

14

HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (GNRP) TIPOIII ASOCIADA A ANCAS

C. Mon, R. Sánchez, MJ. Fernández Reyes, M. Heras, F. Álvarez Ude.
Nefrología. Hospital General de Segovia

Objetivo: Se ha descrito un aumento de la frecuencia de asociación entre enfermedad tiroidea y GNRP ANCA (+). Buscamos dicha asociación en los casos vistos en nuestro centro.

Material y métodos: Revisamos de forma retrospectiva los pacientes con GNRP tipo III.

Resultados: En total se estudiaron 11 pacientes entre los años 1985 y 2001. De ellos 3 eran varones y el resto mujeres. La edad media fue de 64 años \pm 18 SD. En la presentación clínica destacó: ningún paciente presentó oliguria o hematuria macroscópica, 3 (27%) asociaron hipertensión y 2 (18%) presentaron edema. La media de creatinina el diagnóstico fue de $3,4 \pm 1,8$ SD y la media de proteinuria en orina de 24 horas fue de $1,04 \pm 2,85$. Dos de los enfermos (18%) precisaron hemodiálisis. Los títulos de ANCA fueron positivos en 10 de los 11 pacientes, en un paciente (diagnosticado en 1985) no se pudieron determinar, en 9 pacientes de los 10 con ANCA (+) los anti-MPO fueron positivos, en uno los anti-proteinasa 3.

Todos los enfermos se trataron con esteroides y ciclofosfamida, el tiempo medio de tratamiento con esteroides fue de 52 semanas \pm 24,9 sD. La dosis media de ciclofosfamida fue de $7,8 \text{ g} \pm 1,02$ SD.

En todos los casos hubo respuesta al tratamiento y en los dos pacientes que precisaron diálisis se pudo abandonar ésta. La media de creatinina a los 6 meses de tratamiento fue de $1,4 \pm 1,02$ SD.

La complicación más frecuente del tratamiento fue: osteoporosis en 5 pacientes (45%), infecciones en 4 pacientes (36%), alopecia y diabetes esteroidea en 2 pacientes (18%). Ninguno presentó leucopenia.

En tres pacientes (100% mujeres) se asoció hipotiroidismo, en todos ellos se encontró elevación e anticuerpos antitiroideos.

Conclusiones: La presentación clínica de la GNRP tipo III ANCA (+) más frecuente fue insuficiencia renal sin oliguria ni edemas, con microhematuria y proteinuria discreta. El tratamiento con esteroides y ciclofosfamida es eficaz y seguro y la complicación más frecuente fue la osteoporosis.

El hipotiroidismo se asocia de forma relativamente frecuente a la GNRP tipo III ANCA (+), aunque no hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo con y sin hipotiroidismo en cuanto a actividad de la vasculitis, los pacientes con hipotiroidismo ($5,3 \pm 1,5$ SD) presentaron tendencia a un VDI (vascular damage index) superior a los normotiroideos ($4,5 \pm 1,4$ SD) como se ha descrito por otros autores.

16

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DE IRBESARTAN EN PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA

De Gracia M.C, García M.A, Molina M, Pérez Silva F.M, Cacho M, Navarro M.J.
Nefrología. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena

Introducción: La inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina (SRA) disminuye la proteinuria y previene el daño renal en glomerulonefritis crónicas (GNC). Decidimos evaluar el efecto antiproteinúrico y nefroprotector de un antagonista de los receptores de AII (irbesartan) en pacientes con GNC comparándolo con los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECA).

Material y métodos: Se incluyen pacientes con GNC comprobada mediante biopsia renal, con proteinuria confirmada en orina de 24 h $>$ 1 gramo. Se precisa que hayan recibido tratamiento durante al menos 1 año. El diseño del estudio es mixto (retrospectivo hasta diciembre 2000 y prospectivo hasta febrero 2003). Se distribuyen en dos grupos de forma aleatoria. Grupo 1 recibe tratamiento con irbesartan (150-300 mg cada 24 horas. Grupo 2 tratados con IECA (captopril 75-150 mg/día, enalapril 10-20 mg/día o lisinopril 20 mg/día). Variaciones en la dosis se estratifican según respuesta antiproteinúrica y control tensional. Controles: inicial, a los tres meses, a los 12 meses, y anual hasta fin seguimiento, de tensión arterial (TA), proteinuria en orina de 24 horas, creatinina plasmática (Cr) y aclaramiento de creatinina (CICr). Análisis estadístico mediante procesador SPSS 11.0. Los resultados se expresan en términos de media y desviación estándar para edad, tiempo de seguimiento, TA, proteinuria, 1/Cr y CICr. El sexo, el tipo de glomerulonefritis, los pacientes que reciben asociación farmacológica antihipertensiva y la reducción en la proteinuria se expresan como frecuencias y porcentajes. Contrastes de medias: t de student, chi-cuadrado y prueba de Fisher.

Resultados: Pacientes analizados 50 (27 en el grupo 1 y 23 en el grupo 2). No se encontraron diferencias respecto a edad, sexo, tiempo de seguimiento, tipo de glomerulonefritis, TA, proteinuria, CICr y 1/Cr al inicio del estudio. En los dos grupos encontramos una reducción significativa de la proteinuria desde el tercer mes de seguimiento (IECA: $5,28 \pm 3,98$ vs $2,68 \pm 2,42$; ARA: $4,26 \pm 3,98$ vs $2,35 \pm 1,83$) que se mantuvo a lo largo del seguimiento, aunque no se observaron diferencias entre los dos grupos. Respecto al control tensional no encontramos diferencias entre los dos grupos. En ninguno de los dos grupos encontramos un descenso significativo del filtrado glomerular (CICr, 1/Cr), sin embargo este fue mayor en el grupo tratado con IECA (% reducción anual de CICr $2,98 \pm 7,77$), aunque sin diferencia significativa respecto a irbesartan (% reducción anual de CICr $1,64 \pm 6,84$).

Conclusiones: Irbesartan en nuestro estudio muestra un efecto antiproteinúrico y nefroprotector similar a los IECA en glomerulonefritis crónicas.

15

INCREMENTO DE APOPTOSIS LINFOCITARIA T PERIFÉRICA EN NEFROPATÍA IGA

Gascó, J., Iglesias, J., Bernabéu, R., Matamoros, N.
Nefrología-Área Médica. Hospital Son Llàtzer-Palma de Mallorca

Introducción: Se han descrito alteraciones en las funciones linfocitaria y de tolerancia inmunológica en pacientes afectados de Nefropatía IgA. La exposición persistente a antígenos puede seguirse de agotamiento clonal, un mecanismo de inducción de tolerancia. Esta apoptosis linfocitaria inducida por la activación está mediada por Fas: FasL (CD95:CD95L) y bloqueada por Bcl-2.

Material y métodos: Estudiamos la apoptosis espontánea en linfocitos de sangre periférica y la expresión de Fas y Bcl-2 en 24 pacientes afectados de Nefropatía IgA sin brote clínico de la enfermedad (creatinina $1,7 \pm 1,3$ mg/dl), todos en seguimiento en Hosp. Son Dureta, y en 14 sujetos sanos como controles. Anticuerpos monoclonales usados: CD8-PerCP, CD4 -PE, CS19-PE y control Simulstet de Beckton Dickinson (BD), CD95-FITC de Coulter Immunotech y Bcl-2-FITC (Dako). Análisis 2 ó 3 colores en un citómetro de flujo FACScan. Para expresión de Bcl-2, solución de permeabilización de FACS. Linfocitos de sangre periférica obtenidos con centrifugación en Ficoll y cultivados 72 h en medio completo. Células apoptóticas evaluadas con citometría de flujo usando 7-aminoactinomicina D (Sigma), después de tinción de antígenos de superficie con los anticuerpos monoclonales para las poblaciones específicas. Datos analizados usando test t de Student.

