



# *Nefropatía membranosa idiopática asociada a toxicidad por anticalcineurínicos*

**A. B. Muñoz Díaz y P. Aguilar**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario La Fe. Valencia.

## RESUMEN

*Presentamos el caso de un paciente varón de 32 años de edad con síndrome nefrótico clínico y bioquímico, asociado a microhematuria y con función renal normal. La biopsia renal mostró una nefropatía membranosa estadio I-II. Se inició tratamiento esteroideo a dosis de un miligramo/kg/día durante un período de 8 semanas, sin observarse remisión del síndrome nefrótico. Por dicho motivo se asoció tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A a dosis de 3 mg/kg/día, objetivándose una respuesta terapéutica beneficiosa con remisión del síndrome nefrótico, asociada a un incremento de las cifras de creatinina plasmática que se normalizaron al disminuir las dosis de ciclosporina A (nefrotoxicidad). Se discuten el pronóstico y las indicaciones de tratamiento así como las diferentes alternativas terapéuticas en la nefropatía membranosa idiopática.*

**Palabras clave:** *Nefropatía membranosa. Ciclosporina A. Nefrotoxicidad. Tratamiento inmunosupresor.*

## IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED TO CYCLOSPORINE TOXICITY. PROGNOSIS AND OTHER IMMUNOSUPRESIVE TREATMENTS

## SUMMARY

*A 32 year-old male patient was admitted at our department presenting microhematuria and full nephrotic syndrome in april 1995. A percutaneous kidney biopsy proved a stage I-II membranous nephropathy and an eight-week course with oral prednisone was initiated without response. Then, oral ciclosporine A (3.5 mg/kg/day) was given and after 5 weeks of treatment, remission of the nephrotic syndrome was observed but creatinine raised to 1.6 mg/dl, normalizing after reducing the dose of ciclosporine A. We discuss the settings, prognostic and therapeutic alternatives for idiopathic membranous nephropathy.*

**Key words:** *Membranous nephropathy. Cyclosporine A. Nephrotoxicity. Immunosupresive treatment.*

---

**Correspondencia:** Dra. Ana Beatriz Muñoz Díaz  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario La Fe  
Avda. de Campanar, 21  
46009 Valencia  
E-mail: beatriztoni266@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa idiopática es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos del mundo<sup>1</sup>.

La historia natural de esta nefropatía es variable aunque se la ha considerado una forma benigna de glomerulonefritis. En pacientes no tratados se ha observado que hay una remisión espontánea de la proteinuria entre un 5-20% de los casos, remisión parcial (proteinuria menor de 2 g al día) entre el 25 y el 40% y una evolución hacia insuficiencia renal terminal en el 14% de los pacientes a los 5 años, 35% a los 10 años y 41% a los 15 años<sup>2-4</sup>.

Se han descrito, además, una serie de factores de riesgo para la posibilidad de evolución a enfermedad renal terminal como el hecho de ser varón mayor de 50 años, elevación de la creatinina plasmática en el momento del diagnóstico de la enfermedad<sup>3</sup> y diversos hallazgos histológicos como la afectación tubulo-intersticial severa<sup>5,6</sup>.

Por todo ello, el tratamiento con agentes inmunosupresores debería ser considerado únicamente en pacientes que tengan mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal progresiva o en aquellos que presenten síndrome nefrótico severo con importante afectación clínica.

Presentamos el caso de un paciente varón de 32 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que ingresa en nuestro servicio para la realización de biopsia renal por hallazgo de síndrome nefrótico con afectación clínica y bioquímica. La biopsia renal revela glomerulonefritis membranosa estadio I-II, iniciando tratamiento inicial con esteroides y asociándose posteriormente tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A por no respuesta al tratamiento esteroideo. El tratamiento inmunosupresor produjo nefrotoxicidad aunque consiguió la remisión del síndrome nefrótico, asociado a tratamiento con inhibidores de la enzima convertida de angiotensina II (IECAS) y estatinas.

Analizamos las indicaciones para el inicio de tratamiento inmunosupresor en este tipo de nefropatía así como el tratamiento general de dicha patología. Además, revisamos las diferentes pautas de tratamiento citotóxico y las nuevas alternativas en el tratamiento de estos pacientes.

