

LA NEFROPATIA MEMBRANOSA DEL ADULTO

MARTIN SOBARZO TORO¹, ANTONIO VILCHES²¹Servicios de Clínica Médica del Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrucá-Visca,²Departamento de Medicina, Sección Nefrología, CEMIC, Buenos Aires

Resumen La glomerulopatía membranosa es el fenotipo histológico más frecuentemente asociado al síndrome nefrótico en el adulto y si bien globalmente la sobrevida renal a 10 años es del 70%, su evolución en el paciente individual depende de la función renal en el momento del diagnóstico, la naturaleza y extensión del daño glomerular y túbulo-intersticial, la presencia de hipertensión y la magnitud de la proteinuria. Si bien se han desarrollado modelos matemáticos para predecir su historia natural, la capacidad para predecirla es limitada y excepto en mujeres jóvenes con función renal normal, una biopsia renal con poca esclerosis, normotensión y proteinuria no nefrótica, en general el tratamiento medicamentoso se ve apoyado por los resultados obtenidos en estudios controlados y aleatorizados. El uso de esteroides con clorambucil o ciclofosfamida, o la ciclosporina A son los recursos terapéuticos de valor mejor establecido para inducir remisiones duraderas de la proteinuria y preservación de la función renal, si bien el micofenolato mofetil y tal vez el rituximab se incorporen al uso habitual en especial en casos resistentes a las dos alternativas anteriores.

Palabras clave: glomerulopatía membranosa, historia natural, tratamiento, esteroides, ciclosporina, agentes inmunosupresores

Abstract *Membranous nephropathy in adults.* Membranous nephropathy is the most common histologic phenotype associated with the primary nephrotic syndrome in adults and the second most common etiological diagnosis in over sixteen hundred renal biopsies on native kidneys processed at our institution over a 30 year period. Renal survival at 10 years is about 70%, but the course of the disease is related to a series of factors which have constituted the basis for mathematical models developed to predict the natural history in a given individual. These factors are gender, age, renal function at the time of diagnosis, presence of the nephrotic syndrome, high blood pressure and the degree of structural damage. Although in low risk patients a period of observation and the use of ACE inhibitors is a reasonable option, most nephrologists would elect to use pharmacological treatment to induce remissions of proteinuria and preserve renal function. The use of steroids and cytotoxic agents in alternating monthly cycles over six months is firmly supported by controlled, randomized clinical trials. If patients are resistant to this regimen or clinical considerations indicate it may be inappropriately toxic, the use of cyclosporin over 6 to 12 months is also a good choice, and it has been shown to be useful even in the context of deteriorating renal function. Mycophenolate mofetil and possibly rituximab may be options of last resort before considering the patient resistant to therapy. At all times, treatment of hypertension, non-specific antiproteinuric measures, and preventing complications of the nephrotic state should be top priorities in the overall therapeutic strategy.

Key words: membranous nephropathy, natural history, treatment, steroids, immunosuppressants, cyclosporin

La glomerulopatía o nefropatía membranosa es una enfermedad caracterizada desde el punto de vista histopatológico por un engrosamiento uniforme de la pared de los capilares glomerulares debido al depósito de complejos inmunes a lo largo del espacio subepitelial, en ausencia de inflamación o cambios proliferativos en el resto del glomérulo. Todos los glomérulos se hallan

afectados, en general en modo y grado similar. Morfológicamente se clasifica en estadios según la topografía de los depósitos, el grosor de las membranas basales y el grado de esclerosis glomerular. Los estadios I a IV denotan daño creciente y el V es el de reparación. Su correlato experimental, la nefritis de Heymann en ratas, indica que los podocitos constituyen el blanco del daño glomerular¹, y en este modelo los anticuerpos están dirigidos contra la megalina, un receptor poliespecífico ubicado en la membrana podocitaria. El mecanismo de injuria involucra una respuesta humoral CD4-dependiente y la activación del complemento, especialmente mediante el "complejo de ataque de la membrana" constituido por la secuencia C5b-9. La respuesta podocitaria a la injuria no es proliferativa

Recibido: 25-IV-2003

Aceptado: 7-VII-2003

Dirección postal: Dr. Antonio Vilches, Instituto Universitario CEMIC, Av. Quintana 255, 1014 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 4808-8130 e-mail: avilches@cemic.edu.ar

sino que consiste en hipertrofia, aumento de la matriz mesangial y esclerosis glomerular.

