



SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Se presenta en el curso de una nefropatía primaria o secundaria caracterizada fundamentalmente en las formas menos graves por un engrosamiento difuso y global de la membrana basal glomerular por el depósito de inmunocomplejos (inmunoglobulinaG) evidenciados mediante técnicas de inmunofluorescencia frecuentemente sin significativa proliferación de las células epiteliales, endoteliales o mesangiales. Con técnicas de tinción con sales de plata se observa la presencia de espículas argirófilas que se proyectan hacia el espacio urinario. También se la denomina glomerulonefritis epimembranosa, perimembranosa o extramembranosa.

En las formas más graves y que cursan con disminución de la función renal de grado diverso que suele llevar a la insuficiencia renal terminal se observa un mayor engrosamiento y duplicación de la pared capilar con reducción de su luz y los glomérulos presentan un aspecto más rígido acompañado de una fibrosis intersticial difusa y atrofia tubular.

Pregunta: Indique sus causas, síntomas, complicaciones y riesgos, tratamiento de la enfermedad de base y eventuales complicaciones, pronóstico (estadístico).

Respuesta: Causas: La glomerulonefritis membranosa puede ser *primaria* denominada también *idiopática* (no existe una afección asociada) de patogenia controvertida vinculada a un mecanismo inmunológico por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos en el espacio subepitelial glomerular o *secundaria* donde el proceso inmunológico es desencadenado por una enfermedad *infecciosa o parasitaria* (hepatitis B, sífilis, lepra, hidatidosis, posestreptococcia o *multisistémica* : lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, sarcoidosis, dermatomiositis, o por *carcinomas* de pulmón, colon, estómago, mama, linfomas o por *medicamentos* como las sales de oro, mercuriales, penicilamina, metidiona, captopril, o presentarse en el curso de un *trasplante renal* o de la *diabetes*.

Sintomatología: Clínicamente se presenta en su período de estado con edemas generalizados de intensidad variable desde una forma mínima hasta una muy importante denominada anasarca, que afectan cara, manos, pared abdominal, región sacra y miembros inferiores y que con menos frecuencia, se acompañan de derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico. Existe una proteinuria mayor a los 3,5 gr/24 hs. acompañada de hiperlipiduria. Microscópicamente en la orina se observan cuerpos ovals y cilindros grasos así como granulosos y microhematuria dismórfica. En sangre existe hipoproteinemia a expensas de la albúmina acompañada de hiperlipemia y hipertrigliceridemia. Esta glomerulopatía se la encuentra en el 25-30 % de los casos de nefropatías en los adultos.

La presencia de hematuria macroscópica, hipertensión arterial y de hiperazoemia son raras al comienzo de la enfermedad presentándose, las dos últimas, tardíamente junto con anemia cuando la función renal está muy alterada con incremento importante de la azoemia y de la creatinina plasmática por disminución del filtrado glomerular. En esta etapa de la enfermedad se presenta el cuadro típico de la uremia.

La evolución del síndrome nefrótico en las glomerulonefritis membranosa primarias es indolente y lentamente progresiva o alternando períodos de actividad con períodos de remisión de dicho síndrome. En los niños el pronóstico es excelente y menos del 5% progresan dentro de los 5 años hacia la insuficiencia renal. La mayoría de los niños experimentan una remisión completa y



espontánea de la proteinuria mientras que en los adultos la remisión espontánea completa varía según las series pero oscila en promedio en un 25/30 %. El sexo masculino, mayor edad de comienzo, proteinuria inicial superior a los 10 g/24 horas, importante hipercolesterolemia, hipertensión arterial de difícil control, filtrado glomerular inicialmente disminuido y alteraciones histológicas importantes son marcadores de una relativamente mala evolución hacia la insuficiencia renal avanzada con el cuadro clínico de la uremia y el requerimiento de tratamiento dialítico o trasplante renal.

Complicaciones y riesgos: En las formas primarias las complicaciones más frecuentes son los procesos infecciosos pulmonares, meníngeos y peritoneales a gérmenes variados: estafilococo, hemófilus, klebsiella, neumococo, estreptococo o virus diversos.

