

NEFROPATÍAS EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS (II): MIELOMA, AMILOIDOSIS, DIABETES, HIPERURICEMIA Y ENVEJECIMIENTO, EN LAS INFECCIONES: ENDOCARDITIS, LÚES, PALUDISMO, HEPATITIS B Y C, VIH Y CIRROSIS HEPÁTICA

Coordinador

J. Calls Ginesta

Servicio de Nefrología

Fundación Hospital de Manacor. Mallorca. Baleares

Expertos

A. Martínez Castelao

Servicio de Nefrología

Hospital Príncipes de España. Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

R. Romero González

Servicio de Nefrología

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

MIELOMA

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Consiste en la proliferación clonal de células plasmáticas con una producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales o algunas de sus fracciones, -proteínas de Bence-Jones-. Las cadenas ligeras se filtran libremente a través del glomérulo y se reabsorben por las células tubulares proximales. La excreción normal de cadenas ligeras es inferior a 30 mg/día. Cuando la sobreproducción sobrepasa la capacidad de reabsorción, como en el caso del mieloma, se produce un aumento de excreción de 200 mg/día hasta más de 20 g/día. El mieloma predomina en varones (relación 2:1) y se detecta habitualmente por encima de los 50 años.

PATOGENIA

Los mecanismos fundamentales en la afectación renal del mieloma son dos: la formación intratubular de cilindros y la toxicidad tubular directa.

Las cadenas ligeras precipitan en los túbulos, produciendo cilindros intratubulares densos que obstruyen los túbulos distales y colectores, iniciando una

reacción de células gigantes. Los cilindros contienen, además, otras proteínas filtradas y la mucoproteína de Tamm-Horsfall.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. Afectación del estado general: astenia, anorexia, pérdida de peso, palidez.
2. Osteoarticulares: dolores óseos generalizados, producción de fracturas patológicas.
3. Hematológicas: anemia normocítica y normocrómica, con aglutinación de los hematíes (Rouleaux). VSG acelerada. Hiperviscosidad. Hipercalcemia. Posibilidad de detectar hiperproteïnemia con banda monoclonal (para proteína).
4. Inmunológicas: tendencia a infecciones.
5. Afectación renal: en más del 50% de pacientes. Complica el pronóstico del mieloma. Posibilidades:
 - a) *Hipercalcemia*. Por la destrucción ósea. Produce vasoconstricción renal, incremento de la toxicidad de las cadenas ligeras y, a veces, diabetes insípida nefrogénica, asociada a deshidratación por poliuria intensa.
 - b) *Riñón del mieloma*. Fracaso renal agudo (FRA) o insuficiencia renal crónica (IRC) debida a precipitación de las cadenas ligeras intratubulares por los cilindros, con obstrucción y tubulopatía.
 - c) *Amiloidosis primaria (AL) y enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL)*. La hiperproducción de cadenas ligeras supera su capacidad de reabsorción tubular, que son metabolizadas por los macrófagos. Se forman fibrillas que se tiñen con el rojo Congo (AL) o bien no se forman fibrillas ni se tiñen por rojo Congo (EDCL). En ambos casos se produce proteinuria que puede llegar al síndrome nefrótico. El depósito de cadenas ligeras lambda suele asociarse a amiloidosis y el de cadenas kappa a EDCL.
 - d) *Nefropatía tubulointersticial*. La acumulación de cadenas ligeras con cilindros intratubulares produce una tubulopatía con manifestación clínica similar al síndrome de Fanconi: acidosis tubular proximal y/o pérdida renal de fosfatos.
 - e) *Otros tipos de afectación renal en el mieloma*: pueden estar en relación con la presencia de hipernuricemia, infiltración renal por células plasmáticas, nefrotoxicidad por fármacos, asociación con crioglobulinemia o con otras glomerulonefritis sobreañadidas (membranoproliferativa, extracapilar).

DIAGNÓSTICO

1. Inmunolectroforesis en plasma y orina: detección de la inmunoglobulina en exceso.
2. Aspirado medular: incremento de células plasmáticas superior al 10%.
3. En caso de cadenas ligeras: prueba con ácido sulfosalicílico en orina. Las cadenas ligeras no se detectan mediante las tiras reactivas de orina, que sólo detectan albúmina.

TRATAMIENTO

1. *Reducción de la producción del componente monoclonal*: combinación de melfalán-prednisona, vincristina o doxorubicina (más agresivos, pero no requieren ajuste de dosis con arreglo a la función renal).
2. *Plasmaféresis*: se ha utilizado, en algunos casos, para reducir la cantidad de paraproteína en la sangre, en espera del efecto de la quimioterapia.
3. Corrección de la *hipercalcemia*, la *hiperuricemia* y la *hiperfosfatemia*.
4. *Alcalinización de la orina* (para eliminar las cargas eléctricas positivas) y evitar los diuréticos proximales o de asa (para no favorecer la concentración intratubular de cloruro sódico). La administración de colchicina puede disminuir la concentración de cilindros intratubulares.
5. Mantener un buen estado de *hidratación*, especialmente cuando hayan de utilizarse medios de diagnóstico radiológico (contrastes yodados).
6. Evitar los posibles agentes *nefrotóxicos*.
7. Soporte mediante *diálisis* cuando se requiera (en caso de FRA o de IRC). El pronóstico en diálisis depende del tipo de mieloma, y los pacientes suelen presentar una supervivencia que puede ser variable, en general no muy superior a 2 años, salvo excepciones. Existe poca experiencia respecto al trasplante renal. La elevada incidencia de infecciones lo hace desaconsejable, dependiendo del pronóstico inicial según el tipo de mieloma.

AMILOIDOSIS RENAL

CONCEPTO

La amiloidosis se define por el depósito extracelular de proteínas de características fibrilares beta plegadas e insolubles. Estas proteínas que son derivadas de otras proteínas no relacionadas, comparten la propiedad de unir-

se a la proteína sérica P (SAP), que se deposita en los tejidos con una notable estabilidad. El depósito se tiñe con el rojo Congo y la tioflavina T y adopta una disposición característica fibrilar con el microscopio electrónico. Desde el punto de vista bioquímico la sustancia amiloide está formada por las proteínas específicas de amiloide y componentes comunes. De los diferentes tipos de amiloidosis sólo trataremos la amiloidosis primaria (AL) y secundaria (AA).

