

Coordinador**M. Praga Terente**Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre. Madrid**Expertos****A. Gonzalo Fonrodona**Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal. Madrid**R. Pérez García**Servicio de Nefrología
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

El término genérico de glomerulonefritis (GN) se emplea para designar las enfermedades que afectan la estructura y la función del glomérulo. Las GN son entidades nosológicas que tienen unas manifestaciones clínicas y una evolución definidas. Se considera que la clasificación histológica es la primera aproximación válida al análisis de las nefropatías glomerulares (tabla 13.1). Sin embargo, el valor semiológico de una lesión histológica glomerular no es absoluto; el mismo síndrome clínico se manifiesta por aspectos morfológicos diversos y la misma histología se encuentra en varios síndromes clínicos. Por otra parte, la correlación con etiologías específicas es todavía más confusa: varios tipos histológicos y síndromes clínicos pueden corresponder a una causa específica. Además, el agente causal de las GN es raramente identificado y las formas «idiopáticas» o primarias son las más frecuentes.

SÍNDROMES CLÍNICOS GLOMERULARES

La expresión clínica de las GN es el resultado de la combinación de hematuria (macroscópica o microscópica), proteinuria (con o sin síndrome nefrótico) e insuficiencia renal en los casos en los que se produce. La hipertensión arterial (HTA) se asocia a un tercio de los casos. La asociación prolongada de algunas de estas anomalías caracteriza a los llamados síndromes renales glomerulares. A continuación se exponen las agrupaciones sindrómicas de las GN.

Síndrome nefrótico. Se observa por una proteinuria superior a 3,5 g/día por 1,73 m² que se relaciona con hipoproteinemia-hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Desde un punto de vista clínico, el edema es la manifestación principal.

TABLA 13.1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS NEFROPATÍAS GLOMERULARES PRIMARIAS

- I. Lesiones glomerulares mínimas
- II. GN difusas
 - No proliferativas
 - Membranosa
 - Esclerosis mesangial infantil
 - Proliferativas
 - GN endocapilar pura
 - GN mesangial
 - GN membranoproliferativa
 - GN endocapilar con semilunas (focales o difusas)
 - GN extracapilar
- III. GN focales
 - GN proliferativa segmentaria y focal
 - Esclerosis focal
 - Hialinosis segmentaria
 - Fibrosis global

GN: glomerulonefritis.

Existe un estado de hipercoagulabilidad, con riesgo de trombosis vasculares y una mayor incidencia de infecciones.

Síndrome nefrítico. Tiene un comienzo brusco, con hematuria generalmente macroscópica, proteinuria, disminución del filtrado glomerular, oliguria, retención de sal y agua, y HTA. Como consecuencia de estas anomalías, es frecuente el desencadenamiento de insuficiencia cardíaca y, en los niños, convulsiones.

Anomalías urinarias persistentes. Se definen por la presencia de microhematuria persistente y/o proteinuria en rango no nefrótico.

Insuficiencia renal. Algunas GN producen deterioro del filtrado glomerular y elevación de las cifras de urea y creatinina. Dicho deterioro puede instaurarse de manera rápida, en el curso de pocos días o semanas; es la denominada insuficiencia renal aguda. En otros casos, el proceso glomerular produce un lento empeoramiento de la función renal durante meses o años (insuficiencia renal crónica).

Hematuria macroscópica recurrente. Como su nombre indica, se caracteriza por brotes repetidos de macrohematuria de origen glomerular (orina menos

rojiza que en las hematurias urológicas, ausencia de coágulos y de síntomas miccionales), de duración variable y que no se asocian a otros componentes del síndrome nefrítico o de una proteinuria nefrótica.

Por último, la **HTA** es una manifestación muy frecuente en el conjunto de las GN.

CLASIFICACIÓN ANATOMOCLÍNICA

La unión de los grandes grupos sindrómicos glomerulares a la clasificación puramente histológica de las GN, junto con algunas características etiológicas y evolutivas, posibilita la identificación de una serie de entidades anatómicas que constituyen las principales GN primitivas (tabla 13.2). En la práctica clínica habitual, esta clasificación es de gran importancia porque permite adscribir la mayoría de los procesos glomerulares a una de estas entidades, cada una con un perfil clínico, pronóstico y evolutivo característico. No obstante, algunos casos con GN no pertenecen a ninguna de estas entidades.

