

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD

**GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA
(GMNRP) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEFROLOGÍA
PRESENTA:**

DR. JUAN CARLOS GONTES GODÍNEZ

**TUTOR:
DR. RICARDO CORREA ROTTER**
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

**COTUTOR:
DR. JOSÉ ERNESTO LÓPEZ ALMARAZ**
Médico Adscrito al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

México, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se lo dedico especialmente a los enfermos renales, quienes día con día no se cansan de enseñarnos y recordarnos nuestras limitaciones.

A mis padres Martha y Carlos, este trabajo representa otro esfuerzo conseguido, que sin ustedes no existiría; gracias por su apoyo incondicional ahora y siempre, por ustedes soy lo que soy y lo que he logrado hasta ahora, saben cuánto los amo.

A mi hermana Martha y a mis sobrinos Nelita y Chucho, que me han dado horas de sonrisas y felicidad, y que han sido inspiración para muchos de mis logros.

Gracias a toda la gente que encontré en estos siete años, y que de alguna manera influyeron en mi percepción de la vida... mis amigos.

Agradezco al Dr. Ricardo Correa Rotter por su apoyo y enseñanza a lo largo de estos tres años de subespecialidad.

Al Dr. López Almaraz, cotutor de tesis, quien colaboró en la finalización de este trabajo.

Al Dr. Rincón Pedrero, por su gran ayuda en la recolección de datos, y al Dr. Dehesa López por su invaluable contribución en el análisis estadístico de este proyecto.

A todos los nefrólogos que de alguna manera contribuyeron a mi formación como subespecialista.

Y por último gracias al INCMNSZ, que me ha dado tanto y continúa influyendo en mi formación.

ÍNDICE:

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 5 |
| I. Introducción..... | 7 |
| a) Generalidades..... | 7 |
| b) Reseña histórica..... | 12 |
| c) Clasificación..... | 13 |
| d) Inmunopatogenia del daño en la pared capilar glomerular..... | 15 |
| e) Categorías patogénicas..... | 19 |
| 1) Glomerulonefritis rápidamente progresiva mediada por complejos inmunes | 19 |
| 2) Glomerulonefritis rápidamente progresiva por anticuerpos anti-MBG..... | 25 |
| 3) Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauci-inmune..... | 35 |
| f) GMNRP en el anciano..... | 43 |
| II. Justificación..... | 45 |
| III. Planteamiento del problema..... | 46 |
| IV. Objetivos..... | 47 |
| V. Métodos..... | 48 |
| VI. Análisis estadístico..... | 50 |
| VII. Resultados..... | 51 |
| VIII. Discusión..... | 57 |
| IX. Conclusiones..... | 60 |
| X. Referencias bibliográficas..... | 61 |

RESUMEN

Título: Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva (GMNRP) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Introducción: La GMNRP es una entidad compleja que obedece a diversas causas y mecanismos patogénicos, por tanto, conlleva un amplio diagnóstico diferencial. Su prevalencia es alta en hospitales de referencia. Este síndrome representa una emergencia nefrológica, ya que un retraso en el diagnóstico y el inicio de un tratamiento agresivo, puede conducir a la pérdida irreversible de la función renal, por lo que es menester su reconocimiento temprano, apoyándose en estudios de laboratorio en suero y en orina, además del papel irremplazable de la biopsia renal. Los hallazgos histopatológicos y el diagnóstico nosológico final permiten una mejor caracterización epidemiológica, además de tener implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Objetivos: Describir las características basales, así como la presentación clínica, de laboratorio e histopatológica y también la respuesta al tratamiento y evolución a lo largo de 12 meses en pacientes del INCMNSZ con GMNRP.

