

Indicaciones de biopsia renal en el síndrome nefrótico

M. Arias

Hospital Nacional Valdecilla. Servicio de Nefrología. Santander.

Introducción

La técnica de la biopsia renal percutánea (BRP) se introdujo en la clínica al principio de los cincuenta, atribuyéndose a Ibersen y Brun la publicación princeps sobre el tema¹ aunque ya Alwall, en 1944, había empleado la técnica en 13 pacientes y recomendó abandonarla por su excesivo riesgo en una publicación posterior a la inicial anteriormente mencionada². La aparición de la aguja de Vim Silverman en 1953 fue el comienzo de una generalización progresiva de la biopsia renal por todo el mundo. Los casi cuarenta años de experiencia con la biopsia renal percutánea (BRP) han proporcionado una gran cantidad de información sobre la histopatología y la patogenia de las enfermedades renales que no se hubiera podido obtener por otros medios y además han permitido un análisis científico de diferentes protocolos terapéuticos³.

A pesar de ello, hoy día las indicaciones para su utilización varían considerablemente entre los nefrólogos. No es posible concretar una lista de indicaciones válidas para todas las circunstancias clínicas, ya que la información obtenida en las diferentes situaciones es variable y su aplicación práctica, para la realización de un pronóstico o de una terapéutica concretas, es difícil de definir, por lo cual pueden existir criterios diversos a la hora de su indicación.

La realización de una biopsia renal, en general, debe guiarse por la situación clínica y por un balance cuidadoso de los riesgos y de los beneficios. Hay situaciones en que la biopsia renal suministra una gran cantidad de información, por lo cual el riesgo de su realización puede y debe asumirse, mientras que en otras circunstancias este balance es claramente negativo y la indicación de la técnica es dudosamente útil, cuando no peligrosa.

En el síndrome nefrótico, una mayoría de los nefrólogos están de acuerdo en que en el niño se debe iniciar una terapéutica con esteroides antes de biopsiar, mientras que en el adulto abogarían por la biopsia previa a la indicación de esteroides. Sin embargo, una serie de publicaciones relativamente recientes, basadas por lo gene-

ral en análisis estadísticos de decisión, han defendido mantener la misma aproximación, en el síndrome nefrótico puro del adulto que en el del niño, es decir, utilización de esteroides sin biopsia^{4,5}.

El síndrome nefrótico y la biopsia renal

Desde que, en 1770, D. Cotugno describió la protei-nuria, el avance conceptual se realizó gracias al intenso esfuerzo de R. Bright, hasta definirse, antes del siglo XX, en 1827 lo que hoy entendemos por síndrome nefrótico, o sea, que una pérdida masiva de proteínas por la orina producía un descenso de albúmina en la sangre y edema. En general, todos los síndromes nefróticos que se describieron en aquella época estaban en el contexto de lo que hoy llamaríamos síndromes nefróticos secundarios (diabetes, sífilis, mercurio, amiloidosis, etc.). Los análisis histológicos obtenidos de riñones de autopsias, más la insuficiencia de las técnicas, no permitieron una aproximación a una diferenciación histológica correcta. En 1905 se establece por Von Muller la diferenciación entre nefrosis y nefritis, apareciendo por primera vez en la literatura el primero de estos términos, que ha sido muy criticado en su utilización, sobre todo porque este autor lo asoció a una degeneración del riñón como contraposición a la inflamación de las nefritis. La utilización del concepto nefrosis lipoidea es de Munk, en 1913, y poco después, en 1914, Volhard y Fahr completan la clasificación anterior en tres grupos, nefritis, nefrosis y nefroesclerosis, y en 1925 atribuyen lesiones muy sugestivas de los que actualmente llamamos hialinosis segmentaria y focal a una degeneración de la nefrosis lipoidea. En 1932 se describió la nefropatía membranosa (Bell) y en la década de los cuarenta se comienza a objetivar claramente la existencia de síndromes nefróticos primarios en el sentido de que no iban asociados a ninguna enfermedad extrarrenal con diferentes posibilidades de manifestaciones clínicas⁶. En este contexto de ignorancia prácticamente total de la base histológica, la aportación de la biopsia renal es fundamental para el progreso de las enfermedades renales.