ETIOPATOGENIA

Amiloidosis secundaria

Es consecuencia de una gran variedad de procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoidea; procesos infecciosos crónicos como la tuberculosis, osteomielitis, infecciones subcutáneas crónicas en heroinómanos; enfermedades neoplásicas; fiebre mediterránea familiar, etc. La inflamación crónica conduce a un aumento de síntesis por el hígado de la proteína amiloide sérica A (SAA) que es degradada por los macrófagos circulantes en un fragmento que se deposita en los tejidos (amiloidosis AA).

Amiloidosis primaria

El depósito hístico es secundario a fragmentos de cadenas ligeras monoclonales y lo mismo ocurre con la amiloidosis asociada al mieloma múltiple (amiloidosis AL). El depósito en estos casos está formado por la porción terminal NH-2 de la región variable de la cadena ligera, lambda con mucha más frecuencia que kappa, pero con sustitución de algunos aminoácidos. La presencia de esta alteración de la región variable es lo que explica que la inmunofluorescencia anticadenas ligeras sea débil.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El depósito amiloideo se localiza de forma característica en los glomerulos, como una sustancia amorfa, hialina, inicialmente localizada en el mesangio y en las asas capilares glomerulares; también se observan en las pequeñas arterias y arteriolas y en las membranas basales de los túbulos. La inmunofluorescencia es en general negativa o débilmente positiva para las cadenas ligeras kappa o lambda en la amiloidosis primaria. Con tinciones específicas la sustancia amiloide presenta una gran afinidad por el rojo Congo y birrefringencia verde manzana mediante la utilización de la luz polarizada. Di-

cha característica colorimétrica se pierde mediante la utilización del permanganato potásico, lo que permite distinguir las amiloidosis secundarias de las primarias y de las asociadas al mieloma. Las técnicas de inmunohistoquímica actuales pueden identificar el tipo de amiloide. El examen con microscopio electrónico demuestra, de forma característica, que el material amiloide presenta una estructura fibrilar no ramificada extracelular en haces.

CLÍNICA

Tanto la amiloidosis primaria como la secundaria pueden presentar una gran variedad de síntomas o signos sistémicos como son la presencia de pérdida de peso, debilidad, fatiga, edema, hepatosplenomegalia, insuficiencia cardíaca, polineuritis o síndrome del túnel carpiano, aunque suele predominar clínica de un solo órgano. La afectación renal en forma de proteinuria es constante, en general no selectiva y de rango nefrótico, sin alteración relevante del sedimento urinario. La creatinina plasmática es normal o elevada dependiendo del estadio evolutivo de la enfermedad. Son frecuentes los edemas por el síndrome nefrótico. La evolución hacia la insuficiencia renal es constante. La tensión arterial es normal si la función renal es aceptable. Los riñones mantienen el tamaño o son grandes incluso en estadios avanzados de la enfermedad. En algunos pacientes con amiloidosis secundaria el depósito de amiloide predomina en los vasos renales; en estos casos no existe o es escasa la presencia de proteinuria, pero es frecuente la presencia de insuficiencia renal. Si el depósito amiloideo predomina en los túbulos renales el cuadro clínico corresponderá a una acidosis tubular distal o a una diabetes nefrogénica. Puede observarse amiloidosis asociada a glomerulonefritis extracapilar en general cuando está asociada a una artritis reumatoidea. También se han observado amiloidosis asociadas a enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

DIAGNÓSTICO

Exige la demostración histológica del depósito de amiloide en el lugar más accesible y sencillo como la biopsia gingival o rectal, y si no es posible se realizará una biopsia renal. La amiloidosis primaria se acompaña de una paraproteína en plasma u orina y se observa por inmunofluorescencia el depósito de un componente monoclonal y un exceso de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea. Últimamente se ha propuesto la utilización de técnicas isotópicas mediante el marcaje del componente P del amiloide (SAP) con yodo 123. Esta técnica presenta cerca de un 100% de sensibilidad para la amiloidosis AA

y aproximadamente un 90% para el tipo AL, valora la extensión de la enfermedad y los órganos afectados y permite hacer un seguimiento de la terapéutica.

PRONÓSTICO

La supervivencia media de los pacientes con amiloidosis primaria es inferior a los 18 meses. La amiloidosis secundaria presenta un mejor pronóstico, aunque la mortalidad a los 5 años es aproximadamente del 50%.

TRATAMIENTO

Los pacientes con amiloidosis secundaria evolucionan hacia insuficiencia renal terminal si persisten valores sanguíneos elevados de SAA; por ello se tratará la enfermedad causante de la amiloidosis. La colchicina se ha utilizado especialmente en la amiloidosis secundaria a la fiebre mediterránea familiar. Con referencia al tratamiento con citostáticos, en la amiloidosis AA existen resultados eficaces en pacientes con amiloidosis secundaria a artritis reumatoidea. En la amiloidosis primaria hay elementos que sugieren que el tratamiento con colchicina puede prolongar la supervivencia de los pacientes y mejor si se asocia a prednisona y melfalán. Últimamente se ha propuesto el tratamiento con dosis elevadas de melfalán y rescate con trasplante medular o autotransfusión con células madre periféricas. Se deben valorar los riesgos e individualizar la pauta terapéutica.

DIÁLISIS Y TRASPLANTE

Los pacientes que presentan insuficiencia renal terminal pueden ser tratados mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal con una eficacia similar, si bien con peores resultados que los pacientes sin amiloidosis. El pronóstico está condicionado por la afectación extrarrenal, sobre todo cardíaca. La experiencia en trasplante renal es limitada, pero la supervivencia es inferior a los pacientes sin amiloidosis.