En la clínica, esta entidad patológica se encuentra en el 6% de los adultos a quienes se les ha realizado una biopsia renal ante la presencia de proteinuria, pero esta proporción aumenta al 33% cuando la indicación del procedimiento está relacionada con un síndrome nefrótico². En la población infantil la glomerulopatía membranosa es muy infrecuente. En CEMIC sobre un total de 1607 biopsias renales practicadas en riñones ortotópicos —es decir excluyendo las biopsias de pacientes trasplantados renales— procesadas entre enero de 1968 y diciembre de 2001, que correspondieron a una enfermedad glomerular primaria, se efectuó el diagnóstico de glomerulopatía membranosa en 356 casos (22% del total) y sólo la glomerulosclerosis focal y segmentaria fue más frecuente (R. Iotti, comunicación personal). Es así que la glomerulopatía membranosa es el segundo fenotipo histológico más frecuente encontrado en pacientes adultos que tienen indicación de biopsia renal percutánea, un hallazgo consistente en diversas series.

La nefropatía membranosa es idiopática —es decir primaria— en 75 a 80% de los casos, mientras que el resto se asocia a procesos sistémicos, entre los que se destacan los tumores malignos; infecciones como la malaria, la hepatitis B, la hepatitis C, la lepra y la sífilis; fármacos como el oro, la D-penicilamina, los antiinflamatorios no esteroideos; y diversas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. En su forma idiopática se observa más en hombres, con una edad promedio de presentación de 50 años, y las manifestaciones clínicas de la enfermedad son a menudo insidiosas. En algunos casos se presenta desde el comienzo con edema progresivo, configurando un síndrome nefrótico clínico. De todos modos, en el momento de la biopsia la mayoría de los pacientes presentan una proteinuria de rango nefrótico, en presencia o no de hipoalbuminemia y edemas. Más raramente, entre el 10 y el 20% de los casos, la presentación corresponde a una proteinuria asintomática pero de rango no nefrótico (< 3.5g/24hs). Se detecta hematuria microscópica —microhematuria— entre el 30 y el 50% de los casos y una proporción análoga presenta hipertensión en el momento del diagnóstico histológico³.

Los pacientes con un síndrome nefrótico pueden presentar todas las complicaciones derivadas de este estado, entre las que se destacan la aterogénesis acelerada y las complicaciones infecciosas y tromboembólicas; entre estas últimas la trombosis de la vena renal siempre debe considerarse en casos de deterioro funcional más rápido del esperable.

En general, la nefropatía membranosa es considerada una enfermedad de curso crónico y lento si bien no inexorablemente progresivo. Muchos pacientes mantienen una función renal normal e incluso alcanzan la remi-

sión espontánea de la proteinuria; otros progresan a insuficiencia renal terminal o mueren debido a las complicaciones del síndrome nefrótico. En estudios no controlados, la proporción de pacientes con mala evolución es variable. Noel *et al*⁴ observaron durante 54 meses a 116 pacientes no tratados, 88 de los cuales presentaban al inicio del seguimiento un síndrome nefrótico. Al final del estudio 19% de los pacientes tenían insuficiencia renal, y un 9.5% adicional ya había ingresado a un programa de tratamiento sustitutivo. En un estudio multicéntrico retrospectivo efectuado en Italia se analizó la historia natural de 38 pacientes no tratados⁵ y después de un período de observación de 7 años, el 34% presentó un deterioro progresivo de la función renal. Asimismo, Zucchelli *et al*⁶ siguieron a 49 pacientes no tratados con síndrome nefrótico durante 10 años; 22 murieron o comenzaron diálisis, mientras que 20 presentaron enfermedad renal persistente sin deterioro funcional.

