

Glomerulonefritis aguda con énfasis en compromiso rápidamente progresivo

Adolfo León Castro, MD¹, José Fernando Huertas, MD², Jean Sebastián Hurtado, MD²

RESUMEN

Las glomerulonefritis agudas (GNA) constituyen un amplio grupo de enfermedades con la característica común de su comienzo brusco y la proliferación de las células endocapilares del glomérulo. Clínicamente se manifiestan como síndrome nefrítico agudo: hematuria, insuficiencia renal aguda, hipertensión y proteinuria moderada, aunque pueden debutar como hematuria recurrente. Las GNA se pueden presentar en asociación con una variedad de infecciones bacterianas, víricas, micóticas y parasitarias, pero en la mayoría de los casos el estímulo antigénico inicial es desconocido. Los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva a menudo se presentan con aparición brusca de síntomas de la nefritis, como azoemia, oliguria, edema, hipertensión, proteinuria y hematuria con un «sedimento urinario activo» que suele contener cilindros hemáticos, pigmentados y restos celulares. En este artículo, dirigido a todo el personal de atención primaria y buscando aumentar su sensibilización hacia esta enfermedad, se exponen con mayor detalle la clínica, la etiopatogenia, la anatomía patológica y los tratamientos disponibles de una de las glomerulonefritis con mayor impacto en la sobrevida renal y del paciente.

Palabras clave: Hematuria; Glomerulonefritis; Vasculitis; Insuficiencia renal aguda; Nefritis lúpica; Corticoesteroides; Ciclofosfamida.

Colomb Med. 2011; 42: 536-48

Acute glomerulonephritis, rapidly progressive emphasis on commitment

SUMMARY

Acute glomerulonephritis (GNA) is a wide group of diseases with the common characteristics of abrupt onset and proliferation of endocapillary glomerular cells. Clinically, they usually manifest as acute nephritic syndrome: hematuria, acute renal failure, hypertension and mild proteinuria, although they can appear as recurrent hematuria. GNA can be present in association with a variety of bacterial and viral infections, but in most cases the initial antigenic initiating stimulus is unknown. Patients with rapidly progressive glomerulonephritis often present acute onset of manifestations of nephritis, such as azotemia, oliguria, edema, hypertension, proteinuria, and hematuria with «active» urine sediment that often contains red blood cell casts, pigmented casts, and cellular debris. This article, aimed at all primary care staff and seeking to increase their awareness of this disease, discusses in more detail the clinical, pathogenesis, pathology, and treatments available from one of the glomerulonephritis with greater impact on survival patient.

Keywords: Hematuria; Glomerulonephritis; Vasculitis; Acute renal failure; Lupus nephritis; Corticosteroids; Cyclophosphamide.

Colomb Med. 2011; 42: 536-48

-
1. Profesor Asistente, Jefe Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: adolfo.castro@correounivalle.edu.co
 2. Residente, Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: jfhuertas@gmail.com jeansebastianh@yahoo.com
- Recibido para publicación septiembre 9, 2010 Aceptado para publicación febrero 18, 2011

El término glomerulonefritis implica un amplio rango de desórdenes mediados inmunológicamente que causan inflamación en el glomérulo y otros compartimientos del riñón^{1,2}. Según su presentación clínica, los pacientes con impacto glomerular pueden tener anomalías urinarias asintomáticas, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis subaguda, glomerulonefritis rápidamente progresiva, glomerulonefritis crónica y síndrome nefrótico². El síndrome nefrótico es un conjunto de enfermedades que por diferentes procesos fisiopatológicos desembocan en hematuria (de origen glomerular), hipertensión, falla renal y finalmente edemas³.

Se considera hematuria de origen glomerular:

- Cuando el uroanálisis presenta 2 o más eritrocitos, por campo de alto poder, en por lo menos dos sedimentos urinarios y a su vez, de estos, más del 20% son dismórficos (con respecto al total de eritrocitos, que por campo, observa el bacteriólogo). Sensibilidad 90% y una especificidad 60%.
- Existe un subtipo de dimorfismo llamado acantocitos que deben representar 5% o más del total de eritrocitos observados por campo, los cuales arrojan una sensibilidad de 98% y especificidad de 84%.
- Presencia de cilindros hemáticos.
- La hematuria de origen glomerular también puede asociarse con proteinuria.
- Ausencia de coágulos cuando se trata una hematuria glomerular, macroscópica⁴.
- Relación mayor de 0,59 en una muestra aislada de orina, de albumina (mg)/proteínas totales (mg).

Muchos pacientes con glomerulonefritis, que desarrollan enfermedad renal crónica, presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. La glomerulonefritis ha llegado a ser reconocida a nivel mundial⁵ en la actualidad como la segunda causa de enfermedad renal en estadio 5 (falla renal).

CLASIFICACIÓN

Es variable, no hay consenso en la actualidad, por lo tanto es motivo de confusión, sin embargo se incluyen entre otros los siguientes aspectos:

1. Según su descripción etiológica:
 - a. Primaria: cuando la etiología es desconocida, frecuentemente es una manifestación de autoinmunidad.
 - b. Secundaria: producto de una severa enfermedad

autoinmune, maligna, metabólica o infecciosa⁶.

