

11

PAPEL DEL RECEPTOR FAS EN LA APARICIÓN DE TROMBOSIS GLOMERULAR

S. Sáinz, R. Ortega, R. Ramirez, R. Pérez, D. Del Castillo Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

En la endotoxemia inducida por LPS, el TNF y el Óxido Nítrico (NO) intervienen en la aparición de trombosis glomerular (JASN, 12:1204-1210, 2001). El TNF actúa a través de su unión a receptores específicos localizados en la superficie celular, tales como el Receptor Fas. Receptor que juega un papel primordial modulando la apoptosis de células inmunocompetentes. La apoptosis está asociada a cambios en la membrana celular y, especialmente en un fosfolípido denominado fosfatidilserina (PS) que pasa a expresarse al exterior de la membrana celular provocando fuertes efectos protrombóticos. Además, también se produce un desorden en la coagulación que quizás esté asociado a los cambios de membrana inducidos por la interacción TNF-Receptor Fas.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el papel del receptor Fas en la trombosis glomerular ocurrida durante la endotoxemia inducida por LPS.

Animales: Ratonés wild-type (C57BL6) y ratones deficientes en el Receptor Fas (B6.MRL.Tnfr.lpr) (n=12). **Protocolo:** Administración intraperitoneal (i.p.) de LPS=20 mg/kg+L-NAME=75 mg/kg para inducir trombosis glomerular. Los ratones recibieron una inyección i.p. de LPS a tiempo= 0h., y 30 minutos antes del LPS, simultáneamente y 2, 4, 6 h. después, L-NAME, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS). **Análisis:** En suero se determinaron los niveles de TNF soluble por Citometría de Flujo y de NO mediante la Reacción de Griess. La expresión de PS se analizó en corteza renal por Citometría de Flujo.

| | [TNF] pg/ml | | [NO] μM | |
|------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| | Fas+(wild-type) | Fas-(Fas defic) | Fas+(wild-type) | Fas-(Fas deficie) |
| Control | 15,25±5,53pg/ml | 14±0,67pg/ml | 22,9±8,33μM | 18,5±3,4μM |
| LPS | 1016,35±60,6pg/ml* | 900±76,08pg/ml* | 184,2±23,2μM** | 79±10,88μM** |
| LPS+L-NAME | 1302,7±488,7pg/ml* | 1098,35±207,6pg/m* | 8,93±3,68μM | 6,3±1,9μM |

* LPS, LPS+L-NAME vs control, p<0,005

** LPS vs control, p<0,005

En muestras renales Fas+ (LPS+L-NAME) se observó un 70,65±2,6% de trombosis glomerular y un incremento en la expresión de PS del 20%, mientras que en Fas - sometidos al mismo tratamiento: 0,2±0,2% de trombosis glomerular y un 0% de incremento en la expresión de PS. (Fas+ vs Fas -, p<0,005). Nuestros resultados demuestran que el Receptor Fas juega un papel importante en la aparición de trombosis glomerular durante la endotoxemia inducida por LPS. Cuando el Receptor Fas es activado por el TNF, esto causa la expresión de la PS al exterior de la membrana celular; si el Receptor Fas está bloqueado o ausente, no se produce trombosis glomerular.

12

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE-β1 (TGF-β1) INDUCE LA EXPRESIÓN DE COX-2 Y LA SÍNTESIS DE PGE2 EN CÉLULAS MESANGIALES HUMANAS: PAPEL DE LAS MAPK Y PI3K

Fernando Dorado, Juana Obreo, Atanasio Pandiella*, Ángel Sánchez**, José M. López-Novoa, Alicia Rodríguez-Barbero

Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Dpto de Fisiología y Farmacología. Univ. de Salamanca. *Instituto de Microbiología y Bioquímica. CSIC. Salamanca. **Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario de Salamanca.

En diversas nefropatías glomerulares se ha observado aumento en la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). TGF-β1 está relacionado con procesos de deposición de matriz extracelular mientras que COX-2 está involucrado en fenómenos inflamatorios asociados a estas enfermedades. En este estudio hemos examinado la expresión de COX-2 inducida por TGF-β1 en células mesangiales humanas. Además, investigamos la participación de las vías de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), dado que la activación mesangial de MAPK es un paso clave en la patogénesis de la glomerulosclerosis. Encontramos que TGF-β1 aumentó la expresión de COX-2, determinada por Western blot, desde las 4 horas, alcanzando un máximo a las 24 h. Esto se vio acompañado por un incremento en la síntesis de PGE2, determinado mediante ELISA. La incubación con el receptor soluble tipo II de TGF-β inhibió totalmente esta activación. Además, TGF-β1 activó las MAP cinasas ERK 1/2 (máximo a los 15 min) y p38 (de 15min a 48 h) pero no JNK. TGF-β1 también activó Akt, con un máximo a los 15 min. El inhibidor de p38, SB203580, inhibió completamente el aumento en la expresión de COX-2 inducido por TGF-β1, mientras que el inhibidor de MEK-1, PD098059, no tuvo ningún efecto. El inhibidor de PI3K, LY294002, bloqueó parcialmente el aumento en la expresión de COX-2 inducido por TGF-β1. Además SB203580 bloqueó totalmente la síntesis de PGE2 inducida por TGF-β1 mientras que LY294002 lo hizo parcialmente. Este estudio sugiere que TGF-β1 es un importante regulador de los procesos inmunes e inflamatorios en células mesangiales demostrando que el aumento en la síntesis de PGE2 inducida por TGF-β1 está regulada por COX-2. Además, estos datos identifican a la MAPK p38 como un mediador principal de la inflamación en respuesta a TGF-β1 en células mesangiales.

13

LAS CÉLULAS MESANGIALES DE RATAS SHR EXPRESAN MÁS ENDOGLINA Y RESPONDEN MENOS A TGF-β1 QUE LAS WISTAR

Juana Obreo*, Ana Rodríguez-Peña, José M. López-Novoa*, Ángel Sánchez**, Carmelo Bernabeu***, Alicia Rodríguez-Barbero*.

*Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Dpto de Fisiología y Farmacología. Univ. de Salamanca. ** Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario de Salamanca.*** Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.

La insuficiencia renal crónica es una de las complicaciones más importantes de la hipertensión arterial. La posibilidad de identificar anomalías renales en individuos con predisposición genética a padecer hipertensión, pero que aun no son hipertensos, tiene un especial interés en la prevención de la IRC. La síntesis de matriz extracelular por parte de las células mesangiales juega un papel fundamental en la glomerulosclerosis asociada a hipertensión y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) es un activador clave en dicho proceso. Nosotros hemos demostrado que la expresión mesangial de endoglina, una proteína de membrana que forma parte del complejo de receptores del TGF-β1, está aumentada en riñones de ratas hipertensas con glomerulosclerosis por reducción de la masa renal y que TGF-β1 induce aumento en la expresión de endoglina en células mesangiales. El objetivo de este estudio es evaluar el posible papel de la endoglina en la activación de células mesangiales procedentes de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) por TGF-β1 antes de que desarrollen hipertensión arterial. Hasta el primer mes de vida estos animales son normotensos, pasado ese tiempo el 100% de las ratas desarrollan hipertensión. Hemos utilizado cultivos primarios de células mesangiales procedentes de ratas SHR de cuatro semanas de edad. Los análisis de Northern blot demostraron que la expresión del mRNA de endoglina fue mayor en células mesangiales SHR que en las Wistar. Las células SHR presentan un ritmo de proliferación mayor que las células Wistar, mientras que el contenido de colágeno, determinado como incorporación de [3H]-prolina a proteínas colágenas fue mayor en células las Wistar que en las SHR. En estas condiciones el mRNA de colágeno fue similar en ambos tipos celulares. El tratamiento con TGF-β1 aumentó tanto la expresión del mRNA como la acumulación de colágeno en el medio de cultivo de las células Wistar, mientras que no modificó el colágeno en las SHR. La incorporación de [3H]timidina al DNA en células tratadas con TGF-β1 disminuyó de forma más acusada en células Wistar que en las SHR. La expresión del mRNA de TGF-β1 y la de endoglina aumentaron con TGF-β1 exógeno en células Wistar, mientras que no se observó incremento alguno en las SHR. Es interesante que en condiciones basales tanto la expresión del mRNA de endoglina como la de TGF-β1 están aumentadas en las células mesangiales SHR. En resumen, esta es la primera vez que se demuestra que las células mesangiales procedentes de ratas SHR expresan mucha más endoglina que aquellas procedentes de ratas Wistar y que el efecto de TGF-β1 induciendo la síntesis de proteínas de matriz extracelular es mucho menor en células mesangiales SHR que en Wistar. Esto sugiere que la endoglina podría tener un importante papel en la regulación de los efectos de TGF-β1 en enfermedades renales crónicas asociadas a glomerulosclerosis.