Las primeras series correspondientes a la década de los cincuenta y de los sesenta permitió un análisis exhaustivo de la anatomía patológica de las enfermedades renales glomerulares *in vivo*, lo que llevó a una clasifica-

Correspondencia: Dr. M. Arias.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nacional Valdecilla.
39008 Santander.

ción correcta y a la utilización de una terminología adecuada y generalizada en todo el mundo científico que trataba estas enfermedades; igualmente permitió la correlación clinicomorfológica con una aproximación al pronóstico y la posibilidad de analizar las respuestas a los diferentes tratamientos.

La BRP permitió conocer que existen diferentes entidades morfológicas que pueden cursar con síndrome nefrótico y que este conjunto de manifestaciones clínicas podía aparecer con cuadros histológicos muy diferentes, y confirmó que cuando el síndrome era «puro», es decir, no existía hematuria, insuficiencia renal ni hipertensión arterial, se correspondía con una histología renal en la que los glomérulos prácticamente no presentaban cambios y que este cuadro era el que respondía a los tratamientos con esteroides suprarrenales.

Es evidente hasta estos momentos el progreso y la aportación de la biopsia a dicho síndrome, pero cuando se siguen realizando estudios que suman a la microscopía óptica el análisis de técnicas de inmunofluorescencia, ha ocurrido un aumento de las «entidades» que producen un mismo síndrome clínico, sin que sea evidente el que dicha profundización en el conocimiento histológico y/o inmunohistoquímico no haya colaborado más a la confusión que al progreso. Así, aparte de la descripción de la histología como ópticamente normal o «lesiones glomerulares mínimas», se describe una lesión fundamental por Rich en 1957⁷, que es la hialinosis segmentaria y focal, aunque como hemos mencionado antes, ya Fahr, en 1914 y en 1925, había mencionado su existencia. Con el microscopio óptico también se ha descrito otro cuadro que dentro de este síndrome nefrótico, es la existencia de proliferación mesangial, o sea, el glomérulo no es totalmente normal, sino que existe un aumento del número de núcleos y de la sustancia mesangial⁸; también se introdujo otro término, que es el de fibrosis global focal⁹, que luego parece haberse abandonado.

La generalización del uso de la técnica de inmunofluorescencia en la biopsia renal ha provocado igualmente una sucesiva descripción de hipotéticas «entidades» dentro del síndrome nefrótico. Así, en 1978, la presencia de inmunofluorescencia positiva para IgM¹⁰, circunstancia que se ha intentado diferenciar a su vez en aquellos casos en que este cuadro histológico-inmunohistoquímico podía acompañarse tanto de síndrome nefrótico como de hematuria; se ha descrito un síndrome nefrótico con depósitos de C1q¹¹, IgG, C3¹² e incluso IgA¹³.

En la actualidad, la mayoría de los autores aceptan que dentro del síndrome nefrótico idiopático o «nefrosis idiopática» se engloban fundamentalmente tres patrones al microscopio de luz, que son las lesiones glomerulares mínimas o riñón ópticamente normal, junto a la hialinosis segmentaria y focal, y a la proliferación mesangial difusa. No hay acuerdo total entre los investigadores sobre si el término síndrome nefrótico idiopático debe reservarse únicamente para lesiones mínimas, mientras que la hialinosis segmentaria y focal y la proliferación mesan-

gial difusas deberían considerarse entidades diferentes. Se ha hecho evidente que existe un solapamiento entre estos tres patrones, y que aunque la base morfológica ha contribuido indudablemente al establecimiento de un pronóstico, estos cambios no parecen corresponder a enfermedades específicas y el criterio fundamental de diferenciación y evolución va a ser la respuesta a esteroides¹².