Los datos histológicos más distintivos de cada una de estas GN primitivas varían en cada condición patológica. En las lesiones mínimas (LM) los glomérulos son normales en la microscopía óptica y la inmunofluorescencia no muestra depósitos; sólo se observa fusión de los podocitos de las células epiteliales en la microscopía electrónica. En la hialinosis segmentaria y focal (HSF), también denominada glomerulosclerosis focal, se observan lesiones de esclerosis parcial que afectan un número variable de glomérulos. La GN membranosa (GNM) se caracteriza por depósitos en la vertiente externa de la pared capilar que producen un engrosamiento homogéneo y ausencia de proliferación celular. La GN membranoproliferativa (GNMP) presenta una proliferación intensa de células

TABLA 13.2. CLASIFICACIÓN ANATOMOCLÍNICA DE LAS PRINCIPALES GLOMERULONEFRITIS

Lesiones mínimas
 Hialinosis (glomerulosclerosis) segmentaria y focal
 GN membranosa
 GN membranoproliferativa (mesangiocapilar)
 GN IgA
 GN aguda postinfecciosa
 GN extracapilar (rápidamente progresiva)

GN: glomerulonefritis.

mesangiales y de su matriz extracelular, que se interpone entre la membrana basal y el endotelio de las paredes capilares; este fenómeno produce una imagen de doble contorno característica. La GN IgA (IgA) tiene como rasgo distintivo el depósito predominante de IgA en el mesangio; se observan grados variables de proliferación de las células y de la matriz mesangiales. En las GN agudas postinfecciosas (GNA) se aprecia una intensa hiper celularidad glomerular, sobre todo debido a las células endoteliales y los leucocitos polimorfonucleares. Por último, las GN extracapilares (GNEX), también conocidas como rápidamente progresivas, se caracterizan por proliferación celular (macrófagos, células del epitelio parietal, con depósito de fibrina) en el espacio de Bowman y la formación de semilunas que comprimen el ovillo glomerular.

CLÍNICA DE LAS GLOMERULONEFRITIS PRIMITIVAS

En la tabla 13.3 se enumeran los datos del Registro Español de GN (1989-1993) y se expone la frecuencia de los distintos síndromes renales glomerulares en cada una de las GN primitivas.

LESIONES MÍNIMAS

Afecta principalmente a niños de edades entre 2 y 7 años, aunque se presenta a cualquier edad. El síndrome nefrótico, en la mayoría de los casos puros, es

TABLA 13.3. FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS SÍNDROMES CLÍNICOS GLOMERULARES EN LAS GLOMERULONEFRITIS PRIMITIVAS

GN	SNA (%)	SN (%)	AUP (%)	HR (%)	IRA (%)	IRC (%)	HTA (%)
LM	1	85	11	1	1	1	21
HSF	1	70	21	0	4	5	54
GNM	2	88	7	1	2	1	11
GNMP	10	46	21	2	9	12	60
IgA	2	10	44	31	4	9	38
GNA	37	15	10	3	32	3	63
GNEX	8	5	3	0	73	11	55

SNA: síndrome nefrítico agudo; SN: síndrome nefrótico; AUP: anomalías urinarias persistentes; HR: hematuria recurrente; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial; LM: lesiones mínimas; HSF: hialinosis segmentaria y focal; GNM: glomerulonefritis membranosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; IgA: glomerulonefritis IgA; GNA: glomerulonefritis aguda postinfecciosa; GNEX: glomerulonefritis extracapilares.

su clínica habitual. El edema es el síntoma más frecuente que puede evolucionar a anasarca. La buena respuesta habitual al tratamiento explica el buen pronóstico de esta entidad, aunque las complicaciones del síndrome nefrótico (trombosis y embolias, infecciones, desnutrición, retraso en el crecimiento en los niños, trastornos hidroelectrolíticos, o insuficiencia renal aguda por necrosis tubular o nefritis intersticial) condicionan dicho pronóstico.

HIALINOSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

El síndrome nefrótico es su expresión clínica más común. A diferencia de las LM, en la mayoría de los casos (70%) no se observa respuesta a los esteroides, con lo que el pronóstico renal es mucho peor y las complicaciones más frecuentes. En ocasiones, la HSF se presenta como anomalías urinarias persistentes (proteinuria no nefrótica). La HTA es frecuente y afecta más del 50% de los pacientes.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

En la mayoría de los casos se manifiesta por un síndrome nefrótico. En el resto, la proteinuria en rango no nefrótico suele ser la expresión clínica. Afecta más los varones (70%) adultos; se ha estimado que un 40% de los síndromes nefróticos en pacientes de más de 65 años corresponden a GNM. Se ha descrito su asociación con los HLA A1, B8 y DR3. En los estudios acerca de su evolución natural, en ausencia de tratamiento, se ha observado que en cerca de un tercio de los pacientes se produce una remisión espontánea, sobre todo en los estadios precoces. Sin embargo, otro tercio evoluciona hacia la insuficiencia renal terminal en un período de 5 años.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La expresión clínica de esta entidad es más variable que en las GN precedentes, aunque en general es el síndrome nefrótico. Son bastante frecuentes los casos que se presentan como anomalías urinarias persistentes (tabla 13.3); el comienzo como síndrome nefrótico o insuficiencia renal aguda tampoco es raro. En la última década, la incidencia ha descendido notablemente por motivos no aclarados y representa actualmente alrededor de un 8% de las GN primitivas. Un 60-80% de los casos presentan HTA. La hipocomplementemia es un dato característico, así como el factor nefrótico C₃ (C₃ Nef) y los inmunocomplejos circulantes.

IGA

La nefropatía IgA es la GN primitiva más frecuente en nuestro medio. La clínica más característica consiste en brotes de hematuria macroscópica recurrente, que se asocian en bastantes casos a infecciones de las vías respiratorias altas. No obstante, en los últimos años ha disminuido esta forma de presentación típica y han aumentado los pacientes con anomalías urinarias persistentes (microhematuria, proteinuria no nefrótica). El síndrome nefrótico es poco frecuente y de mal pronóstico. En ocasiones, el trastorno evoluciona a insuficiencia renal aguda o subaguda que puede coincidir con los brotes de macrohematuria. La HTA es también frecuente. Un 20-40% de los pacientes adultos desarrollan lentamente insuficiencia renal progresiva; la supervivencia renal es de un 70% a los 15-20 años de evolución. El pronóstico es mejor en los niños, en los que menos de un 1% desarrolla insuficiencia renal tras más de 10 años de evolución.

GLOMERULONEFRITIS AGUDAS POSTINFECCIOSAS

Como su nombre indica, suelen tener el antecedente de una infección. El germen más frecuente es *Streptococcus* del grupo A, pero se describen también tras infecciones por otras bacterias, virus, hongos, parásitos y rickettsias. Las infecciones más comunes afectan la faringe y la piel; entre la infección y el comienzo de los síntomas renales transcurre un lapso de tiempo (1-2 semanas en las infecciones faríngeas, 3-6 semanas en las cutáneas). La manifestación clínica habitual es un síndrome nefrítico o una insuficiencia renal aguda. Dado que generalmente sólo se biopsian los casos más graves, es probable que existan muchos casos subclínicos. En la bioquímica destaca la activación del complemento, con descensos marcados del C_3 y más discretamente del C_4 ; estos valores se normalizan a medida que se resuelve el cuadro. El pronóstico es bueno en los niños y la mortalidad es inferior al 1%. En ancianos, la mortalidad es bastante más alta.