- 2) Según descripción patológica se encuentra:
 - a. Compromiso glomerular: todos los glomérulos (difuso), algunos glomérulos (focal). Extensión dentro del ovillo glomerular: parches (segmentaria), general (con compromiso global)^{2,6}.
 - b. Células involucradas: incremento en el número de células (proliferativa). Acumulación de neutrófilos (exudativa)^{2,6}.
 - c. Daño celular: necrosis visible por microscopía de luz (necrotizante). Daño ultra estructural visible solo por microscopía electrónica (exfacelación de podocitos, engrosamiento de la membrana basal)^{2,6}.
 - d. Cambios en los componentes glomerulares no celulares: acumulación de matriz (hilalinosis) o depósitos inmunes. Sitio del depósito (mesangial, subendotelial, subepitelial)^{2,6} (Figura 1).
- 3) Según comportamiento clínico: la más simple y la mayor herramienta del médico.
 - a. Anormalidades urinarias asintomáticas: Proteinuria rango subnefrótico y/o hematuria microscópica no acompañada por compromiso en función renal, así como los edemas o la hipertensión (que pueden llegar a encontrarse hasta en 16% de la población adulta en series australianas, semejante a población norteamericana)⁶.
 - b. Síndrome nefrótico: Reciente inicio de hematuria (de origen glomerular) y proteinuria (rango moderado: entre 1 y 3 g al día), falla renal (reducción de la tasa de filtración glomerular), retención hidrosalina causando hipertensión⁶.
 - c. Glomerulonefritis rápidamente progresiva: Progresión de falla renal luego de días o semanas, en muchos casos en el contexto de la presentación de un síndrome nefrótico, típicamente asociado con hallazgos patológicos de extensa formación de semilunas en la biopsia renal⁶.
 - d. Síndrome nefrótico: Proteinuria severa (más de 3,5g/1,73 m² SC en 24 horas), hipoalbuminemia, hiperlipidemia, edema, en muchos casos complicado con predisposición a trombosis venosa e infecciones bacterianas⁶.
 - e. Glomerulonefritis crónica: Proteinuria persistente con o sin hematuria y lento compromiso de la función renal⁶.

Entre los principales tipos de glomerulonefritis, probado por biopsia, se destacan^{6,7}:

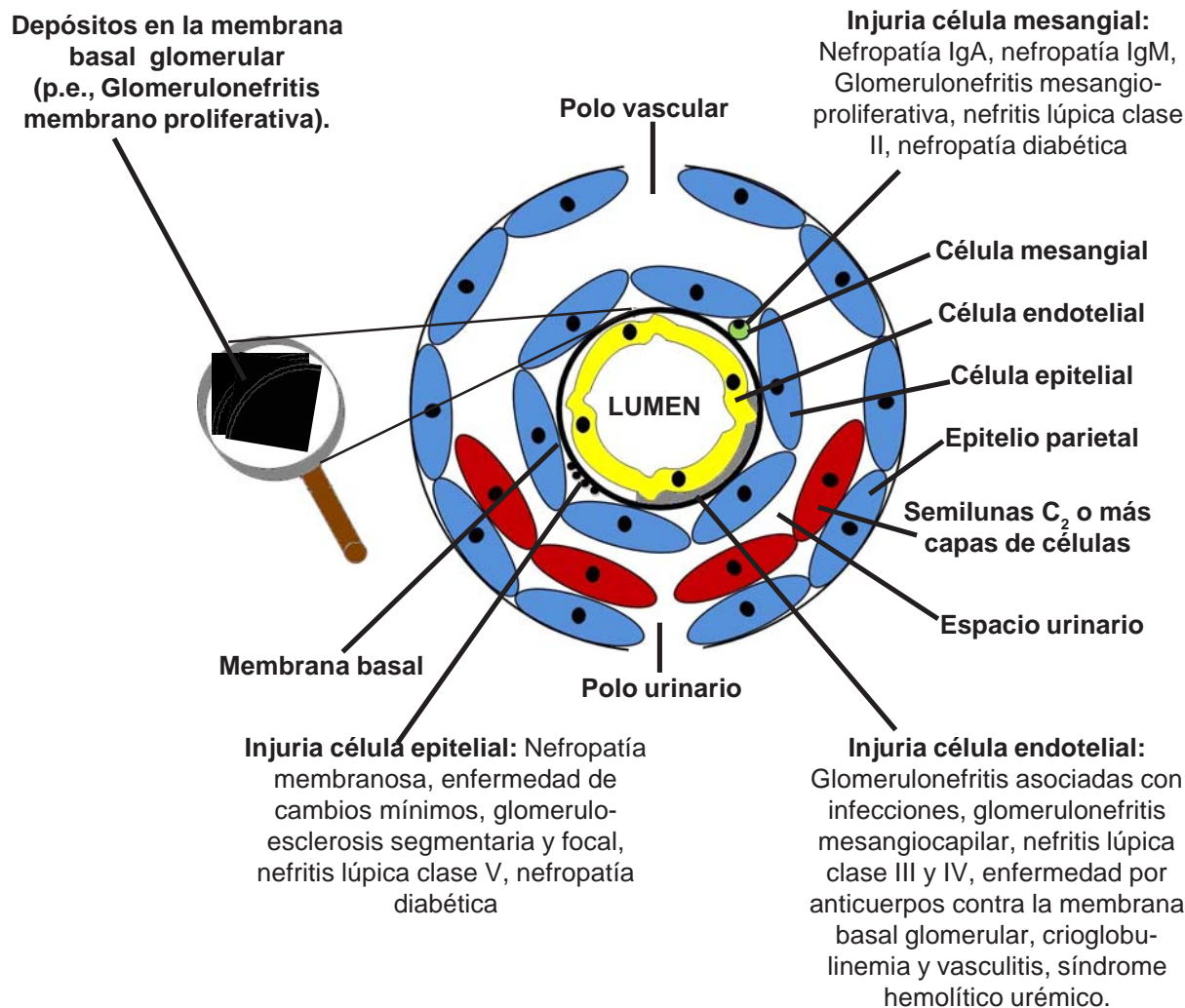


Figura 1. El área del glomérulo comprometida varía según la causa específica de la glomerulonefritis

- Nefropatía IgA (27%).
- Esclerosis focal y segmentaria (14%).
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva (10%, incluyendo vasculitis y enfermedad por anticuerpos contra membrana basal glomerular).
- Membranosa (5%).
- Nefritis lúpica (4%).

