



Acta Médica Colombiana

ISSN: 0120-2448

actamedcolomb@etb.net.co

Asociación Colombiana de Medicina Interna
Colombia

Cantillo, Jorge de Jesús; Flórez, Adriana Alejandra; López, Rocío del Pilar; Andrade, Rafael Enrique
Gammapatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso de nefropatía por depósito de
cadenas ligeras lambda

Acta Médica Colombiana, vol. 39, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 196-201

Asociación Colombiana de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163131492015>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Gammopatía monoclonal de significado incierto

A propósito de un caso de nefropatía por depósito de cadenas ligeras lambda

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Apropos of a case of lambda light chain deposition nephropathy

JORGE DE JESÚS CANTILLO, ADRIANA ALEJANDRA FLÓREZ,
ROCÍO DEL PILAR LÓPEZ, RAFAEL ENRIQUE ANDRADE
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

La nefropatía asociada a las gammopatías monoclonales es debida principalmente al depósito de cadenas ligeras. Las enfermedades renales paraproteínicas son lesiones asociadas con depósito de inmunoglobulinas intactas o fragmentos de inmunoglobulinas (cadenas pesadas y cadenas ligeras). La enfermedad por depósito de cadenas ligeras es una condición rara, caracterizada por el depósito de cadenas ligeras monoclonales en muchos órganos y a nivel renal predominantemente en glomérulos y membranas basales tubulares. La enfermedad está frecuentemente asociada con desórdenes linfoproliferativos, y la mayoría de casos son causados por depósito de cadenas ligeras kappa. Aunque se presenta sobre todo en cuadros malignos, en ocasiones no se detecta patología hematológica y se denomina idiopática o “primaria”. Suele manifestarse como una insuficiencia renal severa con proteinuria nefrótica, no tiene tratamiento claramente establecido y el pronóstico es malo. Se describen las características clínicas e histológicas del segundo caso informado en Colombia de nefropatía por depósito de cadenas ligeras diagnosticado en el contexto de una enfermedad renal paraproteínica sin datos de malignidad. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 196-201).

Palabras clave: *enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, nefropatía, enfermedad renal paraproteínica, gammopatía monoclonal, discrasia de células plasmáticas.*

Abstract

Nephropathy associated with monoclonal gammopathies is mainly due to light chain deposition. The paraproteinemic kidney diseases are lesions associated with deposition of intact immunoglobulins or fragments of immunoglobulins (heavy and light chains). The disease due to deposition of light chains is a rare condition characterized by deposition of monoclonal light chains in many organs and as for the kidney, predominantly in glomeruli and tubular basement membranes. The disease is frequently associated with lymphoproliferative disorders and the majority of cases are caused by deposition of kappa light chains. Although presented primarily in clinical pictures of malignancy, sometimes no hematological pathology is detected and is called idiopathic or “primary”. It usually manifests as severe renal failure with nephrotic proteinuria, has not a clearly established treatment and the prognosis is poor. The clinical and histological features of the second case reported in Colombia of a light chain deposition nephropathy diagnosed in the context of a kidney paraproteinemic disease without malignancy data, is presented. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 196-201).

Keywords: *monoclonal immunoglobulin deposition disease, light chain deposition disease, nephropathy, paraproteinaemic kidney disease, monoclonal gammopathy, plasma cell dyscrasia.*

Dr. Jorge de Jesús Cantillo: Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Docente Clínico Facultades de Medicina, Universidades de La Sabana y El Bosque. Servicio de Nefrología y Diálisis, Centro Policlínico del Olaya S.A y Hospital Occidente de Kennedy E.S.E. Servicio de Nefrología y Diálisis, CPO; Dra. Adriana Alejandra Flórez: Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Dra. Rocío del Pilar López: Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Rafael Enrique Andrade: Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Docente Facultades de Medicina, Universidades Nacional de Colombia y de los Andes, Bogotá D.C.(Colombia). Correspondencia. Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay. Bogotá D.C. (Colombia). E-mail: md_cantillo@yahoo.com y md_cantillo@hotmail.com
Recibido: 27/IV/2013 Aceptado: 04/III/2014