Donadio *et al*⁷ en la Clínica Mayo y Wehrmann *et al*⁸ encontraron que la supervivencia a 10 años fue del 75 y 77%, respectivamente, sin detectar diferencias entre los pacientes que recibieron alguna forma de tratamiento y los no tratados. Schieppatti *et al*⁹ comunicaron que de 37 pacientes no tratados seguidos durante al menos 5 años, 11 (30%) desarrollaron insuficiencia renal y 6 (16%) requirieron diálisis. El más reciente estudio de Honkanen *et al*¹⁰ confirmó el curso relativamente benigno de la enfermedad, ya que sobre un total de 26 pacientes durante 6.7 años de seguimiento, 31% logró remisión completa y sólo el 15% desarrolló insuficiencia renal avanzada. Sin embargo, no siempre resulta claro si las poblaciones estudiadas presentaban sesgos en cuanto a los factores pronósticos, por lo que esta información debe complementarse con la proveniente del grupo control en los estudios aleatorizados y prospectivos. Tomando ambas fuentes, puede concluirse que el 20% de los pacientes con nefropatía membranosa logran una remisión completa de la proteinuria durante un período de seguimiento de meses a pocos años, mientras que la progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal es altamente variable y depende de varios factores. La evolución es generalmente mejor en niños y en jóvenes que en adultos en la edad media de la vida y ancianos. Davison *et al*¹¹ comunicaron que aproximadamente el 50% de los pacientes no tratados entre los 30 y 60 años desarrollaron insuficiencia renal mientras que esta evolución desfavorable fue menos frecuente en los menores de 30 años. En la serie de Schieppatti *et al*⁹ una edad superior a los 50 años se asoció a una reducción en la supervivencia renal, confirmando los hallazgos de Zucchelli *et al*⁶ en el sentido de que los pacientes no tratados pero que tuvieron una remisión espontánea fueron generalmente jóvenes, y los datos más recientes de Honkanen *et al*¹⁰ arrojaron resultados análogos.

En cuanto a la influencia del género, Hopper *et al*¹¹ siguieron la evolución de 100 pacientes con nefropatía membranosa durante un promedio de 8 años y encontraron mayor deterioro de la función renal en hombres que en mujeres, independientemente de haber sido tratados o no con esteroides, mientras que Zuchelli *et al*⁶ no pudieron establecer una clara influencia del sexo en la evolución de la enfermedad.

Hay acuerdo general que en forma similar a lo que sucede con otras nefropatías proteinúricas, los pacientes con una excreción urinaria inferior a 3.5 g/24 horas evolucionan mejor. Así, en el ya citado estudio de Davison *et al*¹² el 50% de los pacientes tratados con síndrome nefrótico en el momento del diagnóstico deterioró la función en el término de 5 años, y el grupo de Manchester¹³ documentó que a lo largo de un período de seguimiento promedio de 92 meses, sólo el 7.7% de los pacientes con proteinuria no nefrótica desarrollaron insuficiencia renal terminal, mientras que el 30.8% de este grupo evolucionó hacia la remisión completa.

Un factor pronóstico muy importante es la función renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad. En el estudio de Wehrmann *et al*⁸ los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a la concentración de la creatinina sérica, tomando 1.2 mg/dl como punto de corte, y la sobrevida renal fue significativamente peor en el grupo con creatinina elevada al momento de la biopsia renal. Confirmando estos hallazgos Honkanen *et al*¹⁰ concluyeron en que el único factor predictivo del curso ulterior fue la función renal, y que los pacientes que tenían una tasa de filtración glomerular reducida en el momento de la biopsia evolucionaban a la insuficiencia renal terminal a lo largo del seguimiento.