DIABETES MELLITUS Y RIÑÓN. NEFROPATÍA DIABÉTICA

EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía diabética (ND) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus (DM). Cons-

tituye la etiología de insuficiencia renal con mayor incremento proporcional en las últimas décadas, con la previsión de un mayor incremento en los próximos años. La posibilidad de desarrollar ND en la DM tipo I se sitúa entre el 25 y el 35% de los diabéticos, generalmente después de 5 años de evolución de la enfermedad, y entre el 10 y el 25% en la DM tipo II. La incidencia de nefropatía es menor en los pacientes con DM tipo II que en los pacientes con DM tipo I; sin embargo, la incidencia de DM tipo II es 10 veces mayor que la DM tipo I. El resultado es que el 60-80% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis-trasplante son pacientes con DM tipo II. Desde el punto de vista clínico, los primeros cambios funcionales renales en la DM tipo I son un incremento en la eliminación urinaria de albúmina (EUA) y una elevación del filtrado glomerular ($> 120 \text{ mL}/\text{minuto}/1,73 \text{ m}^2$). Después de 5-10 años de evolución de la diabetes, algunos pacientes progresan a un estadio en el cual aumenta la EUA (microalbuminuria) sin existir cambios sustanciales en el filtrado glomerular. La existencia de microalbuminuria -30 a 300 mg/24 h-, ya implica la existencia de nefropatía, aunque en fase incipiente. La mayoría de estos pacientes desarrollará proteinuria ($> 300 \text{ mg}$ en 24 h), también conocida como macroalbuminuria o fase de nefropatía diabética establecida. Cuando se produzca un descenso de la tasa de filtrado glomerular, virtualmente todos los pacientes progresarán hacia la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). En los pacientes con DM tipo I habitualmente el incremento de la tensión arterial (TA) sigue al desarrollo de la microalbuminuria en 2-5 años. El curso clínico de la nefropatía en los pacientes con DM tipo II puede presentar diferencias significativas, comparado con el de los pacientes con DM tipo I. La hipertensión arterial (HTA) está frecuentemente presente en los pacientes con DM tipo II, incluso precediendo al diagnóstico de microalbuminuria. Como consecuencia de la edad, así como de la presencia de arteriosclerosis, los pacientes con DM tipo II pueden presentar otras enfermedades renales, que pueden estar incluso sobreañadidas a la nefropatía diabética. El diagnóstico de nefropatía diabética en estos pacientes requiere la presencia de elevada eliminación urinaria de albúmina (EUA) en ausencia de otras anomalías en la analítica urinaria, así como la constatación de retinopatía diabética.

DETECCIÓN PRECOZ: METODOLOGÍA Y PERIODICIDAD

DM tipo I

Cuantificación de la EUA, que se practicará en todos los pacientes con DM a partir de los 12 años y hasta los 70, salvo excepciones. La detección de la

microalbuminuria se realizará calculando el cociente albúmina/creatinina en la primera orina matutina o mediante tira semicuantitativa (tabla 15.1). Si se confirma un resultado positivo, se deberá realizar una determinación mediante un test cuantitativo en orina nocturna o en orina de 24 h. Ante la positividad de una determinación, es necesaria la cuantificación de la EUA en tres ocasiones, utilizando orina minutada, requiriéndose dos valores patológicos para establecer el diagnóstico de microalbuminuria. En caso de ser negativa la detección, se repetirá la determinación una vez al año. En caso de positividad, se repetirá la determinación tres veces al año. Si se confirma la microalbuminuria el enfermo debe ser remitido al nefrólogo para su evaluación.

TABLA 15.1. DIAGNÓSTICO DEL ESTADIO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN LA TASA DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA

	Orina de 24 h	Índice albúmina/creatinina	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30 mg	< 30 mg/g creatinina	< 20
Microalbuminuria	30-300 mg	30-300 mg/g creatinina	20-200
Proteinuria	> 300 mg	> 300 mg/g creatinina	> 200

DM tipo II

Detección de nefropatía igual que para los enfermos diabéticos tipo I.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS SEGÚN LAS DIFERENTES FASES.

FASE DE MICROALBUMINURIA

DM tipo I

Optimización del control metabólico. Objetivo prioritario: conseguir unos valores de HbA_{1c} inferiores a 7-8%. Dieta propia de la diabetes, ajustar el contenido proteico de la dieta a 0,8 g/kg/día -máximo 10% del contenido calórico diario-. Abandono del tabaco. Se aconseja realizar ejercicio moderado. Se prestará especial atención al control de la TA y de la microalbuminuria, siendo los objetivos conseguir un control de TA inferior a 130/85 mmHg y una reducción de la EUA del 50%. Con cifras tensionales inferiores (120 a 80 mmHg), la evolución puede ser mejor, según la tolerancia del paciente. Tratamiento farmacológico de elección inicial: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) tanto en pacientes hipertensos como en normotensos

microalbuminúricos, utilizando dosis crecientes. Probablemente todos los IECA son igualmente útiles. Cuando no se consiga un buen control tensional o cuando se presenten efectos secundarios con IECA, pueden añadirse otros hipotensores, -bloqueadores beta, antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores alfa-, a dosis crecientes. La adición de un diurético (furosemida, indapamida, torasemida o incluso una tiacida a pequeñas dosis) también puede ser útil. El papel de los bloqueadores beta vuelve a ser puesto de manifiesto, como prevención de la cardiopatía isquémica. El papel de los antagonistas del calcio está siendo debatido en la actualidad.

DM tipo II

Las medidas higienicodietéticas recomendadas y el control metabólico serán los mismos que los indicados para la DM tipo I. Se deberá mantener la TA por debajo de 130/85 mmHg, debiéndose intentar una reducción en la EUA del 50%. El tratamiento de primera elección será también una IECA, a dosis progresivas. Será imprescindible controlar el potasio y la creatinina plasmáticos, iniciando este control 7-15 días después de establecido el tratamiento. El uso de los antagonistas del calcio está en debate, por la mayor incidencia de episodios de infarto agudo de miocardio en pacientes tratados con nisoldipino comparados con pacientes tratados con enalapril.

FASE DE PROTEINURIA

DM tipo I

Se considerará que existe proteinuria cuando la EUA sea superior a 200 µg de albúmina por minuto, en orina minutada (300 mg/día en orina de 24 h, 300 mg/g creatinina o 500 mg de proteinuria al día) detectados en dos ocasiones con un intervalo de 3 meses. Esta es ya una fase irreversible. Se deberá ajustar el contenido proteico de la dieta a 0,8 g/kg/día. Los objetivos en cuanto a control metabólico, régimen de vida y control de la TA serán los mismos que los referidos en la fase de microalbuminuria. El paciente ha de ser valorado por el nefrólogo, siendo fundamental conseguir un control coordinado entre el endocrinólogo y el nefrólogo.

DM tipo II

El criterio de cuantificación será el mismo que para la DM tipo I. Los objetivos del control metabólico, régimen de vida y de la TA serán los mismos que los referidos para la DM tipo II en la fase de microalbuminuria. Mantener un

perfil lipídico adecuado, con el fin de reducir en lo posible el riesgo cardiovascular (colesterol LDL < 130 mg/dl, colesterol HDL > 35 mg/dl, en los varones, y 45 mg/dl, en las mujeres, y triglicéridos < 200 mg/dl). Dieta y tratamiento hipolipemiente farmacológico cuando sea preciso.