14

NEFROPATÍA MESANGIAL IgA EN LA EDAD PEDIÁTRICA. FACTORES PRONÓSTICOS EVOLUTIVOS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

O. Berbel, I. Zamora, S. Mendizabal, J. Simón

Servicio de Nefrología Pediátrica.- Hospital Infantil La Fe.- Valencia-España

La nefropatía mesangial IgA es típica del adulto aunque un 11% se diagnostica en < 15 años. En adultos, evoluciona a IRT un 20-50%. En niños el mejor pronóstico es cuestionado en la actualidad. La forma presentación, proteinuria, HTA, descenso del FG y datos histológicos (glomerulosclerosis y afectación intersticial) constituyen factores pronósticos evolutivos.

Objetivo: Analizar en nuestro medio los factores clínicos o histológicos que marcan el curso evolutivo de la enfermedad dentro de la edad pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de Nefropatía IgA entre 1976-2001. Analizamos al debut, edad, sintomatología, niveles IgA y antecedentes familiares. Histológicamente se clasifica en 4 grupos: mesangial (I), mesangial+afectación túbulo-intersticial (II), mesangial+esclerosis segmentaria y focal (III) y mesangial+afectación túbulo-intersticial y segmentaria y focal (IV). Valoramos la edad y tiempo de evolución hasta la biopsia renal y su indicación. Al momento del estudio se analiza, el tiempo seguimiento, edad y situación final. Realizamos un análisis global y según grupos histológicos.

RESULTADOS: 59 pacientes, varón:mujer 1.5:1. Edad de comienzo 8.1 años (6 m-17.8 a). En 17 pacientes (28.8%) existían antecedentes familiares. El signo más frecuente fue la hematuria macroscópica, acompañada o no de microhematuria y/o proteinuria. Solo un caso mostraba proteinuria aislada, 5 síndrome nefrótico y 5 descenso FG en el contexto de síndrome nefrítico. El 64.4% tenían niveles IgA elevados. La edad media de biopsia fue 10.8 años (5-18 a), con un tiempo evolución de 2.4 años (0-10.5 a). La indicación de biopsia más frecuente fue la proteinuria (40.7%). Clasificación histológica: grupo I, 36 (61%), grupo II, 10 (17%), grupo III, 8 (13.6%) y grupo IV, 5 (8.4%).

| SITUACIÓN CLÍNICA EN EL ÚLTIMO CONTROL REALIZADO* | 15(42.9) | 3(30) | 1(12.5) | 1(20) |
|---|----------|-------|-----------|-------|
| Normalización | 15(42.9) | 3(30) | 1(12.5) | 1(20) |
| HM aislada | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mh+/-HM | 8(22.9) | 2(20) | 3(37.5) | 1(20) |
| H+p | 8(22.9) | 4(40) | 1(12.5) | 2(40) |
| P | 1(2.9) | 1(10) | 3(37.5) | 1(20) |
| SN o | 3(8.6) | 0 | 0 | 0 |
| FG disminuido | 0 | 0 | 1(12.5)+P | 0 |
| HTA | 0 | 0 | 2(25)+P | 0 |

*un paciente no ha sido registrado pues tras la biopsia renal se perdió su seguimiento
CONCLUSIONES: se pone de manifiesto el comportamiento "no tan benigno" de la nefropatía mesangial IgA diagnosticada en la infancia, ya que un 38% asocian proteinuria mantenida, aumentando a 53.3% (8/15) en casos con afectación túbulo-intersticial, traduciendo un pronóstico evolutivo desfavorable.

15

GLOMERULONEFRITIS IgA , EVOLUCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE PRESENTACIÓN
 CBernis,L.Alegre AGarcia-Sanchez, Y Hernandez, A.Cirugeda A.Fernandez-Perpen, R.Selgas

La glomerulonefritis IgA tiene un pronóstico variable en función de las formas de presentación y también de las áreas geográficas.

Estudiamos 55 pacientes biopsiados en nuestra área con el diagnóstico de IgA de 1989 a 2001 En todos existía una biopsia renal con 7 o mas glomerulos procesada por MO e IF; asi como un seguimiento mínimo de 12 meses y medio de 46 meses. (.Se excluyeron 5 pacientes con biopsia sugestiva pero insuficiente y 7 que se perdieron en el seguimiento (5 hematuria microscopica con función renal normal , 2 con proteinuria hematuria)).

La edad media de presentación fue de 43 (16-71), 72% varones.La forma de presentación Síndrome Nefrótico (SN) en el 29%,hematuria microscópica aislada en el 5%,hematuria macroscópica en el 4%,IRC (cr de presentación >3) el 3%, microhematuria y proteinuria no nefrótica (HP) en el 61%. Un 40% era HT. Tanto HT como normotensos con proteinuria se trataron con IECA/ARAII sólo o asociados. A los seis meses la TAS 124+17 y la TAD 75+12. Siete pacientes precisaron diálisis a lo largo del seguimiento, 6 se habian presentado como SN.

Los valores al diagnóstico fueron Cr dg 1,6+1mg/dl proteinuria dg 2490+1616 mg/24h colesterol dg 247+88mg/dl

A los seis meses Cr 1,7+1.3, proteinuria1511+1631,colesterol 202+44. A los 12 meses Cr 2.3+2.1mg/dl, proteinuria1921+1382mg/24h, colesterol 197+41mg/7dl.

En el total del grupo a los 6 meses no existía incremento significativo de la creatinina y si una disminución de la proteinuria y del colesterol. A los 12 meses era manifiesto un aumento de la creatinina . Considerando sólo los de forma de presentación síndrome nefrótico el deterioro era manifiesto (cr diag 1.8+ 1, cr 12 meses 2.8+0.9), mientras que en el grupo mas amplio HP no nefrótica la Cr no se modificaba(1.1+0.7 al diagnóstico; 1,1+0.9 a los 12 meses).Para modelos predictivos podría ser importante separar las formas de presentación.

16

NEFROPATIA IGA Y SUPERVIVENCIA RENAL

P. Galindo Sacristán, I. Gómez Couñago,, MM Castilla Castellano, MC Ruiz Fuentes, JM Osorio Moratalla, A.Osuna Ortega, Martínez Sánchez T, C. Asensio Peinado. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

INTRODUCCION: La nefropatía IgA es la más frecuente de las glomerulonefritis crónicas, y se considera de buen pronóstico, si bien supone un porcentaje considerable entre los pacientes incluidos en terapias sustitutivas.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS: Conocer la evolución de nuestros pacientes con nefropatía IgA y los factores relacionados con su progresión a insuficiencia renal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron 40 pacientes diagnosticados de glomerulonefritis IgA en nuestro Servicio desde 1982, con seguimiento hasta el momento actual o hasta su inclusión en terapia sustitutiva. Se valoraron edad, creatinina, aclaramiento de creatinina, proteinuria, hipertensión arterial, macrohematuria y ecografía renal iniciales (hiperecogenicidad y tamaño en 4 grados), y datos histológicos (valoración semicuantitativa en 4 grados), duración y grado de proteinuria (negativa, < 1gr, 1-3 gr, >3gr), tratamiento específico y con IECA/ARAII y descenso de aclaramiento de creatinina mensual. Se establecieron dos grupos de pacientes según supervivencia renal o no y se compararon los parámetros en los dos grupos y con el descenso del aclaramiento de creatinina/mes.

RESULTADOS: De los 40 pacientes estudiados, 13 (32.5%) llegaron a Insuficiencia Renal Terminal, de los cuales fallecieron 4 (10%), permaneciendo 27 (67.5%) sin precisar tratamiento sustitutivo. El descenso medio de aclaramiento fue de 0.93±2.57 cc/min/mes y el tiempo medio de seguimiento de 84.27±70 meses. Hubo diferencias significativas en la creatinina y aclaramiento iniciales entre los pacientes que precisaron diálisis y los que no. Igualmente encontramos correlación significativa de estos parámetros y de la proteinuria inicial (en el momento del diagnóstico) con el descenso del aclaramiento mensual. También hubo una mayor duración de periodos sin proteinuria en el grupo de pacientes con supervivencia renal siendo el tiempo de tratamiento con IECA o ARAII similar en ambos grupos. La hematuria macroscópica inicial fue prevalente en los pacientes con supervivencia renal mientras la HTA inicial y durante el seguimiento fue significativamente mayor en los que precisaron diálisis. El análisis de regresión logística para la supervivencia renal mostró el valor predictor del aclaramiento de creatinina inicial, seguido de la fibrosis intersticial y la ecografía renal al diagnóstico.

CONCLUSIONES: La intensidad de la proteinuria inicial se correlaciona con el descenso de aclaramiento de creatinina/mes, y la duración de los periodos sin proteinuria es superior en los pacientes con supervivencia renal por lo que es importante conseguir la remisión de la proteinuria. El aclaramiento de creatinina inicial al diagnóstico fue el factor más potente predictor de supervivencia renal. La fibrosis intersticial fue el parámetro histológico predictor de supervivencia renal en nuestros pacientes. La Ecografía renal inicial es una prueba complementaria muy rentable para el pronóstico de función renal de estos pacientes.