Algunos autores han encontrado que los pacientes cuya biopsia renal muestra Estadios I o II (iniciales) tienen menos probabilidad de progresar a la uremia que aquéllos con Estadios III o IV (más avanzados), y que la presencia de daño tubulointersticial extenso sugiere una evolución futura desfavorable². Más recientemente en un estudio retrospectivo, Dumoulin *et al*¹⁴ hallaron mediante un análisis de regresión múltiple que la presencia de lesiones esclerosantes focales en los glomérulos, superimpuestos a los cambios membranosos, identifican a los pacientes con mal pronóstico tanto en lo referido a la remisión de la proteinuria como al desarrollo de insuficiencia renal.

En un estudio basado en los resultados observados en tres cohortes de pacientes de Canadá, Finlandia e Italia con función renal preservada en el momento de la biopsia, 28%, 23% y 24% respectivamente tenían proteinuria asintomática no nefrótica y de éstos sólo el 6%, 0% y 24% desarrollaron insuficiencia renal después de una media de seguimiento de 70 meses, 104 meses y 59 meses respectivamente¹⁹.

En nuestra experiencia sobre 30 pacientes, seguidos un promedio de 63 meses, algunos tratados y otros no,

el factor pronóstico más importante fue la función renal al momento del diagnóstico histológico, y confirmamos la buena evolución de los pacientes con creatinina normal y proteinuria < 3.5 g/24 hs¹⁵.

La identificación de los factores pronósticos mencionados resulta imprescindible para una correcta estratificación de los pacientes en los estudios controlados y para adoptar decisiones terapéuticas en casos individuales. Así, los pacientes jóvenes, especialmente si son mujeres que tienen función renal normal, son normotensos, se hallan en etapas histológicas iniciales y sin fibrosis glomerular y/o túbulo intersticial y presentan proteinuria de 24 horas inferior a los 3 gramos, probablemente no se beneficien con estrategias terapéuticas agresivas.

Tratamiento

El tratamiento de la glomerulopatía membranosa es un tema aún hoy fuente de controversia y en gran medida la decisión frente a un paciente determinado depende del riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal que su médico le asigne luego de observar su función renal y su proteinuria por un período de seis meses. Mientras algunos autores recomiendan sistemáticamente una conducta inicialmente conservadora dada la posibilidad de remisión espontánea y el buen pronóstico a largo plazo de pacientes de bajo riesgo, otros, considerando nuestra pobre capacidad predictiva, no comparten la utilidad de esta conducta y prefieren administrar un curso de drogas inmunosupresoras a todos los pacientes, especialmente a aquéllos con síndrome nefrótico, dado que varios trabajos prospectivos y controlados han demostrado su superioridad frente a tratamientos conservadores. Debe señalarse enfáticamente que, más allá de las estrategias orientadas a modular el componente inmunológico de la enfermedad, en todos los casos debe tratarse enérgicamente la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diátesis trombofílica. La presión arterial debe ser de 125/75 mmHg o menos¹⁶ utilizando tantas clases de drogas como sean necesarias, y siempre incluyendo en el esquema terapéutico inhibidores de la enzima convertidora y/o bloqueantes de los receptores AT 1; el colesterol LDL debe ser inferior a 100 mg/dl o tal vez aun menos¹⁷ y deben prevenirse episodios tromboembólicos con medidas diversas según los casos. La enfermedad tromboembólica es más prevalente en pacientes con albúmina sérica inferior a los 2.5 g/dl.

Debe prohibirse el hábito de fumar tabaco dados sus efectos aterogénicos y su impacto sobre la historia natural de las nefropatías evolutivas¹⁸.

El papel de la dieta en general y de la restricción proteica en particular es incierto, pero una recomendación racional es la de no superar los 0.8 g/kg día de pro-

teínas, que deben ser de alto valor biológico, sumando a dicha cifra la pérdida urinaria de proteínas; el valor calórico total debe ser superior a las 35 Kcal/kg para evitar que el paciente se desnutra. Resulta claro que las dietas hiperproteicas no tienen papel alguno y sólo provocan un aumento de la proteinuria.