Introducción

Desde la primera descripción de amiloidosis Ig por Glenner y cols. en 1971 (1), el espectro de las enfermedades glomerulares por depósito o precipitación de componentes de inmunoglobulina (Ig) monoclonal ha crecido dramáticamente (2). Estas enfermedades pueden ser clasificadas en dos categorías con base en la microscopía electrónica (ME) (3). La primera categoría es la de depósitos organizados, que incluye enfermedades de aspecto fibrilar, principalmente amiloidosis y enfermedades con formaciones microtubulares, incluye el riñón crioglobulinémico y la glomerulopatía inmunitactoide (GIT). La segunda categoría de enfermedades está caracterizada por depósitos granulares electrónicos no organizados, que están localizados a lo largo de las membranas basales (MB) en la mayoría de los tejidos, especialmente en los glomerulos y túbulos renales. La presencia de cadenas ligeras monoclonales en estas lesiones fue primero reconocida en 1973 por Antonovych y cols. (4) y confirmada por Randall y cols (5) quienes publicaron en 1976 la primera descripción de enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL).

Las gammopatías monoclonales (GM) son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la producción anómala y secreción a la sangre de una Ig monoclonal (de un mismo clon de células plasmáticas) o un fragmento de la misma (cadenas pesadas, ligeras o ambas) que puede depositarse en los órganos de forma organizada como cristales, fibrillas o microtúbulos, o de forma no organizada (granular). Esta Ig se deposita principalmente en el riñón, no sólo porque es un órgano muy vascularizado, sino también porque el túbulo renal tiene un papel predominante en el metabolismo de las Igs (6-8). El diagnóstico del compromiso renal debido al depósito de Igs se está ampliando con el desarrollo e implementación rutinaria de distintas técnicas de laboratorio (tinciones con anticuerpos específicos contra cadenas ligeras kappa y lambda, estudio con ME, desarrollo de técnicas cada vez más sensibles para detectar el componente monoclonal en sangre u orina). (7, 9). La participación renal frecuentemente se asocia a GM malignas, generalmente asociadas a depósitos de cadenas ligeras. Tradicionalmente, se ha visto asociada a enfermedades como el mieloma o la macroglobulinemia de Waldenström (8). Sin embargo, el depósito renal de cadenas ligeras también ha sido descrito en GM benignas (8). Existen entidades sin criterios de malignidad en las que es posible que las paraproteínas circulantes, ya sean cadenas ligeras, cadenas pesadas o ambas, muestren afinidad por el riñón, se depositen y sean causa de clínica renal en forma de síndrome nefrótico (SN), proteinuria aislada o insuficiencia renal (IR) rápida y progresiva (8, 9). Por otro lado, es infrecuente que a lo largo del seguimiento estas presentaciones se malignicen (10).

La EDCL está caracterizada por el depósito generalizado de un solo tipo de cadena ligera a lo largo de la MB del riñón. Generalmente, se describe en el curso de una discrasia de células plasmáticas u otro desorden linfoproliferativo, pero

también puede darse en ausencia de trastornos hematológicos y en ese caso se denomina EDCL idiopática (7). Se describen las características clínicas e histológicas de un caso de nefropatía por depósito de cadenas ligeras (NDCL) en el contexto de una enfermedad renal paraproteinémica (ERP) sin datos de malignidad.

Presentación del caso

Mujer de 54 años de edad quien desde un año previo a su admisión refirió edema de miembros inferiores de predominio vespertal que cedía con el reposo y el decúbito y durante la última semana manifiesta progresión de los edemas hasta grado III asociándose a edema bpalpebral, astenia y adinamia.

Revisión por sistemas: orinas espumosas.

Antecedentes: tres legrados obstétricos por abortos, fumadora de cuatro paquetes año hasta hace 25 años, transfusión de dos unidades de GRE hace 12 años, ingesta esporádica de AINE.

Examen físico: regulares condiciones generales, T: 36°C; PA 102/76 mmHg; FR 20 x min; FC 90 x min. Alopecia difusa, RsRs: murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares de predominio derecho con abolición de vibraciones vocales; onda ascítica positiva, edema grado II de miembros inferiores, con fovea, duro. Los analíticos se resumen en la Tabla 1, los estudios de imagen mostraron: ecografía renal normal, Rx tórax con signos de derrame pleural bilateral.