Resultados: Expresados como Media \pm Error Standard comparando Nefropatía IgA vs Controles. 1) Porcentaje de apoptosis espontánea linfocitaria: Linfocitos T CD4+ $21 \pm 1,7\%$ (IC 95% 24,3-17,7%) vs $10,1 \pm 1,7$ (IC 95% 13,4-6,7), $p < 0,0001$. Linfocitos T CD8+ $26,9 \pm 2,7$ (IC 95% 32,1-21,7) vs $10,8 \pm 1,7$ (IC 95% 14,1-7,5), $p < 0,0001$. Linfocitos B (CD19+) $40,1 \pm 2,6$ (IC 95% 45-1-35,1) vs $35,2 \pm 3,5$ (IC 95% 42-28,4). 2) Expresión de Fas (CD95) en subpoblaciones linfocitarias: Linfocitos T CD4+ $31,1 \pm 2,2\%$ vs $31 \pm 2,3\%$. Linfocitos T CD8+ $22 \pm 2,4\%$ vs $19,4 \pm 2,5\%$. Linfocitos B $11,5 \pm 0,8\%$ vs $7,2 \pm 1\%$, $p = 0,003$. 3) Intensidad media de fluorescencia sin diferencias significativas entre grupos. 4) Expresión de Bcl-2 en subpoblaciones linfocitarias: 100% de las células estudiadas.

Conclusiones: Incremento de apoptosis linfocitaria en sangre periférica de linfocitos T CD4 y CD8+ en pacientes con Nefropatía IgA con expresión de Fas normal. Las células B muestran expresión de Fas significativamente incrementada pero niveles normales de apoptosis.

Palabras clave: Nefropatía IgA, apoptosis, linfocito.

17

POLIMORFISMO DEL GEN DEL ECA COMO FACTOR DE PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA NEFROPATÍA IGA

Carreras, L, Moreso, F, Alié, P, Ibernón, M, Poveda, R, Grinyó, JM.
Nefrología. Hosp. Univ. de Bellvitge

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) está involucrado en la progresión de la IRC. Los genes que codifican ECA y angiotensinógeno parecen estar asociados a hiperfuncionamiento del SRAA. La elevada actividad de angiotensinógeno II y el descenso de niveles de bradiquinina van en detrimento de la respuesta glomerular a la injuria, conduciendo a la pérdida de función renal.

Ante la posibilidad de que pudiera haber factores genéticos que afectaran al SRAA, hemos estudiado el polimorfismo del gen del ECA, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en un grupo de 84 pacientes afectados de nefropatía IgA (nIgA), 20 mujeres y 64 varones, con edad media de $40,8 \pm 14,5$ años, con un seguimiento de $5,3 \pm 2,7$ años, cuya distribución por genotipos (DD, ID ó II) ha sido similar tanto en la población control de nuestro laboratorio como en los diferentes tipos de nIgA (idiopática, Púrpura de Schonlein Henoch, asociada a hepatopatía crónica o relacionada con otros procesos). En análisis univariante (Anova y Scheffé para las comparaciones individuales entre grupos) del polimorfismo del gen del ECA versus edad, volumen intersticial mediante método de counter point, creatinina inicial, albúmina e IgA plasmáticas, colesterol total, urato, proteinuria e HTA, sólo creatinina, proteinuria, HTA y volumen intersticial resultaron significativos. c2 de gen del ECA versus sexo, subgrupos de nIgA, Sd nefrótico, TA y presencia de IRC no fue significativo. En contra de lo señalado, no hallamos asociación del alelo D con hipertensión arterial. Aunque de manera no significativa, el sexo femenino parece efectuar un papel protector entre los pacientes con alelo II ó ID, de los que una sola paciente presentó IRC. La pendiente de la recta del inverso de la creatinina sérica resultó ser más acusada ($-3,5 \times 10^{-5}$ vs $9,1 \times 10^{-5}$) en el grupo con genotipo DD que en el resto ($-7,4 \times 10^{-6}$ vs $5,3 \times 10^{-5}$). Aunque la aparición de IRC no sea significativa en ninguno de los tres grupos, parece existir una mayor rapidez de progresión en los portadores de genotipo DD.

LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CISTATINA C (CISc) PRESENTA UNA BUENA ASOCIACIÓN CON EL ACLARAMIENTO DE CREATININA (CCR) MEDIDO Y EL CCR CALCULADO (FÓRMULA DE COCKROFT-GAULT) EN PACIENTES CON NEFROPATÍAS GLOMERULARES

J. Martínez Ara, R. Madero, M.S. Santacruz, T. Olea, F. Gil, O. Costero, J.L. Miguel, C. Riñón
H.U. La Paz

Introducción: En la práctica clínica la medida del filtrado glomerular (FG) se realiza mediante el CCr/1,73 m² (CCr medido), o el CCr según la fórmula de Cockcroft-Gault (CCr calculado) que estima la función renal en base a edad, género y Crs, y excluye la diuresis de 24 horas y la cuantificación de la Cr. No obstante, existen factores que pueden limitar la precisión de estos métodos. La CisC es una proteína de bajo peso molecular, que posee algunos de los atributos requeridos como marcador ideal del FG.

Material y Métodos: Se estudiaron 203 pacientes, 108 hombres y 95 mujeres, edad media: 48,4 ± 17 años, controlados en una Consulta de nefropatías glomerulares, con diferentes diagnósticos clínico-histológicos, en los que se realizaron 438 determinaciones de CisC mediante Inmunofluorimetría (Bade Behring). En todos realizó simultáneamente el estudio de la función renal mediante el CCr medido y el calculado. Se consideró insuficiencia renal (IR) cuando la Crs era > 1,3 mg/dl. Los pacientes se estratificaron según el grado de IR a partir del CCr medido y calculado: > 90 (función renal normal), 60-89 (IR ligera), 30-59 (IR moderada), 15-29 (IR avanzada), y < 15 (IR en estadio final) ml/min. Se aplicaron los siguientes métodos estadísticos: Análisis descriptivo, Análisis de concordancia: coeficiente de correlación intraclase, Correlación de Pearson, ANOVA, y Curvas ROC (Receiver-Operating Characteristic): área bajo la curva (AUC).

Resultados: Se observó concordancia entre el CCr medido y el calculado (r = 0,8307; IC 95%: 0,7988-0,8578). Asimismo, se observó una correlación inversa entre el CCr medido y la CisC (r = -0,724; p < 0,001), y entre el Ccr calculado y la CisC (r = -0,731; p < 0,001).

Mediante análisis de la varianza se encontraron diferencias significativas en los niveles de CisC entre los diferentes grupos de estratificación de la IR por ambos métodos (p < 0,001). Para determinar la exactitud diagnóstica de los niveles séricos de la CisC respecto a la función renal, se elaboraron curvas ROC. El AUC de la CisC con la Crs (IR: > 1,3 mg/dl) (AUC = 0,962; IC 95%: 0,872 - 0,928), con el CCr medido (IR vs no IR) (0,900; IC 95%: 0,872-0,928), y con el CCr calculado (IR vs no IR) (0,925; IC 95%: 0,901-0,949) fue significativamente mayor (p < 0,001).