FASE DE INSUFICIENCIA RENAL

Situación del paciente con creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres. Durante esta fase los objetivos se encaminan a entretener la progresión de la insuficiencia renal crónica, prevenir el resto de las complicaciones de la DM y preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal. Debe prestarse atención especial a la aparición de hipopotasemia grave, así como la posibilidad de insuficiencia renal por nefropatía isquémica, inducidas ambas por el tratamiento con IECA. Deben manejarse con sumo cuidado los medios diagnósticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINE, contrastes yodados, aminoglucósidos, etc.). Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados como norma general, quedando reservada su indicación para casos particulares.

DM tipo I

Es aconsejable el seguimiento conjunto por el endocrinólogo y el nefrólogo.

DM tipo II

Las recomendaciones básicas son las mismas que en el diabético tipo I. Está contraindicado en esta fase el uso de sulfonilureas y biguanidas, por la posibilidad de inducir hipoglucemia incontrolable o acidosis láctica. El paciente con ND e insuficiencia renal se considera tributario de control nefroendocrinológico preferentemente hospitalario.

FASE DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

Implica la necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y/o trasplante. El paciente deberá seguir los controles habituales con su endocrinólogo, siendo importante una adecuada reeducación diabetológica. En cuanto al tipo de diálisis, debe ser valorado por el nefrólogo, individualizando cada caso, en atención a las indicaciones y contraindicaciones de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. En cualquier caso, la preparación del paciente para el tratamiento sustitutivo debe ser precoz. El *trasplante renal* supone para los

pacientes diabéticos con indicación de recibirlo el tratamiento de elección, al aportar una mayor calidad de vida. El paciente diabético no debe ser excluido de un programa de diálisis o de trasplante por su condición de diabético, teniendo las mismas contraindicaciones que el paciente no diabético. Debe ser valorado por los equipos médicos competentes, que prestarán especial atención a sus posibles *complicaciones vasculares*. Los pacientes con DM tipo I menores de 45 años pueden ser tributarios de un doble trasplante pancreático y renal, siguiendo para ello las recomendaciones del Grupo de Trabajo SEN-ONT. En cuanto al *trasplante de islotes pancreáticos*, si bien algunos equipos tienen experiencia, el número de los practicados es limitado y los resultados aún no son suficientemente satisfactorios, por lo que no entramos en más consideraciones a este respecto.

ENFERMEDADES RENALES POR ÁCIDO ÚRICO

El metabolismo anormal por exceso de ácido úrico puede originar tres tipos diferentes de afectación renal: la nefropatía hiperuricémica aguda, la nefropatía hiperuricémica crónica y la litiasis por ácido úrico.

NEFROPATÍA HIPERURICÉMICA AGUDA

Se caracteriza por la presencia de una insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica, secundaria a la precipitación intratubular de ácido úrico. Este hecho puede ocurrir en dos tipos de situaciones: 1) pacientes con linfomas, leucemias o enfermedades mieloproliferativas, especialmente después de la quimioterapia o la irradiación, que provocan una lisis celular acelerada, y 2) con menor frecuencia se observa en casos de hipercatabolismo hístico secundario a convulsiones o al tratamiento de tumores sólidos, casos de hiperproducción de ácido úrico por déficit primario de hipoxantín-guanín-fosforibosiltransferasa (muy rara) o por hiperuricosuria debida a disminución en la reabsorción tubular proximal de ácido úrico, semejante a un síndrome de Fanconi.

Clínica. Puede cursar de forma inicialmente silente, aunque el paciente puede quejarse de dolor en flancos si existe obstrucción ureteral o pélvica.

Diagnóstico. Debe sospecharse en casos de FRA en el contexto de hiperuricemia severa (>15 mg/dl), aunque puede observarse con concentraciones inferiores a 12 mg/dl, excepto en casos de insuficiencia renal ya conocida, en la cual existe un aumento en la reabsorción proximal de sodio y uratos.

El sedimento urinario puede ser normal o constatarse la presencia de cristales de ácido úrico. Un cociente ácido úrico/creatinina en orina superior a 1 va a favor de una superexcreción de ácido úrico, en contraste con valores entre 0,6-0,75 en otras formas de FRA.

Puede acompañarse de hipercalcemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia (depósitos hísticos de fosfato cálcico) en casos de lisis tumoral.

Tratamiento. Profilaxis en el síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser previamente tratados con alopurinol (dosis hasta 600 a 900 mg/día) y sobrecarga de líquidos (suero fisiológico y/o manitol). No está claro que la alcalinización de la orina sea beneficiosa, pues si bien contribuiría a disminuir la precipitación de ácido úrico al producir sales más solubles, puede, sin embargo, contribuir a la formación de depósitos de fosfato cálcico en pacientes con hiperfosfatemia acentuada.

Una vez instaurado el FRA, además del tratamiento con alopurinol debe asegurarse una correcta fluidoterapia y puede añadirse un diurético proximal o de asa, para intentar el «lavado» de los cristales. No debe administrarse en este momento bicarbonato sódico, porque es muy difícil elevar el pH urinario a este nivel. En casos de oligoanuria puede no quedar más remedio que practicar diálisis para eliminar el exceso de ácido úrico circulante.

- Administración de uricasa (en fase experimental). El tratamiento con la enzima uratoxidasa (uricasa), que cataliza la oxidación del ácido úrico a sales más solubles, como la alantoína, puede ser útil. Sin embargo, requiere administración por vía parenteral, pudiendo producir reacciones alérgicas e, incluso, fenómenos de anafilaxia. Se han intentado obviar estos inconvenientes con la modificación de la uricasa mediante polietilenglicol. Excepcionalmente ha sido administrada con éxito uricasa o PEG-uricasa en casos de gota tofácea en pacientes trasplantados cardíacos inmunodeprimidos con ciclosporina (que induce hiperuricemia) y en pacientes sometidos a quimioterapia.

Pronóstico. Suele ser excelente, dependiendo de la patología de base, si el tratamiento se inicia precozmente.

NEFROPATÍA CRÓNICA POR URATOS

Es una forma de insuficiencia renal crónica debida al depósito de cristales de urato sódico en el intersticio de la médula renal. Este depósito induce una res-

puesta inflamatoria crónica, semejante a la formación de microfosos en todo el organismo, produciendo fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica.

