Capítulo 2

Glomerulonefritis primarias

Gema Fernández Fresnedo

1. INTRODUCCIÓN
2. ETIOLOGÍA
3. EPIDEMIOLOGÍA
4. CLASIFICACIÓN
5. TRATAMIENTO GENERAL
5.1. Dieta
5.2. Tratamiento de la hipertensión arterial
5.3. Control de la proteinuria-inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA)
5.4. Tratamiento de la hiperlipidemia
5.5. Tratamiento del edema
5.6. Complicaciones tromboembólicas
5.7. Tratamiento del síndrome nefrítico
5.8. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica
5.9. Tratamiento de la hematuria macroscópica
6. NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS
6.1. Etiología
6.2. Histología
6.3. Manifestaciones clínicas
6.4. Tratamiento
7. GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL
7.1. Etiología
7.2. Histología
7.3. Manifestaciones clínicas
7.4. Tratamiento
8. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
8.1. Etiología
8.2. Histología

8.3. Manifestaciones clínicas
8.4. Tratamiento

9. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

9.1. Etiología
9.2. Histología
9.3. Manifestaciones clínicas
9.4. Tratamiento

10. GLOMERULONEFRITIS POSINFECCIOSA

10.1. Etiología
10.2. Histología
10.3. Manifestaciones clínicas
10.4. Tratamiento

11. GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL POR IgA

11.1. Etiología
11.2. Histología
11.3. Manifestaciones clínicas
11.4. Tratamiento

12. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR

12.1. Etiología
12.2. Histología
12.3. Manifestaciones clínicas
12.4. Tratamiento

13. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

El término *glomerulonefritis* se emplea para designar las enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo, aunque posteriormente se pueden ver implicadas las demás estructuras de la nefrona. Hablamos de glomerulonefritis primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, etc. El presente capítulo se centra en el primer grupo.

2. ETIOLOGÍA

Las glomerulonefritis primarias son enfermedades de base inmunológica, aunque en la mayoría se desconoce el antígeno o causa última de la enfermedad. La inmunidad desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento de muchos tipos de lesiones glomerulares. En algunos casos la activación inespecífica de la inflamación puede causar o agravar la lesión glomerular. También microorganismos infecciosos pueden desencadenar respuestas inmunitarias anómalas o frente a antígenos microbianos. Por último, los factores genéticos pueden ser causa de nefropatía glomerular, pero también pueden influir sobre la predisposición al desarrollo de lesión glomerular, sobre la progresión de ésta o sobre la respuesta al tratamiento.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Según el Registro Español de Glomerulonefritis con datos de biopsias renales del período 1994-2008 y más de 16.000 biopsias, la glomerulonefritis mesangial por IgA (14,4%), la glomerulonefritis membranosa (10,4%) y la glomerulosclerosis segmentaria y focal (9%) constituyen casi la mitad de la patología renal biopsiada. El síndrome nefrótico es la forma clínica biopsiada más a menudo (36,9%), pero se iguala a la insuficiencia renal aguda en pacientes mayores de 65 años. Por edades, la nefropatía por lesiones mínimas sigue siendo la enfermedad más frecuente en menores de 15 años (23,2%), y las glomerulonefritis rápidamente progresivas lo son en sujetos mayores de 65 años (15,5%).

4. CLASIFICACIÓN

Las glomerulonefritis primarias son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución. No es posible establecer una clasificación única que permita diferenciar las glomerulonefritis en grupos homogéneos. De acuerdo con datos evolutivos, histológicos y clínicos, podemos clasificarlas en diversos tipos.

Según su evolución:

- **Aguda:** comienza en un momento conocido y habitualmente con síntomas claros. Suele cursar con hematuria, a veces proteinuria, edemas, hipertensión e insuficiencia renal.
- **Subaguda:** suele tener un comienzo menos claro y con un deterioro de función renal progresivo en semanas o meses, sin tendencia a la mejoría.
- **Crónica:** independiente del comienzo tiende a la cronicidad en años. Suele cursar con hematuria, proteinuria, hipertensión arterial e insufi-

ciencia renal con evolución variable a lo largo de los años, pero con tendencia a progresar una vez que se instaura la lesión.

Según la histología: es la clasificación más utilizada y aporta información pronóstica de utilidad. Las diferentes enfermedades glomerulares pueden compartir las manifestaciones clínicas, lo que dificulta el diagnóstico, por lo que la biopsia desempeña un papel decisivo. En este sentido, además, la biopsia renal es una técnica que permite al clínico disponer no sólo de un diagnóstico para aplicar un tratamiento específico, sino también de información sobre el tipo de lesión aguda o crónica que no se podrían sospechar por la historia clínica. La presencia de lesiones más crónicas potencialmente no reversibles puede evitar tratar lesiones con pocas probabilidades de que respondan.

- **Glomerulonefritis proliferativas:** con aumento del número de algunas células glomerulares.
  - Glomerulonefritis mesangial: por IgA, por IgM.
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar.
  - Glomerulonefritis posestreptocócica o endocapilar difusa.
  - Glomerulonefritis extracapilar.
- **Glomerulonefritis no proliferativas:** sin aumento del número de células de los glomérulos.
  - Glomerulonefritis de cambios mínimos.
  - Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
  - Glomerulonefritis membranosa o extramembranosa.

Según las manifestaciones clínicas (v. cap. 1): la expresión clínica de las glomerulonefritis es el resultado de la combinación de hematuria (macroscópica o microscópica), proteinuria (con o sin síndrome nefrótico) e insuficiencia renal en los casos en que se produce, sea aguda (síndrome nefrítico) o crónica. Se asocia hipertensión arterial en una tercera parte de los casos. De acuerdo con los datos clínicos podemos clasificar las glomerulonefritis según seis patrones:

- Alteraciones urinarias asintomáticas.
- Hematuria macroscópica.
- Síndrome nefrótico.
- Síndrome nefrítico.
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva: se caracteriza por la aparición gradual de proteinuria, hematuria e insuficiencia renal que progresa en un período de días o semanas.
- Glomerulonefritis crónica: se caracteriza por anomalías urinarias persistentes, deterioro lento y progresivo de la función renal y proteinuria.