Métodos: Este trabajo representa una serie de casos, es un estudio descriptivo y retrolectivo. Se revisaron un total de 121 expedientes, 22 de ellos con diagnóstico de egreso de GMNRP y los restantes 99 se obtuvieron del registro de biopsias. De todos ellos sólo en 23 se confirmó el diagnóstico de GMNRP. Se recabaron sus características demográficas, además de variables clínicas y de laboratorio, comorbilidades, diagnóstico histopatológico, tratamiento utilizado y respuesta al mismo, necesidad de terapia sustitutiva de la función renal ya sea diálisis o trasplante, y la evolución a lo largo de 1 año.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes con una edad promedio de 39 ± 13 años; el 78.3% fueron del sexo femenino y el 30.4% tenían LES como enfermedad principal. Al momento del diagnóstico de la GMNRP el 30.4% requirieron hemodiálisis, y la única variable significativa al inicio entre los que requirieron y los que no fue el valor de creatinina. En la comparación de los hallazgos patológicos, ninguno fue significativo entre pacientes con y sin hemodiálisis. De acuerdo a la categoría patogénica, la enfermedad pauci-inmune tuvo una frecuencia de 52.2% vs. 47.8% de enfermedad por inmunocomplejos. Al inicio del cuadro todos recibieron esteroide y sólo el 56.5% ciclofosfamida. Al final del seguimiento el 13% permanecían dependientes de diálisis.

Discusión y conclusiones: La GMNRP es poco frecuente en el INCMNSZ. Se presenta más frecuentemente en mujeres jóvenes. En la biopsia renal predominan las lesiones agudas. La enfermedad pauci-inmune fue la causa más frecuente del síndrome, y la respuesta al tratamiento en general es buena.

I. INTRODUCCIÓN

a) GENERALIDADES

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) es un síndrome clínico que se caracteriza por signos de inflamación glomerular (hematuria, proteinuria, cilindros eritrocitarios) y deterioro rápido de la función renal ($\geq 50\%$ de la tasa de filtrado glomerular), que puede conducir a insuficiencia renal crónica terminal en un plazo de días a semanas (hasta 3 meses); frecuentemente es acompañado de oliguria o anuria ^(1,2,3). Afortunadamente, las entidades clínicas que pueden conducir a la presentación de este síndrome son infrecuentes, de tal manera que la GMNRP representa sólo un 2 a 4% de todos los casos de glomerulonefritis (GMN) ^(4,5).

La GMNRP constituye hasta el 15% de los diagnósticos por biopsia renal en mayores de 70 años ^(6,7). Su incidencia se ha estimado en 7 casos por millón de habitantes por año y la biopsia renal sigue siendo el método de elección para establecer el diagnóstico. La característica patológica de este síndrome la constituye la presencia de semilunas celulares que rodean a la mayoría de los glomérulos ($> 50\%$), por lo que el término clínico GMNRP suele usarse de manera indistinta con el término patológico de glomerulonefritis con semilunas ^(1,8). La glomerulonefritis con semilunas constituye el fenotipo estructural más agresivo en el continuo del daño estructural que es consecuencia de inflamación glomerular. Las semilunas resultan de la ruptura de los capilares glomerulares que permite la entrada de leucocitos y mediadores inflamatorios al espacio de Bowman con la consecuente proliferación de las células epiteliales parietales y fagocitos mononucleares, así como el reclutamiento de fibroblastos ^(8,10) (**figura 1**).

En aquellos pacientes con GMNRP con semilunas en la microscopia de luz, la categorización diagnóstica exacta de la enfermedad requiere integración de datos clínicos, serológicos, inmunohistológicos y de microscopia electrónica ⁽⁹⁾.