Conclusión: La medida de la CisC sérica proporciona un método más rápido y preciso de valoración la función renal que el CCr medido y el CCr calculado en pacientes con nefropatías glomerulares primarias y secundarias.

VASCULITIS SISTÉMICA Y AFECTACIÓN RENALE

Torregrosa de Juan, J. Hernández-Jaras, A. Rius Peris, C. Calvo-Gordo, H. García-Pérez, F. Maduell Canals
H. General Castellón

La vasculitis sistémica es un proceso clínico-patológico que comprende la inflamación y necrosis vascular de diferentes órganos. La afectación renal es una manifestación frecuente que condiciona el pronóstico, tratamiento y evolución de las vasculitis. El objetivo de este estudio fue conocer la historia natural y la afectación renal de las vasculitis sistémicas.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de vasculitis sistémica entre enero de 1988 y mayo del 2003. Se recogieron datos generales, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, resultados histológicos, tratamientos aplicados y la supervivencia media.

Resultados: Se recogieron los datos de 30 pacientes (16V/30M). La edad media fue de 62,76 ± 12,6 años. 22 pacientes (73,3%) presentaban como etiología una poliangiitis microscópica y 8 (26,6%) enfermedad de Wegener. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue de 37,22 ± 87 meses. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: generales: 96,6%, renales (hematuria, proteinuria, insuficiencia renal): 100%, pulmonares (hemóptisis, infiltrados, derrames): 66,6%, musculoesqueléticos: 53%, ORL: 40%, cutáneos: 30%, etc. Los datos bioquímicos más característicos al diagnóstico fueron: Hto 29,11 ± 5,13, leucocitos 19.272 ± 54.017, urea 160 ± 93, creatinina 5,26 ± 3,35, úrico 8,39 ± 2,42, proteínas totales 6,4 ± 1, albúmina 3,38 ± 0,71, C3 105 ± 39, C4 42 ± 17, proteinuria/24 h. 1,7 ± 1,39 g. El análisis de los ANCA se realizó en 25 pacientes, 22 fueron positivos (88%) y 3 negativos (12%). De los 22 pacientes con ANCA positivos, el 45% (n = 10) presentó c-ANCA, y el 54% (n = 12) p-ANCA. 4 pacientes presentaron ANCA y Ac AMBG simultáneamente. El título medio de ANCA fue de 181,36 ± 173. La biopsia renal se practicó en 27 pacientes (90%). Mostró semilunas en el 92% de las muestras. Un 53% de los pacientes (n = 16) precisó hemodiálisis, de los cuales un 31% (n = 5) continuó con este tratamiento. El 100% de los pacientes recibió tratamiento con prednisona, el 93% (n = 28) con ciclofosfamida, el 53% (n = 16) con bolus de 6-metilprednisolona, y un caso (3%) recibió tratamiento con inmunoglobulinas. La supervivencia media a los 6 y 12 meses fue del 72,4% y 60,9% respectivamente. Las principales causas de muerte fueron: infecciones: 56% (n = 9); hemorragias: 31,25% (n = 5), vasculares en un 6,25% y caquexia en un caso.

Conclusiones: La vasculitis sistémica con afectación renal es una enfermedad de elevada morbi-mortalidad. La mitad de los pacientes afectan requieren tratamiento sustitutivo. La principal causa de muerte y complicación es la infecciosa. Pese a los nuevas pautas inmunosupresoras la mortalidad sigue siendo elevada.

NF-KAPPAB EN UN MODELO DE ABLACIÓN RENAL. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ENDOTELINA Y BLOQUEO DEL SRA

O. Hernández Perera, J.C. Rodríguez Pérez, P. Díaz Herrera, J.J. Cabrera Galván, A. Losada, A. Anabitarte, D. Jarillo, Y. Hernández Trujillo
Unidad de Investigación. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

El sistema renina-angiotensina (SRA) y la endotelina (ET) parecen jugar un papel relevante en la génesis y progresión de la enfermedad renal en el modelo 5/6 de nefrectomía (Nx). Analizamos los mecanismos implicados en el desarrollo de glomeruloesclerosis (GES) tras 5/6 Nx en ratas S-D. Se midió la PAS y la albuminuria (A) a lo largo del experimento. A las 6 sem se encontró un cuadro de daño renal, tal como refleja el incremento de PAS, A, índice de GES (GIS) y de daño túbulointersticial (DTI) en ratas controles (C) versus sham (S). Se obtuvo muestra para creatinina (Cr), renina (ARP), corteza renal para inmunohistoquímica (IHQ) y determinación de preproET-1 (RT-PCR) y NF-kB (Trans-AM). La ARP fue de 4,6 ± 0,1 en C vs 18,5 ± 3,0 ng/ml/h en el grupo S. Estos cambios se asociaron con incrementos significativos de ET-1 y NF-kB. La señal de ET-1 por IHQ muestra un incremento en túbulos y en glomerulos de las zonas lesionadas. Hubo correlación entre NF-kB y GIS (r = 0,87; p < 0,0001) o DTI (r = 0,83; p < 0,0001), y más débil para ET-1 y GIS (r = 0,53; p = 0,035) o DTI (r = 0,60; p = 0,013). A 38 nuevos animales se les sometió a 5/6 Nx y tras 7 d se aleatorizaron a tratamiento con Losartan (Los 200 mg/L, v.o.), Cerivastatina (Cer 0,1 mg/kg/d sonda nsg), Los + Cer, Carvedilol (CVD 20 mg/kg/d, v.o.) y antagonista de receptores ETA y ETB (RO 48-5695, 30 mg/kg/d sonda nsg). El bloqueo del SRA más que a la reducción de la PA se asoció a una normalización de la A, Cr, GIS y DTI (tabla).

% de los valores control	NF-κB	Pre-proET-1	GIS	DTI	A	PAS	Cr
S	69 ± 2**	35 ± 5**	9 ± 2**	12 ± 8**	3 ± 1*	63,2 ± 1,5**	100 ± 2
C	100 ± 5	100 ± 24	100 ± 14	100 ± 13	100 ± 13	100,0 ± 2,0	100 ± 2
Los	85 ± 7	39 ± 7**	28 ± 9*	14 ± 10**	5 ± 1*	69,3 ± 2,9**	68 ± 5*
Cer	100 ± 5	31 ± 6**	89 ± 14	69 ± 15*	113 ± 28	87,0 ± 1,6*	61 ± 2**
Los + Cer	75 ± 5*	27 ± 3**	42 ± 16*	10 ± 10**	4 ± 2*	64,3 ± 0,6**	62 ± 2**
CVD	87 ± 4	38 ± 7**	55 ± 18	20 ± 9**	94 ± 24	68,3 ± 2,0**	n. d.
RO 48-5695	105 ± 10	46 ± 8*	95 (1)	32 (1)	15 ± 4*	92,5 ± 1,7*	92 ± 11
versus C	*p < 0,01 **p < 0,001	*p < 0,05 **p < 0,001	*p < 0,05 **p < 0,001	*p < 0,05 **p < 0,01	*p < 0,01 **p < 0,0001	*p < 0,001 **p < 0,0001	*p < 0,01 **p < 0,0001 n.d. = no determinado

En conclusión, nuestros datos muestran que NF-kB se asocia con el daño glomerular y túbulointersticial, y la ET-1 preferentemente con el daño intersticial. El beneficio farmacológico de la inhibición del SRA podría estar mediado por NF-kB.