Para mas detalles, puede consultarse el capítulo 1.

En la **tabla 1** se muestra la clasificación de las glomerulonefritis primarias, en correlación con sus manifestaciones clínicas e histológicas. En la **tabla 2** se muestran los hallazgos serológicos.

Tabla 1
Clasificación de las glomerulonefritis primarias atendiendo a sus manifestaciones clínicas e histológicas

Glomerulonefritis	AASU	Hematuria recidivante	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	IRRP	Glomerulonefritis crónica
De lesiones mínimas	–	–	++++	–	–	–
Focal y segmentaria	+	–	+++	–	–	++
Membranosa	+	–	+++	–	–	+
Mesangial por IgA	++	+++	+/–	–	+	+++
Membranoproliferativa	+	–	++	++	–	+
Extracapilar	–	–	+	++	++++	+
Endocapilar	+	–	+	++++	–	–

AASU: alteraciones asintomáticas del sedimento urinario; IRRP: insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Tabla 2
Hallazgos serológicos en los pacientes con glomerulonefritis primarias

Glomerulonefritis	C_4	C_3	ASLO	AMBG	ANCA
De lesiones mínimas	N	N	–	–	–
Focal y segmentaria	N	N	–	–	–
Membranosa	N	N	–	–	–
Mesangial por IgA	N	N	–	–	–
Membranoproliferativa					
Tipo I	N/↓↓	↓↓	–	–	–
Tipo II	N	↓↓↓	–	–	–
Extracapilar					
AMBG	N	N	–	+++	±
Inmunocomplejos	N/↓	N/↓↓	–	–	±
ANCA	N	N	–	–	+++
Glomerulonefritis endocapilar	N/↓	↓↓	+++	–	–

AMBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ASLO: antiestreptolisina O.

5. TRATAMIENTO GENERAL

Conjuntamente con el tratamiento específico de cada glomerulonefritis, que se expone más adelante, se debe instaurar una terapia sintomática dependiendo de las manifestaciones clínicas.

5.1. Dieta

Se indica restricción de la ingesta de sal en caso de que haya hipertensión arterial. En caso de síndrome nefrótico se precisa una restricción moderada de sal (2-4 g/día) y de líquidos, y sólo en casos de edema importante serán necesarias restricciones más importantes. En cuanto a la ingesta proteica, en el síndrome nefrótico se recomienda una dieta de 1 g/kg/día. Si existe insuficiencia renal debe reducirse la ingesta a 60 g/día. Además es muy recomendable el control de la obesidad, el abandono del tabaco y la práctica de ejercicio físico regular. Sólo en situación de síndrome nefrótico con anasarca es recomendable el reposo en cama, sin que sea prolongado por el riesgo trombótico.

5.2. Tratamiento de la hipertensión arterial (v. caps. 13 y 14)

La hipertensión arterial es importante como factor de riesgo cardiovascular y de progresión de la enfermedad. Los fármacos de elección, especialmen-

te si existe proteinuria, son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). El objetivo de control debe ser de 130/80 mmHg si existe insuficiencia renal, y 125/75 mmHg en caso de proteinuria superior a 1 g/24 h. Si es preciso se deben añadir otros fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo.

5.3. Control de la proteinuria-inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) (v. cap. 16)

El objetivo del uso de IECA/ARA II es la reducción de la proteinuria además del control de la presión arterial. Se inicia el tratamiento con dosis bajas que se incrementan progresivamente hasta la dosis máxima tolerada o hasta haber alcanzado el objetivo ideal (< 0,5 g/día). En numerosos estudios se ha demostrado su efecto renoprotector, que va estrechamente asociado al descenso de la proteinuria. El efecto antiproteinúrico es variable según la entidad. En la glomerulonefritis mesangial por IgA tienen un efecto demostrado, siendo menor en la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis membranosa o la glomerulonefritis membranoproliferativa, aunque la indicación es clara, especialmente en caso de proteinuria no nefrótica, en la que son el tratamiento de primera elección. En otras entidades no tienen ningún efecto favorable salvo para el control de la hipertensión arterial, como en las glomerulonefritis extracapilares y posinfecciosas. En las lesiones mínimas no están indicados salvo si existe hipertensión arterial, dada la respuesta tan rápida que se observa a esteroides. Por el contrario, en fases iniciales del síndrome nefrótico con anasarca pueden estar incluso contraindicados, especialmente si existe hipovolemia o hipotensión. Por último, diversos estudios han demostrado el efecto sinérgico en la proteinuria del doble bloqueo del SRA, y en los últimos años también se ha observado el efecto antiproteinúrico de los antialdosterónicos. En estos casos y sobre todo si existe insuficiencia renal deben vigilarse cuidadosamente las cifras de potasio.

5.4. Tratamiento de la hiperlipidemia

La hiperlipidemia es un trastorno frecuente en las glomerulonefritis que cursan con síndrome nefrótico como resultado de un incremento en la síntesis hepática de lípidos y apolipoproteínas. En caso de hiperlipidemia transitoria (lesiones mínimas), el tratamiento dietético sería la única medida justificable, a no ser que sea muy marcada. En el resto, el tratamiento médico de elección son los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) (estatinas), ya que la hipercolesterolemia es la anomalía más frecuente.