Clínica. La nefropatía crónica por uratos cursa con hiperuricemia, insuficiencia renal y sedimento urinario anodino, sin que exista paralelismo entre la intensidad de la hiperuricemia y el grado de insuficiencia renal. Muchos de estos pacientes padecen previamente una nefropatía en relación con la intoxicación por plomo.

Se considera un valor de uricemia no relacionado con el grado de insuficiencia renal aquel que se sitúa por encima de 9 mg/dl cuando la creatinina plasmática es inferior a 1,5 mg/dl, 10 mg/dl si la creatinina se sitúa entre 1,5 y 2 mg/dl y 12 mg/dl si la creatinina es superior a 2 mg/dl. Existe una forma hereditaria autosómica dominante conocida como «nefropatía hereditaria asociada a la hiperuricemia y a la gota», que se cree debida a una reducción del aclaramiento de ácido úrico secundaria a un incremento de las resistencias vasculares intrarrenales.

LITIASIS POR ÁCIDO ÚRICO

Cursa con dolor cólico (cólico nefrítico), pero también puede ser asintomática. La litiasis úrica idiopática se acompaña de otros trastornos metabólicos (la uricemia puede ser normal, existe hiperuricosuria en un reducido porcentaje de pacientes y el pH urinario es ácido [$< 5,5$]). La litiasis úrica es radiotransparente, por lo que para un diagnóstico de localización habremos de recurrir a la ecografía abdominal o a la pielografía. Ha de practicarse un estudio metabólico, valorando la eliminación urinaria de calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico.

Tratamiento. Dieta pobre en purinas (carnes, pescado azul, marisco, habas, guisantes, bebidas alcohólicas). Han de revisarse los tratamientos concomitantes, que pueden favorecer la hiperuricosuria. Se añadirá alopurinol (dosis entre 100 y 300 mg/día, según los casos) y alcalinización de la orina con citratos, a la dosis necesaria para mantener el pH urinario $> 6,5$. La cirugía, en general en la litiasis, se indica rara vez hoy día, dados los avances logrados mediante la ureterorenoscopia, la extracción percutánea de cálculos y la litotricia extracorpórea.

FUNCIÓN RENAL Y EDAD

Como ocurre con otros órganos del cuerpo humano el riñón presenta, con la edad, una disminución de su función y de cambios estructurales, si bien estos cambios no se observan de manera uniforme ni en su cantidad ni en su calidad. En general observamos un descenso de la función renal, del flujo plasmático renal y de la capacidad de controlar el metabolismo hidroelectrolítico.

FUNCIÓN GLOMERULAR

Con el aumento de la edad se produce una reducción de la masa renal pasando de aproximadamente 250-270 g en la década de los 20 años a 180 a 200 g a los 80 años. Esta pérdida se produce principalmente por pérdida de la masa cortical renal y, por tanto, glomerular. Pasamos de un 1% de glomerulos esclerosados a los 30 años a una media de 30% a los 80 años. Asimismo, existe una disminución con cambios estructurales de los vasos renales. Estos cambios progresivos se acompañan de una disminución de los flujos renales que se inician ya tempranamente en la tercera década de la vida. Se produce un descenso de un 10% del flujo plasmático renal por década, que mediante técnicas de xenón corresponde a disminución del flujo del área cortical, con aumento de la fracción de filtración indicativa del incremento de las resistencias vasculares glomerulares. También se ha visto que el riñón anciano tiene una pérdida de la capacidad de vasodilatación sobre la capacidad de vasoconstricción. El filtrado glomerular acompaña en el descenso al flujo plasmático renal. Existe un descenso lineal y progresivo a partir de los 30 años de edad, pasando de un filtrado glomerular de 140 ml/min/1,73 m² a 97 ml/min por 1,73 m² a los 80 años. Pero hasta un 35% de los sujetos no presentan ningún descenso del filtrado glomerular. Los pacientes con hipertensión y diabetes presentan reducciones superiores del filtrado glomerular, otros factores como la ingesta proteica y de sodio, la raza, la prematuridad, el peso al nacimiento, entre otros, pueden ser factores predisponentes de descenso del filtrado glomerular. La arteriosclerosis generalizada y vascular renal se acompaña también de un número superior de glomerulos esclerosados. Experimentalmente se conoce que las alteraciones lipídicas se acompañan de un aumento de la esclerosis glomerular, si bien este aspecto no está del todo confirmado en la clínica.

FUNCIÓN TUBULAR

Por lo que respecta al manejo hidroelectrolítico, también se altera con la edad. El riñón pierde capacidad de retención sódica en respuesta a la deprivación

salina. Esta disminución se explica por la presencia de fibrosis intersticial, las alteraciones en el funcionamiento del eje renina-angiotensina-aldosterona y, por último, los cambios en el flujo medular. El sujeto de edad presenta una renina y aldosterona basales considerablemente disminuidas, con baja respuesta a los estímulos habituales como la dieta hiposódica y la administración de furosemida. Al mismo tiempo también se observa una menor capacidad de excreción sódica a la sobrecarga salina. El descenso del filtrado glomerular es probablemente el principal factor que interviene en esta disminución, aunque también intervienen alteraciones en la secreción y respuesta renal del péptido atrial natriurético (ANP). Otras funciones renales como la capacidad de dilución y concentración también están alteradas. La capacidad de concentración disminuye con la edad; así, la gravedad específica desciende desde 1.030 a los 40 años hasta 1.023 a los 80 años. Este defecto en la capacidad de concentración no se correlaciona con la disminución del filtrado glomerular. Los mecanismos que explican esta pérdida de la capacidad de concentración serían una alteración en la actividad renal de la vasopresina (AVP) y una disminución de la osmolaridad de la médula interna secundaria a la alteración de los flujos intrarrenales del riñón del anciano. La disminución de la capacidad de dilución es en esencia debida al descenso del filtrado glomerular. La capacidad de acidificación renal también está disminuida en el anciano con la sobrecarga ácida. Los motivos de esta disminución fueron atribuidos a la disminución del filtrado glomerular pero se demostró un defecto tubular intrínseco en la excreción de NH_4 . Un último aspecto es la disminución en la capacidad de manejo renal del ion K^+ . Con la edad existe una alteración renal y extrarrenal para responder a la sobrecarga de potasio, que es secundaria al descenso de la actividad de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa. La edad avanzada se acompaña de una alteración de la acidificación y de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona que pueden ser los causantes del incremento de la prevalencia en la acidosis tubular renal tipo 4 o síndrome hiporreninémico-hipoaldosteronémico. Estos aspectos son relevantes para explicar algunos cambios clínicos que se observan en las enfermedades renales de los ancianos y precauciones terapéuticas a seguir cuando los tratamos.