Diagnósticos de trabajo: enfermedad glomerular, síndrome nefrótico idiopático del adulto, glomerulopatía membranosa?, LES?. Se inicia tratamiento general del síndrome nefrótico con base en restricción en la ingesta de sal a 2-4 g/día, restricción en la ingesta de agua, profilaxis antitrombótica, diuréticos del asa, ingesta de 1 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico e IECA y se solicita estudios de secundarismo para enfermedad glomerular (Tabla 1).

El estudio de la biopsia renal percutánea muestra a la ML (microscopía de luz) una biopsia ampliamente representativa con 69 glomerulos de los cuales 10 presentan esclerosis global y 13 esclerosis segmentaria de aspecto nodular; los glomerulos presentan un mínimo incremento en la celularidad mesangial de aspecto focal sin evidencia de exudación inflamatoria o necrosis. Las membranas basales capilares presentan un engrosamiento difuso con presencia de dobles contornos y con las coloraciones de plata metenamina la presencia de proyecciones espiculares gigantes en forma de cristales y que expanden marcadamente el mesangio y el espacio subendotelial. El hallazgo más notorio es la presencia de una marcada expansión del mesangio dado principalmente por la presencia de un material amorfo.

Se identifica cambios moderados de progresión de la enfermedad dados por una fibrosis intersticial que compromete aproximadamente 20% del parénquima asociado a atrofia tubular y nefritis. En el intersticio se identifican frecuentes histiocitos espumosos. Los estudios especiales de rojo Con-

Tabla 1. Resultados de laboratorio clínico de ingreso.

Glicemia	100 mg/dL (70-109)
Calcio sérico	7,8 mg/dL (8.4-10.2)
Cloro sérico	110 mmol/L (98-107)
Creatinina sérica	0,9 mg/dL (0.7-1.3)
BUN	14 mg/dL (7-20)
K+ sérico	4 mmol/L (3.5-5.1)
Na+ sérico	144 mmol/L (136-145)
LDH	214 U/L (125-243)
VDRL	No reactivo
Cardiolipinas IgG e IgM	Negativas
Albumina sérica	2 g/dL
Proteínas totales séricas	3.5 g/dL
Cuadro hemático	Hb 15.2 g/dL (12.2-18.1) Hto 44.9% (37.7-53.7) Plaquetas 426000 x mm ³ (142000-424000) Leucocitos 5140 x mm ³
PT	9.0 seg/10 seg (10.4-13)
PTT	26.6 seg/27.4 seg (26-32)
INR	0.86
Colesterol LDL	396 mg/dL (0-190)
Colesterol total	477 mg/dL (0-199)
Triglicéridos	219 mg/dL (0-149)
Uroanálisis	Proteínas: 2000 mg/dL Hemátíes: 3/CPA
Proteinuria orina de 24 h	11.73 g
B2 microglobulina	2831 ng/mL (607-2486)
TSH	5.109 uIU/mL (0.350-4.940)
IgA	182 mg/dL (70-400)
IgG	415 mg/dL (700-1600)
IgM	124 mg/dL (40-230)
T4L	0.92 ng/dL (0.70-1.48)
HDL	37 mg/dL (35-65)
ANA	Negativos
Anti DNA	Negativo
C3	152 mg/dL (82-193)
C4	44 mg/dL (15-57)
HBsAg	Negativo
Anti-HVC	No reactivo
Anti-VIH	No reactivo

go para la determinación de presencia de proteína amiloide fueron negativos (Figuras 1-4).

Estudios de inmunofluorescencia: se identificó la presencia de depósitos hialinos subendoteliales y mesangiales de IgG con expresión exclusiva de las cadenas ligeras lambda sin reactividad para las cadenas kappa, indicativo de monoclonalidad. La proteína del complemento C3 mostró similar reactividad a nivel mesangial y subendotelial (Figuras 5-7). A nivel ultraestructural se confirma la presencia