17

FACTORES PRONÓSTICOS A EVOLUCIÓN A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC) EN 42 NIÑOS AFECTOS DE GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL (GSSF)

A. Vila, M. Esquerda*, A. Madrid, R. Vilalta, J. Nieto, LL. Callis Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. * Pediatría, ICS Lleida

Objetivo: La finalidad de nuestro estudio es determinar factores pronósticos a insuficiencia renal crónica (IRC) de los niños diagnosticados de glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSSF).

Material y métodos: Estudio retrospectivo. Pacientes diagnosticados de GSSF en nuestro hospital del año 1979 al 2000, con debut de la enfermedad de 0 a 14 años. Durante este periodo se han diagnosticado de GSSF 42 pacientes, 22 niños y 20 niñas, con una edad media de debut de 4,5 años, el sintoma de debut principal fue el síndrome nefrótico (64%) y la proteinuria aislada (17,5%). En el momento del debut 4 casos presentaban insuficiencia renal (9,5%). El tratamiento inicial se realizó con corticoides obteniéndose respuesta en un 20%. Al cerrar el estudio, 21 pacientes han evolucionado a IRC (50%), 9 presentan proteinuria, 5 siguen con síndrome nefrótico en brotes y 3 de ellos están asintomáticos. La media de seguimiento de los enfermos es de 131 meses. Se han practicado 12 trasplantes en 9 enfermos de los que siguen funcionantes 6 al terminar el estudio. Tres pacientes han fallecido durante la evolución.

Resultados (factores pronósticos a IRC): No se ha encontrado ninguna diferencia según el sexo o la edad de debut. La presencia de antecedentes familiares de la enfermedad, la consanguinidad o la etnia gitana marca un peor pronóstico. En relación al sintoma de debut, los enfermos que debutan con proteinuria aislada presentan peor pronóstico que los que debutan con síndrome nefrótico. La presencia de hematuria, el nivel de proteinuria o la trombocitosis no representan un riesgo superior de evolución a IRC pero si lo representa la hipercolesterolemia mantenida o la presencia de hipertensión arterial. La presencia de hialinosis focal es el hallazgo histológico con peor pronóstico, y no se ha encontrado ninguna relación con la inmunofluorescencia. En relación al tratamiento, la respuesta inicial positiva a la corticoterapia representa un factor de buen pronóstico renal.

Conclusiones: Los factores de mal pronóstico a IRC en nuestra muestra son la presencia de antecedentes familiares, consanguinidad, etnia gitana, el debut con proteinuria aislada, la hipercolesterolemia mantenida, la hipertensión arterial, la hialinosis focal y la mala respuesta al tratamiento corticoideo.

18

GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA (GNRP) EN EL ANCIANO. ANALISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS

Sánchez de la Nieta MD, Sánchez-Fructuoso AI, Blanco J, Avilés B, De la Torre M, Marrón B, Ferreras I, Barrientos A. Servicios de Nefrología Hospital Clínico S. Carlos (Madrid) y Alarcos (C. Real).

La GNRP es causa de biopsia renal en un 8-56% de los pacientes afeos, estando creciendo la incidencia anual de GNRP pauci-immune. Son muy escasos los datos sobre pronóstico y tratamiento de esta entidad en el anciano.

Objetivo: Analizar incidencia, clínica, factores pronósticos y tratamiento de la GNRP en sujetos afeos durante un periodo de 20 años.

Población de estudio: 1.111.508 sujetos, 24% de ellos > 60 años (267.131). Revisamos 655 biopsias renales. Total biopsias en > 60 años: 191 de las cuales 65 eran GNRP (39 idiopáticas y 26 secundarias). Edad media: 71.5 ± 0.8 años; rango 60-86). Sexo 40 (61.5%) varones. Tiempo mediano de seguimiento: 42 m (rango 6-169). RR de GNRP en >60 años vs <60: 12.6 (95%CI, range 4.7-33.7).

El análisis multivariable (regresión de Cox) identificó los siguientes factores de riesgo para IRCT: tratamiento con ciclofosfamida iv. vs oral [RR 12.2 (95%CI 3.4-43.0; p=0.0003)], presencia de semilunas en 60-80% de los glomérulos [RR 16.8 (95%CI 3.0-93.9; p=0.0001)] o >80% de los glomérulos [RR 23.3 (95%CI 4.0-134.6; p=0.0001)], hipertensión al ingreso [RR 8.2 (95%CI 2.0-33.0; p=0.0005)], retraso mayor de 7 días entre el ingreso y la biopsia ([RR 3.2 (95%CI 1.1-10.0; p=0.03)], Crs >5 mg/dl al ingreso [RR 13.8 (95%CI 3.5-55.4; p<0.0001)] y forma idiopática vs secundaria [RR 5.32 (95%CI 1.7-16.7; p=0.002)]. 21 pacientes murieron al primer año de diagnóstico (32.3%) siendo las principales causas sepsis (35.5%) y tumor (12.9%). Los factores de riesgo para muerte fueron: varón [RR 2.1 (95%CI 0.95-4.7; p=0.06)], infección [RR 3.8 (95%CI 1.6-9.0, p=0.002)], necesidad de diálisis [RR 3.2 (95%CI 1.4-7.5; p=0.004)], ciclofosfamida oral [RR 5.6 (95%CI 1.8-17.8; p=0.01)] y edad [RR 1.07 por año (95%CI 1.0-1.14; p=0.07)].

Conclusiones: GNRP es la forma más frecuente de glomerulonefritis biopsiada en el paciente afeos. El diagnóstico temprano es crucial para el pronóstico. El tratamiento con ciclofosfamida oral es más eficaz para evitar la IRCT, sin embargo conlleva un mayor riesgo de infección severa y muerte.

19

Glomerulonefritis rápidamente progresivas tipo III (GNRP)- ANCA negativas.

N. Fontseré, J. Ara, A. Serra, M. Gomà*, D. López*, J. Bonet, R. Romero. Servicio de Nefrología y Anatomía-Patológica* del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: Las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP) tipo III, son la forma de presentación histológica observada en la *granulomatosis de Wegener*, *poliangeítis microscópica* y la *vasculítis limitada al riñón*. Es bien conocida la alta asociación entre la presencia de ANCA por técnicas combinadas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA y estas entidades. Así mismo existen descritos en la literatura en forma de casos clínicos un pequeño porcentaje de formas de GNRP tipo III con ANCA negativos. **Objetivo:** Estudiar las características clínicas, analíticas, histológicas y evolutivas de pacientes con GNRP tipo III ANCA negativas. **Materiales y Métodos:** Se analizaron una serie de 5 pacientes (2 varones/ 3 mujeres), con una edad media de 68±12.30 años (47-79 años) afectados de GNRP tipo III. **Resultados:** El periodo aproximado desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 57.75±44.72 días (30-120 días). La clínica renal fue en todos los casos en forma de hematuria, proteinuria de rango variable y hipertensión arterial (80%). Todos los pacientes presentaron insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva (Urea 43±9.5 mmol/L (33-56 mmol/L), creatinina 905±327.03 Umol/L (510-1403 Umol/L)). En todos los casos los ANCA fueron negativos por IFI y ELISA. La biopsia renal mostró necrosis del capilar glomerular en 1 caso. La proliferación extracapilar estaba presente en todos los casos (66%). Había un alto porcentaje de glomérulos esclerosados 35±18.70% (10-60%). Apareció fibrosis intersticial extensa e infiltrado intersticial en 4/5 casos. En dos casos se evidenciaron granulomas múltiples de localización periglomerular con inflamación, necrosis y algún cristal de colesterol en el interior de los vasos de pequeño calibre con inflamación adyacente. En ningún caso se evidenció vasculítis de vasos de mediano calibre. La inmunofluorescencia de tejido fue negativa. Como manifestaciones extrarenales un 60% presentaron síndrome tóxico, un 20% fiebre, un 40% mononeuropatía múltiple y un 16% manifestaciones respiratorias. La VSG fue de 105±15.77 mm/1ª hora (90-123). En el momento del diagnóstico solo 3/5 pacientes recibieron tratamiento inmunodepresor. En 4/5 pacientes se precisó hemodiálisis desde etapas iniciales. En ningún caso se obtuvo mejoría de la función renal con el tratamiento utilizado. **Conclusión:** La edad avanzada, la falta de signos clínicos específicos y la ausencia de marcadores inmunológicos condiciona un diagnóstico más tardío y unas lesiones histológicas de curso evolutivo más crónico (glomerulosclerosis y fibrosis intersticial). Probablemente esto condiciona un peor pronóstico renal.