La GMNRP puede ocurrir como un trastorno primario, en ausencia de otras enfermedades glomerulares o sistémicas y se clasifica patológicamente de acuerdo a la

presencia o ausencia del depósito de complejos inmunes en el glomérulo, y a la caracterización de éstos en la microscopia de inmunofluorescencia. Ésta última es de suma importancia, ya que permite identificar tres grandes patrones de depósito de inmunocomplejos, que definen a su vez tres grandes categorías diagnósticas (9,10):

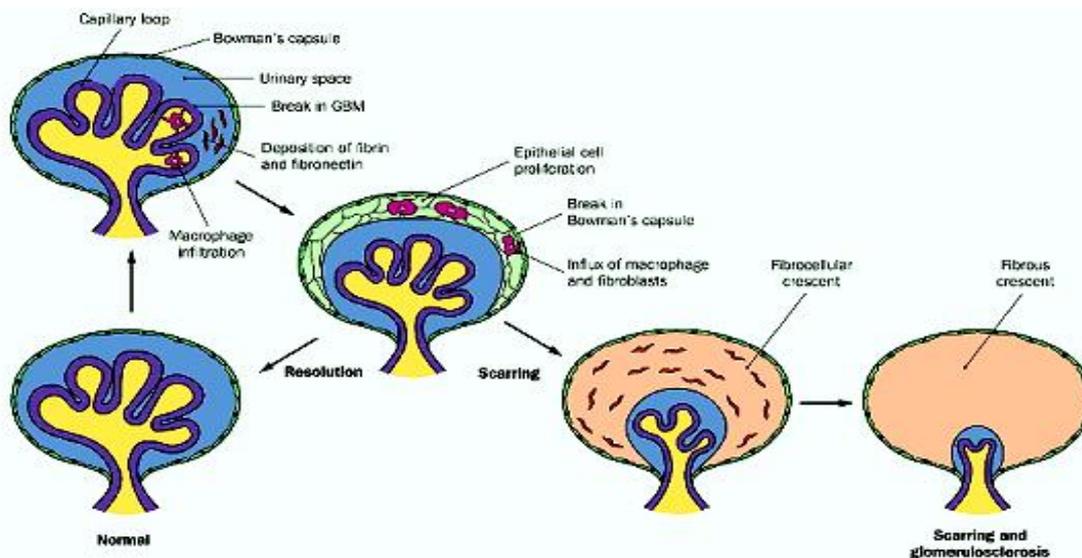


Figura 1. Mecanismo de formación de semilunas (*Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd. edition, pp 251*).

- 1) Depósitos granulares diseminados de inmunoglobulinas, que son un aspecto de primera importancia en las glomerulonefritis por inmunocomplejos.
- 2) Depósito lineal más discreto de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal glomerular, que es un aspecto característico de la enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG).
- 3) Escasez o ausencia de inmunoglobulina, la llamada glomerulonefritis pauci-inmune.

El depósito granular de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal glomerular se detecta en aproximadamente 30% de pacientes con GMNRP primaria, sin embargo, en niños es la presentación más común de GMNRP; en un 20% adicional el depósito de complejos inmunes es lineal, y el resto corresponde a la enfermedad pauci-inmune (**tabla 1**). Desde hace algunos años se estableció la asociación entre

anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y las glomerulonefritis pauci-inmunes

(11).

| INMUNOHISTOLOGÍA | Presencia de semilunas (N = 540) | > 50% de semilunas (N = 195) |
|------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Pauci-inmune | 51% (275/540) | 61% (118/195) |
| Inmunocomplejos | 44% (238/540) | 29% (56/195) |
| Anti-MBG | 5% (25/540) | 11% (21/195) |

Tabla 1. Frecuencia de categorías inmunopatológicas de glomerulonefritis con semilunas en biopsias renales de pacientes no trasplantados en la Universidad de North Carolina (*Am J Kidney Dis* 24: 130 – 141, 1994).

En el caso de la GMNRP mediada por inmunocomplejos, gran parte de los casos se inician por la formación *in situ* de inmunocomplejos o, más raramente, por el atrapamiento glomerular de complejos inmunes circulantes. Estos pacientes experimentan de manera característica hipocomplementemia (C3 bajo en 90%), y serología anti-MBG y ANCA's negativas, con la excepción de la nefropatía por IgA o púrpura de Henoch-Schönlein, en la cual las concentraciones de complemento son típicamente normales (1,8).

