

Glomerulonefritis primarias

GEMA FERNÁNDEZ FRESNEDO

Médico Adjunto del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción

El término glomerulonefritis (GN) 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 GN primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de GN secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, etc. El presente capítulo se centra en el primer grupo [1] [2].

Etiología

Las GN 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 el daño glomerular. También microorganismos infecciosos pueden desencadenar respuestas inmunes 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 la misma o sobre la respuesta al tratamiento [1] [2].

Epidemiología

Según datos del registro español de GN con datos de biopsia renales del periodo 1994-2010 y más de 18.800 biopsias, la nefropatía IgA (13,4%), la glomerulosclerosis segmentaria y focal (7,9%) y la GN membranosa (7,2%) constituyen casi la mitad de la patología renal biopsiada. El síndrome nefrótico (SN) es la forma clínica más frecuentemente biopsiada (31,8%) aunque en pacientes mayores de 65 años se iguala a la insuficiencia renal aguda. Por edades, la nefropatía por lesiones mínimas sigue siendo la patología más frecuente en menores de 15 años (23,2%) y las GN rápidamente progresivas en sujetos mayores de 65 años (16,8%) [3].

Clasificación

Las GN primarias son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución. No es posible hacer una clasificación única que permita diferenciar las GN en grupos homogéneos. De acuerdo a datos evolutivos, histológicos y clínicos podemos clasificar las GN 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 (HTA) e insuficiencia renal (IR).
- **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:** independientemente del comienzo tiende a la cronicidad en años. Suele cursar con hematuria, proteinuria, HTA e IR con evolución variable a lo largo de los años pero con tendencia a progresar una vez que se instaura el daño.

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 y explica el papel decisivo que desempeña la biopsia. En este sentido, además, la biopsia renal permite al clínico no solo disponer de un diagnóstico para aplicar un tratamiento específico, sino detectar el tipo de lesión aguda o crónica que puede no sospecharse por la historia clínica. La presencia de lesiones más crónicas, potencialmente no reversibles, puede evitar tratar lesiones con pocas probabilidades de responder [4].

GN proliferativas: aumento del número de algunas células glomerulares.

- GN mesangial: GN mesangial IgA, GN mesangial IgM.
- GN membrana-proliferativa o mesangiocapilar.
- GN postestreptocócica o endocapilar difusa.
- GN extracapilar.

GN no proliferativas: sin aumento del número de células de los glomérulos.

- Nefropatía por cambios mínimos.
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
- GN membranosa o extramembranosa.

Según la clínica:

La expresión clínica de las GN es el resultado de la combinación de hematuria (macro o microscópica), proteinuria (con o sin SN) e IR en los casos en los que se produce bien aguda (síndrome nefrótico) o crónica. La HTA se asocia en 1/3 de los casos. De acuerdo a los datos clínicos podemos clasificar las GN según 6 patrones [2]:

- **Alteraciones urinarias asintomáticas:** analíticamente se manifiesta como hematuria microscópica y/o proteinuria nunca >3g/día
- **Hematuria macroscópica:** brotes de hematuria macroscópica sin coágulos que típicamente pueden coincidir con infecciones intercurrentes. Entre los brotes el sujeto suele estar asintomático salvo que puede persistir hematuria microscópica y/o proteinuria leve-moderada.
- **Síndrome nefrótico:** la presencia de proteinuria > 3.5 g/día en adultos y >40 mg/h/m² en niños, con hipoalbuminemia <3.5 g/dL, edemas e hipercolesterolemia [5] [6].

- **Síndrome nefrítico:** cuadro clínico agudo caracterizado por oliguria, hematuria, proteinuria generalmente <3g/día, edema e HTA.
- **GN rápidamente progresiva:** se caracteriza por la aparición gradual de proteinuria, hematuria e IR que progresa en un periodo de días o semanas.
- **GN crónica:** se caracteriza por anomalías urinarias persistentes (hematuria microscópica), deterioro lento y progresivo de la función renal y proteinuria moderada o intensa. El tiempo de progresión hacia la IR terminal es variable.

En la **Tabla 1** se muestra la clasificación de las GN primarias correlacionando las manifestaciones clínicas e histológicas. En la **Tabla 2** se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias. En la **Tabla 2** se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias.

Tratamiento general de las glomerulonefritis primarias

Conjuntamente con el tratamiento específico de cada GN, que se expondrá posteriormente, se debe instaurar una terapia sintomática dependiendo de las manifestaciones clínicas [6] [7].