NEFROPATÍAS EN LAS INFECCIONES

ENDOCARDITIS

Glomerulonefritis (GN) postendocarditis

Puede producirse una GN mediada por inmunocomplejos en casos de endocarditis infecciosa bacteriana o de shunt atrioventricular. Los gémenes cau-

sales más comunes son *Staphylococcus aureus* (endocarditis aguda), *Staphylococcus viridans* (endocarditis subaguda) y *Staphylococcus epidermidis* (nefritis del shunt).

Histopatología. Similar a la GN postestreptocócica. La forma más frecuente es una GN membranoproliferativa, con depósitos subendoteliales y subepiteliales.

Clínica. Presencia de hematuria, macro o microscópica, cilindros hemáticos, hipertensión arterial y grados variables de insuficiencia renal. Puede acompañarse de proteinuria, que llega a rango nefrótico hasta en un 30% de pacientes con nefritis del shunt, además de hipocomplementemia por activación de la vía clásica (descenso de C_3 y C_4).

Diagnóstico diferencial. Se realiza con la nefritis intersticial aguda, fiebre recidivante, eosinofilia y eosinofilia.

Tratamiento. El del germen causal de forma prolongada (6 a 8 semanas), basado en un diagnóstico precoz. Si este tratamiento se retrasa, puede ocasionar fallo renal irreversible.

Endocarditis en pacientes en diálisis. Complicación relativamente frecuente (1,6 a 6%) y más hoy día por los accesos vasculares femorales, subclavios o yugulares. Los gérmenes causantes son los mismos que los descritos anteriormente y la puerta de entrada es el catéter para la diálisis o la fístula arteriovenosa. Los factores predisponentes son las infecciones precedentes, infecciones del acceso vascular, manipulaciones de catéteres, tratamiento esteroideo o inmunodepresor concomitantes e intervenciones dentarias sin adecuada profilaxis.

Clínica. Se afectan más frecuentemente las válvulas aórtica y mitral. La presencia de fiebre, soplos cardíacos y esplenomegalia son los signos clínicos más habituales. La ecocardiografía transtorácica o transesofágica son imprescindibles elementos de diagnóstico.

Tratamiento. Retirada del catéter sobreinfectado, cambio de técnica de diálisis (peritoneal) dependiendo de la gravedad del proceso. Puede ser necesario ligar o reseca la FAVI infectada. Tratamiento antibiótico prolongado (6 a 8 semanas), según el germen. En algunos casos será necesaria la sustitución val-

ular (infección persistente, destrucción valvular, insuficiencia cardíaca severa). Factores de riesgo de mortalidad: afectación valvular doble, infección por gérmenes no habituales (enterococo, *E. coli*), edad superior a 60 años, tratamiento esteroideo o inmunodepresor concomitante, patología asociada severa (diabetes).

LÚES

Se ha descrito la presencia de síndrome nefrótico secundario a la sífilis tanto en la lúes congénita como en la adquirida. La forma histológica es la correspondiente a una GN membranosa. Se han detectado depósitos granulares de IgG y C₃ y la ME detecta depósitos electrón-densos subepiteliales, habiéndose evidenciado inmunocomplejos (antígeno treponémico y anticuerpos) en eluciones glomerulares. La GN aguda luética postinfecciosa es muy rara, produciéndose en la lúes secundaria. La evolución generalmente es favorable bajo tratamiento con penicilina, habiéndose descrito alguna forma de remisión espontánea de la proteinuria. Excepcionalmente se ha descrito la oclusión de la arteria renal o sus ramas, con infarto renal subsiguiente.

PALUDISMO

La infección por *Plasmodium malariae* (fiebre cuartana) es una causa importante de síndrome nefrótico en niños, en países endémicos (África), pero rara en nuestro medio (viajeros a países endémicos). La patogenia se explica a través de la producción de inmunocomplejos circulantes.

Histología

Lesiones glomerulares mínimas (22% de casos), GN proliferativa difusa (35%), GN proliferativa focal (14%), GN membranosa (12%). Otras formas de GN: 17%. La microscopia electrónica detecta depósitos subendoteliales y zonas lacunares en la membrana basal. La inmunofluorescencia puede revelar depósitos de IgG, IgM y C₃. En algunos casos se ha detectado el antígeno de *P. malariae* en la elución conteniendo anticuerpos.

Clínica

Proteinuria pobremente selectiva en 80% de casos. Se presenta hipertensión arterial conforme avanza la insuficiencia renal. Puede evolucionar a la esclerosis global, con insuficiencia renal progresiva después de 3 a 5 años.

Tratamiento

Suele ser ineficaz, excepto los esteroides en algunos casos de lesiones mínimas que cursan con proteinuria altamente selectiva.

HEPATITIS B

Existe un número importante de patología renal que puede ocurrir como consecuencia de una infección por el virus de la hepatitis B: crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, vasculitis necrosante sistémica. Ocurre fundamentalmente en niños de zonas endémicas. En la actualidad, debido a la baja prevalencia de portadores sanos en Europa, existe una baja incidencia de enfermedades renales asociadas al virus B de la hepatitis.

Sin embargo, no se ha podido confirmar el papel patogénico de la infección viral con la demostración de complejos antígeno-anticuerpo por inmunofluorescencia en las lesiones renales.

Nefropatía membranosa

En zonas endémicas predomina en niños varones entre los 6 y 7 años de edad. La transmisión es por contactos dentro del domicilio familiar. Los pacientes son portadores AgHBs, AgHBe así como anticuerpos anti-HBc. Presentan moderadas elevaciones de las transaminasas sin antecedentes claros de hepatitis aguda. Desde el punto de vista renal, existe proteinuria en general de rango nefrótico y hematuria microscópica. La función renal suele ser normal. La regla es una remisión espontánea en un 90% a los 7 años de seguimiento, en general acompañando a la desaparición de la antigenemia y conversión positiva del anticuerpo anti-HBe. En las *formas espontáneas* en pacientes adultos, la nefropatía membranosa se transmite en esencia por vía sexual, por administración intravenosa de drogas y por transfusiones de sangre o derivados sanguíneos. Es común el antecedente de una hepatitis viral aguda inmediatamente antes de presentar un síndrome nefrótico claro. La remisión espontánea no es tan corriente como en el niño y la utilidad del tratamiento con interferón alfa no está demostrada. Un 10% de los pacientes evolucionan hacia insuficiencia renal terminal.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Se caracteriza por el depósito de complejos de antígeno-anticuerpo en el mesangio y en el espacio subendotelial. Aunque se ha implicado tanto el

AgHBs como el AgHBe no se conoce el papel exacto. En ocasiones se ha visto asociado a una crioglobulinemia mixta y con una infección por virus C concomitante, con lo que el mecanismo patogénico sería dudoso.