El glomérulo es el blanco directo del ataque inmunitario en la enfermedad anti-MBG, y la inflamación glomerular se inicia por la acción de un anticuerpo dirigido contra un autoantígeno de 28 kDa situado en la cadena $\alpha 3$ de la colágena de tipo IV. Entre 90 y 95% de los pacientes con enfermedad anti-MBG tienen autoanticuerpos anti-MBG circulantes detectables por inmunoanálisis; sus concentraciones séricas de complemento son habitualmente normales, y no suelen encontrarse ANCA's en ellos (1,2,8).

En lo que respecta a la GMNRP pauciinmune, aún existen muchas incógnitas respecto a su patogenia; sin embargo, la mayoría de los pacientes poseen ANCA's circulantes. Las concentraciones séricas de complemento son normales de manera característica, y los títulos de anticuerpos anti-MBG suelen ser negativos. No debe olvidarse, sin embargo, que puede haber cierta sobreposición serológica, caso en el que hasta 20% de los pacientes con glomerulonefritis por inmunocomplejos o anticuerpos anti-MBG tienen también por lo menos concentraciones bajas circulantes de ANCA's (4,8).

En el síndrome de GMNRP, cada una de las tres categorías patogénicas, tiene diferente presentación, evolución, respuesta a tratamiento y pronóstico, así como diferente distribución por edad y sexo (**tabla 2**).

| Categoría de GMNRP | Edad 10 – 19 (n = 20) | Edad 20 – 39 (n = 42) | Edad 40 – 64 (n = 61) | Edad > 65 (n = 66) |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Anti-MBG | 15% | 24% | 2% | 11% |
| Inmunocomplejos | 50% | 48% | 30% | 8% |
| Pauci-inmune | 35% | 28% | 69% | 82% |

Tabla 2. Frecuencia relativa de categorías inmunopatológicas de GMNRP por grupos etarios (*Brenner & Rector's the Kidney, 7th edition, pp 1345*).

La GMNRP asociada con formación de semilunas glomerulares puede sobreponerse a otras enfermedades glomerulares primarias, incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA y nefritis hereditarias; también puede estar asociada con enfermedades infecciosas y sistémicas que incluyen vasculitis, crioglobulinemia y lupus eritematoso sistémico (LES) (**tabla 3**).

| Enfermedad | Pacientes con semilunas (%) | Pacientes con semilunas ≥ 50% (%) |
|--|------------------------------------|--|
| GMN anti-MBG | 95 | 81 |
| GMN asociada a ANCA s | 90 | 48 |
| GMN por inmunocomplejos | | |
| - Nefritis lúpica (III y IV) | 40 | 11 |
| - Henoch-Schönlein | 53 | 5 |
| - Nefropatía por IgA | 27 | 5 |
| - GMN posinfecciosa aguda | 25 | 4 |
| - GMN fibrilar | 20 | 7 |
| - GMN membranoproliferativa tipo I | 20 | 3 |
| - Nefritis lúpica membranosa (clase V) | 12 | 1 |
| - Nefropatía membranosa | 5 | 0 |

Tabla 3. Varias enfermedades glomerulares y formación de semilunas basado en un análisis de 6000 biopsias de riñones nativos (*Brenner & Rector's the Kidney, 7th edition, pp 1346*).

Existen otras enfermedades renales que pueden simular clínicamente una GMNRP, sin formación de semilunas en su patogenia; algunos ejemplos son la microangiopatía trombótica y la enfermedad renal ateroembólica. Aunque la necrosis

tubular aguda (NTA) y la nefritis túbulo-intersticial aguda pueden causar una rápida pérdida de la función renal y oliguria, típicamente no se asocian con eritrocituria dismórfica, cilindros eritrocitarios, ni proteinuria sustancial. El principal diagnóstico diferencial en niños es el síndrome urémico-hemolítico, el cual también puede causar una pérdida rápida y progresiva de la función renal, hipertensión arterial, hematuria y proteinuria. La presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia son indicadores de que la pérdida de función renal es debida más probablemente a síndrome urémico-hemolítico que a formación de semilunas ^(3,5,8).