En pacientes que reciben corticoides en forma prolongada debe además evitarse o atenuarse la pérdida de masa ósea que acompaña al uso de estos agentes en especial durante los primeros meses de tratamiento y a tal fin el uso de suplementos de calcio y bifosfonatos debe ser contemplado para casos apropiados.

Corticoides con o sin inmunosupresores

A pesar de que estudios llevados a cabo en el Reino Unido en la década del setenta²⁰ no mostraron efectos favorables, el estudio cooperativo realizado en los EE.UU.²¹ sugirió beneficios en los pacientes tratados con prednisona, especialmente en cuanto a una reducción en la progresión hacia el fallo renal, beneficio que en una nueva comparación del estado de ambas cohortes parecía mantenerse 5 años después del cierre del estudio²². Ante estos resultados, el *Medical Research Council* del Reino Unido²³ y el grupo de Toronto²⁴ llevaron a cabo sendos estudios similares y confirmaron los resultados originales británicos. Así hoy puede afirmarse que existe sustancial evidencia que los esteroides solos en plazos de 2 a 6 meses no son útiles y no deben ser utilizados solos. Un reciente metaanálisis de los trabajos randomizados disponibles concluye que los regímenes basados en corticoides no mejoran la probabilidad de remisión ni la sobrevida renal a 5 años cuando se los compara con tratamientos sintomáticos de soporte. Además, en pacientes de alto riesgo con proteinuria > 3.5 g/día y con función renal normal, los corticoides solos tampoco han sido uniformemente efectivos en inducir remisiones de la proteinuria; por el contrario, sí hay evidencia de beneficio en este grupo de pacientes cuando los corticoides son combinados con agentes citotóxicos²⁵. Donadio *et al*²⁶ trataron 22 pacientes con ciclofosfamida oral a dosis de 1.5-2.5 mg/kg/24 hs por 12 meses no encontrando diferencias entre el grupo experimental y el grupo placebo. En el *Australian Multicentre Trial*²⁷ se trataron 54 pacientes con ciclofosfamida oral a dosis de 1.5 mg/kg/24 hs más warfarina y dipiridamol (400 mg) por 36 meses y se documentó significativamente menos proteinuria en el grupo tratado. Resultados más favorables se han observado con el uso mensual de corticoides alternando con clorambucil por 6 meses. En un primer trabajo randomizado llevado a cabo en Milán²⁸, los pacientes con nefropatía membranosa y síndrome nefrótico fueron randomizados para recibir tratamiento sintomático o un régimen consistente de metilprednisolona 1 gramo por vía endovenosa los 3 primeros días

de los meses 1, 3 y 5 seguido de 27 días de prednisona por vía oral a dosis de 0.5 mg/kg/día, y alternando los meses 2, 4 y 6 con clorambucilo a una dosis de 0.2 mg/kg/día.

Después de un seguimiento promedio de 5 años, 23 de 32 pacientes tratados evolucionaron sin síndrome nefrótico, 12 con remisión completa y 11 con remisión parcial (proteinuria entre 0.2 y 2 g/día) comparado con 2 en remisión completa y 7 con remisión parcial en los 39 controles. Ochenta y uno de estos pacientes fueron seguidos por 10 años siendo la probabilidad de sobrevida sin diálisis del 92% para los pacientes tratados y del 60% para los no tratados²⁹. Un segundo trabajo de este mismo grupo comparó esteroides con clorambucilo versus metilprednisolona sola³⁰; al final de un promedio de 54 meses de seguimiento 64% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado versus 38% de los pacientes que recibieron corticoides solos no tuvieron síndrome nefrótico siendo la diferencia estadísticamente significativa. Debe destacarse, sin embargo, que dicha significación estadística no se mantuvo luego de los 4 años de seguimiento. Puede especularse por consiguiente que tal vez los citotóxicos solo promueven una más rápida remisión, si bien la posibilidad de que se trate de un error tipo II no puede descartarse debido al tamaño de la muestra. En cualquier caso, aun cuando su efecto beneficioso se limitara a una más rápida remisión, el beneficio en términos de preservación de masa nefronal y de reducción de complicaciones del estado nefrótico no son consecuencias carentes de valor.