5.5. Tratamiento del edema

En el síndrome nefrótico con edema importante se pueden utilizar diuréticos de asa de inicio en dosis más altas (furosemida o torasemida). En caso de

anasarca o cifras de albúmina inferiores a 2 g/dl puede ser útil la infusión combinada de albúmina y furosemida intravenosa. Si la respuesta de los diuréticos de asa es escasa se puede asociar tiazidas o antialdosterónicos.

5.6. Complicaciones tromboembólicas

La trombosis de la vena renal y en general los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más graves del síndrome nefrótico. Afectan a un 5-60% de los pacientes. El riesgo aumenta en caso de hipoalbuminemias graves (<2 g/dl). A veces es preciso profilaxis antitrombótica (heparinas de bajo peso molecular), especialmente en pacientes que precisen reposo. Ante cualquier episodio trombótico se debe iniciar tratamiento anticoagulante.

5.7. Tratamiento del síndrome nefrítico

Es básico el control del edema, atendiendo a la posible aparición de insuficiencia cardíaca, y la hipertensión arterial, que precisará antihipertensivos. La indicación del tratamiento antibiótico dependerá de cada caso. Una vez establecida la insuficiencia renal aguda, el tratamiento consiste en una serie de medidas médicas y de soporte dialítico si es necesario hasta la resolución del cuadro.

5.8. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica (v. cap. 16)

En las glomerulonefritis que cursan con insuficiencia renal crónica el tratamiento derivado de la pérdida de función renal persigue la prevención de la aparición de síntomas derivados de la insuficiencia renal, minimizar complicaciones y preservar la función renal. Todos estos aspectos se tratan con más profundidad en otros capítulos.

5.9. Tratamiento de la hematuria macroscópica

Los brotes de hematuria macroscópica son autolimitados y no precisan tratamiento. No hay tampoco un tratamiento específico para la hematuria aislada.

6. NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS

Es una glomerulonefritis típicamente pediátrica, que se presenta con mayor frecuencia entre los 2 y los 6 años y tiene mayor incidencia en el sexo masculino. Clínicamente conlleva la aparición de un síndrome puro. Es responsable del 80% de los casos de síndrome nefrótico en el niño y del 15-20% de los del adulto.

6.1. Etiología

Podría estar en relación con una posible disfunción de los linfocitos T, pero algunos autores proponen que se trata de una alteración transitoria en la expresión de proteínas constitutivas de la membrana. Se ha asociado con diversas enfermedades, bien infecciosas, alérgicas, neoplásicas (síndrome de Hodgkin) o farmacológicas (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]).

6.2. Histología

Histológicamente y como su nombre indica, no aparecen anomalías en la microscopia óptica; los glomérulos y los capilares son normales y no se objetiva ningún deposito en la inmunofluorescencia. El microscopio electrónico puede revelar cambios caracterizados por un ensanchamiento y borrado de los pies de los podocitos. La biopsia no está indicada en los casos pediátricos, en los que la sensibilidad a los corticosteroides es casi constante, pero sí en adultos, en los que las posibilidades diagnósticas se amplían.

6.3. Manifestaciones clínicas

Se caracteriza casi exclusivamente por síndrome nefrótico, junto con las manifestaciones clínicas que éste provoca. Su pronóstico renal es bueno. Es frecuente el deterioro reversible de la función renal y en relación con factores funcionales (hipovolemia grave o tras tratamiento diurético intenso, administración de IECA/ARA II, AINE, trombosis bilateral de la vena renal, etc.).

6.4. Tratamiento

En la **figura 1** se muestra un algoritmo de tratamiento.

6.4.1. Tratamiento de primera elección

Los corticosteroides siguen siendo el tratamiento de elección. El plan terapéutico general consiste en administrar *prednisona* a 1 mg/kg/día sin sobrepasar los 60-80 mg/día en el adulto. Se recomienda administrar los corticosteroides en dosis única matinal y con un protector gástrico. La respuesta al tratamiento se define como la desaparición de la proteinuria durante al menos 3 días. Los adultos se consideran resistentes a los corticosteroides cuando la proteinuria persiste tras 16 semanas de tratamiento o cuando no ha descendido en absoluto tras 8-12 semanas de tratamiento. La remisión del síndrome nefrótico se consigue en un 81-90% de los adultos tratados, lo que supone cifras similares a las que se consiguen en niños, aunque el tiempo que se tarda en obtener la remisión es mayor. Un aspecto controvertido es la pauta descendente de prednisona tras la respuesta inicial. La interrupción brusca o una pauta descendente demasiado rápida una vez

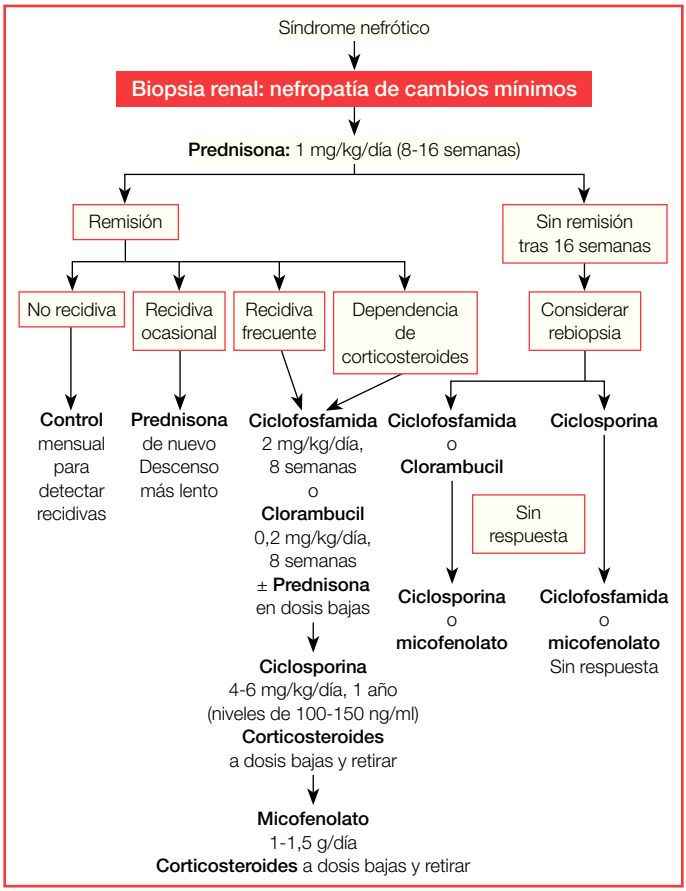

Figura 1
Algoritmo de tratamiento de la nefropatía de cambios mínimos del adulto.