## CASO CLÍNICO

Varón de 32 años de edad con antecedentes personales de amigdalitis de repetición por lo que tuvo que ser amigdalectomizado y fumador hasta los 30 años de edad. Siete meses antes de ser remitido a

nuestro servicio se objetiva en una revisión médica rutinaria, proteinuria de 300 mg/dl y microhematuria, con proteínas totales normales. Clínicamente el paciente se encontraba asintomático y normotenso. Tres meses después comienza a observar orinas espumosas y, en el último mes, aparece edema en miembros inferiores, realizándose analítica donde se verifica síndrome nefrótico y microhematuria, hipercolesterolemia y función renal normal por lo que se remite a Consultas Externas de Nefrología de nuestro hospital.

A la exploración física el paciente tiene buen aspecto general, está afebril, eupneico, consciente y orientado, con palidez mucocutánea. Tensión arterial 140/100 mmHg. Frecuencia cardíaca 54 lpm. Adenopatías submandibulares de pequeño tamaño, ya conocidas previamente. No ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos ni ruidos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado. Abdomen sin hallazgos patológicos. Subedema generalizado. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: analítica con 10.400 leucocitos/mm<sup>3</sup> (fórmula normal), hemoglobina 15,6 g/dl, hematocrito 46%, plaquetas 435.000/mm<sup>3</sup>, VSG en la 1ª hora 80 mm, hemostasia normal salvo tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) ligeramente elevado. De la bioquímica plasmática destacar colesterol total 412 mg/dl, urea 32 mg/dl, creatinina 1,06 mg/dl, ácido úrico 7,9 mg/dl, estando el resto de los parámetros dentro de los límites de la normalidad. En el proteinograma, proteínas totales 4,6 g/dl con aumento de la  $\alpha_2$ -globulina y la  $\beta$ -globulina e hipoalbuminemia. Aclaramiento de creatinina de 95 ml/min. Estudio inmunológico: crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimembrana basal glomerular, ANCA y fenómeno LE negativos; complemento normal; pruebas reumáticas con discreto aumento de PCR. Serología de virus de hepatitis B y C así como del VIH negativa. De la analítica de orina destacar proteinuria de 3 g en 24 h presentando en el sedimento 20-25 eritrocitos/campo y algunos cilindros granulosos. De las pruebas de imagen, ecografía renal y radiografía de tórax y abdomen sin hallazgos patológicos.

Ante la sospecha de síndrome nefrótico secundario a nefropatía membranosa primaria el paciente ingresa para realización de biopsia renal observando un parénquima renal correspondiente a la zona cortical que incluía 15 glomérulos (uno de ellos esclerosado). A microscopía óptica se apreciaron membranas basales que resaltaban más de lo habitual y pequeños depósitos fucsínófilos en la vertiente epitelial de la membrana basal, sin existir alteraciones a nivel vascular ni focos inflamatorios a nivel inters-