GLOMERULONEFRITIS EXTRACAPILARES

Se conocen también como GN rápidamente progresivas, debido a su presentación clínica más habitual: el desarrollo de una insuficiencia renal progresiva. El deterioro de la función renal se asocia a hematuria, macroscópica o microscópica, con cilindros hemáticos frecuentes, y a proteinuria que no suele

alcanzar rango nefrótico. Se observan con frecuencia síntomas constitucionales, como fiebre, astenia o pérdida de peso, así como anemia, incluso en ausencia de enfermedades sistémicas (lupus eritematoso, vasculitis, etc.) con un cuadro clínico e histológico similar. Las GNEX primitivas se clasifican según su mecanismo patogénico; la detección de los mediadores implicados en el proceso permite establecer un diagnóstico más preciso. Así, en las GNEX tipo I, se detectan los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes (cuando coexiste una hemorragia pulmonar se trata de síndrome de Goodpasture). En las tipo II, se detectan inmunocomplejos circulantes, y en las tipo III, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). En ausencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes evolucionan hacia la insuficiencia renal terminal, aunque existen casos de estabilización o mejoría parcial de la función renal de manera espontánea.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las GN primitivas incluye medidas generales, eficaces en cualquier tipo de GN, y el enfoque específico de cada una de las entidades anatomoclínicas analizadas.

MEDIDAS GENERALES

Dieta

La restricción de sal está indicada en las GN con HTA o con proteinuria importante. El contenido proteico de la dieta debe reducirse a 30-60 g/día en caso de insuficiencia renal establecida. Las dietas hipoproteicas enlentecen la progresión de la lesión renal mediante diversos mecanismos (disminución de la hipertensión intracapilar, efectos antiproliferativos y antihipertróficos), pero debe vigilarse cuidadosamente el estado nutricional. El control de la obesidad, el ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico son también medidas importantes a largo plazo.

Tratamiento de la hipertensión arterial

La normalización de la presión arterial (PA) es necesaria para evitar las complicaciones cardiovasculares de la HTA y para enlentecer la progresión de las lesiones glomerulares. Dentro de las diversas opciones terapéuticas que disponemos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado poseer un efecto específico beneficioso en multitud de

nefropatías crónicas y, en particular, en las GN crónicas. Este efecto es independiente de su acción antihipertensiva y va precedido por su capacidad para reducir la proteinuria. Se ha comprobado que los IECA tienen un notable efecto antiproteinúrico, incluso en pacientes normotensos, en varias GN crónicas con proteinuria significativa (IgA, GNM, GNMP, HSF). A más largo plazo, estos fármacos retrasan de forma significativa la progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

Tratamientos hipolipemiantes

Las alteraciones del perfil lipídico son muy frecuentes en las GN, sobre todo en las que cursan con síndrome nefrótico. Dado el riesgo cardiovascular asociado a estas alteraciones, en bastantes enfermos estará indicado el tratamiento con algún agente hipolipemiente (gemfibrozilo, probucol, estatinas). No obstante, no se ha demostrado aún clínicamente que la mejoría del perfil lipídico tenga efectos favorables específicos a nivel renal.

Tratamiento del edema

En las GN que suelen presentar síndrome nefrótico (LM, HSF, GNM, GNMP), se aplican las medidas habituales ante esta complicación: dieta sin sal, reposo relativo, diuréticos y prevención de tromboembolismos e infecciones, así como un control estricto del edema, balance hídrico y peso del paciente.

Tratamiento de la insuficiencia renal

Bastantes pacientes con GNA, GNEX y, con menos frecuencia, GNMP, padecen insuficiencia renal aguda al inicio del proceso. Por ello, pueden ser necesarias sesiones de hemodiálisis en paralelo al tratamiento específico de la enfermedad.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS GLOMERULONEFRITIS PRIMITIVAS

Tratamiento de las lesiones mínimas

Más del 90% de los casos muestra una rápida remisión del síndrome nefrótico con esteroides. La pauta más habitual de administración consiste en 1-1,5 mg por kg/día p.o. en adultos y 60 mg/m² en niños durante 4 semanas; a continuación se reduce paulatinamente la dosis a lo largo de otras 4-8 semanas. Tras la remisión completa inicial, se observan recaídas frecuentes o corticodependencia (recidiva del síndrome nefrótico en la fase de retirada de los esteroides). En estos casos, así como en los raros pacientes con corticorresistencia,

estará indicado un ciclo de 8-12 semanas de clorambucil o ciclofosfamida. En aquellos que no responden a estos fármacos y continúan con síndrome nefrótico persistente o recurrente, se administra ciclosporina a dosis bajas (3-5 mg/kg por día) de manera prolongada.