Medidas generales:

- **Dieta:** restricción de la sal en caso de que exista HTA. En caso de SN será precisa una restricción moderada de sal (2-4g/día) y de líquidos y sólo en casos de edema importante restricciones más severas. En cuanto a la ingesta proteica, en el SN se recomienda una dieta de 1 g/Kg/día. Si existe IR reducir la ingesta a 60 g/día. Además es muy recomendable el control de la obesidad, el abandono del tabaco y el ejercicio físico regular. Sólo en situación de SN con anasarca es recomendable el reposo en cama, sin que sea prolongado por el riesgo trombótico.
- **Tratamiento de la HTA:** Importante como factor de riesgo cardiovascular y de progresión de la enfermedad. Los fármacos de elección, especialmente si existe proteinuria, son los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). El objetivo de control debe ser 130/80 mmHg si existe IR y 125/75 mmHg en caso de proteinuria > 1g/24h. Si es preciso añadir otros fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo.
- **Control de la proteinuria - Inhibición del sistema renina angiotensina (SRA):** El objetivo del uso de IECA/ARA II es la reducción de la proteinuria además del control de la TA. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, incrementándose progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o conseguir el objetivo ideal de < 0.5g/día. Grandes estudios han demostrado que el efecto renoprotector de los IECA/ARA II está estrechamente asociado al descenso de la proteinuria. El efecto antiproteinúrico es variable dependiendo del tipo de entidad: en la nefropatía IgA tienen un efecto demostrado, siendo menor en la glomerulosclerosis segmentaria y focal, GN membranosa o GN membrana-proliferativa. En cualquier caso, si existe proteinuria no nefrótica constituyen el tratamiento de primera elección. En otras entidades, como en la GN extracapilares y en las postestreptocócicas no tienen ningún efecto favorable salvo para el control de la HTA. En las lesiones mínimas no están indicados, salvo si existe HTA, dada la respuesta tan rápida a esteroides; de hecho en las fases iniciales del SN con anasarca pueden estar contraindicados, especialmente si existe hipovolemia o hipotensión. Por último, diversos estudios han demostrado el efecto sinérgico sobre la proteinuria del doble bloqueo del SRA, y en los últimos años también se ha comprobado el efecto antiproteinúrico de los antialdosterónicos. En estos casos y sobre todo si existe IR deben vigilarse cuidadosamente los niveles séricos de potasio.
- **Tratamiento de la hiperlipemia.** Es un trastorno frecuente en las GN que cursan con SN resultado de un incremento en la síntesis hepática de lípidos y apolipoproteínas. En caso de hiperlipemia 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 reductasa de HMGCoA (estatinas) ya que la hipercolesterolemia es la anomalía más frecuente.
- **Tratamiento del edema:** en el SN con edema importante se pueden utilizar diuréticos de asa de inicio a dosis más altas (furosemida o torasemida). En caso de anasarca o albúmina <2g/dl puede ser útil la infusión combinada de albúmina y furosemida intravenosa. Si la respuesta con los diuréticos de asa es escasa se pueden asociar tiazidas o antialdosterónicos.
- **Complicaciones tromboembólicas:** La trombosis de la vena renal y en general los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más graves del SN. Oscilan entre un 5-60% de los pacientes. El riesgo aumenta con hipoalbuminemias severas (<2g/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.
- **Tratamiento del síndrome nefrítico:** los puntos básicos son el control del edema vigilando la posible aparición de insuficiencia cardíaca y la HTA. La indicación del tratamiento antibiótico dependerá de cada caso. Una vez establecido la IR aguda el tratamiento consiste en una serie de medidas médicas y de soporte dialítico, si se precisa, hasta la resolución del cuadro.
- **Tratamiento de la insuficiencia renal crónica:** En las GN que cursan con IR crónica el tratamiento persigue prevenir la aparición de síntomas derivados de la IR, minimizar las complicaciones y preservar la función renal. Todos estos aspectos serán tratados con más profundidad en otros capítulos.
- **Tratamiento de la hematuria macroscópica:** Los brotes de hematuria macroscópica se autolimitan y no precisan tratamiento, sin embargo es recomendable asegurar una abundante ingesta líquida y alcalinizar la orina en casos severos. No hay tampoco un tratamiento específico en caso de hematuria aislada.

Nefropatía por cambios mínimos

En una GN típicamente pediátrica, siendo más frecuente entre los 2-6 años y en varones. Clínicamente se presenta como un síndrome nefrítico puro. Es responsable del 80% de los casos de SN del niño y de un 15-20% de los del adulto [8].