21

NEOPLASIA Y POLIANGEITIS MICROSCÓPICA

J. Ballarín, F. Calero, M. Picazo, J.M.Llobet, M. Moreno*, J. Bover, P. Fernández-Llana, R. Torra, R. García, J.M.Llobet*, P. Barceló Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona * Unidad de Reumatología, Hospital de Sant Pau, Barcelona

INTRODUCCION Las vasculitis sistémicas pueden ser una manifestación de debut, recidiva o progresión de neoplasia sólida o hematológica. El objetivo del presente estudio es analizar la relación cronológica entre la aparición de poliangeítis microscópica (PAM) y el debut o evolución de la neoplasia en 7 pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS Se trata de un estudio observacional donde se describen 8 pacientes, de una serie de 64 casos diagnosticados de poliangeítis microscópica, en los que ésta aparece asociada al curso de una neoplasia sólida. De los 7 pacientes, 6 son varones y 1 mujer. La edad media de presentación es de 69.5 años con un rango de 57 a 82 años.

RESULTADOS Las neoplasias son las siguientes: 2 adenocarcinoma de próstata, 1 neoplasia de mama, 1 carcinoma infiltrante mal diferenciado de pulmón bilateral, 1 carcinoma escamoso de hipofaringe y 2 carcinomas transicionales de vejiga. El diagnóstico de la vasculitis coincide con la recidiva de la neoplasia en 1 caso, metástasis en 1 caso y debut de enfermedad neoplásica en los otros 5, con una diferencia de tiempo entre los dos diagnósticos de 0 y 3 meses. Se manifestaron todos ellos con astenia, anorexia e insuficiencia renal aguda, hematuria en 4 casos, proteinuria en 3, anemia en 5, disnea en 3, hemoptisis en 2, afectación cutánea en 2. La biopsia renal de todos ellos presentaba glomerulonefritis extracapilar. Los ANCA fueron positivos en 5 casos con inmunofluorescencia negativa. Los 2 pacientes con ANCA negativos presentaron vasculitis cutánea asociada a síndrome renopulmonar. Todos los pacientes se trataron con corticoides e inmunosupresores, requiriendo hemodiálisis 5 de ellos, de forma definitiva en 3 casos. La causa de la muerte fue: vasculitis en 2 casos, infección en 1, progresión de la neoplasia 1, otras causas en 1.

CONCLUSIONES Las PAM pueden ser la manifestación de debut, recidiva o metástasis de neoplasia. La vasculitis de pequeño vaso puede ser causa de insuficiencia renal aguda en el paciente oncológico. Del mismo modo, ante el diagnóstico de PAM en un paciente de riesgo se debe descartar la existencia de neoplasia oculta.

20

INSUFICIENCIA RENAL (IR) EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS SECUNDARIA A VASCULITIS ANCA POSITIVO (ANCA+)

M.L. Fernández, S. G. de Vinuesa, R. Amann, M. Goicoechea, M.J. Gutierrez, F. Gomez, E. Niembro y J. Luño. Htal. GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑON. MADRID. ESPAÑA.

Las vasculitis ANCA + son una causa frecuente de IR en pacientes ancianos. Desde 1997 hemos estudiado 24 pacientes (10 hombres / 14 mujeres) de entre 65 y 87 años (x74 ± 6) con IR secundaria a vasculitis. Diecisiete (71%) procedían del servicio de urgencias, 6 (25%) de nuestra consulta externa y sólo uno fue remitido por otro especialista. Únicamente en 7 casos, se remitió al paciente al hospital por insuficiencia renal. La principal manifestación fue síndrome constitucional en el 75%, seguido de hemoptisis/hemorragia pulmonar (41%), púrpura cutánea (20%), artralgias (12,5%) y otitis/sinusitis (12,5%). Al ingreso todos los pacientes presentaban IR (x Cr sérica 2,7±2 mg/dl) que alcanzó un pico máximo de 6,5±3,6 mg/dl e hipertensión arterial y el 88% alteraciones urinarias (proteinuria/hematuria). En diez casos existían infiltrados radiológicos pulmonares e hipoxia. En todos los pacientes se detectó anemia (Hb 9,7±2 g/dl) y en sólo uno trombopenia. Vctidos pacientes tenían p-ANCA positivos (antiMPO 97±197 U/ml) y dos c-ANCA positivos (antiPR3 4±1 u/ml). En estos últimos se diagnosticó enfermedad de Wegener por biopsia y tenían antecedentes de otitis de repetición. Se realizó biopsia renal en 9 casos (glomerulonefritis pauciumune/poliangeítis microscópica en 7 y vasculitis granulomatosa compatible con enfermedad de Wegener en 2 casos). Diez pacientes requirieron diálisis (8 HD intermitente y 2 HD continua). El tratamiento inmunosupresor recibido fue: esteroides (E) en 14 pacientes, E más ciclofosfamida (CF) en 8 y E+CF más plasmáferesis en 2. En todos, se hizo profilaxis para P. carinii con cotrimoxazol. En 9 (37,5%) mejoró la función renal, 5 (21%) han necesitado HD periódicas (uno recibió trasplante renal sin recidiva) y fallecieron 10 (41,5%). El título de ANCA descendió en todos los pacientes que sobrevivieron, negativizándose sólo en un caso.

Todos los pacientes que fallecieron lo hicieron en los 3 primeros meses y siempre en relación con la afectación pulmonar o sobreinfección respiratoria por gérmenes oportunistas. Los fallecidos presentaban al ingreso mayor frecuencia de condensaciones pulmonares (p=0,05) pero no hubo diferencias en cuanto a función renal ni título de ANCA. La mortalidad fue significativamente más alta durante los años 97-98 (8/13) en comparación con los años posteriores en los que sólo fallecieron 2/11 pacientes, probablemente en relación con mayor precocidad en la determinación de ANCA, que desde 1999 se obtuvo en las primeras 72 horas del ingreso.

Conclusion: Las vasculitis son una causa frecuente de IR en los pacientes de más de 65 años potencialmente tratable, pero se acompaña de mal pronóstico con una elevada mortalidad por complicaciones pulmonares e infecciosas. En nuestra experiencia, ha mejorado el pronóstico en los últimos años probablemente debido al diagnóstico más precoz por la rápida identificación de ANCA ante la sospecha clínica.

22

POLIANGEITIS MICROSCÓPICA CON AFECTACION RENAL.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES
J. Ballarín, F. Calero, JM Llobet, M. Picazo, J. Bover, P. Fernandez-Llana, R. Torra, R. García, P. Barceló Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona Unidad de Reumatología, Hospital Sant Pau, Barcelona

OBJETIVOS Estudiar en una serie de 64 pacientes afectos de poliangeítis microscópica (PAM) y afectación rena, las manifestaciones clínicas iniciales que permitan reconocer esta entidad.

MATERIAL Y MÉTODOS Desde 1985 se estudian los pacientes con vasculitis sistémica y afectación renal, utilizando un protocolo conjunto en los Servicios de Medicina Interna y de Nefrología. A todos se les ha practicado una biopsia renal. Desde 1990 se determinan los ANCA por inmunofluorescencia indirecta y los anticuerpos anti-MPO y anti-PR3 por ELISA. El diagnóstico de PAM se basa en los criterios de consenso de la Conferencia de Chapel-Hill de 1994. Se excluyeron los pacientes con criterios diagnósticos de Enfermedad de Wegener.

RESULTADOS Se han estudiado 64 pacientes, 33 hombres y 31 mujeres, con una edad media de 64,33 años (25-82). El tiempo medio transcurrido entre los primeros síntomas y el diagnóstico fue de 3,26 meses (0,5-8). Los síntomas principales fueron: astenia-anorexia 57, fiebre 25, artralgias/mialgias 24, alteración pulmonar radiológica (infiltrados) 22, disnea 15, hipertensión arterial 21, oliguria 10, anemia 53. La creatinemia fue < 100 umol/L en 2, situada entre 100-200 en 12, 200-300 en 11, superior a 300 en 39. La biopsia renal mostró glomerulonefritis proliferativa extracapilar (GNEC) y/o GN focal y segmentaria con necrosis fibrinoide en todos los casos, vasculitis en 7. Los ANCA fueron positivos en 48 de las 52 determinaciones practicadas, 40 anti-MPO y 8 anti-PR3 (4 pacientes diagnosticados en 1985-1990 fueron ANCA+ después de 1990). Todos los pacientes con necrosis fibrinoide sin GNEC tenían una creatinina < 300 umol/L. No se observó ninguna correlación entre la sintomatología clínica y la presencia o el tipo de ANCA.

CONCLUSIONES La PAM se manifiesta con frecuencia con síntomas constitucionales severos. La presencia de ANCA anti-PR3 no es excepcional pero no se relaciona con ningún cuadro clínico específico. La necrosis fibrinoide aislada se asocia a una menor afectación de la función renal. El mejor conocimiento de esta enfermedad debería permitir un diagnóstico precoz y evitar o disminuir el daño orgánico irreversible.

AMILOIDOSIS SISTEMICA SECUNDARIA (AA) Y AFECTACION RENAL: ANALISIS CLINICO Y SUPERVIVENCIA.
E. Torregrosa de Juan, J. Hernández Jaras, R. Rovira, C. Calvo, F. Madiuell, H. García Pérez. Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón.