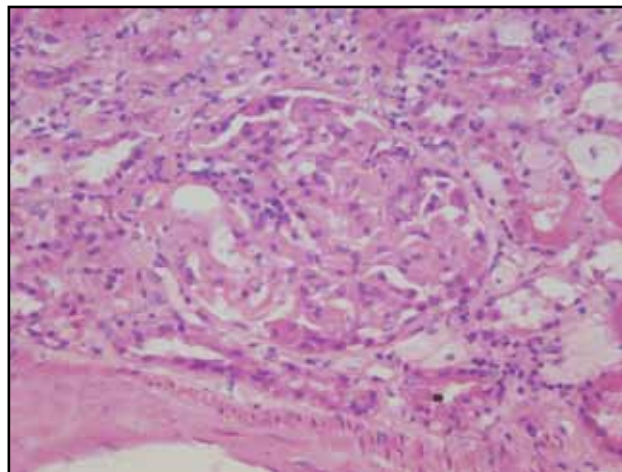


Figura 1. Expansión del mesangio por material amorfo eosinofílico sin incremento en la celularidad, obliteración de asas capilares. Hematoxilina – eosina, 40X.

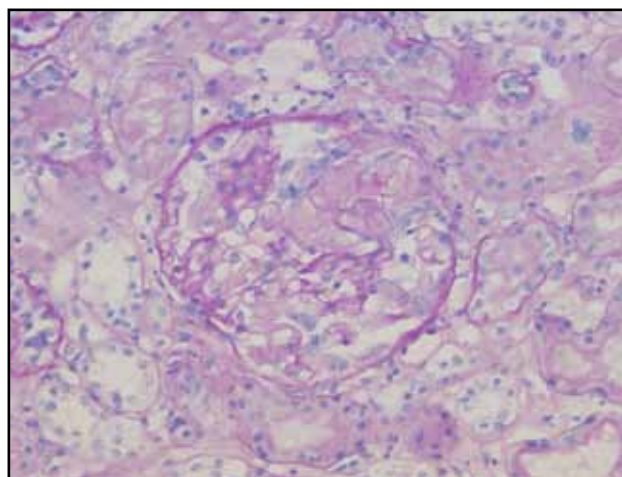


Figura 2. Presencia de material PAS negativo que oblitera la luz capilar. PAS, 40X

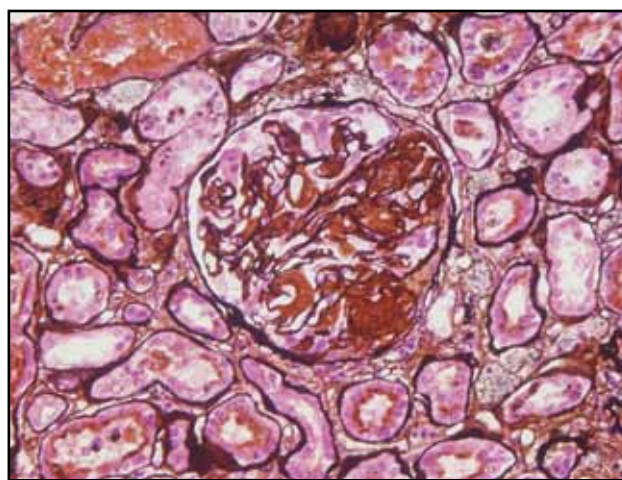


Figura 3. Zonas de esclerosis segmentaria con adherencias a la cápsula de Bowman. Plata Metenamina, 40X.

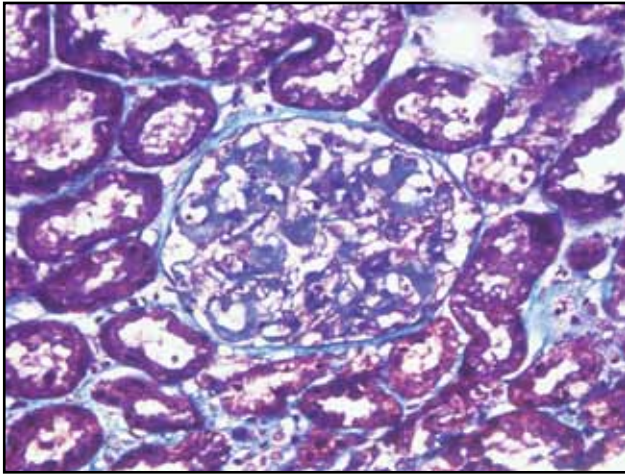


Figura 4. Expansión de la matriz mesangial por material violáceo. Tricromo de Masson, 40X.