Otra característica importante de las glomerulonefritis es su frecuencia mayor en hombres que en mujeres a excepción de nefropatía lúpica (que llega a ser 3 veces más frecuente en mujeres)^{6,7}.

PATOGENIA

1) Anticuerpos. Su depósito se ha comprobado como

evento desencadenante de glomerulonefritis tanto los inducidos artificialmente como aquellos ocurridos de manera natural. Se pone en evidencia su papel en las siguientes situaciones:

- a. Anticuerpos dirigidos contra colágeno tipo IV presente en la membrana basal glomerular como en Síndrome de Goodpasture.
- b. Depósito de anticuerpos circulantes como un componente de los complejos inmunes como es el caso de endocarditis infecciosa bacteriana subaguda, nefritis lúpica y crioglobulinemia asociada con hepatitis.
- c. La acumulación de anticuerpos que no son antígeno específicos como es el caso de la nefropatía IgA.
- d. Los anticuerpos contra el citoplasma de los

neutrófilos (ANCA) citoplasmático (c) y perinuclear (p) los cuales se han visto aumentando la expresión de moléculas de adhesión y por consiguiente aumentando la interacción con monocito y neutrófilos.

- 2) Complemento. La vía clásica puede activarse luego de la exposición a una bacteria o la vía alterna ante polisacáridos de bacterias, células dañadas, o agregados por inmunoglobulina A (IgA). La evidencia del depósito del complemento es clave fundamental para muchas formas de glomerulonefritis^{7,8}.
- 3) Coagulación. En formas variadas de glomerulonefritis se ha evidenciado la activación intraglomerular de la cascada de la coagulación, disparado principalmente por el factor tisular que resulta en la formación de trombos y depósito de fibrina^{7,8}.
- 4) Leucocitos. Constante su presencia en las glomerulonefritis, tanto en el compartimiento glomerular como intersticial, siendo los macrófagos y linfocitos T los tipos celulares dominantes^{7,8}.
- 5) Células renales intrínsecas. Células mesangiales, epiteliales, endoteliales han sido implicadas en distintos tipos de glomerulonefritis^{7,8}.
- 6) Presentación clínica y diagnóstico. Ya hemos mencionado las principales presentaciones clínicas del compromiso glomerular, igualmente su distribución por género, en donde se resalta un predominio de los hombres con excepción de nefropatía lúpica; cabe ahora anotar las distribuciones de las principales enfermedades por edad (Cuadro 1).

Las ayudas diagnósticas juegan un papel importante, sin embargo algunas serán más relevantes para sendas enfermedades y su interpretación siempre deberá tenerse en el contexto del paciente. En el Cuadro 2 se realiza tal correlación.

TRATAMIENTO

A pesar del conocimiento de la fisiopatología de las glomerulonefritis, el tratamiento inmunosupresor no es específico, presenta efectos adversos y solo tiene un éxito parcial.

Existe, por un lado, tratamiento para las manifestaciones sindrómicas (hipertensión dependiente de volumen que se trata con restricción hidrosalina y diuréticos; edemas que no llegan a ser tan notorios como en los pacientes con síndrome nefrótico, pero cuyo manejo es semejante; falla renal, la cual adicionalmente exhibe unas medidas de soporte, en caso de asociarse con desórdenes ácido-base e hidroelectrolíticos notorios, que podrían incluir terapias de reemplazo renal) y por otro lado aproximaciones terapéuticas específicas que van a variar de acuerdo con la causa subyacente que se haya documentado (antibióticos, antimalaricos, antivirales).

Los corticosteroides son efectivos en muchos tipos de glomerulonefritis por su habilidad para inhibir la actividad de transcripción del factor nuclear Kappa B (FN-kB) y por consiguiente inhibir el efecto proinflamatorio de citoquinas que se conoce promueven la inflamación glomerular activamente, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) y la interleuquina-1 Beta^{2,9} (Cuadro 3).

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

También llamada glomerulonefritis extracapilar; es un síndrome clínico caracterizado por hallazgos compatibles con enfermedad glomerular evidenciados en el

Cuadro 1
Causas de glomerulonefritis según edad

Menor de 15 años	15 a 45 años	Mayor de 45 años
GMN mesangiocapilar	Nefropatía IgA	Nefropatía IgA
Hematuria benigna familiar	LES	GMN rápidamente
GMN proliferativa	GMN mesangiocapilar	Progresiva
Endocapilar	GMN rápidamente progresiva	Vasculitis
Nefropatía IgA	GMN proliferativa	GMN proliferativa
Nefritis hereditaria	Endocapilar	Endocapilar

Cuadro 2
Enfermedades sistémicas que causan injuria glomerular y una presentación clínica con nefritis

Enfermedad	Ejemplos	Hallazgos de laboratorio
Infecciones	Hepatitis C (B menos comúnmente)	Bajo C3, virus hepatitis C, PCR virus hepatitis C, crioglobulinas
	GMN post estreptocócica	Bajo C3, anti-estreptolisina Ac
	Bacteriana endocarditis	Bajo C3, hemocultivos positivos
Vasculitis	MRSA infección	Bajo C3, hemocultivos positivos
	LES	Bajo C3, ANA, anti-ADN
	Granulomatosis Wegener	c-ANCA
	Goodpasture's syndrome	Anti-GBM Ab
	Churg-Strauss síndrome	p-ANCA
	Henoch-Schönlein púrpura	IgA en biopsia de piel
	Poliarteritis nodosa	ANCA en 20% (c- or p-ANCA)
Crioglobulinemia mixta	Factor reumatoide, Bajo C4	
Microangiopatía trombótica	Crisis renal de escleroderma	Anti-Scl-70
	Púrpura trombótica trombocitopénica	Trombocitopénica, hemolisis
	Síndrome hemolítico urémico	Trombocitopénica, hemolisis, enteritis por <i>E. coli</i>
	Hipertensión maligna	

uroanálisis además de la pérdida progresiva de la función renal en un período comparativamente corto (días o semanas), y que es consistente con una respuesta no específica del glomérulo a inflamación severa. El hallazgo estructural más notorio es la ocupación del espacio de Bowman que normalmente contiene elementos originados en el filtrado glomerular por elementos celulares (semilunas o «crescents» en inglés) que obliteran y finalmente a través de cicatrices (semilunas cicatrizales) contribuyen a la pérdida de la nefrona¹⁰. Este es un hallazgo histológico común en pacientes mayores que se presentan con nefritis aguda¹¹.