GLOMERULONEFRITIS DE CAMBIOS MÍNIMOS ASOCIADA A TRATAMIENTO CON D-PENICILAMINA.

M.A. Basterrechea, G. De Arriba, F. García-Martín, M. Sánchez-Heras, E. Giménez, J. Sánchez
Hospital Universitario de Guadalajara

La glomerulonefritis asociada con más frecuencia a tratamiento con D-penicilamina es la membranosa, aunque también se han descrito casos de glomerulonefritis extracapilar. No obstante, es excepcional su asociación con glomerulonefritis por cambios mínimos.

Describimos tres pacientes mujeres que recibieron tratamiento con D-penicilamina que desarrollaron síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis de cambios mínimos. Como enfermedad de base dos pacientes presentaron esclerosis sistémica y otra una artritis reumatoide seropositiva. La biopsia renal reveló en los tres casos glomerulos ópticamente normales con inmunofluorescencia negativa. El síndrome nefrótico apareció entre 15 y 46 meses del comienzo del tratamiento y la dosis acumulada de la droga osciló entre los 210 y los 440 gramos. Un paciente desarrolló fracaso renal agudo con creatinina plasmática máxima de 2,7 mg/dl, que se recuperó. La proteinuria se negativizó entre los 2-4 meses de suspender el fármaco.

El mecanismo por el que la D-penicilamina puede condicionar la aparición de enfermedad por cambios mínimos es desconocido, aunque se ha postulado que podría modificar la respuesta inmune.

En conclusión se describen tres pacientes con síndrome nefrótico por cambios mínimos secundario a tratamiento con D-penicilamina. Se aconseja revisar periódicamente la función renal y realizar un sedimento de orina con proteinuria en los pacientes tratados con D-penicilamina.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Edad	51	35	44
Enfermedad de base	Esclerosis sistémica	Artritis reumatoide	Esclerosis sistémica
Dosis total (g)	440	350	210
Tiempo de tto (meses)	18	46	15
Proteinuria máxima (g/día)	5,4	7,8	10,9
Remisión del SN (meses)	4	4	2

INCORPORACIÓN DEL MICOFENOLATO MOFETIL A LA TERAPÉUTICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

S. Mendizábal, I. Zamora, O. Berbel, MJ. Sanahuja, J. Simón.
Hospital Infantil La Fe. Valencia.

En últimas décadas diversos inmunosupresores se incorporan al tratamiento con Prednisona (PRD) del Síndrome Nefrótico (SN). En enero 2001 iniciamos Micofenolato Mofetil (MMF) en SN Dependientes y/o Resistentes (SND/SNR) de Prednisona y Ciclosporina (CsA).

Material y Métodos: 26 pacientes, 5 SNR 21 SND. Histología: 11 LM, 14 ESF y 1 GNM. Edad debut SN 3,7 años (1-12). Tras tratamiento protocolizado-secuencial de PRD, CFM y CsA de promedio 7,3 años (2-14), son tratados con MMF un periodo de 6-20 meses a dosis de 624 mg/m²/12 h (415-970). Monitorizamos mensualmente el nivel Ácido Micofenólico para conseguir niveles entre 2 a 5 mcg/ml y control de efectos indeseables clínico-analíticos hematológicos, hepáticos, renales o infecciosos.

Resultados: En los 5 SNR no modifica el curso clínico. Mantiene 2 una remisión parcial ya conseguida previamente, retirado el MMF origina en los dos reagudización del SN. En los 21 SND:

El MMF permite retirar PRD en 10 y en 5 disminuirla. Objetivamos en 12 pacientes 23 recaídas, con niveles Ac. Micofenólico < 2 mcg/ml en 18 de ellas. Para los 21 pacientes la probabilidad de no presentar recaída (Kaplan-Meier) a los 3 y 6 meses de tto es de 76 y 51%. Diferenciándolos según niveles de Ac. Micofenólico mayor o menor de 2,5 mcg/ml, la probabilidad de no presentar recaída a 3/6 meses fue del 80/59% y del 50/33% respectivamente. Niveles < 2,5 mcg/ml van ligados a doble riesgo de recaídas (RR 2,1 IC95% 1,02-4,3).

Comparativamente al resultado conseguido previamente con CsA en los mismos 21 pacientes, observamos que tanto el nº pacientes con recaídas durante tratamiento (13 con CsA y 12 con MMF) como la media recaídas/paciente/mes (0,07 con CsA y 0,1 con MMF) no son significativamente diferentes. Hay menor nº de pacientes con recaídas inmediatas (tiempo < 1 mes) tras suspender MMF (7/15) que tras CsA (15/21). Actualmente 8 en remisión sin tratamiento durante 1-9 meses y 13 en remisión bajo tratamiento: 2 PRD, 2 CsA y 9 con MMF (monoterapia 4, con PRD 3 y con CsA 2 casos).

Conclusiones:

- 1) El MMF no ha originado efectos indeseables.
- 2) No modifica la respuesta en SNR respecto a otros tratamientos.
- 3) El MMF puede contribuir al mantenimiento de la remisión en SND, con ahorro de corticoides y sin los efectos secundarios de otros fármacos.
- 4) Debajo de un nivel de ac. micofenólico de 2,5 mcg/ml el riesgo de recaída parece mayor.

SEGUNDO CICLO DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LAS GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSAS RECIDIVANTES CON INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA

MJ. Manzanera, E. González, JA. García, E. Gutiérrez, JC. Herrero, M. Valentín, A. Martínez, M. Praga.
Hospital 12 de Octubre

El tratamiento con esteroides y clorambucil en las glomerulonefritis membranosas (GNM) con insuficiencia renal progresiva puede evitar la necesidad de diálisis crónica en muchos casos (Torres A, Kidney Int. Vol 61 (2002), pp. 219-227). No obstante, bastantes pacientes continúan con proteinuria importante y la función renal puede iniciar de nuevo un progresivo deterioro. Existe muy poca experiencia acerca de la mejor actitud terapéutica en estos casos. Presentamos nuestra experiencia con 5 pacientes que tras haber recuperado una función renal con un ciclo de esteroides+clorambucil, desarrollaron nuevamente progresivo deterioro de la función renal. Los 5 casos (3 V, 2 M; edad 62,4 ± 15,37 años) habían recibido un ciclo de esteroides (prednisona, 1º mes 1 mg/kg/día; 2º mes 0,5 mg/kg/día; 3-6º mes 0,5 mg/kg/48 h)+clorambucil (0,15 mg/kg/día durante 3,5 meses) por proteinuria masiva con deterioro progresivo de función renal. Tras el ciclo alcanzaron cifras de creatinina sérica (Cr) media de 1 ± 0,4 mg/dL (r: 0,5-1,6), aclaramiento de creatinina (CCr) medio de 62,8 ± 34 mL/min (r:34-120) y proteinuria (P) media de 3,8 ± 5,9 g/d (r:0,3-14). Tras un periodo de 62,6 ± 30,14 meses presentaron de nuevo un empeoramiento progresivo de la función renal, alcanzando la Cr 2,26 ± 1 mg/dl (r:1,6-4,1), CCr 33,5 ± 18 mL/min (r:12-55). Simultáneamente, la P se había incrementado hasta 9,37 ± 5,47 g/d (r:6,5-17). Se sometieron a un segundo ciclo inmunosupresor con prednisona y clorambucil siguiendo el mismo esquema del primer ciclo. Cuatro pacientes evolucionaron favorablemente, lográndose mejoría de función renal y descenso de proteinuria: la Cr había descendido a 1,8 ± 0,4 mg/dL (r:0,5-1,6) al final del ciclo y la P hasta 3,82 ± 5,9 g/dL (r:0,3-14). Tras un seguimiento posterior de 16,4 ± 14,87 meses, presentan Cr 1,9 ± 0,67 mg/dL (r:1,2-2,8), CCr 48,7 ± 27,7 mL/min (r:30-90) y P 2,4 ± 0,71 g/d (r: 1,5-3). El otro enfermo no mostró respuesta, deteriorando progresivamente la función renal hasta su entrada en HDC 26 meses después del final del tratamiento. Las complicaciones observadas durante el 2º ciclo fueron: diabetes esteroidea que apareció en 3 pacientes que precisaron tratamiento con antidiabéticos orales o con insulina, infecciones (un caso de bacteriemia por E. Coli, un caso de neumonía con insuficiencia respiratoria que precisó ingreso hospitalario y 2 casos de Herpes Zoster). Un paciente desarrolló pancytopenia por hipoplasia medular secundaria a la inmunosupresión. En conclusión, un segundo ciclo de inmunosupresión con esteroides y clorambucil puede evitar la pérdida de función renal en pacientes con GNM y síndrome nefrótico masivo que inician un nuevo deterioro de función renal. No obstante, la incidencia de complicaciones (diabetes esteroidea, infecciones) es elevada.