lograda la remisión completa puede dar lugar a una recidiva. En general, se deben administrar dosis altas de prednisona durante 8-16 semanas (o 1-2 semanas tras la remisión completa). El paciente debe entonces iniciar un régimen a días alternos (1 mg/kg) durante 1 mes e ir reduciendo poco a poco la dosis de manera que la duración total del tratamiento sea de unos 4 meses como mínimo. Se definen varios patrones de respuesta a corticosteroides en la **tabla 3.**

Tabla 3
Patrones de respuesta de la glomerulonefritis de cambios mínimos al tratamiento con corticosteroides

- **Remisión completa:** proteinuria <300 mg/día
- **Remisión parcial:** reducción de proteinuria <3,5 g/día o al menos un 50% + normoalbuminemia
- **Recidiva:** reaparición de proteinuria >3,5 g/día + hipoalbuminemia
- **Sensible a corticosteroides con respuesta primaria:** sin recidiva
- **Sensible a corticosteroides con respuesta primaria y sólo una recidiva en los primeros 6 meses después de dicha respuesta**
- **Recidiva frecuente:** respuesta primaria y 2 recidivas o más en 6 meses
- **Dependiente de corticosteroides:** remisión inicial y recidiva durante la pauta descendente
- **Resistente a corticosteroides:** sin respuesta inicial a esteroides

6.4.2. Tratamiento de segunda línea

En caso de recidivas frecuentes o resistencia a los corticosteroides se emplean otras opciones terapéuticas. Los pacientes resistentes pueden responder a *ciclofosfamida,* en dosis de 2 mg/kg/día durante 8-12 semanas. El *clorambucil* también puede ser útil, pero a igualdad de resultados parece tener más efectos secundarios que la ciclofosfamida. La *ciclosporina* A es efectiva en los casos resistentes a corticosteroides en dosis de 4-6 mg/kg/día (niveles de 100-150 ng/ml), aunque la recidiva es frecuente tras su suspensión. Un tratamiento de un año seguido de la disminución paulatina de la dosis puede ayudar a mantener la remisión. Se han obtenido datos esperanzadores con el uso de *micofenolato,* en general de forma indefinida en dosis de 1-1,5 g/día con corticosteroides asociados inicialmente a 0,5 mg/kg/día con disminución hasta 10 mg/día en pacientes en los que habían fracasado otras terapias y también como alternativa a tratamientos con más efectos secundarios o más nefrotóxicos.

7. GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

Es otro trastorno responsable del síndrome nefrótico en el niño, con una frecuencia inferior al 10%, pero que aumenta a medida que aumenta la edad y llega a ser del 20% en adolescentes y adultos jóvenes. No se observan diferencias entre sexos. Su diagnóstico es histológico, por lo que su epidemiología depende de la población estudiada así como de los criterios de biopsia.

7.1. Etiología

Es fundamental diferenciar las formas primarias (en las que no existe ningún agente o condición asociada) de las secundarias (por hiperfiltración, tóxi-

cos, cicatrización, procesos glomerulares previos, etc.), ya que el planteamiento terapéutico es diferente. En las formas primarias se habla a favor de un posible factor circulante no caracterizado aún, sobre la base de la elevada recurrencia tras el trasplante. Existen también formas genéticas raras probablemente relacionadas con alteraciones de genes que codifican proteínas de la membrana basal.

7.2. Histología

La lesión característica en la microscopia óptica es la esclerosis del ovillo glomerular, que afecta focalmente a algunos glomérulos desde la zona yuxtaglomerular. Las luces capilares de la zona afecta están obliteradas por material acelular con zonas de hialinosis. La inmunofluorescencia muestra habitualmente depósitos de IgM y C_3. Por criterios histológicos se distinguen cinco subtipos, existiendo una correlación clinicohistológica:

- Forma clásica: exige la exclusión de los otros subtipos.
- Forma perihiliar: lesión esclerosante próxima al hilio.
- Forma celular: destaca un aumento de las células endoteliales, extracapilares y polimorfonucleares.
- Forma *tip lesion:* lesión próxima al túbulo.
- Forma colapsante: colapso generalizado de los glomérulos.

7.3. Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica más frecuente es la proteinuria, generalmente con síndrome nefrótico, aunque en adultos se puede dar cualquier grado. En adultos es habitual la presencia de hematuria e hipertensión arterial, y muchas veces en el diagnóstico se aprecia ya insuficiencia renal, sobre todo en las formas colapsantes. La evolución la marca el grado de proteinuria, el grado histológico, la presencia de insuficiencia renal y la respuesta al tratamiento. Los casos resistentes que evolucionan a insuficiencia renal son un 50% a los 10 años, y en algunos la evolución es rápida, en 2-3 años. El riesgo de recidiva tras el trasplante (por lo general durante los primeros días) es de alrededor de un 25%.

7.4. Tratamiento

Se emplean los mismos tratamientos que en las lesiones mínimas, pero los índices de respuesta son claramente inferiores.

En la **figura 2** se muestra un algoritmo de tratamiento.