Otras glomerulonefritis asociadas

Se han descrito glomerulonefritis por IgA, GN proliferativa difusa y extracapilar, y GN esclerosante focal en sujetos drogadictos por vía intravenosa.

Poliarteritis nudosa (PAN)

Se observa con más frecuencia en los países occidentales, especialmente en algunas regiones endémicas. La presentación clínica es similar a la que presentan los pacientes con poliarteritis nudosa idiopática. La afectación pulmonar es menos frecuente. Se constata en general una hepatitis aguda sintomática en los 6 meses previos, con transaminasas persistentemente altas y con algún tipo histológico de hepatitis crónica. De forma característica presentan positividad para el AgHBs y el AgHBe, con negatividad para los ANCA.

Tratamiento de las nefropatías asociadas al virus de la hepatitis B

No se demostró eficacia al tratamiento con corticoides o citostáticos especialmente en niños de zonas endémicas. Una excepción son los casos con episodios agudos de vasculitis, aunque no existen estudios específicos. El interferón alfa puede ser eficaz especialmente en pacientes con episodios espontáneos de la enfermedad, en que se observa una seroconversión positiva y disminución de la replicación viral. La asociación de interferón y vidarabina ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes con PAN. El trasplante renal no está contraindicado en pacientes con infección por hepatitis B asintomáticos e insuficiencia renal terminal. No obstante, la supervivencia del injerto es menor, con una supervivencia similar de los pacientes. Además, existe un deterioro de la histología hepática en un 85% de los pacientes trasplantados. No existen datos definitivos sobre si estos pacientes deben ser sometidos a tratamiento con antivirales.

HEPATITIS C

Las enfermedades glomerulares relacionadas por virus C son tres: la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía membranosa.

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de proteínas que precipitan cuando se enfría el suero a 4 °C. Se clasifica en 3 tipos: tipo I, con una única inmunoglobulina monoclonal (p. ej., la asociada al mieloma); tipo II (mixta), con más de una inmunoglobulina, una de ellas monoclonal (p. ej., la asociada a hepatitis C), y tipo III, con una o más inmunoglobulinas policlonales (p. ej., la asociada a enfermedades autoinmunes y vasculitis). La crioglobulinemia tipo II (mixta) es la más frecuente asociada a la «glomerulonefritis crioglobulinémica». El tipo de crioglobulinemia asociada a infección por virus C es el tipo II con IgM kappa. La prevalencia de la crioglobulinemia mixta oscila entre un 19 y un 56% de los pacientes con infección por virus C. Se observa sobre todo en la quinta y sexta décadas y se caracteriza por la presencia de afectación sistémica en forma de púrpura palpable, complemento bajo, factor reumatoideo y crioglobulinas positivas. La afectación renal se presenta 4 años de media después del inicio de los síntomas sistémicos, y se caracteriza por la presencia de hematuria y proteinuria de rango nefrótico, hipertensión arterial y grados variables de insuficiencia renal, aunque la insuficiencia renal terminal es infrecuente y tras años de evolución. Un 25% de los pacientes presentan un síndrome nefrítico agudo, con exarcebación de los síntomas sistémicos. Un 30% de los pacientes presentan además una vasculitis aguda que afecta los vasos medianos y pequeños. La biopsia renal demuestra en general una glomerulonefritis membranoproliferativa con importantes depósitos subendoteliales, infiltración importante de leucocitos y trombos intraluminales. El microscopio electrónico demuestra que los característicos depósitos densos y los trombos intraluminales son unas estructuras fibrilares o cilíndricas, idénticos a las crioglobulinas circulantes. La crioglobulinemia mixta esencial, considerada como idiopática, presenta hasta en un 95% evidencia de infección por virus de la hepatitis C.

Glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa

También se han descrito algunos pacientes con GN membranoproliferativa y con nefropatía membranosa en los que la presencia de una infección por virus C estaba presente en ausencia de crioglobulinemia.

Tratamiento de las nefropatías asociadas al virus de la hepatitis C

El tratamiento con interferón alfa se ha utilizado en un número escaso de pacientes con unos resultados prometedores, aunque la interrupción del tratamiento con interferón se acompañó de una recurrencia de la enfermedad

tanto clínica como virológica en un porcentaje alto de pacientes. La enfermedad renal responde en menor medida que las manifestaciones hepáticas y sistémicas. El tratamiento debe prolongarse por lo menos durante 12 meses en los pacientes que responden dentro de las primeras 12 semanas y se administran un mínimo de 3 millones de unidades tres veces por semana. La presencia de un cuadro glomerular agudo o rápidamente evolutivo obliga a utilizar el interferón, que no parece impedir la progresión del daño renal, asociado a tratamiento con esteroides, fármacos citotóxicos y según la severidad del cuadro a plasmaféresis.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Desde hace más de una década se conoce que el síndrome de inmunodeficiencia humana se asocia a la enfermedad renal y se observa en todos los grupos de riesgo independientemente del mecanismo de transmisión de la enfermedad. El tipo de lesión renal es muy variable e incluye la glomerulonefritis hasta lesiones por nefrotoxicidad secundaria a los fármacos administrados.