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en disposición beta-plegada. La amiloidosis secundaria o AA está constituida por fibrillas de proteína A, que se comportaría como un reactante de fase aguda. Se asocia a infecciones crónicas, enfermedades reumatológicas y neoplásicas. La clínica depende fundamentalmente del órgano afectado. La afectación renal es una manifestación frecuente de esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue conocer la historia natural, la afectación renal y la supervivencia de la amiloidosis secundaria.

Material y métodos: análisis retrospectivo de pacientes con amiloidosis AA desde el diagnóstico hasta abril del 2002. Criterios diagnósticos: Amiloide AA en biopsia renal, rectal o cutánea. Tinción rojo congo e inmunohistoquímica. Se definió la insuficiencia renal como valores de creatinina >1,5 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres.

Resultados: Se recogieron los datos de un total de 30 pacientes (n=30). La edad media fue de 58,43±15,7 años, 12 varones (40%) y 18 mujeres (60%). De los 30 pacientes 19 (63,3%) presentaban como factor de riesgo patología autoinmune, y 11 patología infecciosa (36,6%). Los síntomas y signos más frecuentes fueron astenia (80%), anorexia (43,3%), disnea (46,6%), dolor abdominal (36,6%), síntomas neurológicos (36,6%), pérdida de peso (26,6%). El 66,6% (20/30) de los pacientes presentaban insuficiencia renal (IR), el 43,3% (13/30) hematuria, el 90% (27/30) proteinuria, el 76,6% (23/30) edemas y el 26,6% (8/30) HTA. Los datos bioquímicos más característicos al diagnóstico fueron: Hto: 32,16 ± 6,22 (IR 31,44±5,5, No IR 33,78±7,6 n.s.), urea 100,29±7,6 (IR 129,5±68,8. No IR 35,28±18,49, <0,001), creatinina 3,53 ±3,81 (IR 4,74±4. No IR 0,84± 0,2, <0,001), ácido úrico 7,01±2,41 (IR 7,98 ± 2,08. No IR 4,69 ±1,28, <0,001), proteínas totales 5,63 ± 1,11 (IR 5,93 ± 0,91. No IR 4,94 ± 1,26, <0,05), albúmina 2,77 ± 0,76 (IR 2,92± 0,66. No IR 2,48 ± 0,92, n.s.), proteinuria 5,89 ± 3,97 (IR 6,15± 4,48. No IR 5,27 ± 2,48, n.s.). La supervivencia media a los 12 y 24 meses fue de 81% (IR 78%. No IR 88%, n.s.) y de 63% (IR 57%. No IR 74%, n.s.). El 33,3% (10) de los pacientes entraron en programa de diálisis, siendo la supervivencia de estos de 88,8% a los 3 meses, 63,4% a los 6 meses, y el 31,7% a los 9 meses. A los 15 meses la totalidad de pacientes habían fallecido. Las principales complicaciones fueron la infección (60%), hemorragia (20%) y otras (20%).

- Conclusiones:**
1. La amiloidosis AA es una enfermedad con elevada morbi-mortalidad.
 2. La insuficiencia renal es una complicación frecuente.
 3. Un tercio de los pacientes ingresan en programa de diálisis presentando una escasa supervivencia.
 4. El principal factor de riesgo es el autoinmune y la causa más frecuente de muerte es la infección.

VASCULITIS ANCA CON AFECTACION RENAL: INCIDENCIA E HISTORIA NATURAL
C. Bernis, L. Alegre, A. Garcia-Sanchez*, Y. Hernandez, A. Fernandez-Perpen, A. Cirugeda, R. Selgas
S.Nefrologia S.A.Patológica*.Hospital Universitario de la Princesa.Madrid

La incidencia de vasculitis pauce-inmune ANCA positiva parece estar aumentando y algunos autores lo han relacionado con factores ambientales.

Estudiamos de forma retrospectiva la incidencia e historia natural de la vasculitis ANCA positiva con afectación renal en un área geográfica de Madrid (Area II, 492.000 habitantes) durante el periodo 1991-2001 considerando 4 grupos de edad (<21, 21-49, 50-70, y >70. Todos los pacientes presentaban biopsia renal característica y serología positiva.

Se diagnosticaron 20 casos, 15% C-ANCA (pR3- ELISA positivos) 85% P-ANCA (MPO-ELISA positivos).

Las características en el momento del diagnóstico eran : Edad media 58.8(15-82), 55% varones; creatinina media 4,7mg; proteinuria 1,7gr/dl.Presentaban HTA un 30% y microhematuria un 80%. Todos los casos se trataron con 3 pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida oral. Un caso fue posteriormente tratado con micofenolato. En pacientes hipertensos y/o proteinúricos se asoció un IECA o un ARAII. La hipercolesterolemia se trató con estatinas.

Cuatro pacientes requirieron diálisis al diagnóstico (Cr de 6mg, lesiones fibróticas avanzadas). Un paciente sin actividad de la vasculitis progresó a IRC terminal en 5 años. Tres pacientes fallecieron (2 de complicaciones sépticas en los primeros 6 meses de tto, uno de infarto de miocardio). Otras complicaciones que afortunadamente curaron sin secuelas fueron 4 herpes zoster, 2 neumonías y una meningitis criptocócica. Dos tercios de los pacientes recuperaron función renal. La creatinina media a 12 y 24 meses fue de 1.6mg con proteinuria menor de 1gr. Hubo 3 recidivas (2 P-ANCA, 1C-ANCA) con buena respuesta a la reintroducción del tratamiento.

La incidencia anual fue de 0.24/100.000 habitantes los primeros 5 años de la década, y 0.5/ 100.000 en los segundos. En el grupo de edad <21 años la incidencia fue 0.4/100.000 en el primer periodo y 0.3/100.000 en el segundo. Para el grupo de 50-70 la incidencia es de 1.6/100.00 en el primer periodo y de 1.8/100.000 en el segundo. En los mayores de 70 años la incidencia es de 0.4 en el primer periodo y de 2.6/100.000 en el segundo.

El aumento de la incidencia de las vasculitis ANCA positivo podría deberse a algún factor ambiental no identificado; pero es destacable su aumento a costa del grupo de edad más avanzado mientras la incidencia en los demás grupos permanece estable. El envejecimiento de la población y el mayor uso de técnicas y test diagnósticos (biopsias, ANCA) en los ancianos explicaría su aumento.

NEFROPATÍA LÚPICA(NL) EN VARONES: CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN
R. Amann, S. G. de Vivesa, L. Fernández, F. Gómez, M. Goicoechea, MJ Gutierrez, E. Niembro y J. Luño.H.G.U.GREGORIO MARAÑÓN. MADRID. ESPAÑA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es raro en los pacientes varones y no suele superar el 10% del total de LES. Clásicamente el sexo masculino se ha considerado como una variable de mal pronóstico en la NL, además con frecuencia, en los varones, la nefropatía es la primera o única manifestación de la enfermedad incluso antes de positivizarse los ANA. Hemos estudiado las características y la evolución de 15 pacientes varones diagnosticados de NL, con edades entre 15 y 73 años en el momento del diagnóstico (x:37,67±19,35) y con un tiempo de seguimiento entre 1-23 años (x:9,73±8,13). Tres pacientes (20%) tenían antecedentes familiares de LES. En 9/15 (60%) el diagnóstico de LES y NL fueron simultáneos, aunque 6 de ellos habían tenido síntomas de la enfermedad previamente que no se valoraron y cumplían más de 4 criterios de la ARA para diagnóstico de LES y en 3 la nefropatía fue el único y primer síntoma de la enfermedad. La Cr plasmática era de 1.9±0.7 mg/dl (entre 0,9-3,3 mg/dl) y en 13/15 había insuficiencia renal (IR) en el momento del diagnóstico. Todos tenían alteraciones en el sedimento y proteinuria, que en 9 era ≥ 3g/día y en 11/15 se evidenció hipertensión no conocida previamente. Todos los pacientes eran ANA + con títulos elevados de anti DNA nativo (entre 24-300; x:128±99 U/ml), 13/15 presentaban hipocomplementemia, 3 tenían anticoagulante lúpico circulante y 4 títulos elevados de Ac. anticardiolipina. Se realizó biopsia renal en 13 casos, una de ellas insuficiente. En un caso no se pudo realizar biopsia por trombopenia severa y anemia hemolítica microangiopática añadida y otro paciente no autorizó su realización. El resultado histológico, según la clasificación de la OMS fue de NL clase I: ningún caso, clase II: 2/12; clase III: 2/12, clase IV 7/12 (58%) y clase V 1/12. Cuatro pacientes recibieron solo prednisona (P) como tratamiento, otros cuatro: P+ azatioprina(A), seis: P+ciclofosfamida (CF) y uno P+A+plasmaféresis por microangiopatía trombótica asociada. Todos los pacientes con NL clase IV recibieron P+A 6 P+CF. Solo en dos casos la IR progresó: uno de ellos con NL membranosa y tratado con P+CF, es actualmente portador de TR sin evidencia de recidiva y el otro ha duplicado la Cr basal. En el resto de los pacientes la función renal ha mejorado o se ha estabilizado (xCr: 1.54±0.8 mg/dl), siete están en remisión completa sin proteinuria y los 6 restantes tienen proteinuria < 3 (x: 1,1±0,6) g/día. Nueve pacientes siguen siendo hipertensos en tratamiento con 2,6±1 antihipertensivos/paciente tratado. Ninguno ha fallecido ni ha desarrollado neoplasias en relación con el tratamiento inmunosupresor, uno presentó infección oportunista por P. Carinii y otro reactivación de una antigua tuberculosis pulmonar, con buena respuesta al tratamiento en ambos.