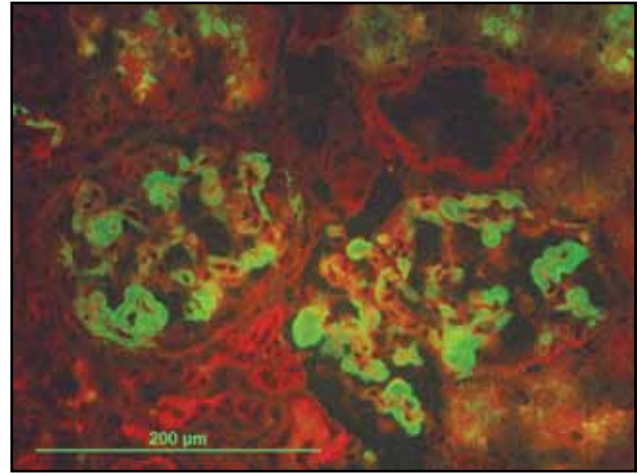


Figura 7. Lambda: Reactividad moderada (2+/4+) principalmente a nivel mesangial. 40X.

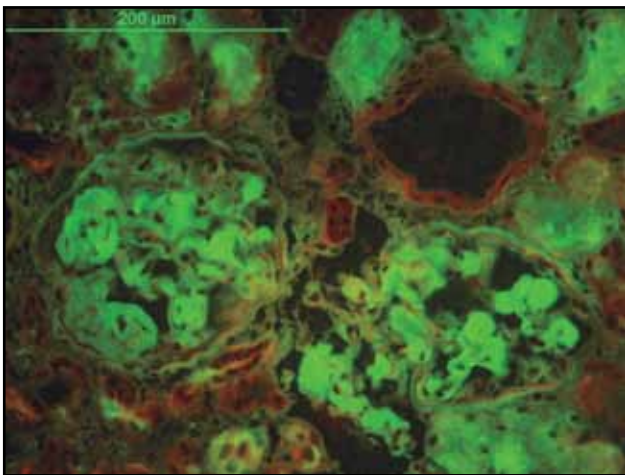


Figura 5. Reactividad moderada (3+/4+) a nivel subendotelial y mesangial. 40X.

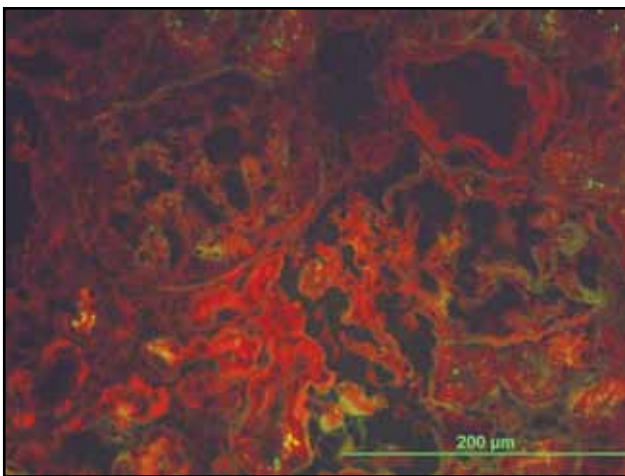


Figura 6. Kappa: Ausencia de reactividad a nivel glomerular (0+/4+). 40X.

de depósitos electrón densos de localización mesangial, subendotelial y subepitelial con subestructuras organizadas en forma de pequeños filamentos al azar que miden menos de 10 nm. Hay una marcada reacción de podocitos con extensa fusión de procesos, hipertrofia y transformación vellosa. No se identificó presencia de otros depósitos como amiloide, crioglobulinas. Con estos hallazgos se configuró un diagnóstico de anatomopatológico: nefropatía con patrón de glomerulosclerosis nodular asociado a paraproteína IgG/lambda.

Dado el resultado de la biopsia renal, se inicia la evaluación hematológica, con los siguientes resultados: biopsia de médula ósea: celularidad de 80%, relación mieloide eritroide 1:1 con predominio de la serie eritroide madura, no se observa plasmocitos, megacariocitos normales en número y morfología. No hay fibrosis. No infiltración neoplásica. Electroforesis de proteínas en suero: presencia de banda monoclonal en región gamma de baja concentración. Electroforesis de proteínas en orina: presencia de banda monoclonal en región gamma. Inmunofijación: débil banda en región IgG lambda. Cadenas livianas kappa en suero: 440 mg/dL (574-1276). Cadenas livianas lambda en suero: 301 mg/dL (269-638). Cadenas livianas kappa en orina parcial: 126 mg/dL (VR: menor de 1.85 mg/dL). Cadenas livianas lambda en orina parcial: 166 mg/dL (VR: menor de 5 mg/dL). Serie ósea: sin lesiones líticas. Beta-2 microglobulina: elevada. Biopsia aspirativa de grasa abdominal subcutánea: rojo Congo negativo.