MICOFENOLATO MOFETIL Y ESTEROIDES A DOSIS BAJAS EN LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO DE LAS VASCULITIS CON INSUFICIENCIA RENAL RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Ibernon, M, Poveda, R, Carreras, L, Bestard, O, Rama, I, Grinyó, JM.
H. U. Bellvitge

El tratamiento convencional de las vasculitis incluye como inmunosupresores la ciclofosfamida (CF) y la Azatioprina (AZA). Tal terapia ha mejorado la supervivencia de los pacientes pero a costa de frecuentes reacciones adversas. Un inmunosupresor capaz de inactivar la vasculitis ocasionando menor incidencia de reacciones adversas, supondría una mejoría suplementaria en los resultados del tratamiento.

Experiencias previas sugieren que el micofenolato mofetil (MMF) puede ser útil en la fase de mantenimiento de la vasculitis, produciendo escasos efectos secundarios.

Describimos la evolución de cinco pacientes (3H, 2M, edad 72a (57-88) afectos de vasculitis renal (MPO) con IRRP.

Cuatro de ellos fueron tratados inicialmente con bolus ev de esteroides y uno con plasmáferesis. Tras ello, siguieron terapia convencional con PDN oral y CF, sustituida posteriormente por AZA.

Tras un tiempo de tratamiento medio de 9 meses (2-24) fueron convertidos a MMF ante la existencia de leucopenia en 3 casos, toxicidad hepática en 1 caso y carcinoma laríngeo en otro.

En la siguiente tabla se reflejan los valores medios de creatinina sérica (Cr, en mmol/L), a MPO (VN < 10 u.), PCR (VN < 5 mg/L) y VSG (VN < 20 mm/h) al ingreso de los pacientes (0), en el momento del cambio a MMF (1) y tras un tiempo medio de tto con MMF de 8 meses (3-19). (ver tabla/Archivo adjunto).

Todos los valores de 1 arrojan ds (p < 0,05) (ANOVA) con respecto a 0. Los de 2 ofrecen normalidad para 3 de los 4 parámetros.

Dosis de PDN en 1 y 2: 7,5 mg/d. Dosis de MMF: Entre 1 y 2 g/d. Niveles sanguíneos entre 1,9 y 5,7 mg/L. Reacciones adversas: No leucopenia. Sintomatología digestiva transitoria en 1 caso. Herpes (diseminado 1 c, zoster 2 c) con buena respuesta a tto.

Micofenolato ha mantenido la remisión clínica conseguida con CF/AZA, llevando los niveles circulantes de aMPO y parámetros inflamatorios hasta la normalidad.

	0	1	2
Cr	637,8 +/- 189	248,8 +/- 122,3	170 +/- 63
aMPO	206,6 +/- 16	16 +/- 9,5	<10 todos los casos
PCR	153 +/- 96,8	18,8 +/- 12,3	<5 todos los casos
VSG	95 +/- 23,7	49,8 +/- 37,3	<20 todos los casos

FACTORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON VASCULITIS RENAL

Pedro Villaverde Verdejo, Constantino Fernández Rivera, Mercedes Cao Vilarinho, Carlos Tresancos Fernández, Rafael García Naveiro, Ángel Alonso Hernández, Dolores Lorenzo Aguiar, Francisco Valdés Cañedo.
Hospital Juan Canalejo

Estudiamos 84 pacientes con diagnóstico histológico de vasculitis renal (poliangeitis 33%, Wegener 34,5%, Churg-Strauss 4,8%, GN necrotizante 27,4%), 50 varones y 30 mujeres, edad media de 62 ± 12,81 años. Seguimiento: 48,77 meses (1-204). Parámetros estudiados: edad, género, función renal, necesidad de diálisis inicial, hipertensión, proteinuria, modo de inmunosupresión (ciclofosfamida oral vs intravenosa), dosis acumulada de ciclofosfamida, número de complicaciones, infecciones, neumonía, bacteriemia, gram positivos, gram negativos, diagnóstico, complicaciones hematológicas, complicaciones cardiovasculares, virus, hongos, hematocrito, albúmina, niveles de C3, brotes. Análisis estadístico multivariado y univariado. Supervivencia según Kaplan-Meier. Resultados: fallecieron 40 pacientes (47,6%), 28 hombres, edad media 62,7 años. Causas: infección 19 (22,6%), actividad de la enfermedad 4 (4,8%), cardiovascular 6 (7,1%), otras 12 (14,3%).

Supervivencia 76% al 1º año, 66% al 3º año, 58% al 5º año, 38% al 10º año. Análisis univariado de mortalidad: Diálisis inicial 62% vs 30% (p = 0,004); complicaciones hematológicas derivadas del tratamiento 61% vs 41% (p = 0,071); Complicaciones cardiovasculares 75% vs 43% (p = 0,04); Presencia de infección en general 67,5% vs 29,5% (p < 0,0001); Neumonía 70% vs 38% (p = 0,008); Bacteriemia 75% vs 41% (p = 0,015); Infección por gérmenes gram negativos 82% vs 42% (p = 0,014). Análisis multivariado: Complicaciones derivadas del tratamiento (OR 2,3; IC 95%: 1,3-4; p = 0,04). En este mismo análisis también presentaron tendencia a la asociación positiva las infecciones y neumonía, aunque no alcanzaron significación estadística. La presencia de diálisis, el tipo de tratamiento o la afectación pulmonar, así como el resto de parámetros estudiados, no fueron estadísticamente significativos.