La presencia de hiperlipidemia y a veces hipertensión arterial facilitan el desarrollo de la arteriosclerosis e insuficiencia coronaria incrementando el riesgo de un infarto de miocardio. Pueden presentarse alteraciones de la coagulación que facilitan el desarrollo de trombosis venosas o arteriales y la aparición de embolias pulmonares.

No es infrecuente que se produzca una trombosis de la vena renal con disminución o anulación de la función del riñón correspondiente. Dicha trombosis puede afectar a la vena cava inferior y llegar hasta la aurícula derecha con el desarrollo de circulación colateral.

Finalmente es posible, como ya se señaló, la evolución hacia la insuficiencia renal terminal con el cuadro clásico de la uremia que exige el tratamiento mediante diálisis o un trasplante renal. En las formas secundarias las complicaciones son las propias de la enfermedad de base sumadas desde luego a las del síndrome nefrótico como en las formas primarias.

Tratamiento: El tratamiento de la glomerulonefritis membranosa idiopática continúa siendo motivo de profundos debates teniendo en cuenta que la severidad de la misma varía de paciente a paciente y que en las formas menos graves se han descrito casos de remisión espontánea a lo que se agrea la aparición constante de nueva medicación.

Sea cual fuere la clínica de la enfermedad existe un tratamiento inespecífico del síndrome nefrótico que se adaptará a cada paciente en particular. Ello incluye en primer lugar una dieta restringida en sodio y el uso de diuréticos de ansa como la furseimida y eventualmente tiazídicos o ahorradores de potasio en caso de hipokalemia. Cuando existe hipertensión arterial están indicados los inhibidores de la enzima convertidora como el enalapril o similares o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II medicación toda que también contribuyen a reducir la proteinuria o los betabloqueantes o la alfametildopa si la hipertensión no se normaliza con las anteriores. La hipercolesterolemia puede tratarse eventualmente con inhibidores de la coenzima A reductasa tipo sinvastatina o atorvastatina. Con respecto al uso rutinario de anticoagulantes existen controversias pero teniendo en cuenta la frecuencia de las trombosis venosas en estos pacientes o la presencia de alteraciones en la pruebas de coagulación deben suministrárselos, en general, en forma permanente.

En los casos en que la *glomerulonefritis membranosa sea de carácter secundario* y vinculada a una de las afecciones ya citadas el tratamiento inicial junto con el del síndrome nefrótico corresponderá, en principio, a la causa que lo origina y de acuerdo a la evolución de la nefropatía y siempre que no exista una contraindicación médica formal se la medicará como a las formas idiopáticas.

En el tratamiento de las *formas primarias de la glomerulonefritis membranosa* es importante



tener en cuenta la gravedad de las lesiones renales, la importancia de la proteinuria y del síndrome nefrótico así como el grado de insuficiencia renal al igual que la edad y el sexo del paciente ya que en los niños y en las mujeres cuando las alteraciones histopatológicas y el síndrome nefrótico son relativamente leves puede producirse una curación espontánea. Esto hace que algunos autores aconsejan esperar un tiempo prudencial de observación de entre 6 y 12 meses, tratando desde luego el síndrome nefrótico, antes de iniciar la terapéutica con esteroides y medicación citostática o inmunosupresora.

De no ocurrir la remisión de la enfermedad están indicados el uso de corticosteroides y drogas citostáticas o inmunosupresoras en esquemas que varían según los autores con resultados que son relativamente comparables particularmente cuando los niveles de creatinina son inferiores a 1.7 mg/ dl.

Con respecto a los corticoides unos preconizan el suministro de Prednisona día por medio a dosis de 1 mg/kg/día en los adultos y 2 mg/kg/día en los niños alternando con Ciclofosfamida en los otros días a razón de 1,5 mg/kg/día en los adultos y 2,5 a 3 mg/kg/día en los niños durante un total de 6 meses.

En otros esquemas la dosis diaria de corticoides es reemplazada por 1g por vía endovenosa de metilprednisolona durante 3 días seguidos por mes con igual dosis de Ciclofosfamida al mes siguiente sin exceder los 6 meses en total. En otro esquema de tratamiento la Ciclofosfamida es reemplazada por el Clorambucil a razón de 0,2 mg/kg/día en los adultos y 0,1-0,2 mg/día en los niños alternando diariamente con corticosteroides a las dosis ya señaladas.