Nefropatía asociada al VIH

La glomerulosclerosis focal con colapso del glomerulo es la lesión más característica y frecuente. Su cuadro histológico corresponde inicialmente a una glomerulosclerosis segmentaria y focal con colapso posterior glomerular asociado. No existe una proliferación celular significativa pero sí lesiones intersticiales y tubulares con células degeneradas y necróticas. Existe una peculiar dilatación microquística tubular y un contenido proteináceo eosinófilo intratubular. Este cuadro característico también se observó en pacientes sin enfermedad por VIH. Pero además es característica la presencia, con el microscopio electrónico, de unas estructuras tubuloreticulares en el citoplasma de las células tubulares epiteliales, endoteliales del glomerulo y otras estructuras vasculares que son parecidas a las observadas en el lupus eritematoso disseminado. La prevalencia de la enfermedad oscila entre el 2 y el 10% pero varía según la zona geográfica estudiada y, aunque es independiente de la forma de transmisión de la enfermedad, se observa con más frecuencia en los drogadictos por vía intravenosa, en los sujetos de raza negra y en los varones. Es relativamente infrecuente entre los pacientes homosexuales. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan proteinuria de rango nefrótico e hipoalbuminemia severa y una insuficiencia renal de evolución rápida inferior a los 6-12 meses, hacia la fase de insuficiencia renal terminal. La hiperten-

sión arterial es infrecuente. Los riñones son de tamaño normal-grande e hiper-ecogénicos. El sedimento es próximo a lo normal. Este cuadro que es característico en los pacientes con VIH de raza negra, requiere ser confirmado mediante biopsia en los pacientes blancos, puesto que hasta un 50% de ellos presentan otra nefropatía.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico, pero se ha obtenido cierta mejoría, no consistente, con determinados fármacos, como con el tratamiento con esteroides, o con tratamiento retroviral con AZT en pacientes con función renal normal. La ciclosporina también fue eficaz en un número escaso de niños. Recientemente se utilizaron los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como tratamiento no específico. Una vez alcanzada la insuficiencia renal terminal los pacientes pueden ser incluidos en programa de diálisis sin que exista una técnica preferente. La evolución dependerá del pronóstico del sida. El trasplante renal en principio está contraindicado por el mal pronóstico observado que está relacionado con la infección por gérmenes oportunistas y la mala tolerancia a la ciclosporina. Otras nefropatías asociadas al VIH son el síndrome urémico hemolítico, las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, glomerulonefritis membranosa en pacientes que presentan además un infección por el virus B de la hepatitis, glomerulonefritis membranoproliferativa en pacientes con infección asociada por virus C de la hepatitis, glomerulonefritis por IgA y síndromes nefróticos asociados al citomegalovirus, adenovirus, influenza y echovirus, entre otros. También es frecuente la insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda secundaria a la nefrotoxicidad por los múltiples fármacos utilizados en el tratamiento de estos pacientes como el foscarnet, la pentamidina o los aminoglucósidos y, por último, las nefritis intersticiales, a menudo con necrocalcinosis, que pueden reflejar una infección por citomegalovirus o una reacción por fármacos como el cotrimoxazol.

NEFROPATÍAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

Las enfermedades hepáticas no virales ocasionalmente se asocian a enfermedades glomerulares, en especial esclerosis glomerular y glomerulonefritis mesangial con depósitos predominantes de la IgA. En la mayor parte de las ocasiones cursan de forma asintomática o con mínima alteración del sedimento urinario y proteinuria inferior al gramo en 24 h, y son diagnosticadas en es-

tudios *post mortem*. La esclerosis glomerular se caracteriza por un discreto aumento de la matriz mesangial con inmunofluorescencia mesangial débilmente positiva para inmunoglobulina A. En algunos se ha encontrado IgM predominante. En la región subendotelial capilar se observan depósitos densos, pequeños y granulares agrupados. El segundo tipo de lesión es el patrón de proliferación mesangiocapilar también con depósitos dominantes de IgA y con la ultraestructura peculiar anteriormente dominante de IgA y con la ultraestructura peculiar anteriormente mencionada. Este tipo de lesiones se observa en pacientes afectados de cirrosis hepática alcohólica. La explicación del depósito de IgA en pacientes con cirrosis posiblemente es multifactorial e interviene un defecto en el aclaramiento de los complejos IgA y un incremento de la síntesis. También existen lesiones renales en pacientes con cirrosis biliar primaria (nefropatía membranosa y púrpura cutánea) y glomerulonefritis mesangiocapilar en pacientes con déficit de α_1 -antitripsina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary glomerular diseases. Multiple mieloma. Amiloidosis. En: Brenner B and Rector FC. *The kidney*. Vol II, 5.ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1996.
- Bennett PH, Haffner S, Kasiske Bl et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:107-112.
- Caralps A. Litiasi urinària. En: Caralps A, Alsina J, editores. *Llibre de text de nefrologia*. Barcelona: Ed. Jims, 1994; 383-397.
- Cobo M, García S, Rodríguez HA et al. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. En: Sellarés L, ed. *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante*. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 143-169.
- Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996;19 (Supl 1): 103-113.
- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54:650-671.
- Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *SEDiabetes, SEEndocrinología, SEMFYC, SEN. Nefrología* 1997; 17:467-474.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- Fliser D, Franek E, Joest M et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51:1196-1204.

- Fomairon S, Pol S, Legendre C et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 62:297-299.
- Gillmore JD, Hawkins PhN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic development. *Br J Haematol* 1997; 99:245-256.
- Hendrickse RG, Adeniyi A. Quartan malarial nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1979; 16:64-67.
- Hruby Z, Kuniar J, Rabczynski J et al. The variety of clinical and histopathologic presentations of glomerulonephritis associated with latent syphilis. *Int Urol Nephrol* 1992; 24:541.
- Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48:31-320.
- Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663-676.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336:1202-1207.
- Lin ChY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47:225-230.
- Martínez Castela A. Nefropatía Diabética. En: Lorenzo V, ed. *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante*. Madrid: Ed. Harcourt Brace, 1997; 1043-1059.
- Neugarten J, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1984; 77:297.
- Rius F, Pizarro E, Castells I et al. Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney International* 1996;49 (Supl 55): 88-90.
- Rius F, Pizarro E, Salinas I et al. Age as determinant of glomerular filtration rate in non-insulin diabetes mellitus. *Nephrol Dial and Transplant* 1995; 10:1644-1647.
- Romero R, Higuera S, Vaquero M et al. Effects of polyunsaturated fatty acids on rat glomerulosclerosis induced by hypercholesterolemic diet. *Res Exp Med* 1998; 198: 1-10.
- Romero R, Salinas I, Lucas A et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993; 16:597-600.
- Rose BD. *Pathophysiology of renal disease*, 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1987; 418-425.
- Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med* 1994; 124:484.
- Sarac E, Bastacky S, Johnson JP. Response to high dose interferon alpha after failure of standard therapy in MFGN associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:113-115.
- Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. Long term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 1981; 50:1-30.