Igualmente, los estudios con inmunofluorescencia antes referidos no han aportado ninguna variante fundamental ni ningún marcador específico que diferencie a estos pacientes para una decisión terapéutica y pronóstica y se acepta que la presencia de una inmunofluorescencia positiva, acompañando a la microscopía óptica antes mencionada en un contexto de síndrome nefrótico, no es una razón para modificar el tratamiento estándar con esteroides.

¿Esteroides o biopsia?

El síndrome nefrótico idiopático (SNI), definido como lo hemos hecho en el apartado anterior, es el responsable del 78 % de los casos de síndrome nefrótico según el «Estudio internacional de enfermedades renales en el niño»¹⁴, mientras que sólo un 20 % aproximadamente de los adultos con síndrome nefrótico entrarían dentro de los cuadros histopatológicos anteriormente mencionados.

Esta diferencia estadística, que condiciona la respuesta a esteroides, ha sido la base fundamental de la adopción de tácticas diferentes en los nefrólogos que tratan a niños de los que tratan a adultos. Recientemente se ha defendido por diferentes grupos que el pronóstico de la glomerulonefritis membranosa es mejor si se trata con esteroides, habiéndose preconizado diferentes pautas. Si esto es así, el grupo tributario de esteroides iniciales en el síndrome nefrótico sería mayor, aproximándose más el porcentaje, aunque no igualándolo, a los síndromes nefróticos pediátricos.

Argumentos en favor de la biopsia renal

Realizar una biopsia renal en adultos con síndrome nefrótico es una tradición diagnóstica, de la que muy pocos nefrólogos se desvían en la actualidad. Las razones que se aducen para no romper dicha tradición son: 1) que se trata de un procedimiento seguro y de poco riesgo; 2) que permite una clasificación histológica adecuada; 3) sentar un pronóstico, y 4) indicar un tratamiento. Otros objetivos adicionales son la formación de especialistas, la investigación clínica y los ensayos terapéuticos controlados. A pesar de la lógica de esta aproximación tradicional, algunos especialistas se plantean dudas sobre la necesidad generalizada de dicha práctica. ¿Es realmente necesario estar seguro de la histología del síndro-

me nefrótico idiopático antes de dar esteroides? ¿Son los esteroides tan peligrosos que sólo deben emplearse cuando se sabe que se trata de una lesión que responde?

Cualquiera estaría de acuerdo en que es «mejor» conocer el diagnóstico antes de tratar. Pero aunque la BRP no tuviera ningún riesgo ni ningún coste, sólo estaría justificada si el tratamiento guiado por ella fuera mejor en cuanto a resultados que otras opciones y no hay estudios clínicos válidos para responder a esta cuestión, ya que todos están dirigidos a analizar los resultados del tratamiento o no tratamiento en cuadros anatomopatológicos establecidos previa biopsia.

Análisis estadístico de decisión en el SNI^{5, 15}

Es imposible establecer el valor de la BRP sin emplear un sistema de comparación cuantitativo, porque el valor y los riesgos del tratamiento a ciegas y del guiado por la biopsia son demasiado diferentes para ser comparados cualitativamente. En estos últimos años se ha desarrollado la técnica estadística del análisis de decisión que permite enfrentarse a problemas clínicos difíciles comparando estrategias diferentes de manera cuantitativa. En síntesis, este método divide el problema en varios elementos: 1) opciones; 2) resultados o productos de cada opción; 3) probabilidades de cada resultado, y 4) valor o utilidad del mismo.