Típicamente la GMNRP tiene un inicio insidioso, con síntomas inespecíficos como malestar y letargo. El exámen de la orina invariablemente demuestra hematuria, que en la mayoría de los casos es dismórfica, y proteinuria moderada; la proteinuria en rango nefrótico se presenta en menos del 30% de los pacientes. Siempre deben buscarse intencionadamente datos de enfermedad sistémica que pueda ser la causa de la GMNRP, y de esta manera guiar los exámenes de laboratorio. Son tres los marcadores serológicos que a menudo correlacionan con los hallazgos en la microscopia por inmunofluorescencia; estos son el valor sérico de proteínas del complemento C3 y C4, los títulos de anticuerpos anti-membrana basal glomerular y los títulos de ANCA ^(2,8).

La detección de anticuerpos circulantes anti-membrana basal glomerular es importante en el diagnóstico de enfermedad anti-membrana basal glomerular limitada al riñón o síndrome de Goodpasture (con hemorragia pulmonar).

Los ANCA se encuentran presentes en aproximadamente 80% de los pacientes con glomerulonefritis pauci-inmune con semilunas, en los cuales los síntomas pueden estar limitados al riñón o ser parte del cortejo sintomático de una vasculitis sistémica. Las vasculitis que más comúnmente se asocian con ANCA son la granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg – Strauss ^(2,4,9).

La GMNRP representa una emergencia nefrológica que requiere de un rápido diagnóstico y clasificación, así como de un tratamiento agresivo, ya que un retraso de lo anterior, incrementa el riesgo de perder la función renal en forma irreversible, con el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal y requerimiento permanente de terapia

sustitutiva. La probabilidad de recuperación renal sin tratamiento es prácticamente nula. Los glucocorticoides y ciclofosfamida representan las principales opciones farmacológicas en el tratamiento de este síndrome. La plasmaféresis es frecuentemente usada en un intento de remover los autoanticuerpos patogénicos circulantes en pacientes con enfermedad anti-membrana basal glomerular y en pacientes con GMN pauci-inmune que requieren diálisis. Los estudios que han evaluado la eficacia de la plasmaféresis son escasos, y en la mayoría se ha identificado un beneficio sólo en análisis secundarios. Sin embargo, dado el alto riesgo de insuficiencia renal, la plasmaféresis puede ser una opción terapéutica apropiada en pacientes seleccionados (12,13).

El pronóstico y respuesta al tratamiento de pacientes con enfermedad anti-membrana basal glomerular o síndrome de Goodpasture, no se ha evaluado en grandes estudios. Los datos disponibles de algunos grupos con estrategias de tratamiento similares, sugieren que las tasas de supervivencia son altas (70 – 90%), pero sólo 40% de los pacientes no requirieron diálisis a un año. La supervivencia renal es particularmente pobre en pacientes con enfermedad anti-membrana basal glomerular que tuvieron insuficiencia renal avanzada en la presentación (creatinina \geq 6 mg/dL).

El valor de creatinina sérica a la presentación es un fuerte predictor de la supervivencia renal en pacientes con ANCA. Aún así, algunos pacientes que requirieron diálisis al inicio, mostraron una respuesta al tratamiento; por esta razón la necesidad de diálisis no debe contraindicar de manera absoluta el tratamiento (4,12).