En conclusión: el LES es una enfermedad poco frecuente en los hombres y por ello poco diagnosticada precozmente. La nefropatía es el dato relevante en el diagnóstico en el 60% de los casos. En nuestra experiencia la evolución ha sido favorable en la mayoría de los pacientes con un excelente pronóstico de vida y de función renal, ya que solo 1 de ellos ha necesitado tratamiento sustitutivo durante el seguimiento.

BIOPSIAS RENALES EN EL SÍNDROME DE SJOGREN
M.A. Herreros, J. Ballarín, F. Rouseaud, T. Doñate, J. Martínez, E. Martínez
E. Andrés, P. Barcelo.
Servicio de Nefrología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

INTRODUCCION: La nefropatía intersticial es la afectación más frecuente del SS, mientras que la afectación glomerular es menos conocida con resultados dispares en función de las series estudiadas. Presentamos la experiencia en nuestro centro.

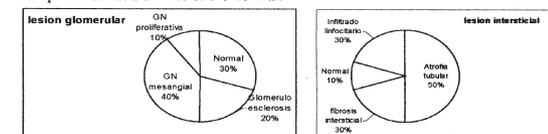
MATERIAL Y METODOS: De 35 pacientes diagnosticados de SS (siguiendo criterios europeos) provenientes del servicio de Reumatología y dispensario de litiasis renal se realiza biopsia renal en 15 de ellos. Los criterios de biopsia renal son la presencia de insuficiencia renal y/o proteinuria mayor de 1g/24 horas.

RESULTADOS:

A) SS PRIMARIO: 10 casos

En cuanto las lesiones glomerulares 3 pacientes presentaban los glomerulos ópticamente normales, dos de ellos con infiltrado linfocitario en la muestra para inmunofluorescencia. 4 pacientes presentaban glomerulonefritis mesangial, 2 con infiltrado linfocitario en la inmunofluorescencia y uno de ellos además presentaba depósito de IgM en asas, otro mostraba depósito de IgA mientras que en el cuarto no pudo determinarse por falta de muestra la inmunofluorescencia. Dos pacientes presentaban esclerosis glomerular, uno de ellos con depósito granular de C3 en mesangio. El último caso presentaba a nivel glomerular una glomerulonefritis proliferativa generalizada.

En lo referente a las lesiones intersticiales, predomina la atrofia tubular en un 50% de las muestras, la fibrosis intersticial se determina en 3 pacientes así como la presencia de infiltrado linfocitario también se objetiva en 3 muestras. Solo una biopsia mostraba un intersticio normal.



B) SS SECUNDARIO: 5 casos

-Dos pacientes con artritis reumatoide presentaban amiloidosis renal en uno de los casos con grado variable de atrofia tubulo intersticial y depósito de IgG en vasos y asas, la otra biopsia presentaba GN mesangial con tinción de rojo congo negativo, atrofia tubular y depósito de IgG e IgA e infiltrado linfocitario.

-Tres pacientes con LES tenían una GN membranosa, otro un aumento de matriz mesangial y el tercero una GN focal y segmentaria con depósito de IgG e IgM.

CONCLUSION: La afectación tubulo intersticial es la lesión más frecuente, mientras que las alteraciones glomerulares son muy variables y se necesitaría una serie más amplia para sacar conclusiones en cuanto al tipo de lesión predominante.

RESULTADOS DE UN TRATAMIENTO SECUENCIAL PROTOCOLIZADO EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO POR ESF EN EL NIÑO

I. Zamora, J. Simón, S. Mendizabal, O. Berbel

Servicio de Nefrología Pediátrica.- Hospital Infantil La Fe.- Valencia (España)

El síndrome nefrótico por glomerulonefritis segmentaria focal (ESF), se asocia en el niño, a un alto índice de corticorresistencia con frecuente evolución a la insuficiencia renal. Ello justifica los intentos terapéuticos dirigidos a obtener la remisión, total o parcial, del síndrome nefrótico.

Analizamos los resultados obtenidos en 86 niños con síndrome nefrótico por ESF, con un tratamiento protocolizado común en todos los casos.

MATERIAL Y METODOS

Durante el periodo 1972-2001, se diagnosticaron 86 niños, 59 hombres y 27 mujeres de edad entre 7 meses y 11 años, de síndrome nefrótico por ESF.

El protocolo secuencial de tratamiento incluye: corticoides durante 8 semanas (según ISKDC) en su primera manifestación. Ante la falta de remisión se administraron adicionalmente 3 "bolus" de metilprednisolona para confirmar la corticorresistencia (CR). Se etiquetó de corticodependiente (CD) ante la presencia de mas de 2 ó 4 recaídas durante los 6/12 meses siguientes a la supresión de los corticoides.

Tras este primer tratamiento, se administró ciclofosfamida durante 8 semanas en los CD y 12 semanas asociado a prednisona (0.5 mg/Kg/48 h) en los CR. El tercer nivel de tratamiento fue la CsA, como monoterapia ante la persistencia de CD y asociado a 0.2 mg/Kg/48 h de prednisona en los CR, en ambos casos durante 6 meses.

RESULTADOS

Se mostraron corticosensibles de inicio 48 niños, evolucionando 42 a CD y 4 a CR tardíos, Los 38 restantes fueron cortiorresistentes de inicio. La CFM modificó la respuesta a los corticoides en 21 CD y en 4 CR

La CsA fue eficaz en 7 de los 20 CR a los que se administró. Todos los CD fueron ciclosporinsensibles, evolucionando tras su supresión, mayoritariamente como CD

Tras un seguimiento de 8 meses - 12 años 20 casos evolucionó a la IRT, con una secuencia que osciló entre 6-193 meses: (mediana 48 meses) y dos adicionales presentan disminución de filtrado glomerular. Solo hubo un éxitus por sepsis

CONCLUSIONES

- La heterogenicidad del diagnóstico de glomerulonefritis segmentaria focal condiciona distintos patrones de comportamiento del síndrome nefrótico
- En nuestra serie observamos un alto porcentaje de corticosensibilidad
- El protocolo de tratamiento secuencial empleado muestra una seguridad elevada y una eficacia comparable a otros protocolos más agresivos

EVOLUCION DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA IDIOPATICA(GNMI) EN PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS CON ESTEROIDES

M. De La Torre, C. Martínez, R. Alcazar, G. Caparros, D. Sanchez de la Nieta, F. Rivera. Nieto, I. Ferreras. Servicio de Nefrología H. Alarcos, Ciudad Real. España

El tratamiento de la GNMI sigue siendo hoy en día un tema debatido, no existiendo una actitud uniforme en relación a inicio y modalidad de tratamiento.

OBJETIVO: Valorar curso, respuesta y factores que influyen en la evolución de la GNMI en pacientes tratados y no tratados con esteroides.

MATERIAL Y METODOS: La muestra comprendió 23 pacientes, edad media 55 años (rango 28 y 75 años). El 70% (16) eran varones y el 30% (7) mujeres. Recibieron tratamiento con esteroides el 60% de los pacientes. El 55% mostraban en el estudio histológico estadio I-II y el 44% estadio III. Se definió como respuesta el mantenimiento de la Crp estable y proteinuria < 1 gr/orina 24h, junto con normalización del resto de parámetros bioquímicos. Si tras 6 meses de seguimiento, sin tratamiento, el paciente no entró en remisión, se consideró como fracaso. A partir de este momento cada paciente se analizó como caso nuevo. Por ello nuestra muestra es de 23 pacientes y 27 casos. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 8 meses (rango 1 a 84), siendo el tiempo medio de seguimiento de 80 meses (rango 12 a 276).

RESULTADOS: De los 27 casos estudiados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (T student muestras independientes) entre recibir o no tratamiento con: Edad, Sexo, Meses transcurridos desde el diagnóstico, Estadio histológico, Crp, Proteínas, Colesterol y Proteinuria al inicio de la enfermedad.

En análisis univariante mediante Regresión de Cox se estudiaron que factores influyeron en la resolución de la GNMI. Encontramos diferencias estadísticamente significativas con el tratamiento esteroideo y el estadio de la enfermedad. Próximas a la significación estadística incluídas edad y sexo, no influyeron.