Tratamiento de la hialinosis segmentaria y focal

A diferencia de las LM, no existen tratamientos que hayan demostrado una eficacia probada en esta entidad. Se ha sugerido que los esteroides (o los esteroides más ciclofosfamida), administrados en ciclos prolongados (6-12 meses) pueden inducir remisiones completas o parciales, pero hacen falta estudios prospectivos controlados para comprobar esta posibilidad. En ocasiones, la ciclosporina da buenos resultados, pero no hay que olvidar el riesgo de desarrollo de lesiones de nefrotoxicidad crónica. En algunos pacientes se observa un claro descenso de la proteinuria al administrar un IECA.

Tratamiento de la glomerulonefritis membranosa

Según algunos trabajos prospectivos, los esteroides más clorambucil, administrados en dosis altas durante 6 meses, se asocian a una mayor tasa de remisiones que en los pacientes no tratados. Sin embargo, teniendo en cuenta los riesgos de estos fármacos y que hasta en un 30-40% de los casos se aprecian remisiones espontáneas de la proteinuria, es recomendable reservar estos planteamientos agresivos para los casos con mal pronóstico, sobre todo el desarrollo de insuficiencia renal progresiva. Los IECA ejercen un profundo efecto antiproteinúrico en algunos casos.

Tratamiento de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Apenas existen estudios terapéuticos prospectivos en esta entidad. Según estudios retrospectivos los tratamientos inmunosupresores agresivos (esteroides en dosis altas o acompañados de ciclofosfamida) son beneficiosos en los casos graves con síndrome nefrótico masivo y deterioro progresivo de la función renal. En los casos más leves, se recomienda una actitud conservadora (dieta, diuréticos, IECA). Algunos estudios prospectivos han mostrado un efecto favorable de la antiagregación plaquetaria con dipiridamol.

Tratamiento de la GN IgA

Los ensayos con esteroides, ciclofosfamida o ciclosporina no han mostrado resultados concluyentes, por lo que no parece aconsejable su uso en esta entidad de curso evolutivo lento. Las medidas conservadoras (dieta, control de

la HTA, etc.) constituyen la actitud más aconsejable en la mayoría de los casos. Cuando se instaura proteinuria significativa (>1g/día), los IECA pueden reducir su cuantía y retrasan de manera significativa la evolución hacia la insuficiencia renal.

Tratamiento de las glomerulonefritis agudas postinfecciosas

El tratamiento apropiado de la infección desencadenante y el control estricto de las manifestaciones del síndrome nefrítico (sobrecarga de volumen, HTA, riesgo de insuficiencia cardíaca) son las bases del control de esta entidad. En caso de insuficiencia renal grave (alguno con proliferación extracapilar en la biopsia) no está clara la actitud a tomar: se recomienda tanto un enfoque conservador como pautas más agresivas (esteroides, plasmaféresis) por sus supuestos efectos favorables.

Tratamiento de las glomerulonefritis extracapilares

Dado que es la GN con peor pronóstico a corto plazo, se suelen plantear tratamientos agresivos, siempre que las lesiones observadas en la biopsia renal sean potencialmente reversibles (ausencia de esclerosis glomerular y/o fibrosis intersticial significativas). La base del tratamiento es similar en los tres tipos de GNEX: esteroides en dosis altas (por lo general 3-4 pulsos i.v. de metilprednisolona seguidos por 1 mg/kg/día p.o. en pauta descendente) y ciclofosfamida p.o. (1,5-2 mg/kg/día) o en pulsos i.v. mensuales de 0,5-1 g/m². La duración del tratamiento oscila entre 6 y 12 meses. La GNEX tipo I (mediada por anticuerpos antimembrana basal) tiene un pronóstico peor que los otros dos tipos; en ella se recomienda el empleo de plasmaféresis para remover con más rapidez dichos anticuerpos. El papel que desempeña la plasmaféresis en los tipos II y III de GNEX es objeto de controversia.