El empleo de la medicación inmunosupresora está especialmente indicada en los pacientes que al momento del diagnóstico presenten alteraciones histopatológicas avanzadas con cambios túbulointersticiales, una creatinina plasmática elevada, progresión de la enfermedad, trombosis venosas con o sin tromboembolismo y particularmente si son hombres de 50 o más años de edad.

Las drogas habitualmente utilizadas son la ciclosporina, el mofetil micofenolato, el tacrolimus y últimamente el rifuximab. Sin embargo los resultados obtenidos no han sido los esperados probablemente por la necesidad de suspender el tratamiento en razón de la aparición de eventos adversos vinculados a la medicación.

Complicaciones del tratamiento. Al margen de un problema de hipersensibilidad individual los diuréticos de ansa como la furosemida pueden generar hipovolemia hipotensión arterial e hipokalemia cuando son utilizados en forma excesiva particularmente en los casos con severa hipoalbuminemia. Otro riesgo de esa medicación es el desarrollo de hipokalemia con alteraciones del ritmo cardíaco.

Los corticoides facilitan la aparición de hiperglucemia o la agravan en los diabéticos así como facilitan la aparición infecciones secundarias, glaucoma, cataratas, osteoporosis, úlcera péptica, desórdenes psíquicos.

Las drogas citotóxicas y las inmunosupresoras pueden generar neutro y plaquetopenia y agravar la depleción inmunológica de estos enfermos facilitando las complicaciones infecciosas, cistitis



hemorrágicas procesos malignos secundarios, fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad según sea la medicación utilizada.

Pronóstico (estadístico): Atento a las características clínicas, histopatológicas y respuestas a los distintos tratamientos los datos estadísticos vinculados a su evolución no resultan coincidentes y, en general, varían en las diversas series publicadas. Así el grupo de la Mayo Clinic (Donadio et al 1988) demostraron un 75 % de supervivencia a los 10 años de seguimiento independientemente de si los pacientes fueron o no tratados con esteroides o drogas inmunosupresoras, el 20 % desarrolló insuficiencia renal terminal de los que el 60 % lo hizo dentro de los 3,5 años del diagnóstico. Resultados similares fueron descriptos en Francia (Beregi E. et al. 1974) y en Japón (Kida et al. 1986).

Más recientemente (Polenakovic M. et al. 2006) en un seguimiento de 20 años de 15 pacientes señalan una remisión completa en 9, una remisión parcial en 4 enfermos y 2 casos donde no hubo ninguna respuesta.

Sin embargo se estima, en términos generales, que los pacientes pueden ser divididos en tres grupos de aproximadamente igual tamaño (regla de los tercios) (Manssur A. 2008): un 30 % tienen una remisión completa, otro 30% tienen una proteinuria persistente de grado variable con una función renal normal o disminuida pero estable. El restante 30 % tienen un curso progresivo hacia la insuficiencia renal terminal y requerirán ser hemodializados o transplantados.

Pregunta: Informe así mismo si el síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa es en sí una enfermedad "rara" o severa.

Respuesta: Esta glomerulopatía se la encuentra en el 25-30 % de todos los casos de síndrome nefrótico en los adultos con predominio de los hombres con un pico de incidencia a los 50 o más años de edad en los que la frecuencia oscila entre el 35 al 40 %. La severidad o gravedad de esta nefropatía dependerá de la importancia de las lesiones histológicas como ya se señaló en el punto b).

Pregunta: Qué es un "edema severo 6/6 en miembros inferiores", tratamiento y riesgos.

Respuesta: Es el que se presenta en los síndromes nefróticos graves con gran proteinuria e hipovolemia solíendose hallar en el cuadro clínico de anasarca ya citado y coincidir en ciertos raros casos con trombosis venosas extensas. El tratamiento es el del síndrome nefrótico con reposo, dieta estricta hiposalina, diuréticos de ansa y en algunos casos infusión endovenosa de albúmina que habitualmente se pierde en la orina por la importancia de la lesión renal. De existir una trombosis venosa estará indicada una intensa anticoagulación. Los riesgos están en general vinculados al uso excesivo de diuréticos que pueden llegar a provocar cuadros de shock hipovolémico con eventualidad de muerte.