Conclusiones: La supervivencia del paciente con vasculitis renal es del 58% al 5º año y depende fundamentalmente de la ausencia de complicaciones, ya sean derivadas del tratamiento, de la propia enfermedad, o de la presencia de infecciones; siendo estas últimas la causa más importante de fallecimiento en nuestros pacientes.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA IDIOPÁTICA. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA

Delgado Sonia, Duran Maribel, Muñoz Ricardo, Martínez JM, Ruiz LM, Gainza FJ, Zarraga S, Lampreabe I. Hospital de Cruces

Objetivo: 1. Analizar la experiencia en nuestro centro de la terapia con ciclofosfamida oral (CCF o), en pacientes con síndrome nefrótico (SN) secundario a glomerulonefritis membranosa idiopática (GMI). 2. Evaluar el resultado del tratamiento en el tiempo, en cuanto a: - evolución de la función renal - regresión de la proteinuria - aparición de efectos secundarios, en función de la dosis acumulada (DA).

Material y métodos: Retrospectivamente analizamos las historias clínicas de 16 pacientes, recogiendo:

1. Características demográficas.
2. Resultados del diagnóstico anatomopatológico.
3. Parámetros bioquímicos y clínicos, antes, durante el tratamiento y hasta dos años tras la suspensión de la CCF. Consideramos: -peso, tensión arterial, creatinina plasmática (Crp), aclaramiento de creatinina (CCr), perfil general y lipídico, proteinuria de 24 horas (Protu), hematuria, índice de selectividad de la proteinuria, dosis de CCF y dosis de Corticoesteroides. -Aparición de infección grave, tumores, alteraciones gonadales y toxicidad sobre médula ósea

Resultados: (M: medias // DS: desviación standard) 1) 10 varones y 6 mujeres. Edad media 53 ± 23 mujeres; 57 ± 16 hombres. 2) Tratamiento con CCF oral: Dosis inicial: 1,46 mg / kg // 0,29. Tiempo de tratamiento 546 días // 155. DA: 37,785 mg // 16,852. 3) Meses de tratamiento para alcanzar Protu no nefrótica: 8 // 7,5. Remisión completa en todos los casos, mantenida sin tratamiento: 13 meses 1 caso, 18 meses 2 y 2 años o más 13 pacientes. 4) Función renal: M; DS de Crp / CCcr al inicio 1,0610; 0,45 / 89,73; 48,09 y fin tratamiento 1,15, 0,33 / 79,3; 28,355 - Efectos adversos: amenorea 1 caso, leucopenia 3, ninguno infecciones o tumores.

Conclusiones: 1) El tratamiento con CCFo, en pacientes con SN persistente por GMI, consiguió una elevada tasa de remisiones en nuestra muestra. 2) Con el uso de dosis bajas mantenidas en el tiempo, los efectos adversos son escasos y no severos. 3) Las remisiones son mantenidas en el tiempo y se preserva la función renal.

APROXIMACIÓN A LOS FACTORES DEFINITORIOS DE LA MALA EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA IGA SEGÚN EL MODELO MATEMÁTICO DE RASCH

B. Cancho, NR. Robles, E. Sánchez-Casado, P. Bureo, P. Álvarez, J. Galán. Meridial

Introducción: La historia natural de la nefropatía IgA es controvertida, la incidencia de IRC, sea leve, moderada o severa, oscila del 30-40% después de 20 años de evolución.

Objetivo: Definir los factores indicativos de un curso evolutivo peor en pacientes con nefropatía IgA.

Material y métodos: Se estudiaron 75 pacientes cuya edad media fue de 36,03 años, 51 eran varones. El periodo de seguimiento fue de 96 meses de media. Items seleccionados: creatinina plasmática, aclaramiento, proteinuria en 24 horas, hematuria, leucocitosis y la presión arterial. Los valores utilizados de los elementos que fueron considerados en el estudio son los obtenidos en el momento del diagnóstico y los del final del periodo de seguimiento. En el análisis matemático-estadístico se utilizó el modelo de Rasch.

Resultados: Las presiones arteriales tanto diastólica como sistólica al inicio, el aclaramiento de creatinina al final, las presiones arteriales diastólica y sistólica al final del estudio, la creatinina plasmática al final son los items más endosados en las categorías más altas por los pacientes. Si consideramos las medidas de severidad de la leucocitosis al final del tratamiento y en el diagnóstico se observa que al principio endosan este ítem evaluado con categorías más altas que al final, a medida que pasa el tiempo el paciente mejoraría el grado de severidad de la nefropatía con respecto al valor de este elemento, por lo que no podría definir una peor evolución. Lo mismo ocurre con la hematuria, proteinuria, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Sin embargo no ocurre lo mismo con el aclaramiento de creatinina y la creatinina plasmática, en los que los pacientes endosan estos ítems más evaluados en las categorías más altas al final del tratamiento que en el momento del diagnóstico. El aclaramiento de creatinina plasmática es un factor determinante en el momento de definir el estado de la nefropatía IgA, en una valoración global de estos elementos su determinación en el momento del diagnóstico representa una medida mayor de la gravedad de la nefropatía a largo plazo.

Conclusiones: El aclaramiento de creatinina plasmática y la creatinina al inicio del seguimiento del enfermo son los mejores parámetros para determinar una mayor gravedad de la nefropatía IgA. La hematuria en el momento del diagnóstico no implica una peor evolución. La hipertensión arterial en el diagnóstico no es un elemento que acompañe en su evolución a la gravedad de la nefropatía IgA avanzada.

GLOMERULONEFRITIS IGA (GN IGA) E HIPERTENSIÓN ARTERIAL MALIGNA (HTAM). UNA INTRIGANTE ASOCIACIÓN

José A. García Donaire, Enrique Morales, M.J. Manzanera, María Valentín, Blanca Bueno, Alfonso Martínez, Eduardo Gutiérrez, Manuel Praga. Hospital 12 de Octubre

La HTAM es una forma severa de hipertensión (HTA) que alcanza entre el 1-12% de la población hipertensa. Los casos clínicos aislados y series cortas de pacientes sugieren que la incidencia de HTAM es desproporcionadamente alta en la GN IgA. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente la incidencia de pacientes con HTAM y GN IgA así como su evolución. En nuestro servicio se han diagnosticado 244 HTAM de las cuales 25 (10,2%) tenían además GN IgA demostrada histológicamente. Por otro lado, de la serie de 352 GN IgA diagnosticadas, 25 (7,1%) desarrollaron HTAM. Un 60% se presentó con clínica neurológica (cefalea, visión borrosa) con retinopatía hipertensiva grado IV del 56%; un 20% cardiológica (insuficiencia cardíaca) y otro 20% asintomáticos. La anemia hemolítica microangiopática y hematuria macroscópica al diagnóstico fue anecdótica. La Creatinina sérica inicial fue de 4,4 ± 2,99 mg/dl (1.3-14). Según la evolución renal dividimos a los pacientes en dos grupos; Grupo I (n = 19) que acabaron en hemodilísis y Grupo II (n = 6) con evolución favorable. El seguimiento fue de 41,8 meses (3-132). En la siguiente tabla mostramos las diferencias entre grupos.

La evolución de la función renal en los pacientes con HTAM y GN IgA es muy desfavorable, quedando un 96% con insuficiencia renal y un 76% precisando tratamiento renal sustitutivo. La proteinuria fue el único factor que demostró ser de peor pronóstico. En conclusión, existe una alta incidencia de HTAM en los pacientes con GN IgA y un alto porcentaje de estos pacientes tienen un pronóstico renal muy sombrío.