PATOLOGÍA

1) Semilunas («crescents»). Es definida por la agregación de células con más de dos capas de profundidad en la cápsula de Bowman lo cual puede encerrar o destruir el penacho glomerular. Estas capas de células están compuestas por proteínas de la coagulación, macrófagos, células T, fibroblastos y células epiteliales parietales¹². Las semilunas son estructuras descritas por Langhans desde hace 100 años; deben observarse más del 50% (según la literatura dicho porcentaje varía

desde 20% hasta 80%) de los glomérulos afectados para diagnosticar una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP)¹³. Algunos patólogos solo cuentan aquellas que ocupan más del 50% de la circunferencia del glomérulo, porque son las que peor pronóstico implican. Luego de extensas revisiones se introdujo el concepto de observar más de 60% de la circunferencia del glomérulo en más del 60% de los glomérulos como criterio patológico de GMNRP.

Utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores específicos algunos estudios han demostrado como el mayor tipo de células identificables corresponde a un predecesor de los macrófagos¹⁴.

Durante la fase aguda las semilunas están compuestas de células, mientras que en la crónica comienzan a observarse fibrosis y esclerosis. Las semilunas en su fase aguda contienen eritrocitos, leucocitos, fibrina, luego pasan de ser semilunas celulares a esclerosadas cuando los leucocitos y células epiteliales desarrollan apoptosis o migran fuera del glomérulo y son reemplazados por miofibroblastos y fibroblastos que secretan matriz y contribuyen a la fibrosis y eventual esclerosis de la crescentes¹⁵.

Además de la presencia de anticuerpos, se hacen necesarios ciertos elementos (infecciosos, ambienta-

Cuadro 3
Manejo de las glomerulonefritis primarias con inmunosupresores

Tipo	Elementos clínicos pronósticos	Estrategia de manejo
Enfermedad de cambios mínimos	Más del 90% de los niños responden a corticoesteroides, la resistencia a corticoesteroides y las recaídas son comunes en adultos.	Prednisolona oral 0.5 a 1 mg/kg/día por 6 semanas y luego titular, ciclofosfamida o ciclosporina en pacientes resistentes a corticoesteroides o pacientes con recaídas frecuentes.
Nefropatía membranosa	30% de los casos progresan a enfermedad renal en estadio 5 dentro de los siguientes 10 años, más probablemente si la proteinuria es severa o la TFG cae.	Prednisolona oral 0.5 a 1 mg/kg/día por 6 meses, puede ser titulada luego de los primeros 3 meses; ciclofosfamida es indicada para los casos resistentes a esteroides, con un 50% de probabilidad de respuesta; la respuesta reduce la probabilidad de progresión a ERC estadio 5, en un 50%
Glomerulonefritis mesangiocapila	Lenta progresión a falla renal es común, lo cual es pronosticado por la pérdida de TFG y el grado de proteinuria.	Prednisolona es muy útil en niños, pero no en adultos, un anti-CD20 puede ser efectivo en casos asociados con crioglobulinemia.
Nefritis lúpica proliferativa (tipo III y IV)	La biopsia diagnóstica es esencial ya que los elementos clínicos no diferencian claramente los tipos de nefritis.	Pulsos de corticoesteroides seguido de corticoesteroides orales, asociado con ciclofosfamida bolos cada mes por seis meses, luego se inicia en su lugar azatioprina o micofenolato mofetil.
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con anti-MBG	Compromiso pulmonar, rápida caída de la TFG.	Metilprednisolona en bolos, plasmaféresis, seguido de ciclofosfamida oral.
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis	Típicamente ANCA +, la TFG y manifestaciones extra renales determinan el pronóstico.	Bolos de metilprednisolona seguida por ciclofosfamida y corticoesteroides orales.
Nefropatía por IgA	Intensa proteinuria, hipertensión y caída en la TFG.	Corticoesteroides oral es retardan caída de TFG, pero bloqueo dual con IECA y ARA2 se hallan en primera línea.

les) para iniciar la cascada inflamatoria.

El ciclo, que inicia con inflamación glomerular a partir de un ataque inmune hasta la formación de cicatrices obliterarias, toma alrededor de 30 días.

Penacho glomerular. Su compromiso puede consistir en necrosis segmentaria y focal de los capilares glomerulares, depósito de fibrina, infiltración celular, proliferación celular; según la severidad del comprome-

Cuadro 4
Progresión de semilunas en relación con parámetros clínicos y potencial de recuperación

Enfermedad	Glomérulo normal	Inflamación y necrosis en una porción del Ovill	Fibrina en la cápsula de Bowman	Células en el espacio de Bowman	Acumulación de colágeno	Glomérulo esclerosado
Parámetros clínicos						
Hematuria	-	+	+	+	+	+
Cilindros hemáticos	-	+	+	+	+	+
Proteinuria	-	+	+	+	+	+
Descenso en TFG	No	No	Posible	Sí	Marcada	Función ausente
Reversibilidad		Sí	Sí	Posible	Improbable	No

so pueden observarse cambios isquémicos, en casos menos severos se observa proliferación de células mesangiales y endoteliales, así como también acumulación de leucocitos¹⁶.