7.4.1. Tratamiento de primera elección

Deben tratarse todos los pacientes con síndrome nefrótico y función renal normal, siendo de elección la *prednisona* durante un tiempo prolongado

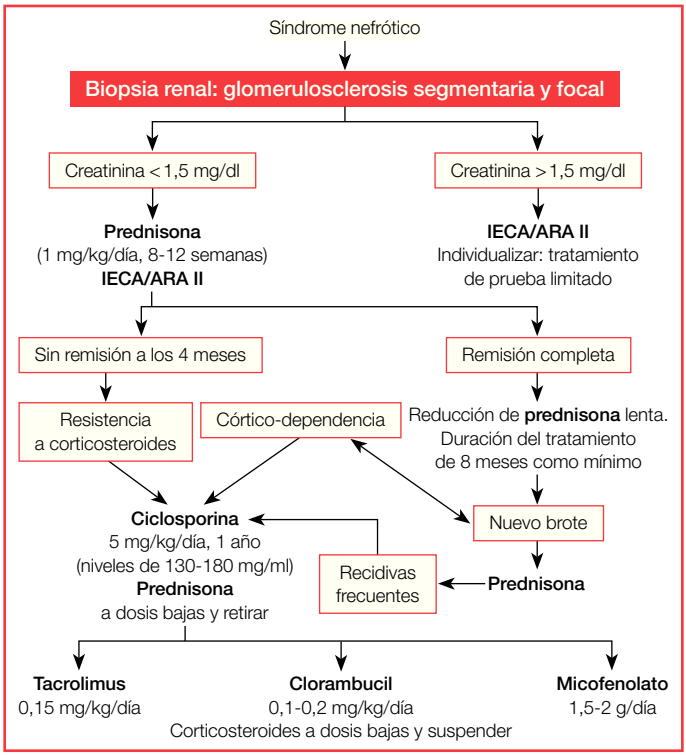

Figura 2
Algoritmo de tratamiento de la glomerulosclerosis segmentaria y global.

(6-8 meses). Su administración se inicia con dosis de 1 mg/kg/día, que se mantiene durante 8-12 semanas si la tolerancia al tratamiento es adecuada. Si no se produce una remisión significativa de la proteinuria durante este tiempo, se prolonga el tratamiento hasta 16 semanas. Si se produce respuesta, se sigue con 0,5 mg/kg/día durante 6-8 semanas, y se baja la dosis hasta su suspensión en otras 8 semanas. La poca evidencia existente no recomienda iniciar el tratamiento asociando prednisona a otro inmunosupresor. Los enfermos que presentan síndrome nefrótico e insuficiencia renal pretratamiento deben ser analizados individualmente. Las pautas a días alternos obtienen tasas de éxito inferiores. Los IECA/ARA II deben utilizarse especialmente en los pacientes con proteinuria no nefrótica, en los que son la primera opción antes de los inmunosupresores.

7.4.2. Tratamiento de segunda línea

La *ciclosporina A* es el único fármaco con pruebas de eficacia en situaciones de resistencia o dependencia de los corticosteroides en el síndrome nefrótico en el adulto, por lo que se recomienda su utilización en estas circunstancias (dosis de 5 mg/kg/día, niveles de entre 130 y 180 ng/ml). Sin embargo, hay que destacar la alta incidencia de recidivas y el riesgo de nefrotoxicidad. El nivel de evidencia para las intervenciones con tacrolimus, sirolimus o micofenolato es muy bajo.

8. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto (25-30%). Es una glomerulopatía poco frecuente en niños y su máximo de incidencia se encuentra en la 4.ª-5.ª década de la vida y es mayor en varones.

8.1. Etiología

Habitualmente la glomerulonefritis membranosa tiene un origen idiopático y podría representar la presencia de autoanticuerpos no identificados formando depósitos de inmunocomplejos tras la respuesta humoral. Esta enfermedad puede tener relación también con otras situaciones (neoplasias, enfermedades sistémicas, infecciones, uso de drogas, etc.). Las enfermedades neoplásicas son responsables del 5-10% de los casos de glomerulonefritis membranosa, en particular el carcinoma de pulmón, de mama y de colon.

8.2. Histología

Se observa engrosamiento de la pared de los capilares glomerulares global y difuso, a veces no evidente en las fases iniciales, que se inicia por la formación de agregados inmunitarios subepiteliales. Por plata-metenamina se visualizan paredes capilares con imagen especular. En fases avanzadas puede observarse esclerosis glomerular de grado variable. La celularidad del glomérulo suele ser normal. Por inmunofluorescencia se objetivan depósitos granulares difusos de IgG y C_3.

8.3. Manifestaciones clínicas

La forma típica es el síndrome nefrótico, de comienzo insidioso en el 80% de casos. A veces se presenta sólo con proteinuria. La hematuria microscópica es frecuente, así como la hipertensión arterial. Un 30% de los casos se asocia con insuficiencia renal, que puede evolucionar hasta una fase terminal. Debe valorarse siempre la presencia de una causa identificable. La trombosis de la vena renal puede apreciarse con frecuencia. La evolución es variable. La frecuencia de remisión espontánea es, aproximadamente del

25%, siendo más alta en niños. La incidencia de insuficiencia renal terminal es de un 35% a los 10 años. Es difícil predecir la evolución, pero los factores pronósticos son: proteinuria importante persistente (> 8 g/día), presencia de insuficiencia renal y el grado de fibrosis tubulointersticial al diagnóstico. La edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de hipertensión arterial también pueden influir.