ticial. En el estudio inmunohistológico se observó fijación granular de suero anti-IgG que dibujaba el contorno de los capilares glomerulares. Con todo ello el paciente fue diagnosticado de nefropatía membranosa estadio I-II (incipiente), iniciándose tratamiento con esteroides (prednisona a dosis de un mg/kg/día) junto con lovastatina. Tras cumplir 8 semanas de tratamiento se fueron reduciendo los corticoides hasta su total suspensión. Ante la ausencia de remisión del cuadro se comenzó tratamiento con ciclosporina A a dosis de 3,5 mg/kg/día con una duración inicial de 12 meses asociando, además, lisinopril a dosis de 5 mg al día por hipertensión arterial leve, esteroides a dosis mínimas y lovastatina. A los 5 meses de tratamiento, hay remisión prácticamente completa del síndrome nefrótico (con proteinuria de 0,8 g/día), función renal normal, está normotenso, sin dislipemia y asintomático. Dada la buena respuesta terapéutica se inicia reducción de la ciclosporina A de forma gradual hasta suspenderla, observándose recidiva del síndrome nefrótico, con proteinuria de 4,5 g/día. Tras realizar nueva revisión inmunológica y pruebas de imagen, que fueron normales, se reintroduce de nuevo el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A a dosis de 3 mg/kg/día asociándose esteroides y lisinopril, objetivándose una respuesta terapéutica beneficiosa en los dos meses posteriores con remisión del síndrome nefrótico (proteinuria de 0,5 g/día) pero se produce un incremento en las cifras de creatinina plasmática (1,4 mg/dl) por lo que se reduce la dosis diaria de ciclosporina A a 1 mg/kg/día con clara mejoría de la función renal (creatinina plasmática de 1 mg/dl). Durante 18 meses el paciente se encuentra clínicamente estable con este tratamiento por lo que se decide iniciar la reducción del tratamiento inmunosupresor con vistas a su suspensión total, apareciendo de nuevo proteinuria en rango nefrótico. Tras nueva revisión del caso y ante la sospecha de cuadro ciclosporín-dependiente, se incrementó la dosis del anti-calcineurínico hasta 1,8 mg/kg/día verificándose nuevo deterioro de la función renal (creatinina plasmática 1,6 mg/dl) e hipertensión arterial importante. Por todo ello se suspende el tratamiento con ciclosporina A y se mantiene tratamiento sintomático con lisinopril, verapamil y estatinas. En la actualidad el paciente se mantiene asintomático, normotenso, sin dislipemia, con función renal normal y proteinuria en rango no nefrótico (0,8 g/día).

## DISCUSIÓN

La nefropatía membranosa constituye la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos, precisando para su diagnóstico definitivo la realización

de biopsia renal. Además es la 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> causa más común de enfermedad renal terminal en pacientes con glomerulonefritis primaria.

A pesar de su frecuencia, su tratamiento continúa siendo controvertido debido a la gran variabilidad de su historia natural y a los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora.

Se han descrito una serie de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal progresiva que son: varones mayores de 50 años con proteinuria superior a 10 g/día; aumento de la creatinina plasmática en el momento de presentación de la enfermedad<sup>3</sup> y, a nivel histológico es de peor pronóstico la afectación vascular y/o tubulo-intersticial<sup>5,6</sup>. En comparación, las mujeres, los niños, los adultos jóvenes, los pacientes con proteinuria no nefrótica y aquellos con persistencia de función renal normal a los 3 años de diagnóstico suelen tener un curso más benigno<sup>2,4</sup>.

En el tratamiento de la nefropatía membranosa hay una serie de principios generales que se deben aplicar a todo síndrome nefrótico independientemente de la decisión de iniciar o no tratamiento inmunosupresor como son el uso de diuréticos para controlar el edema, nutrición adecuada del paciente, control estricto de la tensión arterial siendo los IECA y ARA II los fármacos de elección por su probado efecto antiproteinúrico, corrección de la dislipemia preferentemente con estatinas y profilaxis antitrombótica en los casos alto riesgo o antecedentes de episodios tromboembólicos.

Respecto al inicio del tratamiento inmunosupresor, algunos autores recomiendan aplicar únicamente las medidas conservadoras citadas dada la elevada incidencia de remisiones espontáneas<sup>3</sup>. Esta actitud llevaría a un porcentaje importante de pacientes hacia la insuficiencia renal progresiva<sup>7</sup>. Por otro lado, otros autores administran drogas inmunosupresoras a todos los pacientes con síndrome nefrótico<sup>4</sup> lo que también ha sido cuestionado por la posibilidad de efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor en pacientes que probablemente evolucionarían hacia una remisión espontánea. Por todo ello se recomienda:

- En pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica: no dar tratamiento inmunosupresor<sup>2,4,8</sup>, realizando seguimiento del paciente y aplicando las medidas sintomáticas de todo síndrome nefrótico (antihipertensivos tipo IECA/ARA II, uso de diuréticos,...).

- Pacientes con proteinuria en rango nefrótico, asintomáticos o con edema controlado con diuréticos: seguimiento y control estrecho<sup>2,4,6</sup>.

- La terapia inmunosupresora estaría indicada en pacientes que tienen más probabilidad de desarro-

llar una insuficiencia renal progresiva que son aquellos que presentan aumento de creatinina en el momento del diagnóstico, insuficiencia renal progresiva, síndrome nefrótico severo sintomático o persistente o complicaciones asociadas al mismo (como tromboembolismo)<sup>2,3,6</sup>.