Discusión

El presente caso clínico de EDCL idiopática en el contexto de una enfermedad renal paraproteínica (lesiones renales asociadas con depósito de Igs o fragmentos de Igs) (11) es el segundo que se informa en Colombia.

Las GM, aunque originadas por una proliferación anómala de células plasmáticas, no siempre responden a un proceso maligno, ni en el momento del diagnóstico ni en su

posterior evolución (8). En la EDCL, los fragmentos de Ig típicamente tipo kappa (70-85% de casos informados), se acumulan con una conformación desorganizada granular, que no corresponde a la forma de depósito cristalino que se observa en el “riñón de mieloma”, fibrilar en la amiloidosis ni microtubular en la GIT (12).

La NDCL en el contexto de gammopatías sin criterios hematológicos de malignidad se ha descrito en casos anecdóticos, series cortas o como parte de cohortes más extensas junto con los casos de malignidad. En ocasiones se ha mencionado su carácter sistémico o su asociación a neuropatía o hepatopatía (8). Estudios de necropsia en pacientes con mieloma han encontrado 5% de compromiso renal por EDCL; sin embargo, la frecuencia con que se diagnostica la enfermedad es mucho más baja (2,7). En general datos de grandes series publicadas de enfermedad por depósito de Ig monoclonal muestran un rango amplio de edad en el momento de la presentación (26-94 años) con preponderancia por el sexo masculino (2, 3). En dos series de casos de EDCL publicadas en España, el análisis reveló una mayor frecuencia en mujeres y aparece en la edad media de la vida aunque no puede descartarse en gente joven (7, 8).

Clínicamente nos enfrentamos a una paciente en la sexta década de la vida con antecedente de tres legrados obstétricos por abortos y ex fumadora, signos de enfermedad glomerular con presentación nefrótica, edemas periféricos de un año de evolución y sin deterioro de la función renal. Iniciamos tratamiento general para el síndrome nefrótico, estudios etiológicos del síndrome y práctica de biopsia renal percutánea bajo visión ecográfica. El compromiso renal en la EDCL es constante, con IR, proteinuria e HTAs en la mayoría de los casos (8, 12). El SN se presenta hasta en 50-55% de casos, y en el porcentaje de pacientes con proteinuria menor de 1 g/día (25%), la clínica predominante es un síndrome tubulointersticial. Puede detectarse hematuria hasta en un 40%. La evolución hacia IR terminal suele ser rápida, y con frecuencia comparable entre pacientes con diferentes grados de proteinuria (2, 12). En la serie de casos clínicos de EDCL idiopática publicada por Ramos R. y cols., se encontró IR en 88% de los pacientes, de acuerdo con otras series en las que la IR oscila entre 92-96% en aquellos pacientes con enfermedad por depósito de Ig monoclonal pura. Sin embargo, cerca de 90% de los pacientes presentaron inicialmente proteinuria, mientras que en otras series de la literatura fue sólo de 48-57% (8). La microscopía de luz reveló la presencia de un patrón esclerosante nodular. Sin embargo, los estudios de IF revelan la presencia de cadenas ligeras lambda e IgG en forma de masas hialinas subendoteliales y mesangiales (cadenas ligeras kappa negativas en los glomérulos) con depósitos electrón-densos dispuestos masivamente en banda a lo largo de la MBC y confirmando monoclonalidad. Estos hallazgos asociados a los cambios descritos en la ME, son característicos de una EDCL. El patrón histológico más frecuentemente encontrado en la mayoría de las series

corresponde a una glomerulopatía de tipo nodular (nuestro caso) que semeja la vista en cuadros de nefropatía diabética; sin embargo, también es posible encontrar patrones exclusivamente tubulointersticiales, mesangiocapilares o mesangiales (2, 3, 7, 8,12). En nuestro caso la cadena depositada en el riñón fue tipo lambda (la presencia en los depósitos de un solo tipo de cadena ligera se consideró sugestiva de monoclonalidad), semejante a la observada en la amiloidosis (7). El diagnóstico diferencial con la nefropatía amiloidótica se realiza mediante la tinción rojo Congo, la cual es negativa en los depósitos de cadenas ligeras y el aspecto diferente en la ME, caracterizado en esta última por depósitos fibrilares (12).