Por último, un tercer trabajo de este grupo³¹ comparó los efectos de un régimen basado en esteroides y clorambucilo versus esteroides (utilizando el mismo esquema terapéutico con pulsos intravenosos seguidos de prednisona oral) más ciclofosfamida (2.5 mg/kg/día) y no hallaron diferencias entre ambos tratamientos. Por razones de tolerancia la mayor parte de los grupos nefrológicos, incluido el nuestro, hoy en día usan ciclofosfamida oral y no clorambucil. Debe tenerse en cuenta que en estos estudios casi un tercio de los pacientes que entran en remisión, tienen recaídas en los tres años posteriores a la interrupción del tratamiento.

Este tratamiento, o variantes del mismo, resulta especialmente útil cuando la función renal al iniciarlo es normal o virtualmente normal. Cuando el deterioro funcional es claro, y la creatinina plasmática se encuentra entre 1.6 y 2.9 mg/dl el beneficio es menos evidente, si bien en este grupo la ciclofosfamida parece tener un comportamiento superior al clorambucil^{32, 33, 34}.

En todo caso debe considerarse que en pacientes con insuficiencia renal los riesgos de la inmunosupresión son mayores, y que a mayor daño funcional y estructural la ecuación riesgo beneficioso se ve modificada en forma desfavorable.

Ciclosporina (CsA)

Este inhibidor de la calcineurina ha sido utilizado como inmunosupresor por más de 20 años y para el tratamiento de la glomerulopatía membranosa desde 1985. Rostoker *et al*³⁵ observaron una remisión completa en 4 y remisión parcial en 7 de 15 pacientes tratados con CsA y de la revisión de trabajos no controlados, Meyrier *et al*³⁶ determinaron una remisión completa en el 20% y un 25% de remisión parcial de los adultos tratados con CsA. Cattran *et al*³⁷ llevaron a cabo un estudio controlado con CsA administrada por 1 año en pacientes con glomerulopatía membranosa y síndrome nefrótico y/o disfunción renal. La proteinuria disminuyó significativamente solamente en los pacientes del grupo experimental y el deterioro de la función renal fue más rápido en el grupo placebo. El significado práctico de este estudio es que, aun en presencia de una reducción de la tasa de filtración glomerular a la mitad de su valor normal, la CsA puede ser útil para enlentecer la evolución desfavorable aun en pacientes con proteinuria masiva. En un reciente trabajo controlado y aleatorizado³⁸ este mismo grupo de investigadores encontró que sobre un total de 51 pacientes esteroideo resistentes con nefropatía membranosa y con un riesgo de progresión intermedio (proteinuria de rango nefrótico) tratados durante 6 meses con CsA a dosis suficientes para lograr niveles residuales de 150 a 225 µg/L y 0.15 mg/kg/día de prednisona o solo con prednisona, el 75% del grupo tratado con CsA tuvo una remisión parcial o completa de la proteinuria contra solo un 22% de los controles a los seis meses de finalizado el estudio. El efecto antiproteínúrico, que podría ser independiente de la actividad inmunosupresora de la droga, se expresó luego de semanas de tratamiento (media 14, rango 2 a 26). La dosis de CsA utilizada fue de 3.7 ± 2.0 mg/kg y la tolerancia fue buena. Si bien las recaídas fueron frecuentes, al año de finalizado el estudio 39% de los tratados con ciclosporina y 13% de los tratados solo con esteroides estaban en remisión. Los dos efectos adversos más frecuentes en el grupo experimental fueron la hipertensión arterial y un deterioro de la función renal que se corrigió con la reducción de la dosis de CsA. Si bien hubo pacientes en ambos grupos que deterioraron la función en forma irreversible, el comportamiento entre los grupos experimental y placebo no fue diferente.

A pesar de que la cuarta parte de los pacientes no parecen beneficiarse con la CsA es probable que los resultados de este estudio conduzcan a un aumento en el uso de CsA como una alternativa al clorambucilo o la ciclofosfamida³⁹.