2) **Inflamación intersticial.** Su compromiso es difuso aunque más pronunciado en las aéreas adyacentes a la capsula de Bowman. Existe una buena correlación entre el grado de infiltración por células mononucleares a nivel del intersticio y la función renal, correlación que no se observa entre infiltración del glomérulo por mononucleares y función renal.

El infiltrado intersticial por células mononucleares es un importante componente de la respuesta renal a la injuria glomerular. La composición del infiltrado intersticial ha sido evaluada: linfocitos T 64% (predominantemente ayudadores CD4+), monocitos 22%, células B 10%, granulocitos 2%. Con todo lo anterior se destaca el papel de la inmunidad celular en la GMNRP.

3) **Depósitos inmunes.** Varían según el tipo específico de GMNRP, sin embargo se distinguen tres tipos de depósitos: el depósito lineal de inmunoglobulinas (anticuerpos contra la membrana basal glomerular MBG) con o sin complemento (C3); el depósito granular de inmunoglobulinas más complemento en las enfermedades por complejos inmunes; y finalmente aquellos en donde no hay depósitos de inmunoglobulinas o complemento como sería el caso de las pauci-inmunes. El patrón varía según el área geográfica¹⁷.

PATOGÉNESIS

Estudios recientes indican que una injuria tubulointersticial progresiva es el elemento más prominente

de la GMNRP¹⁸.

- 1) Depósito de anticuerpos contra la membrana basal glomerular: El anticuerpo es IgG dirigido contra epitopes en la cadena alfa-3 del dominio no colágeno NC1, dentro del colágeno tipo IV. Se observa en 20% de los pacientes con GMNRP.
- 2) Depósito de complejos inmunes glomerulares. Se observa en un tercio de los pacientes con GMNRP, se ha expuesto una teoría de etiología viral, se ha logrado reproducir con la administración durante períodos prolongados de albumina sérica bobina a conejos¹⁹.
- 3) Mínimos o ausentes depósitos inmunes glomerulares. Se observa en 50% de los pacientes con GMNRP de los cuales 80% son ANCA positivo lo cual orienta a una vasculitis renal con o sin compromiso sistémico. Las pruebas definitivas de su patogenicidad derivaron del estudio en el que se comprobó que al administrar anticuerpos contra mieloperoxidasa (Ac. MPO) a un ratón deficiente de MPO se desarrollaba una glomerulonefritis (GMN) extracapilar (Cuadro 4).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se ha reportado incidencia de 0.7 por 100,000 habitantes/año. Más común en caucásicos y asiáticos que en negros. Más frecuente en primavera y verano. Es predominantemente vista desde la tercera hasta la sexta década de la vida con un pico promedio desde los 39 hasta los 58 años. Su ocurrencia en población pediátrica es muy rara. Los pacientes con Ac MBG o con proliferación endocapilar tienden a ser muy jóvenes en comparación con aquellos ANCA positivos. Por el contra-

rio la GMNRP post-estreptocócica es más frecuente en niños².

1. Elementos clínicos de la GMNRP:

- Síntomas no específicos de malestar, letargia >90%.
- Síntomas de falla renal 60%.
- Oliguria >60%.
- Edema 60% a 70%.
- Hematuria macroscópica 20% a 30%.
- Síndrome nefrótico 10% a 30%.
- Síndrome nefrítico agudo 10% a 20%.
- Hipertensión 10% a 20%.

2. Elementos de laboratorio en GMNRP:

- Uroanálisis: Hematuria microscópica (dismórfica): 100% de los pacientes.
- Cilindros (eritrocitos, granulares, leucocitos): común.
- Proteinuria: 100% (>3 g/24 h: 10% a 30%).
- Función renal: Comprometida: 100%. Depuración de creatinina <20 ml/min: 30%.
- Riñones de tamaño normal.
- Anemia normocítica normocrómica.
- Velocidad de eritrosedimentación: moderada elevación (<100 mm primera hora).
- Ac MBG (30% tienen además ANCA concomitantemente; los títulos de Ac anti MBG se correlacionan débilmente con la severidad de la enfermedad)²⁰.
- Complejos inmunes circulantes (10% a 15%).
- Componentes séricos del complemento: variables, C3 consumido en post estreptococcica; C3 y C4 consumidos en LES y crioglobulinemia.
- Anticuerpos Anti-DNA: negativo (pero podría ser positivo en la tipo 2 por LES).
- Anticuerpos antiestrepolisina: no elevado (a menos que sea una enfermedad post estreptococcica).
- ANCA: (80% de los depósitos inmune glomerulares se hallan ausentes).

CLASIFICACIÓN

Tipo 1. Caracterizado por presencia de anticuerpos contra MBG, síndrome de Goodpasture o enfermedad por Ac contra MBG; en el manejo es fundamental la plasmaféresis (intercambio plasmático) asociado con inmunosupresión (en combinación con la tipo 2 llegan a ser 50% de casos).

Tipo 2. A nivel inmunopatológico se hallan complejos inmunes, en donde se encuentra LES, post-

infecciosas, endocarditis, GMN membranoproliferativa, crioglobulinemias, VIH, VHC, IgA (en combinación con la tipo 1 llega a ser 50% de casos).

Tipo 3. Previamente llamada «pauci inmune» (sin depósitos inmunes) ahora conocida como relacionada con distintos tipos de vasculitis y usualmente ANCA positivos (ANCA relacionada) es el tipo más frecuente (50% casos).

Tipo 4. Mixto entre 1 y 3, con un pronóstico no tan malo como en la 1. Aproximadamente 30% a 40% de los paciente con Ac MBG también tienen ANCA+; a su vez de esta población 30% no llega a requerir diálisis crónicamente.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (o extracapilar) idiopática (Ac anti MBG negativo, ANCA negativo, enfermedad limitada a riñón) es extremadamente rara¹¹.

DIAGNÓSTICO

Los 3 elementos más importantes en el diagnóstico y tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva:

1. Detectar, diagnosticar y tratar el proceso crescénico.
2. Controlar y monitorizar el proceso subyacente.
3. Preservar la función renal residual.