Grupo I	Grupo II	P		
Edad (años)	48.5±11(28-65)		45.6±14.4(33-64)	NS
Sexo (V/M)(%)	12(63.2)/7(36.8)		6(100)/0	NS
Retinopatía(III/IV)(%)	9(47.4)/10(52.6)		2(33.3)/4(66.7)	NS
PAS (mmHg)	205.2±39.2		201.6±24.8	NS
PAD (mmHg)	121.3±18.5		122.5±27.1	NS
Cr sérica (mg/dl)	4.5±3.1(1.31-14)		4.11±2.6(2.3-9)	NS
Proteinuria (g/24h)	2.2±1.48		1±0.7	0.006
Tratamiento IECAs(%)	84.2		100	NS
Exitus(%)	4(22.2)		2(33.3)	NS

EXPRESIÓN Y ACTIVACIÓN DE LA MAPK ERK5 EN CÉLULAS MESANGIALES HUAMANA

Fernando Dorado Plaza, Atanasio Pandiella, José Miguel López-Novoa, Alicia Rodríguez Barbero. Universidad de Salamanca

Muchas de las enfermedades renales que conducen al fracaso renal se caracterizan por la activación mesangial. Hay evidencias que indican que los mecanismos que regulan esta activación incluyen señales intracelulares mediadas por receptores. En este contexto la familia de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) ha causado un gran interés por su participación en numerosos procesos celulares que conducen, entre otros, a proliferación, diferenciación y apoptosis. Recientemente se ha descubierto un nuevo miembro de la familia de las MAPKs, ERK5 (Extracellular signal Regulated Kinase 5), del que apenas se conoce su función biológica. ERK5 se expresa en células endoteliales, cardiomiocitos, mastocitos y en diversas líneas celulares. Sin embargo, no hay ninguna referencia de la expresión de ERK5 en células mesangiales. En este estudio examinamos la expresión y activación de ERK5 en cultivos primarios de células mesangiales humanas (CMH). Además hemos querido valorar si determinados compuestos vasoactivos y factores de crecimiento involucrados en la progresión del daño renal son posibles activadores de esta MAPK. Estudios de Western blot e inmunocitoquímica muestran que ERK5 se expresa en células mesangiales humanas y que el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) induce activación y translocación al núcleo de ERK5. Los resultados de los estudios de inmunoprecipitación y western blot indican que, Angiotensina II (1#61549.M), Endothelina-1 (10nM), glucosa (35 mM), Factor Activador de las Plaquetas (PAF, 10nM), Factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta1, 50 pM) y Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, 10 nM) inducen la activación dependiente del tiempo de ERK5, que fue máxima a los 15 min. Por otra parte, ERK5 se ha implicado en la proliferación celular en respuesta a la activación del receptor de EGF. También TGF-beta 1 se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad renal con diferentes efectos sobre la proliferación. Por ello, nos pareció interesante valorar la participación de ERK5 en las respuestas de las CMH a EGF en presencia de TGF-beta 1. Para ello, expresamos un dominante negativo de Erk 5 marcado con HA (HA-Erk5AEF) en CMH. La expresión de HA-Erk5AEF mediante infección retroviral redujo significativamente la proliferación inducida por EGF+TGF-beta 1.

Nuestros resultados demuestran por primera vez que diversas sustancias involucradas en la progresión del daño renal activan ERK5 en células mesangiales. Además, TGF-beta 1 y EGF inducen proliferación en células mesangiales humanas, y este proceso está mediado por ERK5. Esto sugiere la interesante posibilidad de que algunos de los efectos biológicos de EGF pudieran estar regulados por TGF-beta y mediados por ERK5.

¿PORQUÉ ES TAN BAJA LA INCIDENCIA DE RECIDIVA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) QUE RECIBE UN TRASPLANTE RENAL (TX)?

B.Espejo, R.Belmonte, MA.Muñoz, JA.García, MJ.Manzanera, E.González, JC.Herrero, M.Praga.
Hospital 12 de Octubre

Los pacientes trasplantados con LES presentan una incidencia de recidiva de la nefritis lúpica llamativamente baja, a pesar del curso clínico agresivo con pérdida de la función renal. Existen muy pocas series comparando el curso clínico pre y post-Tx de estos pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo de 10 pacientes con LES trasplantados entre noviembre 1992 y julio 2000, de los que se disponía evolución previa al trasplante (Tx). Se analizaron datos clínicos e inmunológicos, y tratamiento inmunosupresor recibido, antes de la diálisis crónica (DC), durante ésta y tras el Tx.

Resultados: 9M/1V con edad media 29 ± 9,51 años. La histología mostró glomerulonefritis proliferativa difusa en 9 pacientes y membranosa en el restante. En la presentación, la creatinina sérica (crs) era 1,6 ± 0,8 (0,9-3,1) mg/dl y 8 casos mostraban proteinuria nefrótica. Todos ellos presentaron brotes recurrentes de nefritis lúpica (nº de brotes por paciente 3 ± 1,15 (1-5). El nº total de brotes en los 10 pacientes fue de 30. El tratamiento inmunosupresor durante los brotes consistió en esteroides (E) en dosis altas en todos, ciclofosfamida (CF) IV en bolos mensuales en 16 brotes, CF oral en 4, azatioprina (AZA) en 5, ciclosporina (CSA) en 1, plasmáferesis en 2 y gammaglobulina IV en 1. La duración de los tratamientos con CF IV oral fue 11,37 (3-23) y 58 (18-132) meses, respectivamente. Entre los brotes, los pacientes recibían únicamente esteroides orales (22,6 ± 21 mg/día). La función renal tras los sucesivos brotes presentó un progresivo deterioro, iniciando DC (8 pacientes en hemodiálisis crónica y 2 en CAPD) 114,7 ± 90,7 meses después del diagnóstico de LES. 5 pacientes presentaron datos de actividad clínica lúpica en DC, que fue controlada con esteroides (CF) IV y plasmáferesis en un caso, CF oral o azatioprina en los restantes. El tiempo en DC fue de 31,1 ± 23,62 meses. El tratamiento inmunosupresor post-Tx consistió en E+micofenolato mofetil (MMF) + FK 506 en 4 casos, E + CSA + CF oral en 3, E + MMF + CSA en 2 y E + FK506+CF oral en 1. Con un tiempo de seguimiento de 45,9 ± 23,7 meses, sólo un paciente presentó actividad clínica lúpica leve y transitoria, con ANAs y antiDNAs positivos, pero sin datos de recidiva de la nefritis lúpica. Tres casos presentaron rechazo agudo en el post-Tx inmediato y tres perdieron la función del injerto, 2 por rechazo agudo y uno por rechazo crónico. En el resto, al final del seguimiento la crs es 1,51 ± 0,59 (0,9-2,7) mg/dl y la proteinuria 0,69 ± 0,78 g/d. Conclusiones. Todos los pacientes evolucionaron a la IRC terminal tras brotes recurrentes de nefritis lúpica, manteniendo esteroides como única terapia inmunosupresora en los intervalos. La ausencia de brotes de nefritis lúpica en los riñones trasplantados pudo guardar relación con el mantenimiento continuado de triple terapia inmunosupresora. Cabe proponer este tipo de tratamientos (doble o triple terapia sostenida a dosis bajas) en la nefropatía lúpica de curso clínico recidivante.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA CON PREDNISONA, TACROLIMUS Y MICOFENOLATO MOFETIL. RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO PILOTO

J.Ballarín, J.Ara, R.Poveda, A.Rodríguez-Jornet, F.Calero, R.Romero, L.Carreras.
Fundació Puigvert

Introducción: Experiencias previas sugieren que Tacrolimus (FK) asociado a Prednisona (PDN) puede inducir remisiones del síndrome nefrótico en pacientes con nefropatía membranosa (NM).