- **Etiología:** podría estar en relación con una posible disfunción de los linfocitos T pero algunos autores proponen que podría tratarse de una alteración transitoria en la expresión de proteínas constitutivas de la membrana. Se ha asociado con diversas enfermedades infecciosas, alérgicas, neoplásicas (síndrome de Hodgkin) o farmacológicas (AINEs)
- **Histología:** Histológicamente, en la microscopía óptica no se observan anomalías, siendo los glomerulos y los capilares normales, y en la IF no se detectan depósitos. 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 infantiles en donde la córtico-sensibilidad es casi constante, pero si en los adultos donde las posibilidades diagnósticas se amplían.
- **Clínica:** se caracteriza casi exclusivamente por SN, junto con las manifestaciones clínicas que este provoca. Su pronóstico renal es bueno. No es infrecuente el deterioro de función renal reversible y en relación a factores funcionales (hipovolemia severa o tras tratamiento diurético intenso, administración IECA/ARA II, AINES, trombosis bilateral de la vena renal, etc).
- **Tratamiento [9] [10]:**

1. **Tratamiento de primera elección:** Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección. El plan terapéutico general consiste

en la administración de *prednisona* a la dosis de 1 mg/Kg/día sin exceder los 60-80 mg/día en el adulto. Se recomienda administrar los esteroides 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 córtico-resistentes cuando la proteinuria persiste tras 16 semanas de tratamiento o cuando la proteinuria no ha descendido nada tras 8-12 semanas de tratamiento. La remisión del SN se consigue en un 81-90% de los adultos tratados, al igual que en los niños, aunque el tiempo necesario para conseguirla 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 lograda la remisión completa, pueden dar lugar a una recidiva. En general la duración de las dosis altas de *prednisona* debe ser de 8 a 16 semanas (o 1-2 semanas tras la remisión completa). El paciente debe iniciar entonces un régimen a días alternos (1mg/Kg) durante 1 mes y luego ir reduciendo poco a poco la *prednisona* de manera que la duración total del tratamiento sea de unos 4 meses como mínimo. Se definen varios patrones de respuesta a esteroides que se muestran en la [Tabla 3](#).

2. **Tratamiento de segunda línea:** En caso de recidivas frecuentes o córtico-resistencia se emplean otras opciones terapéuticas. Los pacientes córtico-resistentes pueden responder a *ciclofosfamida*, 2 mg/Kg/día durante 8-12 semanas. En caso de recidiva con *ciclofosfamida* se pueden emplear anticalcineurínicos: *ciclosporina A* (dosis inicial de 3-5 mg/Kg/día en dos dosis y niveles 100-150 ng/ml) o *tacrolimus* (dosis inicial 0,05-0,1 mg/Kg/día en dos dosis), aunque la recidiva es frecuente tras su suspensión. Un tratamiento de un año, seguido de disminución paulatina puede ayudar a mantener la remisión. Existen datos esperanzadores con el uso de *micofenolato*, en general de forma indefinida a la dosis de 1-1,5 g/día, asociado inicialmente a esteroides (0,5 mg/kg/día) que se van disminuyendo hasta 10 mg/día, en pacientes en los que han fracasado otras terapias y también como alternativa a tratamientos con más efectos secundarios o más nefrotóxicos.

En la [Figura 1](#) se muestra un algoritmo de tratamiento.

Glomerulosclerosis segmentaria y focal primaria

Es otra entidad responsable del SN en el niño (<10%) pero su frecuencia aumenta a medida que aumenta la edad llegando a un 20% en adolescentes y adultos jóvenes. No hay diferencias en el sexo. Ya que su diagnóstico es histológico su epidemiología depende de la población estudiada así como de los criterios de biopsia [\[11\]](#).