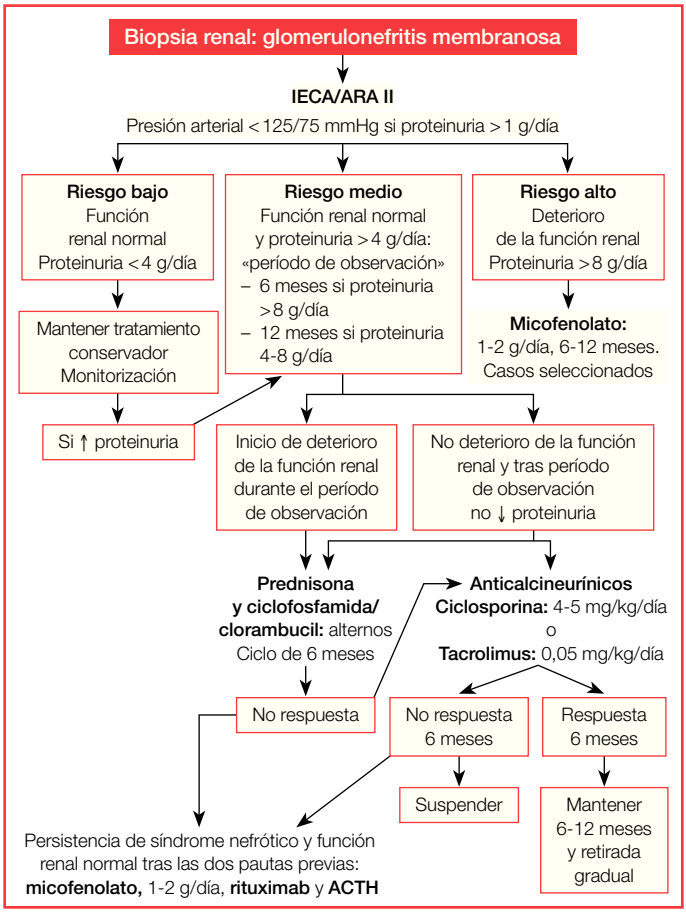

Figura 3
Algoritmo de tratamiento de la glomerulonefritis membranosa. ACTH: corticotropina.

8.4. Tratamiento

En la **figura 3** se muestra un algoritmo de tratamiento.

8.4.1. Tratamiento conservador

En pacientes sin síndrome nefrótico o con grados de proteinuria moderados (<4 g/día) el tratamiento con *IECA/ARA II* junto a un manejo general conservador es la opción más recomendable, aplicable también a los casos con insuficiencia renal establecida y signos de cronicidad en la biopsia renal. En los casos con síndrome nefrótico y función renal normal, se aconseja un período de observación, que incluirá tratamiento general conservador con IECA/ARA II. En general, se recomienda un período de observación de 6 meses si la proteinuria es superior a 8 g/día, sobre todo en varones de más de 50 años de edad. Si la proteinuria oscila entre 4 y 8 g/día, el período de observación puede extenderse a 12 meses, sobre todo en mujeres con menos de 50 años de edad.

8.4.2. Tratamiento específico

Una vez transcurrido el período de tratamiento conservador sin que aparezca remisión espontánea completa (proteinuria < 0,3 g/día) o parcial (proteinuria < 3,5 g/día) o una clara tendencia a la disminución de la proteinuria nefrótica, se recomienda tratamiento con una de las dos opciones que han demostrado eficacia en estudios aleatorizados: los *anticalcineurínicos* (ciclosporina, 4-5 mg/kg/día, o tacrolimus, 0,05 mg/kg/día, con ajuste de dosis según niveles en rangos terapéuticos bajos), o un ciclo con *corticosteroides* (0,5 mg/kg/día*)* más *ciclofosfamida* (1,5-2 mg/kg/día) o *clorambucil* (0,2 mg/kg/día) administrado durante 6 meses alternando. El tratamiento con ciclofosfamida ofrece una eficacia similar a la de clorambucil y se asocia a menos efectos secundarios. El tratamiento aislado con corticosteroides no induce efectos favorables, por lo que no se recomienda esta opción. En pacientes con deterioro de la función renal se ha combinado prednisona y ciclofosfamida por períodos más largos. En los pacientes en los que no ha habido respuesta pueden considerarse otras opciones terapéuticas, como el *micofenolato,* el *rituximab* y corticotropina (ACTH).

9. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa primaria afecta principalmente a niños de entre 8 y 16 años, en una proporción similar en ambos sexos. Su frecuencia tiende a ser decreciente. Las formas secundarias son más frecuentes en adultos.

9.1. Etiología

La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I es una enfermedad mediada por inmunocomplejos, aunque la identidad del antígeno por lo gene-

ral se desconoce. Cuando se identifica puede estar en relación con infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmumes. La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II se caracteriza por depósitos densos que no contienen inmunoglobulinas, pero se cree que activan el complemento. La hipocomplementemia es una característica común (80% en el tipo I y 100% en el tipo II), activándose por vía clásica en el tipo I y por vía alterna en el tipo II.

9.2. Histología

La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I se caracteriza por engrosamiento difuso y global de la pared capilar e hipercelularidad endocapilar y mesangial, con acentuación de la segmentación glomerular que se denomina «lobulación». Típicamente se produce una duplicación de la membrana basal. Por inmunofluorescencia se objetivan depósitos globales granulares o en banda de C_3 e IgG.

La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II se conoce como «enfermedad de depósitos densos» debido a la aparición de depósitos densos intramembranosos en banda. También existe hipercelularidad lobular. La inmunofluorecencia demuestra una tinción de la pared capilar para C_3 lineal o en banda.

La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo III es similar al tipo I, pero con la existencia de depósitos subepiteliales.

9.3. Manifestaciones clínicas

Cursan como síndrome nefrótico en la mitad de los pacientes. En un 25% se presenta proteinuria y hematuria asintomática y en otro 25% puede cursar como síndrome nefrítico. Puede aparecer hipertensión arterial. La insuficiencia renal puede estar presente en la mitad de los casos en el momento del diagnóstico. La glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I tiende a cursar más con nefritis, y el tipo II con síndrome nefrótico. Se describe una supervivencia renal inferior al 65% a los 10 años, y el pronóstico es peor en el tipo II.