Nuevos tratamientos en estudio

El micofenolato mofetil, una droga usada para reducir la incidencia de rechazo agudo después del trasplante re-

nal, mostró una reducción de la proteinuria del 50% en 6 de 16 pacientes con nefropatía membranosa resistente al tratamiento con esteroides, agentes citotóxicos o ciclosporina⁴⁰. Más recientemente Choi *et al* en otro estudio piloto sobre 17 pacientes⁴¹, dependientes, pero no resistentes a la ciclosporina y/o esteroides, tratados durante 6 a 25 meses observaron remisión total o parcial, sin deterioro funcional en una significativa proporción de la población en estudio. Una droga inmunosupresora, la mizoribina, en combinación con prednisona produjo una considerable reducción de la proteinuria en 4 pacientes reportados de Japón⁴². Otras drogas postuladas como útiles incluyen a la pentoxifilina que reduce la producción de factor de necrosis tumoral y que en un estudio prospectivo sobre 10 pacientes redujo la proteinuria de 11g/d a 1.8g/d ($p < 0.001$) después de 6 meses de tratamiento⁴³, si bien nuestra experiencia en dos casos resistentes a la CsA fue desalentadora.

Finalmente, el último aporte al tratamiento inmunomodulador de los pacientes con nefropatía membranosa es un agente monoclonal anti CD 20, el rituximab, de uso afirmado en oncohematología. En 8 pacientes con proteinuria de rango nefrótico y sin insuficiencia renal avanzada, previamente tratados con inhibidores de la enzima convertidora y que no habían experimentado remisiones, se administró a dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa en dosis semanales durante 4 semanas. La evaluación a lo largo de las 20 semanas posteriores mostró una remisión completa y cuatro remisiones parciales con aumento de la albúmina sérica y sin efectos secundarios de significación excepto reacciones transitorias de primera dosis, vinculadas con la infusión y que consistieron en escalofríos generalizados en un paciente y exantema cutáneo y espasmo laríngeo en dos pacientes, fenómenos que cedieron con corticoides intravenosos. Lo llamativo de las respuestas favorables fue su rapidez y podría especularse que su asociación con otros tratamientos podría resultar de interés. La toxicidad a largo plazo es una preocupación no resuelta dado el corto seguimiento⁴⁴.

Comentarios

Creemos que los pacientes con proteinuria no nefrótica deberían recibir sólo tratamiento sintomático con inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes AT1 o ambos combinados para controlar la hipertensión si ésta estuviera presente, o aun en ausencia de hipertensión como antiproteínúricos y nefroprotectores. En las nefropatías proteinúricas la tensión arterial debe ser inferior a 125/75 mmHg, y si bien la nefropatía membranosa no es un ejemplo de las glomerulopatías que mejor responden a este tipo de intervenciones farmacológicas, existen buenas razones para postular el uso

de agentes que interfieren con el sistema renina-angiotensina.

Si luego de 6 a 12 meses la proteinuria persiste elevada a pesar de esta terapéutica, es aconsejable comenzar un curso de 6 meses de clorambucilo, (o ciclofosfamida) más metilprednisolona endovenosa y corticoides orales de acuerdo al protocolo de Ponticelli, con seguimiento estrecho del paciente. Si los pacientes no responden o desarrollan serios efectos adversos, es razonable intentar ciclosporina a dosis iniciales de 3.5 mg/kg/día por un período de un año. En los pacientes con insuficiencia renal se debe considerar ciclosporina a dosis similares o protocolos de Ponticelli modificados si la ciclosporina es poco tolerada o falla. El micofenolato o el rituximab pueden ser las opciones finales antes de considerar al paciente multirresistente a toda intervención terapéutica.