- **Etiología:** Es fundamental diferenciar las formas primarias (en las que no existe ningún agente o condición asociada) de las formas secundarias (por hiperfiltración, por tóxicos, por cicatrización por procesos glomerulares previos, etc) ya que el planteamiento terapéutico es diferente. En las formas primarias, a las que no referimos, basándose en la elevada recurrencia tras el trasplante, se habla a favor de un posible factor circulante aun no caracterizado. Existen también raras formas genéticas probablemente relacionadas con alteraciones de genes que codifican proteínas de la membrana basal.
- **Histología:** La lesión característica en microscopia óptica es la esclerosis del ovillo glomerular que afecta focalmente a algunos glomérulos, especialmente en las fases iniciales a los de la zona yuxtamedular. Las luces capilares de la zona afectada están obliteradas por material acelular con zonas de hialinosis. En la IF habitualmente se detectan depósitos de IgM y C₃. Por criterios histológicos se distinguen cinco subtipos, existiendo una correlación clínica-histológica [\[12\]](#):
 1. **Forma clásica:** exige la exclusión de los otros subtipos.
 2. **Forma perihiliar:** lesión esclerosante próxima al hilio.
 3. **Forma celular:** destaca un aumento de células endoteliales, extracapilares y polimorfonucleares.
 4. **Forma "tip lesion":** lesión próxima al túbulo.
 5. **Forma colapsante:** colapso generalizado de los glomérulos.
- **Clínica:** la manifestación clínica más frecuente es la proteinuria generalmente con SN, aunque en adultos su intensidad es variable. Además en los adultos es frecuente que existan hematuria e HTA y muchas veces en el momento del diagnóstico existe ya IR, sobre todo en las formas colapsantes. La evolución la marca la intensidad de la proteinuria, el grado histológico, la presencia de IR y la respuesta al tratamiento. Los casos resistentes suelen evolucionar a IR terminal (50% a los 10 años); en algunos casos la evolución es rápida (2-3 años). El riesgo de recidiva tras el trasplante (habitualmente durante los primeros días) es de alrededor de un 25%.
- **Tratamiento [\[13\]](#):** se emplean los mismos tratamientos que en las lesiones mínimas pero los índices de respuesta son claramente inferiores.
 1. **Tratamiento de primera elección:** Deben tratarse todos los pacientes con SN y función renal normal, siendo de elección la *prednisona* durante un tiempo prolongado (6-8 meses). Iniciar a la dosis de 1 mg/Kg/día y mantener esta dosis durante 8-12 semanas si la tolerancia al tratamiento es adecuada. Si no se produce una remisión significativa de la proteinuria durante este tiempo, prolongar el tratamiento hasta 16 semanas. Si hay respuesta seguir con 0,5 mg/Kg durante 6-8 semanas, bajando hasta suspensión en otras 8 semanas. La poca evidencia existente no hace recomendable iniciar el tratamiento asociando otro inmunosupresor. Los enfermos que presentan SN e IR pre-tratamiento deben ser analizados individualmente. Las pautas a días alternos son menos exitosas. 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.
 2. **Tratamiento de segunda línea:** La *ciclosporina A* es el único fármaco que ha demostrado su eficacia en situaciones de córtico-resistencia o córtico-dependencia en el SN del adulto y por tanto se recomienda su utilización en estas circunstancias (dosis de 3-5 mg/Kg/día, niveles entre 125-175 ng/ml). Si hay respuesta mantener como mínimo un año. Otra opción podría ser el *tacrolimus* (0,1-0,2 mg/Kg/día). Sin embargo, hay que destacar la alta incidencia de recidivas y el riesgo de nefrotoxicidad. En caso de corticorresistencia y no tolerancia a anticalcineurínicos podría emplearse el *micofenolato* asociado a *prednisona*.

En la [Figura 2](#) se muestra un algoritmo de tratamiento.

Glomerulonefritis membranosa

Es la causa más frecuente de SN en el adulto (25-30%). Es una glomerulopatía poco frecuente en niños; su pico de incidencia se encuentra en la 4º-5º década de la vida con más frecuencia en varones [\[14\]](#).

- **Etiología:** Habitualmente es idiopática y podría explicarse por la presencia de auto-anticuerpos no identificados formando depósitos de inmunocomplejos tras respuesta humoral. Esta enfermedad puede tener relación también con otras enfermedades (neoplasias, enfermedades sistémicas, infecciones, drogas, etc.). Las enfermedades neoplásicas son responsables del 5-10% de los casos de GN membranosa, particularmente el carcinoma de pulmón, mama y colon.
- **Histología:** Se observa engrosamiento global y difuso de la pared de los capilares glomerulares, a veces no evidente en las fases iniciales,

que comienza por la formación de agregados inmunes subepiteliales. Con plata-meténamina 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 IF se objetivan depósitos granulares difusos de IgG y C₃.

- **Clínica:** La forma típica es el SN de comienzo insidioso en el 80% de casos. A veces se presenta como sólo proteinuria. La hematuria microscópica es frecuente así como la HTA. Un 30% de casos se asocia con IR que puede evolucionar a IR terminal. Debe valorarse siempre la posible presencia de una causa identificable. Con frecuencia se asocia a trombosis de la vena renal. La frecuencia de remisión espontánea es variable, en torno a un 25%, siendo más alta en niños. La incidencia de IR terminal es de un 35% a los 10 años. Es difícil predecir la evolución pero los factores pronósticos son: proteinuria importante persistente (> 8g/día), la presencia de IR y el grado de fibrosis túbulo-intersticial en el momento del diagnóstico. La edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de HTA también pueden influir.
- **Tratamiento [15] [16]:**

1. **Tratamiento conservador:** En pacientes sin SN 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 IR establecida y signos de cronicidad en la biopsia renal. En los casos con SN y función renal normal, se recomienda un período de observación, que incluirá tratamiento general conservador con *IECA/ARA-II*, de 6 meses si la proteinuria es > 8 g/día, sobre todo en varones de edad > 50 años. Si la proteinuria oscila entre 4-8 g/día, el período de observación puede extenderse a 12 meses, sobre todo en mujeres de edad < 50 años.
2. **Tratamiento específico:** Una vez transcurrido dicho período sin que aparezca remisión espontánea completa o parcial (proteinuria < 0,3 o < 3,5 g/día, respectivamente), 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 randomizados: *anticalcineurínicos* (ciclosporina [4-5 mg/Kg/día] o tacrolimus [0.05 mg/Kg/día], con ajuste de dosis manteniendo niveles séricos en rangos terapéuticos bajos; o un ciclo con *esteroides* (0.5mg/Kg/día) más *ciclofosfamida* (1.5-2 mg/kg/día) ó *clorambucil* (0.2 mg/Kg/día) administrado durante 6 meses alternando. El tratamiento con ciclofosfamida ofrece similar eficacia al clorambucil y se asocia a menos efectos secundarios. El tratamiento aislado con esteroides no induce efectos favorables por lo que no se recomienda esta opción. En los pacientes con deterioro de función renal se han combinado prednisona y ciclofosfamida por periodos más largos. En los pacientes en los que no ha habido respuesta pueden considerarse otras opciones terapéuticas: el *micofenolato*, el *rituximab* y el ACTH.