En el caso en discusión, se detectó pico monoclonal en sangre y orina (80-90% de los casos), que asociado a los hallazgos de la biopsia renal desempeñan un papel esencial en el diagnóstico de EDCL y en el de la disproteinemia asociada como queda reflejado en nuestro caso.

Dada la presencia de ERP, se inició la evaluación hematológica para descartar la presencia de una neoplasia de células plasmáticas focal, sistémica o generalizada con depósitos de amiloide (primaria o la asociada a mieloma múltiple o a otras discrasias de las células plasmáticas). Una forma de neoplasia sistémica de células plasmáticas (mieloma múltiple) quedó descartada por lo menos en la actualidad por la ausencia de un incremento en el número de células plasmáticas en médula ósea (>5%) y ausencia de otros datos indicativos de la existencia de una discrasia monoclonal tales como lesiones osteolíticas y no haberse demostrado depósito de material amiloide en el riñón y grasa abdominal subcutánea por congofilia negativa (13).

Al tratamiento general del síndrome nefrótico se le adicionó inicialmente prednisona a 1 mg/kg/día vo y tres meses después la respuesta había sido pobre. Ante esta circunstancia y en conjunto con hematología se decidió iniciar melfalan, hasta ahora también sin respuesta adecuada. El tratamiento con quimioterapia que es indiscutible en pacientes con mieloma, es controvertido cuando no hay una enfermedad maligna (7). Aunque algunos autores han intentado protocolos para EDCL idiopática: prednisona (PDN) en monoterapia; PDN + melfalan; PDN + melfalan + Plasmaféresis; etc. pero desafortunadamente no pueden obtenerse conclusiones con relación a la eficacia de estos regímenes de tratamiento debido al pequeño número de pacientes, a la falta de estandarización de los tratamientos y al limitado tiempo de seguimiento (7, 8).

Agradecimientos

A Jaime Muñoz Carreño por su contribución en la edición final de este trabajo.

Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores, las instituciones y el contenido del presente trabajo.

Fuente de financiación

Declaramos que para la elaboración de este manuscrito no se ha contado con ninguna fuente de financiación.

Referencias

1. **Glenner GG, Terry W, Hurada M, Isersky C, Page D.** Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 1971; **172**: 1150-1.
2. **Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P.** Immunoglobulin Light (Heavy)-Chain Deposition Disease: From Molecular Medicine to Pathophysiology-Driven Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 1342-50.
3. **Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P.** Light chain deposition disease: A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1558-65.
4. **Antonovych TT, Lin RC, Parrish E.** Light chain deposits in multiple myeloma. *Lab Invest* 1974; **30**: 370A.
5. **Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ.** Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; **60**: 293-99.
6. **Ronco P, Aucouturier P, Mougenot B.** Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Third Edition, Edited by Alex M. Davinson, New York, Oxford University Press, 2005.
7. **Martín C, Suñer M, Cabrera R, Díaz M, Fernández J.** Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Experiencia en nuestro medio. *Nefrología* 2008; **5**: 539-42.
8. **Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al.** Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas: ¿ una entidad infradiagnosticada?. *Nefrología* 2008; **5**: 525-30.
9. **Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M.** The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; **18**: 659-75.
10. **Ramos R, Poveda R, Sarrá J, Domingo A, Carreras L, Grinyó JM.** Renal involvement in non-malignant IgM gammopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 627-30.
11. **Sanders PW.** Management of paraproteinemic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14**: 97-103.
12. **García Pérez A, Aneiros J, Ramos AM, Petkov V, López Lorenzo JL, Albalade M, et al.** Insuficiencia renal por enfermedad de depósito de cadenas ligeras. *Nefrología* 2008; **2**: 212-15.
13. **Campistol JM.** Amiloidosis renal y glomerulonefritis fibrilares. En: Avendaño LH, Aljama García M, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Egido de los Ríos JE, Lamas Peláez S, eds. Nefrología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2003: 387-93.