9.4. Tratamiento

En niños con síndrome nefrótico y con insuficiencia renal se recomienda la *prednisona,* aunque el régimen y la duración del tratamiento no están bien definidos. El único estudio con evidencias utilizó 40 mg/m^2 a días alternos durante 130 meses de media. En niños con proteinuria inferior a 3 g/día la prednisona puede ser útil asociada a antiagregantes, aunque faltan evidencias sólidas para sostener este tratamiento.

En adultos no está justificada la utilización de prednisona. Si la proteinuria es superior a 3 g/día o si hay afectación de la función renal se recomienda el uso de *antiagregantes* y/o *anticoagulantes.*

La utilización de inmunosupresores como la ciclofosfamida no ha mostrado efectividad.

Debe instaurarse un control agresivo de la hipertensión arterial y la proteinuria con el uso de *IECA/ARA II.*

10. GLOMERULONEFRITIS POSINFECCIOSA

La glomerulonefritis posinfecciosa afecta principalmente a población infantil, con una incidencia máxima entre los 2 y los 6 años. Puede ser epidémica o esporádica.

10.1. Etiología

Es el prototipo de glomerulonefritis asociada a infección, aunque el mecanismo patogénico último no se conoce. Podría ser un efecto tóxico directo de una proteína bacteriana (estreptococos o estafilococos como los más frecuentes) o una lesión mediada por inmunocomplejos.

10.2. Histología

Se observa hipercelularidad global difusa de células mesangiales y endoteliales por proliferación endocapilar con neutrófilos. Por inmunofluorescencia se detecta un patrón de tinción granular gruesa para C_3 en la pared capilar.

10.3. Manifestaciones clínicas

La presentación clásica es el síndrome nefrítico agudo, que puede aparecer con gravedad variable, desde casos asintomáticos hasta insuficiencia renal aguda u oligoanuria. El período de latencia desde la infección oscila entre 7 y 21 días para las faringitis y entre 14 y 21 días para las infecciones cutáneas. En las fases iniciales suele existir hipocomplementemia transitoria y con frecuencia se detectan títulos de antiestreptolisina O (ASLO) elevados. El pronóstico en general es bueno, pero un pequeño porcentaje desarrolla hipertensión arterial, proteinuria e insuficiencia renal terminal.

10.4. Tratamiento

El tratamiento consiste en medidas de apoyo, así como el tratamiento de la hipertensión arterial y la sobrecarga de volumen con diuréticos y la adminis-

tración de los antibióticos pertinentes. No existen pruebas que apoyen el uso de agentes inmunosupresores, a no ser que se objetive proliferación extracapilar.

11. GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL POR IgA

Sigue siendo la forma más frecuente de glomerulonefritis. Puede presentarse a cualquier edad, pero lo hace fundamentalmente en la 2.ª-3.ª década de la vida y su incidencia es más elevada en varones.

11.1. Etiología

La glomerulonefritis mesangial por IgA es el resultado de la activación de complemento tras el depósito de inmunocomplejos circulantes, sobre todo IgA. La patogenia se debe probablemente a un defecto inmunitario de las mucosas, que produce una exposición a varios antígenos ambientales.

11.2. Histología

Suele manifestarse como una glomerulonefritis proliferativa focal o difusa, donde se observa expansión segmentaria e hipercelularidad de la matriz mesangial. En otros casos puede haber formas agresivas con semilunas. El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse con inmunofluorescencia, en la que se objetiva la tinción mesangial para IgA. Los niveles séricos de IgA se encuentran elevados en un 50% de los casos, y los niveles de complemento suelen ser normales. Recientemente se ha desarrollado una clasificación histológica (Oxford Classification of IgA) que atiende a la presencia de hipercelularidad mesangial y endocapilar, glomerulosclerosis segmentaria y fibrosis/atrofia tubular, definiendo una escala de gravedad de progresión.

11.3. Manifestaciones clínicas

En el 40-50% de los casos se encuentra hematuria macroscópica asintomática en el momento del diagnóstico. Los episodios suelen sobrevenir en estrecha relación temporal con una infección de vías respiratorias superiores. Puede desarrollarse insuficiencia renal aguda durante los brotes de hematuria. Un 30-40% de los pacientes presentan hematuria microscópica acompañada de hipertensión arterial. El resto de casos se presentan como síndrome nefrótico o glomerulonefritis crónica con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal crónica. En un 5% de los casos uno de los signos de presentación es la hipertensión arterial maligna. Hoy no se considera esta entidad tan benigna, ya que un 20-30% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal terminal a los 20 años. Los factores de mal pronóstico son la

hipertensión arterial, la presencia de insuficiencia renal, la proteinuria persistente, el sexo varón y la edad elevada en el momento del diagnóstico.

11.4. Tratamiento

11.4.1. Tratamiento conservador

Los pacientes deben recibir *IECA/ARA II,* en especial si son hipertensos o si presentan proteinuria elevada. Los enfermos con pronóstico desfavorable pueden recibir dosis elevadas de ácidos grasos omega 3.

11.4.2. Tratamiento con inmunosupresores

El tratamiento con *prednisona* ha sido objeto de controversia y no hay consenso a la hora de tratar las formas leves. Está claramente indicado en las formas clínicas de síndrome nefrótico y lesiones mínimas en la biopsia (pauta de corticosteroides similar a la glomerulonefritis de cambios mínimos) o cuando existe extensa formación de semilunas, debiendo considerarse la administración de *prednisona* y/o *ciclofosfamida* en pauta similar a la que se aplica en las glomerulonefritis extracapilares. En las formas más agresivas con insuficiencia renal, hipertensión arterial y proteinuria se han publicado estudios que sugieren que los corticosteroides podrían tener efecto beneficioso, pero no hay evidencias suficientes para afirmarlo.

12. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR

Representa el fenómeno estructural más agresivo de las lesiones causadas por inflamación glomerular. La glomerulonefritis extracapilar por inmunocomplejos es la causa más frecuente en niños, mientras que en adultos lo es la pauciinmunitaria.

12.1. Etiología

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo I o mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG) dirigidos contra el colágeno tipo IV (20%) muestra una incidencia con dos máximos: uno en la 2.ª-3.ª décadas de la vida, es más frecuente en varones y a menudo se presenta con hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), y otro en la 6.ª-7.ª décadas de la vida, más frecuente en mujeres y limitada al riñón.

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo II o medida por inmunocomplejos (40%) presenta pruebas clínicas y analíticas propias de las glomerulonefritis primarias.

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo III o pauciinmune o glomerulonefritis necrosante idiopática (40%) constituye el tipo más frecuente en adultos, sobre todo de edad avanzada.

12.2. Histología

Las semilunas son la expresión morfológica de la proliferación de células parietales. Empiezan siendo epiteliales y acaban siendo fibrosas. En el tipo I suelen estar en el mismo estadio evolutivo, a diferencia de lo que ocurre en el tipo III. En el tipo II el aspecto mediante microscopia óptica depende de la glomerulonefritis subyacente, que se reconoce mejor en los glomérulos intactos. En el tipo III es frecuente que aparezcan lesiones de vasculitis. El patrón de inmunofluorescencia permite diferenciar los tres tipos:

- Tipo I: tinción lineal de la membrana basal por IgG.
- Tipo II: depósitos granulares, pero el patrón y tipo de inmunoglobulinas depende de la glomerulonefritis por inmunocomplejos subyacente que haya inducido la formación de semilunas.
- Tipo III: ausencia o escasez de tinción glomerular para inmunoglobulinas.

12.3. Manifestaciones clínicas

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar tiene una forma de presentación subaguda aunque depende del subtipo. El tipo I se caracteriza por instauración rápida de una glomerulonefritis aguda con oliguria o anuria. Rara vez se presenta de manera más insidiosa. Si el tratamiento no se instaura con rapidez, el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal es elevado, ya que es de un 40% incluso con tratamiento agresivo. El hallazgo de laboratorio más característico es la detección de AMBG, que se da en el 90% de los casos.

Aunque el tipo III suele presentarse como un deterioro rápidamente progresivo de la función renal con hematuria, proteinuria e hipertensión arterial, en algunos pacientes el curso clínico es más indolente y con menos alteraciones urinarias. Es frecuente observar fiebre, artralgias y fatiga. Cerca del 80-90% de los pacientes presentan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) anti-MPO o anti-PR3. Cuando la enfermedad se asocia a vasculitis sistémica los pacientes pueden manifestar trastornos pulmonares, cutáneos o multisistémicos simultáneos. Los tres síndromes clínicos principales asociados con ANCA son la poliangitis microscópica, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.

El marcador pronóstico principal es el nivel de creatinina al inicio del tratamiento, así como las características histológicas en cuanto a fibrosis intersticial y tipo de semiluna. El retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento aumentan el riesgo de insuficiencia renal terminal.

12.4. Tratamiento

El tratamiento suele ser similar en los tres tipos, empleándose pautas de *prednisona* y *ciclofosfamida.* El tratamiento de inducción debe realizarse

con pulsos de *metilprednisolona* (0,5-1 g/día durante 3 días consecutivos) y posteriormente prednisona oral (1 mg/kg/día durante un mes y pauta descendente en 3-4 meses). Simultáneamente debe emplearse ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) o intravenosa (ciclos mensuales de 0,5-1 g/m^2) en función de los recuentos leucocitarios. El tratamiento se mantiene 6-12 meses hasta la remisión. Un régimen alternativo podría consistir en la administración en la fase de mantenimiento de *azatioprina* (2 mg/kg/día) o *micofenolato* (1-2 g/día) en sustitución de la ciclofosfamida a los 3-6 meses. En los pacientes que no abandonan la diálisis el beneficio de mantener la inmunosupresión más de 12 semanas es escaso y aumenta la toxicidad.

En la glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo I debe instaurarse un tratamiento con plasmaféresis intensiva reponiendo con albúmina, salvo hemorragia o tras biopsia, hasta que los niveles de anticuerpos se vuelvan indetectables. En el tipo III esta técnica aporta beneficios en los pacientes que requieren diálisis.

Por último, el tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo II depende del tipo de glomerulonefritis primaria.

13. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cattran DC, Coppo R. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations and classification. Kidney Int 2009;76:534-45.
- D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003;23:117-34.
- Falk RJ, Jennette C, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner and Rector´s The Kidney. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1293-380.
- Feehally J, Jonson RJ. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: Feehally J, Jonson RJ, eds. Comprehensive clinical nephrology. St Louis: Mosby; 2003. p. 255-69.
- Lai KN. Membranous nephropathy: When and how to treat. Kidney Int 2007;71:841-43.
- Martínez J. Glomerulonefritis membranoproliferativa. En: Hernando Avendaño L, ed. Nefrología clínica. 3.ª ed. Madrid: Panamericana; 2009; p. 375-82.
- Praga M. Tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Nefrologia 2005;25:612-21.
- Praga M. Tratamiento general y específico de las glomerulonefritis. En: Hernando Avendaño L, ed. Nefrología clínica. 3.ª ed. Madrid: Panamericana; 2009; p. 391-98.

- Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología. Disponible en: http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=1007
- Waldkman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445-53.