Realizar el diagnóstico acertado es críticamente importante. Ante sospecha de GMNRP se debe realizar biopsia renal (buscando necrosis segmentaria o depósitos inmunes) de carácter urgente/emergente y estudios serológicos precozmente (complemento, anticuerpos antinucleares (ANA), ANCA, Ac anti MBG)^{21,22}.

ANCA determinado por inmunofluorescencia indirecta en neutrófilos fijados con etanol, con confirmación del antígeno específico con ELISA contra mieloperoxidasa y proteinasa 3 purificada. Es importante la búsqueda minuciosa en el espécimen de depósitos de C3 y de inmunoglobulinas para reconocer verdaderas glomerulonefritis pauci-inmunes de otras primarias. La disponibilidad de los hallazgos histológicos no debe postergar el inicio oportuno de terapia.

Principales elementos aportados por la biopsia renal:

- Confirmar la presencia y extensión de compromiso con semilunas.
- Identificar los procesos patológicos subyacentes a partir del análisis de inmunofluorescencia.

- Determinar el grado de fibrosis y la posible reversibilidad.

Diagnóstico diferencial de rápido deterioro de la función renal con sedimento activo.

- Glomerulonefritis extracapilar con o sin vasculitis.
- Glomerulonefritis aguda con o sin semilunas.
- Nefritis intersticial aguda.
- Necrosis tubular aguda.
- Hipertensión maligna.
- Purpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU).
- Enfermedad ateroembólica.
- Enfermedad tromboembólica.
- Trombosis de vena renal.
- Escleroderma.
- Falla renal aguda asociada con mieloma.
- Crioglobulinemia.

Diagnósticos diferenciales en paciente con rápido deterioro de la función renal y la formación de semilunas:

- 1) Enfermedades renales primarias:
 - GMNRP con o sin compromiso pulmonar.
 - GMNRP por depósito de complejos inmunes.
 - GMNRP sin depósitos inmunes (>80% ANCA positivo).
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa.
 - Nefropatía membranosa.
 - Enfermedad por inmunoglobulina A.
 - Nefritis hereditarias.
- 2) Enfermedades sistémicas:
 - Síndrome de Goodpasture.
 - Postinfecciosa.
 - Postestreptococcica.
 - Endocarditis.
 - Abscesos.
 - Enfermedad de Henoch-Schonlein.
 - Nefritis lúpica.
 - Poliarteritis.
 - Granulomatosis de Wegener.
 - Crioglobulinemia.
 - Escleroderma.
 - Policondritis recurrente. Malignidad.
 - Hipertensión maligna.

TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE GMNRP

Tipo 1 (Ac anti MBG positivo; ANCA negativo)²⁰.

Enfermedad por anticuerpos contra membrana basal glomerular. Responden bien, siempre y cuando la terapia se inicia antes del requerimiento de diálisis, en ese momento la sobrevida del paciente llega a ser 90% y la renal 70%; de lo contrario, si se inicia durante la diálisis, la sobrevida renal será solo del 10%.

Cr menor a 2:

Corticosteroides+Ciclofosfamida

Cr 2 a 6:

Plasmaféresis+Corticosteroides+Ciclofosfamida

Cr mayor a 6:

Especialmente en oligoanúricos es poco probable mejoría aun con terapia triple combinada

La anterior orientación siempre debe asociarse con los hallazgos de la biopsia renal en el momento de tomar decisiones.

Farmacológico:

- Corticosteroides: Metilprednisolona 1 g al día por 3 días, seguido de
- Citotóxico: Ciclofosfamida a 0.75 g/m².

Plasmaféresis. Deberá continuar hasta reducción notoria de niveles de Ac contra MBG, próximos a niveles basales o hasta observar una mejoría clínica, estabilización en las condiciones del paciente; esta terapia se debe asociar con ciclofosfamida más corticosteroides orales, los cuales se continúan por un período de 3 a 6 meses.

La inmunoglobulina IgG se halla en 50% a nivel intravascular, por lo tanto se requieren 5 sesiones de plasmaféresis, aproximadamente para lograr remover el 90% de estos anticuerpos (Figura 2).

Tipo 2 (Ac anti MBG negativo, ANCA negativo o positivo)²⁰. Por depósito de complejos inmunes, según enfermedad de base (plasmaféresis ha mostrado resultados variables). «Las glomerulonefritis primarias en una fase crescética tienen un mal pronóstico por lo general». Cuando se trata de glomerulonefritis crescéticas post-infecciosas la prioridad es el tratamiento de la infección de manera rápida y efectiva. Los inmunosupresores son raramente requeridos en esta situación.

Tipo 3 (Ac anti MBG negativo, ANCA positivo)²⁰. Pauci-inmune, tendrá un mejor pronóstico si se inicia oportunamente la terapia, por lo general consistente en ciclofosfamida. Sin embargo, aún en casos extremos de compromiso en la función renal, que no se asocian con Ac MBG pueden a llegar a recuperarse y no requerir diálisis crónica hasta en un 50%; por lo anterior, la

«oligoanuria en estos casos no es una contraindicación para un tratamiento intensivo».

Tipo 4 (Ac anti MBG positivo, ANCA positivo)²⁰. Asociación de plasmaféresis y ciclofosfamida.

TRATAMIENTO SEGÚN FASE

Inducción

1. Plasmaféresis. Indicada en pacientes con enfermedad por Ac contra MBG (categoría I). Con base en el conocimiento de la presencia de auto anticuerpos en la enfermedad de Goodpasture, se ha combinado la plasmaféresis a los inmunosupresores para remover los anticuerpos circulantes y evitar su producción respectivamente^{23,24}. Los resultados en algunas enfermedades son contradictorios. No se ha demostrado beneficio adicional al uso de corticoesteroides+azatioprina (AZA) +ciclofosfamida en GMNRP no asociadas con Ac anti MBG cuando su falla renal es moderada a severa y no requieren diálisis. En otros estudios ha demostrado beneficio en aquellos pacientes dependientes de diálisis (así no tengan Ac MBG).