Aunque las probabilidades requeridas para definir la frecuencia de cada posibilidad evolutiva o resultado a menudo no se conocen con precisión, el método obliga a usar la mejor aproximación posible a tales datos para especificar el rango en que dichas probabilidades varían. Así, en un adulto con síndrome nefrótico existirían tres opciones mayores: 1) tratar con esteroides a todos y no biopsiar, 2) biopsiar y decidir tratamiento, y 3) no biopsiar ni tratar. Esta tercera opción en otros estudios se ha sustituido por esteroides + BRP en los respondedores. Cada opción desencadena luego una serie de posibilidades que deben ser evaluadas cuantitativamente, basándose hasta ahora en los resultados publicados para cada eventualidad.

No hay muchos estudios utilizando estos métodos, pero los que pueden ser analizados hasta la actualidad, fundamentalmente el grupo de Kassirer^{4, 5, 15} y otros, han mostrado que el ensayo terapéutico con esteroides era la mejor de las anteriores opciones, tanto para adultos como para niños con síndrome nefrótico; la biopsia de rutina evitaba las complicaciones de los esteroides a algunos pacientes, pero este beneficio se contrapesaba con las complicaciones de la misma.

La BRP es un procedimiento estándar en el manejo convencional del SNI del adulto que ha sido asumido

más que establecido científicamente, sin que se haya evaluado nunca de manera científica el utilizar la misma táctica que los nefrólogos pediátricos.

La buena respuesta a esteroides en el síndrome nefrótico puro del adulto ha obligado a algunos autores en nuestro país (M. Galicia y L. Piera) a reconsiderar su postura ante este problema, pudiéndose leer en una publicación muy reciente de este grupo que «... respecto a la conveniencia o no del estudio histológico en el SN idiopático del adulto, tema de reciente polémica en la literatura, nos planteamos, ante los resultados de nuestra serie, la introducción previa de corticoides como actitud alternativa a la contemplada en la actualidad por nuestro grupo, sobre todo en los casos de síndrome nefrótico puro»¹⁷.

Bibliografía

1. Habib R y Kleinknecht C: The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annu*, 6:417-474, 1971.
2. Habib R: Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 4:355-361, 1973.
3. Arias M: Glomerulonefritis primaria-1988. Biopsia, ¿para que? *Nefrología VIII*, 4:315-318, 1988.
4. Hlatki MA: Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *The Lancet II*, (8310):1264-1268, 1982.
5. Levey AS, Lan J, Panker SG y Kassirer P: Idiopathic Nephrotic Syndrome. Puncturing the biopsy myth. *Ann Int Med*, 107:697-713, 1987.
6. Cameron SJ: El síndrome nefrótico y sus complicaciones. *Nefrología*, VI, 3:21-29, 1986.
7. Rich AR: A hitherto undescribed vulnerability of the yuxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. *Johns Hopkins Hop Bull*, 100:173-186, 1957.
8. Churg J, Habib R y White RHR: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *The Lancet*, 1:1289, 1970.
9. Habib R y Kleinknecht C: The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathology Annual*, p. 417, 1971. Appleton-Century-Crofts. New York.
10. Cohen AH, Borfer WA y Glasscock RJ: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest*, 38:610-619, 1978.
11. Jennette JC y Hipp CG: C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 6:103-110, 1985.
12. Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Levy M y Broyer M: Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular «immune deposits». *Pediatr Nephrol*, 2:402-408, 1988.
13. Saint-André JP, Simard C, Spiesser R y Houssin A: Syndrome néphrotique de l'enfant a lésion glomérulaires minimales, avec dépôts mésangiaux d'IgA. *Nouv Presse Med*, 9:531-532, 1980.
14. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*, 98:561-564, 1981.
15. Lan J, Lavey AS, Kassirer JP y Panker SG: Idiopathic nephrotic syndrome in a 53 years old woman. Is a kidney biopsy necessary? *Med Decision Making*, 2:497-519, 1982.
16. Galicia M, Vallés M, Ferrer E y Piera L: Síndrome nefrótico por cambios mínimos en el adulto. *Medicina Clínica*, 92, 7:250-253, 1989.