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

Glomerulonefritis membrana proliferativa

La GN membranoproliferativa (GNMP) primaria afecta principalmente a niños entre 8-16 años, sin diferencias según el género. Su frecuencia tiende a ser decreciente. Las formas secundarias son más frecuentes en adultos [17].

- **Etiología:** La GNMP tipo I es una enfermedad mediada por inmunocomplejos aunque la identidad del antígeno se desconoce habitualmente. Cuando se identifica puede estar en relación a infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes. La GNMP 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 tipo I y 100 % tipo II), activándose por vía clásica en la tipo I y por vía alterna en la tipo II.
- **Histología:**
 1. La GNMP tipo I se caracteriza por engrosamiento difuso y global de la pared capilar e hiper celularidad endocapilar y mesangial con acentuación de la segmentación glomerular que se denomina "lobulación". Típicamente se produce una duplicación de la membrana basal. Por IF se objetivan depósitos globales granulares o en banda de C₃ e IgG.
 2. La GNMP tipo II se conoce como "enfermedad de depósitos densos" debido a la aparición de depósitos densos intramembranosos en banda. También existe hiper celularidad lobular. La inmunofluorescencia demuestra una tinción de la pared capilar para C₃ lineal o en banda.
 3. GNMP tipo III: es similar a la tipo I pero con la existencia de depósitos subepiteliales.
- **Clínica:** cursan como SN en la mitad de los pacientes. Un 25% presentan proteinuria y hematuria asintomática y otro 25% puede cursar como síndrome nefrítico. La HTA puede aparecer. La IR puede estar presente en la mitad de los casos al diagnóstico. La GNMP tipo I tienen a cursar más con nefritis mientras que la tipo II con SN. Se describe una supervivencia renal <65% a los 10 años y el pronóstico es peor en la tipo II.
- **Tratamiento:**
 1. En niños con SN y con IR se recomienda la prednisona, aunque el régimen y duración del tratamiento no está bien definido. El único estudio con evidencia utilizó 40 mg/m² a días alternos durante 130 meses de media. En niños con proteinuria < 3 g/día la prednisona puede ser útil sin que exista evidencia del efecto positivo de los antiagregantes.
 2. En caso de síndrome nefrítico y deterioro progresivo de función renal se recomienda ciclofosfamida o micofenolato con esteroides; en estos casos si se recomienda el uso de *antiagregantes* y/o *anticoagulantes*.
 3. Control agresivo de HTA y proteinuria con uso de *IECA/ARA II*.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La GNPE afecta principalmente a población infantil con incidencia máxima entre 2-6 años. Puede ser epidémica o esporádica [18].

- **Etiología:** es el prototipo de GN asociada a infección aunque el mecanismo patogénico último no se conoce. Podría ser un efecto tóxico directo de una proteína estreptocócica o una lesión mediada por inmunocomplejos. En la actualidad el espectro de agentes infecciosos se amplía a otras bacterias aparte de los estreptococos.
- **Histología:** Hiper celularidad global difusa de células mesangiales y endoteliales por proliferación endocapilar con neutrófilos. Por IF se detecta un patrón de tinción granular gruesa para C₃ en la pared capilar.
- **Clínica:** la presentación clásica es el síndrome nefrítico agudo que puede aparecer con gravedad variable, desde casos asintomáticos hasta IR aguda oligoanúrica. El periodo de latencia desde la infección oscila entre 7-21 días para las faringitis y 14-21 días para las cutáneas. En las fases iniciales suele existir hipocomplementemia transitoria y con frecuencia se detectan títulos de ASLO elevados. El pronóstico en general es bueno pero un pequeño porcentaje desarrolla HTA, proteinuria e IR terminal.
- **Tratamiento [19]:** el tratamiento consiste en medidas de apoyo, tratamiento de la HTA y de la sobrecarga de volumen con diuréticos, y

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

Nefropatía IgA

Sigue siendo la forma más frecuente de GN. Puede presentarse a cualquier edad pero fundamentalmente en la 2ª-3ª década de la vida; su incidencia es más elevada en varones [20].