Con lo anterior se concluye que la plasmaféresis ha demostrado mejoría en:

- Enfermedad por Ac contra MBG (categoría I).
- GMN extra capilar dependiente de diálisis (incluye ANCA +) (categoría II).

Por lo general se formula un tratamiento al día por 5 a 7 días (60 ml/kg en cada ocasión, siendo intercambiado con albumina al 5%) luego continúa interdiario, en total son entre 10 y 14 procedimientos de plasmaféresis, para obtener la remoción de los anticuerpos circulantes.

2. Corticosteroides intravenosos:

Metilprednisolona. En experimentos clínicos ha demostrado mejoría de la injuria mediada por macrófagos pero no por leucocitos PMN. En pulsos, 1 g al día para administrar en 20 minutos, 3 días consecutivos, que podría extenderse a 6 dosis según algunos autores¹⁸. En aquellos pacientes dependientes de diálisis podría ser tan buena como la plasmaféresis; se utilizan dosis tan altas como 30 mg/kg/día por 3 días (hasta 3 g/día) y tan bajas como 250 mg día por 3 días. También se han realizado estudios con corticosteroides orales entre 1 y 2 mg/kg/día, por lo menos 2 a 4 semanas.

3. Citotóxicos orales e intravenosos:

Ciclofosfamida intravenosa (IV) extrapolada a

GMNRP a partir de sus resultados en lupus eritematoso sistémico (LES). Dosis inicial de 0.5 g/m² para ser ajustada hasta obtener un recuento leucocitario entre 3000 y 5000 leucocitos/mm³ (el nadir de leucocitos generalmente se presenta 2 semanas luego de su administración endovenosa).

No existe aún evidencia que soporte el uso aislado de ciclofosfamida o azatioprina. Aunque hay pocos estudios controlados que soporten el uso de ciclofosfamida, muchos médicos continúan su formulación considerando que son importantes en el tratamiento.

4. Otras terapias:

- Anticoagulantes: se ha usado heparina en altas dosis y warfarina, buscando reducir el depósito de fibrina y la formación de crecientes; el demostrar su reducción, comprueba el que uno de los mecanismos patogénicos es la coagulación local.
- Antiplaquetarios a pesar de su uso no han demostrado beneficio.
- Metrotexate utilizado en granulomatosis de Wegener, pero en un selecto grupo de pacientes con enfermedad extrarrenal y extrapulmonar²⁰.
- Inmunoglobulina a dosis de 2 g/kg, dosis total, para ser administrado en un período de 5 días (0.4 g/kg/día por 5 días); la demostración de un frecuente deterioro en la función renal (nefrotoxicidad) dificulta su justificación en GMNRP.
- Micofenolato mofetil: Series de casos no controlados parecen sugerir algún efecto benéfico en pacientes con vasculitis activa y glomerulonefritis²⁰.
- Infliximab, un anticuerpo contra-TNF, también usado de manera exitosa para tratar los casos difíciles de vasculitis ANCA relacionada, con tasas de recaída del 20%.

Otros agentes que permanecen en una fase temprana de desarrollo incluyen leflunomide, antagonista de los receptores de interleukin-1, el anticuerpo monoclonal quimérico contra linfocitos CD20 + (linfocitos B) llamado rituximab y el alemtuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52).

Mantenimiento. Es usualmente requerido para nefritis extracapilar ANCA relacionada.

1. Corticosteroides orales. No hay evidencia de que los corticosteroides orales solos sean benéficos para GMNRP no vasculítica. En el caso de vasculitis los corticosteroides orales ofrecen una remisión semejante a las otras aproximaciones terapéuticas, pero con una

Cuadro 5
Glomerulonefritis rápidamente progresiva en biopsia renal

ANCA positivo	ANCA negativo	Enfermedad anti-MBG	ANCA y anti-MBG positivo	GMN primaria	Serología positiva para crioglobulinas
Inmunosupresión agresiva con esteroides y ciclofosfamida; plasmáfesis si es diálisis dependiente	Tratar como vasculitis limitada a riñón ANCA positivo, enfermedad sistémica es menos probable	Plasmáfesis, esteroides orales y ciclofosfamida, si el Cr es menor a 5 o 6 mg/dl; tratamiento de las diálisis dependientes es menos exitoso, pero puede seguir la recuperación renal si la presentación es aguda	No datos; tratamiento como Ac-MBG	Inmunosupresión agresiva poco probable benéfica	Puede responder mejor a inmunosupresión que las primarias; considere plasmáfesis, esteroides, citotóxicos y agentes
Es necesario terapia de mantenimiento y esteroides	Semejante a ANCA positivo	No requiere terapia de mantenimiento (más allá de los 9 meses de terapia inicial)	Como ANCA positivo	Probablemente necesaria, no buena evidencia	Pulsos IV de ciclofosfamida para LES por 12 a 18 meses, luego azatioprina, MMF

recaída 3 veces superior. Su dosis se reduce gradualmente hasta llegar a ser bajas, por un período de 6 meses o hasta que el proceso subyacente se halle controlado, juzgándolo a partir de mejoría en función renal y desaparición de aquellos mecanismos que condujeron a su deterioro (ANCA, AcMBG). Se debe tener en cuenta la combinación con ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil para evitar el uso de altas dosis de corticosteroides por períodos prolongados.

2. *Ciclofosfamida*. Los corticosteroides hacen la médula más sensible a la ciclofosfamida, por lo que su dosis se podría reducir para lograr un recuento de leucocitos entre 3000 y 5000/mm³; por otro lado la sensibilidad de la médula también cambia con el tiempo por lo que a los 2 meses de tratamiento la dosis es mayor

que a los 6 meses del mismo. Se debe ajustar su dosis a la función renal para evitar acumulación de metabolitos tóxicos. El tratamiento por lo general es sostenido por seis (6) meses.