Hay diversas pautas inmunosupresoras propuestas. Se han utilizado esteroides aislados en distintos ensayos objetivándose una reducción transitoria de la proteinuria y posterior recidiva tras la suspensión de los mismos, estando su uso limitado por la toxicidad asociada<sup>9,10</sup>. La terapia citotóxica con ciclofosfamida o clorambucil (solos o asociados a esteroides) ha sido evaluada por diversos autores. En un estudio realizado por Ponticelli comparando el tratamiento con esteroides aislados *versus* esteroides asociados a clorambucil, objetivó mayor incidencia de remisión completa/parcial y mejor preservación de la función renal en los pacientes del segundo grupo inicialmente, no observando diferencias significativas a largo plazo<sup>11</sup> lo que pudo ser debido a tener una muestra insuficiente o a existir una inducción de la remisión más rápida con los citotóxicos. Entre las diversas pautas inmunosupresoras con agentes alquilantes destacar la propuesta por Ponticelli que propone tratamiento mensual alternante con clorambucil y corticoides, observando una mayor tasa de remisión completa/parcial y una mayor tasa de supervivencia sin fallo renal que los pacientes no tratados<sup>4</sup>. Algunos autores recomiendan el uso de ciclofosfamida frente a clorambucil por los menores efectos secundarios de ésta<sup>12</sup>. Otro tratamiento inmunosupresor propuesto es la ciclosporina A que usualmente se administra asociada a esteroides, observándose disminución de la proteinuria sin tener claro que sea por su efecto inmunosupresor o por efecto antiproteínúrico<sup>13</sup>. Con este tratamiento en varios estudios se ha observado una mejoría mantenida del síndrome nefrótico a los dos años de suspensión del tratamiento así como un ententecimiento de la pérdida de filtrado glomerular<sup>15</sup>. De todos modos, su papel en esta enfermedad está aún en evolución. Se están ensayando nuevas alternativas terapéuticas, destacando principalmente el uso de micofenolato mofetil y tacrolimus entre otras opciones, siendo necesarios más estudios para evaluar su papel en el tratamiento de esta nefropatía.

En el caso de nuestro paciente, en el momento de presentación de la enfermedad en 1995, se tomó la opción inicial de dar tratamiento con esteroides aislados, comenzando posteriormente tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A por no respuesta. La ciclosporina A disminuyó la proteinuria a rango

no nefrótico como ya se ha observado en otros estudios<sup>14</sup>. Tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor se produjo recidiva del síndrome nefrótico, por lo que se llegó a la conclusión de que el cuadro era ciclosporín-dependiente. Por otra parte, destacar que la reintroducción del fármaco condujo al deterioro de la función renal (nefrotoxicidad), por lo que quizá serían de elección otras alternativas terapéuticas ya mencionadas en caso de tener que plantearse realizar nuevos tratamientos. En la actualidad, el paciente se mantiene asintomático desde hace 3 años, con proteinuria de 0,8 g/día, función renal normal y tratamiento sintomático exclusivamente. En caso de producirse deterioro de función renal o recidiva del síndrome nefrótico nos plantearíamos realizar nueva biopsia renal para valorar si existe mayor severidad de la nefropatía glomerular y/o alteraciones vasculares o intersticiales, para decidir entonces el tratamiento otros fármacos inmunosupresores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30: 621-631, 1997.
2. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ: A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 25: 862, 1995.
3. Schieppati A, Mosconi L, Perna A y cols.: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85, 1993.
4. 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, 1995.
5. Wakai S, Magil AB: Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 41: 428, 1992.
6. Pei Y, Cattran D, Greenwood C: Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 42: 960, 1992.
7. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA y cols.: Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33: 708-715, 1988.
8. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 59: 1983, 2001.
9. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 301: 1301, 1979.
10. 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, 1989.
11. 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, 1992.
12. Ponticelli C, Altier 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, 1998.
13. Ambalavanan S, Fauvel GB, Sibley RK, Myers BD: Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 7: 290, 1996.
  14. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA y cols.: Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484, 2001.
  15. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S y cols.: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47: 1130, 1995.