Mediante modelo multivariante de Regresión de Cox, tanto el estadio (p=0,004) como el tratamiento (p=0,002) fueron estadísticamente significativos. El estadio con un hazard ratio= 8.06 y el tratamiento con un hazard ratio=7.82.

CONCLUSIONES: Del estudio realizado se deduce que para un determinado momento del curso de la GNMI por cada paciente que entra en remisión sin tratamiento habrán remitido alrededor de 8 pacientes tratados con esteroides. Igualmente en un determinado momento por cada paciente que entra en remisión en estadio III habrán remitido alrededor de 8 pacientes en estadio I-II de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA CON CICLOSPORINA

J. Ballarín, F. Calero, R. García, J. Bover, P. Fernández-Llama, R. Torra, M. Picazo, P. Barceló
Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert Barcelona.

INTRODUCCIÓN Existen diferencias de criterio entre nefrólogos en cuanto al tratamiento de la glomerulonefritis membranosa (GNM). La pauta de Ponticelli ha hecho la prueba de su eficacia a largo plazo, pero por su agresividad se han buscado alternativas. La ciclosporina (CyA) en estudios controlados a corto plazo es eficaz. Presentamos los resultados de un estudio en pacientes con GNM y factores de mal pronóstico tratados con ciclosporina.

MATERIAL Y METODOS Se trata de un estudio prospectivo de cohorte (22 pacientes, G1) comparados a controles históricos no tratados (2 controles por paciente, G2) emparejados por los factores de mal pronóstico. Se mantienen durante los 3 primeros meses niveles de CyA de 100-150 umol/l, y de 75-125 posteriormente. La situación de los dos grupos (G1/G2) es la siguiente: edad (51±19 años / 47±18), distribución de sexo (varones 61%/ 72%), creatinina inicial (108±78/106±31), proteinuria (7,6±3,8/10,8±3,7), porcentaje de pacientes hipertensos (40%/33%) y lesión histológica, eran similares en ambos grupos.

RESULTADOS Al final del periodo de observación, los resultados son los siguientes (G1/G2): creatinina (umol/l) final: 104±27/221±230, proteinuria (g/día) 3,5±2,1/3,4±3,7; remisión completa o parcial: 53%/59%, tiempo para conseguir la remisión con CyA (días): 67±69. Después de la suspensión de la CyA se observa una recaída en el 55% de los casos que obliga a prolongar el tratamiento.

CONCLUSIÓN Este estudio sugiere que la CyA es un tratamiento efectivo de la GNM con factores de mal pronóstico. Se observa un elevado porcentaje de remisión completa o parcial, pero el índice de recaídas después de la suspensión es alto obligando a prolongar el tratamiento.

TRATAMIENTO COMBINADO TACROLIMUS Y CORTICOIDES EN LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

J. Ballarín, F. Calero, R. García, J. Bover, P. Fernández-Llama, R. Torra, M. Picazo, P. Barceló
Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert. Barcelona

INTRODUCCIÓN Existen diferencias de criterio entre nefrólogos en cuanto al tratamiento de la glomerulonefritis membranosa (GNM). La pauta de Ponticelli ha hecho la prueba de su eficacia a largo plazo, pero por su agresividad se han buscado alternativas. Presentamos los resultados preliminares de un estudio prospectivo en pacientes con GNM y factores de mal pronóstico tratados con tacrolimus.

MATERIAL Y METODOS Se trata de un estudio prospectivo observacional no controlado, para valorar la eficacia y tolerancia del tacrolimus en la GNM. Se tratan 9 pacientes, 7 varones y 2 mujeres, con una edad media de 49±17 años y un tiempo de seguimiento medio de 11,2±3,4 meses. Cuatro tienen HTA, 1 insuficiencia renal (Cr 72 ml/min). La dosis inicial de tacrolimus es de 0,05mg/kg/día (c/12h) y mantenemos niveles entre 5-7 ng/L durante un año. Se asocia una dosis inicial de corticoides de 0,5 mg/kg/día que se reduce progresivamente hasta la suspensión a los 6 meses.

RESULTADOS Creatinina (umol/l) inicial/final: 108±77.7/104±27, proteinuria (g/día) inicial/final: 8,1 ± 3,6 /2,3±2,1; remisión completa o parcial: 77%, tiempo para conseguir la remisión (días): 36±49. Dos pacientes han suspendido el tacrolimus hace 1 y 2 meses sin presentar hasta ahora recaída.

CONCLUSIÓN Este estudio sugiere que el tacrolimus es un tratamiento efectivo de la GNM con factores de mal pronóstico, 77% de los pacientes presentan remisión completa o parcial, pero se trata de resultados preliminares que tienen que confirmarse con tiempo de seguimiento más largo y mayor número de casos.

EFFECTO ANTIPROTEINURICO DEL BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) EN PACIENTES CON TA SISTÓLICA <120 mmHg.

E. Gutiérrez, E. González, E. Morales, J.C. Herrero, E. Hernández, A. Martínez, B. Espejo, A. Torres, M. Valentin, B. Bueno, M. Praga.

El efecto renoprotector ofrecido por los fármacos que bloquean el SRA (IECA y ARB) es bien conocido tanto en nefropatías diabéticas como no diabéticas. La renoprotección está estrechamente unida al efecto antiproteinúrico inducido por estos fármacos, evidente ya en los primeros meses de tratamiento. Diversos estudios han mostrado que la renoprotección y el efecto antiproteinúrico de IECA/ARB es en gran medida independiente de su efecto antihipertensivo. No obstante, no existen estudios específicos acerca de su posible utilización en pacientes con proteinuria y TA normal o en los límites bajos de la normalidad. Hemos estudiado la evolución a corto y largo plazo de 19 pacientes (10 varones, 9 mujeres, edad 42.4 ± 17, r 15-72) con nefropatías proteinúricas y TA sistólica <120 mmHg. Estos pacientes recibieron tratamiento con IECA o ARB en un intento de reducir proteinuria. Los diagnósticos eran nefropatía IgA (5 pacientes), GN membranosa (4), nefropatía de la hiperfiltración (4), nefropatía diabética (2), vasculitis inactiva (2), GN fibrilar (1) y nefropatía intersticial crónica (1). La proteinuria basal era 2.13±1.81 g/24 h (r 0.35-7.60), la Crs 1.2±0.5 mg/dl (r 0.5-2.4) y el ClCr 92.2±1.8 ml/min (r 40-150). Al inicio de tratamiento con IECA/ARB presentaban TAS de 110.2±2.6 mmHg (r 105-115), TAD 68.6±4.3 mmHg (r 60-75) y TAM 82.8±3.2 mmHg (r 76.6-88.3). En todos los casos se inició el tratamiento con dosis bajas de IECA (enalapril 5 mg/día en 9 casos, enalapril 2.5 mg/día en 4, captopril 25 mg/día en 2, captopril 37.5 mg/día en 1) o ARB (losartán 50 mg/día en 1 paciente, losartán 25 mg/día en 2) y se monitorizó estrechamente la evolución de TA, función renal y proteinuria. Al mes de tratamiento la TA permaneció estable (TAS 110.7±1.8, TAD 71.4±6.9, TAM 84.5±4.1 mmHg) y ningún paciente había precisado disminuir o suspender el IECA/ARB por efectos secundarios o hipotensión. No se observaron cambios en la función renal y la proteinuria había descendido un 50% del valor basal (p<0.05). Tras 6 meses de tratamiento la TA y la función renal permanecían estables y la proteinuria era 1.16 ± 0.86 g/24 h (r 0.3-5), (-46%), p<0.005. Tras un seguimiento de 48 ± 27.1 (r 12-108) meses, ningún paciente ha deteriorado función renal (Crs final 1.19 ± 0.66 mg/dl, r 0.5-2.4; ClCr final 101.7 ± 45.2 ml/min, r 40-180) y la proteinuria es 0.69±0.61 g/24 h (r 0.2-2) (-68%), p<0.01. No se observaron cambios significativos (ANOVA) de la TAS, TAD o TAM a lo largo del seguimiento y las dosis medias de los IECA han sido enalapril (13 pacientes) 7.5 mg/día, captopril (3 pacientes) 50 mg/día y losartán (3 pacientes) 50 mg/día. En conclusión, el efecto antiproteinúrico y renoprotector de IECA y ARB es también evidente en pacientes con TAS<120 mmHg. El inicio del tratamiento con dosis bajas de estos fármacos se acompañó de una excelente tolerancia.

EFFECTO ANTIPROTEINURICO DEL LOSARTAN EN ENFERMEDADES RENALES NO DIABÉTICAS: UN ESTUDIO MULTICENTRICO, DOBLE CIEGO Y RANDOMIZADO.

M. Praga, C. Fernández Andrade, M. Arias, R. Poveda, J. Mora, M. Valles Prat, F. Rivera, JM Galcerán, J. Martínez Ara, R. Aguirre, J. Luño, C. Barnis, MA Sanchez Zamorano, JM Campistol.