FACTORES A CONSIDERAR EN EL TRATAMIENTO DE UNA GMNRP

El simple diagnóstico de GMNRP no es suficiente para determinar el tipo de tratamiento. Muchos otros factores son probablemente más relevantes para determinar el beneficio de un tratamiento.

- La naturaleza aguda o crónica de la lesión es relevante. La presencia de semilunas agudas celulares son más indicativas de una posible respuesta positi-

va a la inmunosupresión que la enfermedad que aquellos con semilunas y fibrosis en quienes el compromiso intersticial es prominente.

- Presencia de necrosis segmentaria de asas del glomérulo y una mayor probabilidad de respuesta a la inmunosupresión. De manera semejante, sugiere vasculitis la presencia de síntomas sistémicos diferentes a los secundarios a falla renal.
- Inmunosupresión, anticoagulación, intercambio plasmático pueden tener efectos adversos severos en ocasiones fatales.

CONCLUSIONES

Las aproximaciones de distintos autores implican tratar a todos los pacientes con GMNRP, a menos que la biopsia renal demuestre una enfermedad en estado terminal, con un ensayo de inmunosupresión consistente en corticoesteroides y ciclofosfamida, sin anticoagulación^{20,25}. El pulso de metilprednisolona es dado vía endovenosa, un gramo al día por 3 días consecutivos. Luego es seguido por prednisolona oral a dosis de 60 mg/día por 4 a 6 semanas, que es entonces reducido gradualmente hasta mantenerse en 10 a 15 mg al día y sostenerse en esa dosis por 6 meses hasta 1 año, dependiendo de la evolución clínica. Ciclofosfamida se usa desde 2 hasta 3 mg/kg de peso corporal, usualmente por 3 a 6 meses. Se utiliza rutinariamente pulsos mensuales de ciclofosfamida en nefritis lúpica y en ocasiones en vasculitis ANCA positiva. No se usa rutinariamente anticoagulación con heparina, ni dipiridamol u otro agente antiagregante plaquetario.

El intercambio plasmático se usa siempre en enfermedad por anti-MBG, típicamente intercambios con 3 a 4 litros interdiarios hasta 6 cambios. Intercambio plasmático por corto plazo también se considera para otras formas de GMNRP, en pacientes que son refractarios o que dependen de diálisis, sobre todo en formas ANCA positivos de la enfermedad.

La falla en la respuesta a estas terapias conduce a una suspensión temprana más que a una tardía de la terapia con la disminución de las complicaciones. La diálisis de mantenimiento permanece siendo una alternativa para aquellos pacientes quienes no son tratados oportunamente o no responden al tratamiento (Cuadro 5).

REFERENCIAS

1. Levy JeB, Pasey CD. Crescentic glomerulonephritis. *En: Brady HR, Wilcox CS. (Eds.). Therapy in nephrology and hipertensión. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 177-88.*
2. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet. 2005; 365: 1797-806.*
3. Glassock RJ. Hematuria and pigmenturia. *En: Massry SG, Glassock RJ (Eds.). Textbook of nephrology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 503-12.*
4. Shirier RW (Ed). *Diseases of the kidney and urinary tract. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007.*
5. Kiperova B. The treatment of glomerular disease a compromise between the standard and the individual approach. *NDT. 2003; Supl 5: 31-3.*
6. Lau KK, Wyatt RJ. Glomerulonephritis. *Adolesc Med. 2005; 16: 67-85.*
7. Ballinger S. Henoch Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol. 2003; 15:591-4.*
8. Ponticelli C, Fogazzi GB. Primary glomerular diseases. *En: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH (Eds.). Clinical nephrology, dialysis and transplantation. Cap 6. 4ª ed. 2009. p. 1-58.*
9. Reza Ardalan M, Mohajel Shoja M. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with brucellosis. *Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1743-4.*
10. Masani NN, Imbriano LJ, D'Agati VD, Markowitz S. SLE and rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis. 2005; 45: 950-5.*
11. Langford CA, Balow JE. New insights into the immunopathogenesis and treatment of small vessel vasculitis of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12: 267-72.*
12. Marinaki S, Kalsch AI, Grimminger P, Breedijk A, Birck R, Schmitt WH, *et al.* Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1825-32.*
13. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Immunoglobulin for rheumatic diseases in the twenty-first century: ¿take it or leave it? *Curr Op Rheumatol. 2003; 15: 237-45.*
14. Winters JL, Pineda AAG. New directions in plasma exchange. *Curr Op Hematol. 2003; 10: 424-8.*
15. DiMarco V, DeLisi IS, Li Vecchi M. Therapy with lamivudine and steroids in a patient with acute hepatitis B and rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Internat. 2006; 70: 1187-8.*
16. Falk RJ, Hoffman GS. Controversies in small vessel vasculitis comparing the rheumatology and nephrology view. *Curr Op Rheumatol. 2007; 19: 1-9.*
17. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Blood vessels recovered with organs and intended for use in organ transplantation. *Federal Register. 2007; 72: 10922-5.*
18. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol. 2010; 11: 12.*

19. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Internat.* 2003; 63: 1164-77.
20. Ramos R, Soto C. Es necesaria la implantación de la consulta nefrológica extrahospitalaria. *Nefrologia.* 2006; 26: 401-2.
21. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 618-26.
22. Jamal S, Wakeel A, Mitwalli AH, Tarif N, Alam AA, *et al.* Spectrum and outcome of primary glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2004; 15: 440-6.
23. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology.* 2007; 12: 285-8.
24. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, *et al.* Histopathologic classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1628-36.
25. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, *et al.* Molecular architecture of the goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 343-54.