE: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 333: 1194-1199, 1994.

50. Petterson EE, Rekola S, Berglund L: Treatment of IgA nephropathy with omega-3 polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 41: 183-187, 1994.
51. Clarkson AR, Seymour AE, Woodroffe AJ, McKenzie PE, Chan YL, Wooton AM: Controlled trial of phenytoin therapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 13: 215-218, 1980.
52. Kobayashi Y, Hiki Y, Fujii K, Kurokawa A, Tateno S: Moderately proteinuric IgA nephropathy: prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases. *Nephron* 53: 250-256, 1989.
53. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P: The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 34: 103-107, 1990.
54. Woo KT, Edmonson RP, Yap HK, Wu AY, Chinang GS, Lee EJ, Pwee HS, Lim CH: Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 27: 55-67, 1987.
55. Lai KN, Lai FM, Li PL, Vallence-Owen J: Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short-term controlled trial. *Br Med J* 295: 1165-1168, 1982.
56. Rostoker G, Desvaux D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforge L, Terzidis H: High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 120: 476-484, 1994.
57. Cheng IK, Chan KW, Chan MK: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 14: 361-364, 1989.
58. Rocatello D, Ferro M, Coppo R: Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2054-2057, 1995.
59. Praga M, Gutiérrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcázar JM, Bello I, Rodicio JL: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28: 69-74, 1985.
60. Mazuecos A, Praga M, Araque A, Hernández E, Sánchez R, Andrés A, Morales JM, Rodicio JL: Evolución a largo plazo de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas no tratadas. *Nefrología* 13: 299-305, 1993.
61. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnali L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M, Locatelli F: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 8-13, 1989.
62. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C: A 10-years follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48: 1600-1604, 1995.
63. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: Short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301: 1301-1306, 1979.
64. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 210-215, 1989.
65. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M: Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous GN and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 19: 61-67, 1992.
66. Brums FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114: 725-730, 1991.
67. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CGH, Evans DJ, Rees AJ: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 2: 869-872, 1988.
68. Wetzels JF, Reichert LJ: Efficacy of immunosuppressive treatment in patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Kidney Int* 52 (Suppl. 61): 63-66, 1997.
69. Williams PS, Bone JM: Immunosuppression can arrest progressive renal failure due to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 4: 181-186, 1989.
70. Gansevoort RT, Heeg JE, Briesendorp R, De Zeeuw D, De Jong P: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 7 (Suppl. 1): 91-96, 1992.
71. Rostoker G, Maadi AB, Remy P, Lang P, Lague G, Weil B: 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: 25-29, 1995.
72. Praga M, Paz Artal E, Hernández E, Segura J, Moreno Ma, Morales JM, Rodicio JL: Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and C5b-9 urinary excretion in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2576-2579, 1997.
73. West CD: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 29: 1077-1093, 1986.
74. Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, Lu GM: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. *Kidney Int* 41: 1606-1612, 1992.
75. Tarshish P, Bernstein J, Tobin J, Edelman C: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *Pediatr Nephrol* 6: 123-130, 1992.
76. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of antiplatelet therapy. *N Engl J Med* 310: 1421-1426, 1984.
77. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 1223-1241, 1994.
78. Arbus GS, Poncell S, Bachevie GS, Baumal R: Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical response. *J Pediatr* 101: 40-45, 1982.
79. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 773-783, 1994.
80. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Kartz A, Lang A, Rance P: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 82: 938-944, 1987.
81. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico F, 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: 53-59, 1991.
82. 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: 534-542, 1995.
83. Mendoza SA, Tune BM: Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3: 889-894, 1992.
84. Ponticelli C, Rizzoni E, Edelfonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Locatelli F: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1377-1384, 1993.
85. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45: 1446-1456, 1994.