Bibliografía

- Kerjaschi D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heyman nephritis). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2518-26.
- Geddes CC, Cattarn DC. The treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2000; 20: 299-308.
- Zucchelli P., Pasquali S. Membranous nephropathy. In: Davison A, Cameron JS, et al (eds.) Oxford Textbook of Clinical Nephrology 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1988, p 571-90.
- Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979; 66: 82-9.
- Gruppo di Immunologia Renale. Evoluzione della nefropatia membranosa. Studio multicentrico in 186 casi. In: Albertazzi A, Brancaccio D, Capelli Petal (eds) *Nefrologia, dialisi, trapianto* 1983, p 209-13.
- Zuchelli JV, Particelli C, Cagnoli L, Passerini P. Long term outcome of idiopathic membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 73-8.
- Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history in untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708-15.
- Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, et al. Long term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo interstitial changes. *Clin Nephrol* 1989; 31: 67-76.
- Schieppati A, Moscón L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
- Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen, Riska C, Sankila R. Long term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: can the course be clinically predicted? *Clinical Nephrology* 1994; 41: 127-34.
- Hopper J Jr., Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: its relative benignity in women. *Nephron* 1981; 29: 18-24.
- Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, et al. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1984; 22: 61-7.
- Mallick MP, Short CD, Manos J. Clinical Membranous Nephropathy. *Nephron* 1983; 34: 209-19.
- Dumoulin A, Hill GS, Montseny JL, Meyrier A. Clinical and nephrological prognostic factors in membranous nephropathy; significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 38-48.
- Vilches A. Tratamiento de la glomerulopatía membranosa. II Jornadas Gauchas de Nefrología. Porto Alegre, Brasil, 20/05/93.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Orth S, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002; 11: 483-8.
- Cattran DC, Pei Y, Greenwood CMT, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.
- Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *BMJ* 1970; 3: 421-6.
- United States Collaborative Study. Collaborative Study of the adult idiopathic nephrotic syndrome: a controlled study of short term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-6.
- Glasscock RJ. The therapy of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Seminars in Nephrology* 1991; 11: 138-47.
- Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council Trial on short term high dose alternative day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with a nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990; 133-56.
- Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-5.
- Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 70): S-47-55.
- Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-9.
- Tiller DJ. A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyrindamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis. Proceedings of the Eighth International Congress of Nephrology 1981; 345-54.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*; 1995; 48: 1600-4.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini, Cesana B, and The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized trial comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-50.
- Jindal KK, West M, Beer R, Golstein M. Long term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in

- patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 61-7.
33. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones M. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 223-9.
 34. Branten JW, Wetzels JF. Short and long term efficacy of oral cyclophosphamide and steroids in patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. Study group. *Clin Nephrol* 2001; 56: 1-9.
 35. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol* 1997; 10: 14-24.
 36. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A, et al. Long term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335-41.
 37. Cattran D, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1130-5.
 38. Cattran D, Appel G, Hebert L, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
 39. Priscilla Kincaid-Smith. Pharmacological management of membranous nephropathy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002; 11: 149-54.
 40. Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250-6.
 41. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
 42. Matsumoto Y, Amano I. Effective treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 2000; 86: 507-8.
 43. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin, JM. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 2001; 357: 1672-3.
 44. Remuzzi G, Chiurchin C, Abbate M, Bonsega V, Bontenifelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923-4.

...No matter where you land, you have to do something well, and that will never be easy. Each of us must somehow put our scientific dreams in line with the balance sheet of our limitations and capabilities, because if we do, we may perpetuate the excitement of our youths and still be able to anticipate each new day as a unique opportunity to follow our heart's desire.

...Sea donde sea que aterrice, tiene que hacer algo bien hecho, y eso nunca será fácil. Cada uno de nosotros debe de alguna manera poner sus sueños científicos en línea con sus limitaciones y posibilidades, porque si así lo hacemos, puede que perpetuemos el entusiasmo de nuestra juventud y que todavía podamos anticipar cada nuevo día como una única oportunidad para los deseos de nuestro corazón.

James D. Watson (1928)

A Passion for DNA. Genes, Genomes, and Society. Cold Spring Harbor NY:
Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000, p 103