- **Etiología:** 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 produciendo una exposición a varios antígenos ambientales.
- **Histología:** Suele manifestarse como una GN proliferativa focal o difusa donde se observa expansión segmentaria e hiperplasia de la matriz mesangial. En otros casos puede haber formas agresivas con semilunas. El diagnóstico definitivo sólo puede hacerse con IF donde se objetiva la tinción mesangial para IgA. Los niveles séricos de IgA se encuentran elevados en un 50% y los niveles de complemento suelen ser normales. Recientemente se ha desarrollado una clasificación histológica (Oxford classification of IgA) según la presencia de: hiperplasia mesangial y endocapilar, glomerulosclerosis segmentaria y fibrosis/atrofia tubular definiendo un score de gravedad de progresión [21].
- **Clínica:** En el 40-50% de los casos en el momento del diagnóstico se presenta como hematuria macroscópica asintomática. Los episodios suelen sobrevenir con estrecha relación temporal con una infección de vías respiratorias superiores. Puede desarrollarse IR aguda durante los brotes de hematuria. Otro 30-40% de los pacientes presentan hematuria microscópica acompañada de HTA. El resto de los casos se presentan en forma de SN o GN crónica con hematuria, proteinuria e IR crónica. En un 5% de los casos uno de los signos de presentación es la HTA maligna. Hoy día no se considera a esta entidad tan benigna ya que un 20-30% de los casos desarrolla IR terminal a los 20 años. Los factores de mal pronóstico son la HTA, la presencia de IR y la proteinuria persistente, así como el sexo varón y la edad elevada al diagnóstico.
- **Tratamiento [22]:**
 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-.
 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. Esta claramente indicado en los casos de SN con lesiones mínimas en la biopsia (pauta de esteroides similar a la nefropatía de cambios mínimos) o cuando existe una extensa formación de semilunas debiendo considerarse la administración de *prednisona* y/o *ciclofosfamida* en pauta similar a las GN extracapilares. En las formas más agresivas que cursan con IR, HTA y proteinuria se han publicado estudios que sugieren que los corticoides podrían tener un efecto beneficioso pero aún no hay evidencia suficiente.

Glomerulonefritis extracapilar

La GN extracapilar (GNEC) representa el fenómeno estructural más agresivo de las lesiones causadas por inflamación glomerular. Las GNEC por inmunocomplejos son las más frecuentes en niños, mientras que en adultos es la GNEC paucimunitaria [23].

- **Etiología:** Se distinguen 3 tipos:
 1. Tipo I o mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG) dirigidos contra el colágeno tipo IV (20%). Su incidencia tiene dos picos, en la 2ª- 3ª década, más frecuente en varones, y a menudo asociada a hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), y en la 6ª-7ª década, en mujeres y limitada al riñón.
 2. Tipo II o mediada por inmunocomplejos (40%): presenta manifestaciones clínicas y analíticas propias de las GN primarias.
 3. Tipo III o paucimune o GN necrotizante idiopática (40%): constituye el tipo más frecuente en adultos, sobre todo de edad avanzada.
- **Histología [24]:** las semilunas son la expresión morfológica de la proliferación de las células parietales. Las semilunas empiezan siendo epiteliales y acaban siendo fibrosas. En la tipo I suelen estar en el mismo estadio evolutivo a diferencia de las del tipo III. En la tipo II el aspecto mediante microscopia óptica depende de la GN subyacente que se reconoce mejor en los glomérulos intactos. En la tipo III es frecuente que aparezcan lesiones de vasculitis. El patrón de IF permite diferenciar los tres tipos:
 1. Tipo I: tinción lineal de la membrana basal IgG.
 2. Tipo II: con depósitos granulares; el patrón y tipo de Ig dependen de la GN por inmunocomplejos subyacente.
 3. Tipo III: ausencia o escasez de tinción glomerular para Ig.
- **Clínica:** La forma de presentación suele ser subaguda aunque depende del subtipo. La GNEC tipo I se caracteriza por instauración rápida de una GN aguda con oliguria o anuria. Rara vez se presenta de forma más insidiosa. Si el tratamiento no se instaure de forma rápida el riesgo de progresión a IR terminal es elevado, ya que incluso con tratamiento agresivo el riesgo de progresión es de un 40%. El hallazgo de laboratorio más característico es la detección de AMBG en el 90%. Aunque la tipo III suele presentarse como un deterioro rápidamente progresivo de la función renal con hematuria, proteinuria e HTA, 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 presentar trastornos pulmonares, cutáneos o multisistémicos simultáneos. Los tres síndromes clínicos principales asociados con ANCA son: la poliangeitis 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 IR terminal.
- **Tratamiento [23]:** El tratamiento suele ser similar en las tres empleándose pautas de *prednisona* y *ciclofosfamida*. El tratamiento de inducción debe realizarse con pulsos de *metil-prednisolona* (0,5-1 g/día 3 días consecutivos) y posteriormente *prednisona* oral (1mg/Kg/día 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/m²) en función de los recuentos leucocitarios. El tratamiento se mantiene 6-12 meses hasta la remisión. En la fase de mantenimiento, a los 3-6 meses, cambiar a *azatioprina* (2 mg/Kg/día) o *micofenolato* (1-2 g/día) en sustitución de *ciclofosfamida*. En los pacientes que no abandonan la diálisis el beneficio de mantener la inmunosupresión más de 12 semanas es escaso y aumenta la toxicidad. Otra alternativa a la *ciclofosfamida* puede ser el rituximab (375 mg/m²/4 dosis). En caso de insuficiencia renal aguda que requiera diálisis se