La cuantía de la proteinuria es un determinante clave en el ritmo de progresión de las nefropatías crónicas, incrementando la síntesis de angiotensina II, endotelina y factores profibrogénicos (TGF-β, VEGF) por las células mesangiales y tubulares. Es conocido que el efecto antiproteinúrico de los IECA en las nefropatías diabéticas y no diabéticas predice el efecto renoprotector de estos fármacos a largo plazo. Los antagonistas de receptores de angiotensina (ARB) han demostrado su eficacia renoprotectora en la nefropatía diabética tipo 2, pero existen muy pocos datos acerca de su papel en las nefropatías no diabéticas. Hemos realizado un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, randomizando 97 pacientes con nefropatías no diabéticas y proteinuria >1.5 g/24 h a tratamiento con losartán (50 mg/día) o amlodipino (5 mg/día) durante 20 semanas. Las dosis de ambos fármacos fueron tituladas para obtener TA < 140/90 mmHg. La variable principal estudiada fue el descenso de la proteinuria en 24 h y las secundarias los cambios en la excreción urinaria de TGF-β y en los niveles plasmáticos de TGF-β, endotelina y VEGF. Las características basales de ambos grupos fueron similares. La proteinuria descendió un 32.4% de los valores basales tras 4 semanas de tratamiento y un 50.4% tras 20 semanas en el grupo de losartán (50 pacientes), mientras que no mostró cambios significativos en el grupo de amlodipino (47 pacientes). No se encontró correlación entre los niveles basales de proteinuria y el descenso de proteinuria inducido por losartán. El descenso de TA fue similar en ambos grupos. El objetivo de TA < 140/90 mmHg se alcanzó con la dosis inicial del fármaco en 76% del grupo de losartán (50 mg/día) y 68% de amlodipino (5 mg/día). El efecto antiproteinúrico del losartán fue independiente de su efecto antihipertensivo. El TGF-β urinario descendió significativamente (-22.4% del valor basal tras 20 semanas de tratamiento, p<0.05) en el grupo de losartán, mientras que tendió a incrementarse con amlodipino. Se encontró correlación entre los descensos de proteinuria y TGF-β en el grupo de losartán (r=0.41, p<0.005). No se observaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de TGF-β, endotelina o VEGF. La creatinina sérica y el potasio se mantuvieron estables en ambos grupos durante el estudio. En conclusión, el tratamiento con losartán induce un importante descenso de la proteinuria, acompañado por disminución de la excreción urinaria de TGF-β en pacientes con nefropatías proteinúricas crónicas no diabéticas. Estos efectos beneficiosos son independientes del control de la TA.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA PULMONAR MASIVA DE ORIGEN INMUNOLÓGICO CON INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS
 Sánchez de la Nieta D, Alcázar R, Dela Torre M, Rivera F, Caparrós G, Nieto J, Ferreras I
 Hospital de Alarcos. Ciudad Real. España

INTRODUCCION: La hemorragia pulmonar difusa de origen inmune es una de las complicaciones más graves de las vasculitis y de otras enfermedades sistémicas. Las inmunoglobulinas (IGs) se han demostrado útiles en el tratamiento de formas graves de vasculitis, especialmente en casos en los que otras alternativas terapéuticas han fracasado. Las interacciones idiotipo-antiidiotipo y la normalización de la actividad del complemento son algunos de los mecanismos que se han propuesto para explicar el aparente efecto beneficioso de este tratamiento.

OBJETIVO: Presentar nuestra experiencia en el empleo de dosis altas de IGs en 4 episodios de hemorragia alveolar inmune masiva en tres pacientes.

CASOS CLINICOS: 1º caso: Varón de 67 años, antecedentes de esclerodermia con afectación dérmica, esofágica y muscular, que presentó episodio de hemorragia pulmonar pANCA + con insuficiencia respiratoria que precisó ventilación mecánica durante 7 días. El tratamiento con IGs (30 g/día durante 5 días) y bolos de esteroides negativizó los pANCA y resolvió el cuadro pulmonar. Al año siguiente nuevo episodio de hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria que precisó ventilación mecánica y que volvió a responder favorablemente al mismo esquema terapéutico con Igs. 2º caso: Varón 38 años, ingresa en UCI por hemorragia pulmonar severa cANCA +, que precisó intubación mecánica. Recibió 6 ciclos de 5 días (30 g/día) de Igs y dosis altas de esteroides, pudiendo ser extubado a los 3 días. Una biopsia renal confirmó granulomatosis de Wegener. 3º caso: Varón 18 años, ingresa en UCI por hemorragia pulmonar aguda cANCA +, precisando ventilación mecánica. Tras 10 dosis de IGs (30 g/día) junto a dosis altas de esteroides, remisión total de la hemorragia pulmonar. Se diagnosticó de probable granulomatosis de Wegener.

CONCLUSIONES: El tratamiento con inmunoglobulinas es útil en la hemorragia pulmonar masiva de origen inmune. En nuestra experiencia son fármacos bien tolerados, sin efectos secundarios apreciables y que, además, permiten retrasar la administración de ciclofosfamida a que el paciente esté sin ventilación mecánica, minimizando el riesgo de infecciones.

VEINTE AÑOS DE EXPERIENCIA CON PLASMAFÉRESIS EN UN SOLO CENTRO.
 Macía M, Navarro JF, Díaz-Glez A, Mora C, Rivero A, Gallego E, García J.
 Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España

En los últimos años y cada vez con más frecuencia, los servicios de Nefrología han asumido una mayor participación en la indicación y seguimiento de procesos clínicos que requieren terapias extracorpóreas: hemofiltración, hemoperfusión, diálisis con albúmina (MARS). Dentro de éstas la plasmaféresis (PF) representa una de las más empleadas.

Hemos analizado nuestra experiencia (aspectos técnicos y resultados clínicos) con el empleo de PF, durante un periodo de 20 años (1982-2001). Hemos evaluado diferentes parámetros (pacientes, número de sesiones, pautas de tratamiento, indicaciones) en dos periodos de tiempo: 1982-1993 y 1994-2001.

Periodo 1982-1993: se realizaron 413 sesiones en 65 ptes (6,55±0.98 ses/pte), media de edad: 45±23,9 años (4-83 a), 5 ptes pediátricos (4-11 a). La distribución por diagnósticos (indicaciones) fue: 29 ptes Guillén-Barré (GB), 7 ptes LES, 4 ptes Mieloma (M), 4 ptes Miasenia Gravis (MG); 4 ptes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), 3 ptes Waldenström (W), 3 ptes con polineuropatías invalidantes inespecíficas, 2 ptes con GNRP, 9 ptes sin diagnóstico. La pauta más empleada fue: plasmafiltro de polipropileno de 0.5 m², tiempo 90 m, flujo= 80-100 ml/m, plasma extraído de 40 ml/kg, acceso vascular temporal (femoral), reposición con solución de albúmina al 5% ó plasma fresco (según la patología de base). Antes y después de cada sesión se realizaba hemograma, pruebas de coagulación y bioquímica (urea, creatinina, sodio, potasio y calcio). No se observaron complicaciones graves. 4 ptes presentaron un leve sangrado por el acceso vascular, 1 pte hipocalcemia asintomática y 1 pte (pediátrico) intolerancia hemodinámica. Durante este periodo las indicaciones y respuesta clínica a las PF fue establecida por el responsable del paciente. El coste de cada sesión de PF referido al año 1993 (fungible + solución de reposición) fue de 780 Euros

Periodo 1994-2001: se realizaron 1069 sesiones de PF en 65 ptes (16,4±11,1 ses/pte), media de edad 42,3±17 años (17-77 a), la distribución por diagnósticos fue: 25 ptes GB, 8 ptes con PTT, 8 ptes síndrome riñón-pulmón, 8 ptes con HELLP, 5 ptes con W, 3 ptes con colestasis post-trasplante hepático, 2 ptes con MG, 2 ptes con LES, 1 pte con M, 1 pte GNRP, 1 pte déficit de factor XIII, 1 pte hemólisis por Epstein-Barr. No hubo complicaciones graves. Los 8 ptes con PTT, presentaron episodios de urticaria y alergia que precisaron la administración de antihistamínicos y prednisona pre-PF. Se establecieron protocolos para las pautas de PF en las patologías más comunes. El coste por sesión referido al 2001 fue de 1100 Euros.

Conclusiones: 1.- El número de sesiones de PF realizadas en nuestra unidad se ha incrementado de forma progresiva; 2.- La PF con plasmafiltro es una técnica segura y de fácil manejo por el personal experto en técnicas extracorpóreas; 3.- El importante aumento de PF en los últimos años se debe al incremento de sesiones en los procesos hematológicos (PTT y HELLP); 4.- Debido al importante consumo de recursos (económicos y de personal) que supone la PF, el diseño y dotación de los servicios de nefrología se debería establecer en previsión de un posible incremento de la demanda de estas técnicas.