Objetivo: De modo prospectivo y abierto se estudia la respuesta al tratamiento con PDN y FK asociado o no a micofenolato mofetil en pacientes afectados de NM primaria con SN persistente tras seis meses de tratamiento con IECAS o ARA II.

Material y métodos: Se inicia tratamiento con PDN y FK a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/d y 0,05 mg/kg/d, respectivamente. Si a los 3 meses la proteinuria es inferior a 1 g/d siguen con la misma terapia durante un año. Si la proteinuria es superior a un gramo diario, se les añade MMF a dosis iniciales de 500 mg/d. Si hay respuesta (proteinuria < 1 g/d) se continúa la triple terapia durante un año. Si no la hay se suspende la medicación a los seis meses. Los niveles sanguíneos al alcanzar son: FK: 8-9 ug/L para los tres primeros meses y 5-7 ug/L para el resto del período de tratamiento. Para MMF: 2-4 mg/L. Se prevé suspender el tratamiento en caso de efectos secundarios que no mejoren tras reducción de dosis.

Resultados: 16 pacientes iniciaron el tratamiento inmunosupresor, 12 hombres y 4 mujeres, con una media de edad de 49 ± 15 (27-60) años. La proteinuria media inicial fue de 10 ± 3,43 g/d y los niveles de albúminemia de 24 ± 3,2 g/L. La media de creatinina y colesterol basales fueron de 87 ± 13 mmol/L y 9,18 ± 3,2 mmol/L respectivamente. La media de proteinuria a los 3, 6, 9 y 12 meses fue de 3,16, 2,7, 0,81 y 0,50 g/d con diferencias significativas entre 0-3, 0-6 y 0-9 meses (p = 0,0001) y entre 0-12 meses (p = 0,003). Paralelamente se observó un incremento significativo de la albuminemia a los 3, 6, 9 y 12 meses (32,6, 36,9, 39,4 y 41,2 g/L) respecto al valor basal. La colesterolemia disminuyó significativamente a los 3, 6, 9 y 12 meses (7,8, 6,8, 5,4, 5,2 mmol/L). La media de creatinina sérica a los 12 meses fue de 93,8 ± 11,4 mmol/L (p = 0,003 respecto al valor basal). Según protocolo, en 5 pacientes se asoció MMF. Dos pacientes se retiraron del estudio por temblores e hipertensión respectivamente.

Conclusiones: El tacrolimus descendió significativamente la proteinuria en pacientes nefróticos por NM. El escaso número de pacientes y el todavía breve tiempo de seguimiento no permite valorar el efecto del micofenolato mofetil.

NEFROPATÍA MESANGIAL IGM E HALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA. ESTUDIO COMPARATIVO

Carmen Vozmediano, MDolores Sánchez de la Nieta, Francisco Rivera, Guadalupe Caparrós, Miguel de la Torre, Javier Nieto, Paz Alcaide, Julia Blanco.
Hospital de Alarcos, Ciudad Real

Introducción: La glomerulonefritis mesangial IgM (GNiGM) y la hialinosis focal y segmentaria (HFS) tienen algunas similitudes histológicas pero no se conocen con detalle sus diferencias respecto a manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento.

Objetivo: Comparar las formas clínicas de presentación, datos histológicos, respuestas a los tratamientos inmunosupresores y evolución a insuficiencia renal entre GNiGM e HFS.

Material y métodos: Estudiamos retrospectivamente 9 pacientes con HSF y 51 con GNiGM diagnosticados en nuestro Hospital durante 11 años (1992-2002). Comparamos edad, sexo, tiempo de evolución conocido, forma de presentación, características de las biopsias (expansión mesangial, depósitos hialinos, atrofia tubular y fibrosis intersticial), tipo y respuesta al tratamiento, evolución a insuficiencia renal crónica (incremento de creatinina inicial del 30% al final de seguimiento), necesidad de tratamiento sustitutivo y exitus.

Resultados: No hemos encontrado diferencias entre sexo, tiempo de evolución conocido, tipos de tratamiento empleados y tiempo de seguimiento post-biopsia renal. Hemos encontrado las siguientes diferencias estadísticas (tabla) Las curvas de supervivencia de período sin respuesta y de función renal son diferentes entre GNiGM e HSF. Las variables relacionadas con la evolución a IRC son: presencia de depósitos hialinos, atrofia tubular, fibrosis intersticial y resistencia al tratamiento con ausencia de remisión parcial o completa.

Conclusión: La GNiGM es diferente a la HSF respecto a formas clínicas de presentación, respuesta al tratamiento y evolución hacia IRC.

	GNiGM n: 9	HSF n: 51	p
Edad (años)	32	45	0.024
S Nefrótico (%)	77	35	0.017
HTA (%)	11	66	0.002
Cr inicial (mg/dl)	1.0	1.4	0.002
Fibrosis intersticial (%)	11	86	0.001
Remisión completa (%)	66	12	0.001
No respuesta a los tratamientos (%)	0	59	0.001
Evolución a IRC (%)	0	32	0.044

VASCULITIS DE DIFÍCIL CLASIFICACIÓN EN UN MISMO PACIENTE

Saurina, A. Riera, M. Chiné, M. Pou, M. Ramirez de Arellano, M. Fulquet, D. Armentgol, X. de las Cuevas.

Servicio de Nefrología. Hospital de Terrassa

Introducción: Las vasculitis son enfermedades que se clasifican en función del tamaño de los vasos afectados, las lesiones histológicas y afectación de distintos órganos. Asimismo, existen datos analíticos e inmunológicos que complementan el diagnóstico y su evolución.

Caso clínico: Presentamos un paciente varón de 58 años con antecedentes patológicos de paquimeningitis hipertrofica diagnosticada en 1996 mediante biopsia cerebral (infiltrado inflamatorio y granulomatosis necrotizante a nivel de la media de la duramadre), a raíz de parálisis de III, IV, VI y VIII pares craneales derechos. Tras descartar patología infecciosa y tumoral se inició tratamiento con corticoides y ciclofosfamida con buena respuesta clínica, quedando únicamente como secuela amaurosis de ojo derecho e hipoacusia derecha. En junio 2002, ingresa por insuficiencia renal rápidamente progresiva y lesiones cutáneas en extremidades inferiores con presencia de ANCA (+) con especificidad anti-MPO. La biopsia cutánea fue compatible con paanerteritis nodosa (PAN) y la biopsia renal mostró glomérulos con proliferación extracapilar celular en más del 50%, necrosis fibrinoide y con inmunofluorescencia negativa. Se inició tratamiento con corticoides e inmunosupresores con excelente respuesta clínica y analítica.

Resultados: En nuestro paciente coinciden 3 entidades histológicamente bien diferenciadas: enfermedad granulomatosa de la duramadre, glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar ANCA (+) especificidad anti-MPO y vasculitis cutánea de vaso mediano. En los dos episodios, el paciente presenta buena respuesta clínica con tratamiento inmunosupresor.

Conclusión: Basándonos en la clasificación clásica de las vasculitis nuestro paciente no puede ser catalogado bajo una misma entidad, dados los diferentes resultados histológicos en nuestro paciente.