recomienda plasmaféresis.

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

Por último, el tratamiento de la GNEC tipo II depende el tipo de GN primaria.

Referencias Bibliográficas

1. Falk RJ, Jennette C, Nachman PH. Primary Glomerular disease. En Brenner Rector's The Kidney. Ed Elsevier 2005; 1293-1380.
2. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. En Comprehensive Clinical Nephrology Fourth Edition 2010. 193-207.
3. Registro de Glomerulonefritis Sociedad Española de Nefrología. Datos 2010. <http://www.senefro.org>
4. Johnson RJ, Floege J, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Histologic Classification and pathogenesis. En Comprehensive Clinical Nephrology Fourth Edition 2010. 208-217.
5. Poveda R, Fernández-Fresnedo G, Bernis C, Frutos MA. Síndrome nefrótico por lesiones mínimas en el adulto. Nefrología 2007; 27 (Suppl 2): 45-55. <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E272/P7-E272-S140-A5083.pdf>
6. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 156-162. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.15>
7. Praga M. Tratamiento general y específico de las glomerulonefritis. En Nefrología Clínica. Ed Panamericana 3º ed 2008; 391-398.
8. Gasas RV, Madrid A. Nefropatía de cambios mínimos. En Nefrología Clínica. Ed Panamericana 3º ed 2008; 338-343.
9. Minimal-change disease in adults. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 177-180. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.18>
10. Walkman M, Crew J, Valeri A et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-453. [PubMed]
11. Querada C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal primaria en el adulto. Nefrología. 2007; 27 (Suppl 2): 56-69. <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E272/P7-E272-S140-A5083.pdf>
12. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 117-134. [PubMed]
13. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 181-185. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.19>
14. Mezzano S. Nefropatía membranosa. En Nefrología Clínica. Ed Panamericana 3º ed 2008; 352-361
15. Walkman M, Austin HA. Controversies membranous nephropathy in the treatment of idiopathic. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 469-479. [PubMed]
16. Idiopathic membranous nephropathy. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 186-197. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.20>
17. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2:198-199. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.21>
18. Kanjanabuch T, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 259-269. [PubMed]
19. Infection-related glomerulonephritis. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2: 200-208. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.22>
20. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology, and Therapeutic Options. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1054-1061. [PubMed]
21. Cattran DC, Coppo R. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations and classification. Kidney Int 2009; 76: 534-545. [PubMed]
22. Immunoglobulin A nephropathy. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 209-217. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.23>
23. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 233-239. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.26>
24. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 1628-1636. [PubMed]

Tablas

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

Glomerulonefritis	AASU	Hematuria recidivante	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	IRRP	GN crónica
Lesiones mínimas	-	-	++++	-	-	-
Focal y segmentaria	+	-	+++	-	-	++
GN Membranosa	+	-	+++	-	-	+
Nefropatía IgA	++	+++	+/-	-	+	+++
GN Membrana-proliferativa	+	-	++	++	-	+
GN Extracapilar	-	-	+	++	++++	+
GN 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
Lesiones mínimas	N	N	-	-	-
Focal y segmentaria	N	N	-	-	-
GN Membranosa	N	N	-	-	-
Nefropatía IgA	N	N	-	-	-
GN Membrana-proliferativa					
Tipo I	N/↓↓	↓↓	-	-	-
Tipo II	N	↓↓↓	-	-	-
GN Extracapilar					
Anti-MBG	N	N	-	+++	±
Inmunocomplejos	N/↓	N/↓↓	-	-	±
ANCA	N	N	-	-	+++
GN Endocapilar	N/↓	↓↓	+++	-	-

AMBG: anticuerpos anti membrana basal glomerular
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

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

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
Cortico-sensible con respuesta primaria: sin recidiva
Cortico-sensible con respuesta primaria y sólo una recidiva en los primeros 6 meses después de dicha respuesta
Recidiva frecuente: respuesta primaria y 2 o más recidivas en 6 meses
Cortico-dependiente: remisión inicial y recidiva durante la pauta descendente
Cortico-resistente: sin respuesta inicial a esteroides

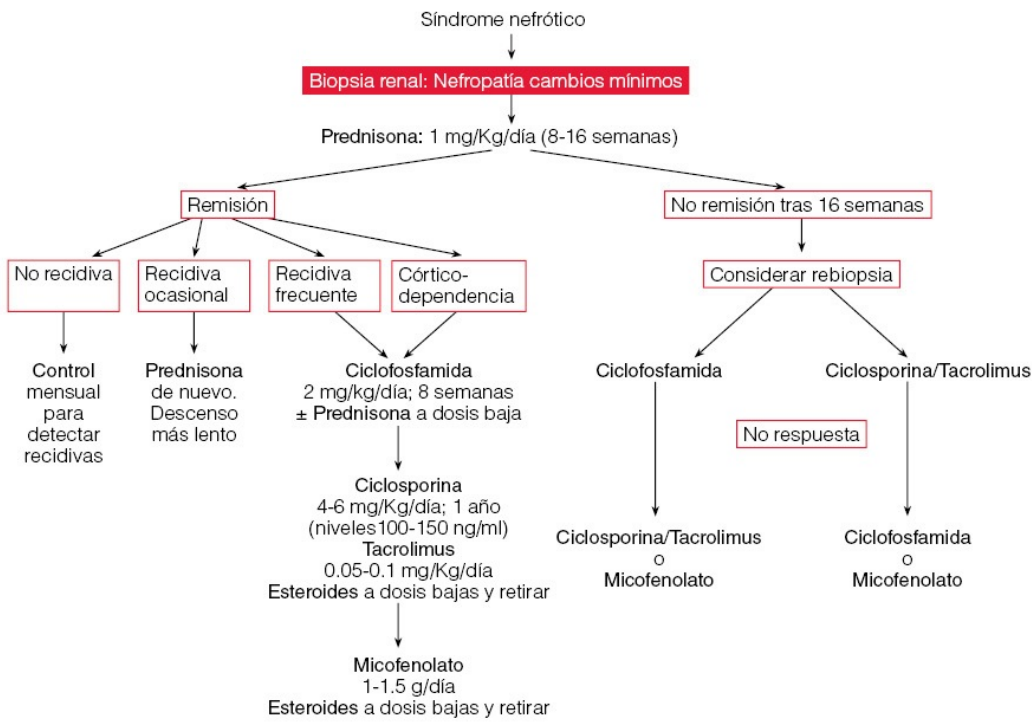


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la nefropatía de cambios mínimos del adulto

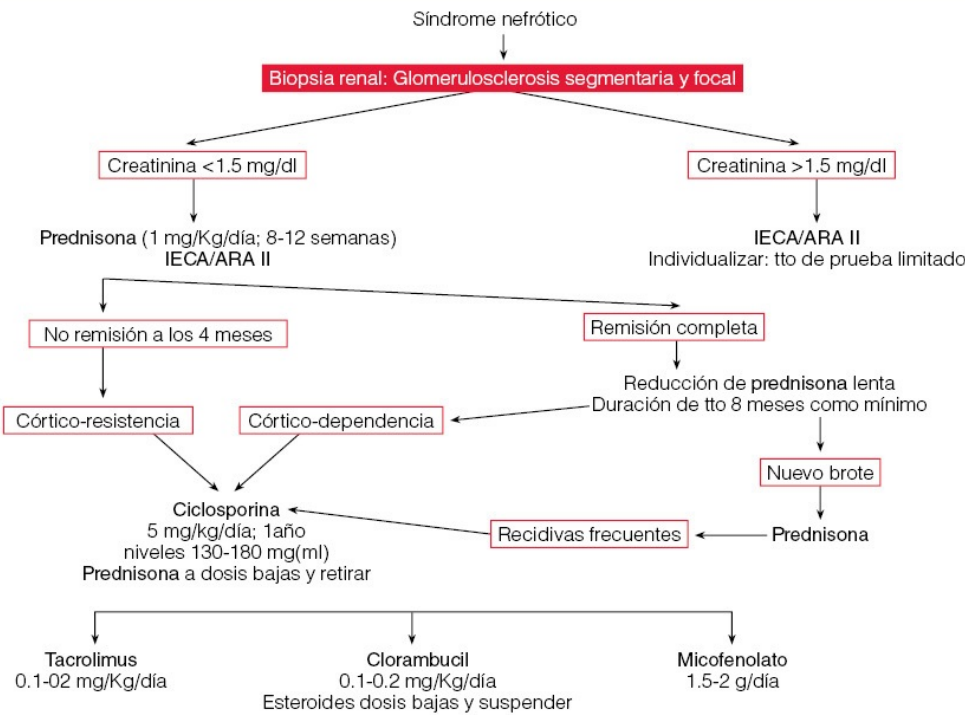


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la glomerulosclerosis segmentaria y global