b) RESEÑA HISTÓRICA

La clasificación de la GMNRP actualmente empleada puede comprenderse de forma más clara desde una perspectiva histórica. Volhard y Fahr en el año de 1914 fueron los primeros investigadores en hacer la observación de que la presencia de hematurias se relacionaba con una evolución renal desfavorable. Casi tres décadas después, en 1942, Ellis fue el primero en usar el término de GMNRP para describir un subgrupo de pacientes con glomerulonefritis postestreptocócica y pérdida progresiva de la función renal. En 1962, Steblay describió el desarrollo de glomerulonefritis con hematurias en

ovejas, secundaria a la inducción de autoanticuerpos anti-MBG por medio de MBG heteróloga. La participación de los anticuerpos anti-MBG en la patogenia del síndrome de Goodpasture en seres humanos se documentó 5 años más tarde en un estudio efectuado por Lerner, Glassock y Dixon. Poco tiempo después, Bacani y cols. describieron el primer grupo de pacientes con GMNRP de origen no estreptocócico, a la cual denominaron GMNRP idiopática. En 1971, Lewis y cols. describieron los estudios de inmunofluorescencia de 7 pacientes que constituyeron las bases para explicar el mecanismo patogénico del depósito de anticuerpos anti-MBG en seis de ellos. En 1978, Couser y cols. publicaron la descripción de 16 pacientes con GMNRP idiopática que no mostraron depósito de anticuerpos anti-MBG ni de complejos inmunes en los glomérulos y sugirieron que la GMN con semilunas en ausencia de depósitos inmunes, era la forma más común de GMNRP; aunque en un principio esta afirmación provocó escepticismo, después la mayoría de los investigadores estuvo de acuerdo (4,12).

c) CLASIFICACIÓN

De esta manera, actualmente se reconocen tres grupos diferentes de pacientes con GMNRP; esta clasificación se estableció de acuerdo a sus mecanismos patogénicos y a los hallazgos en la inmunofluorescencia:

| |
|--|
| <p>1. Asociada a ANCA: ausencia de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia, llamada enfermedad pauci-inmune.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Granulomatosis de Wegener. - Poliangeítis microscópica (PAM). - Síndrome de Churg-Strauss. - GMNRP idiopática. |
| <p>2. Asociada a anticuerpos anti-MBG: depósitos lineales de inmunoglobulina en la MBG.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad anti-MBG idiopática. - Síndrome de Goodpasture. |
| <p>3. Mediada por inmunocomplejos: depósito de inmunocomplejos con patrón granular en la MBG.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nefritis lúpica. - Posinfecciosas (posestreptocócica, absceso visceral crónico, endocarditis bacteriana subaguda). - Púrpura de Henoch-Schönlein / nefropatía por IgA. - Crioglobulinemia. - GMN membranoproliferativa. |

Tomando en cuenta lo anterior, son muchas las enfermedades glomerulares y sistémicas que pueden dar origen a una GMNRP, como lo señala la **tabla 4** ^(1,8).

| Enfermedad | Asociación | Pruebas serológicas útiles en el diagnóstico |
|-----------------------------------|--|--|
| Síndrome de Goodpasture | Hemorragia pulmonar | Anticuerpos anti-MBG |
| Vasculitis | | |
| Granulomatosis de Wegener | Involucro respiratorio superior e inferior | cANCA (citoplásmico) |
| Poliangeítis microscópica | Involucro multisistémico | pANCA (perinuclear) |
| GMN pauci-inmune | Limitada a riñón | pANCA |
| Complejos inmunes | | |
| LES | Afección sistémica por LES | ANAs, anti-DNA, C3 y C4 |
| GMN posestreptocócica | Faringitis, impétigo | Antiestreptolisinas, C3↓ y C4 normal |
| IgA / púrpura de Henoch-Schönlein | Rash y dolor abdominal en púrpura | C3 y C4 normal |
| Endocarditis | Datos de cardiopatía y bacteremia | Hemocultivos, C3↓ y C4 normal |

Tabla 4. Glomerulopatías comunes que pueden presentarse como GMNRP (*Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd edition, pp 265*).

Dentro del grupo anti-MBG, cerca de dos terceras partes de los pacientes tienen hemorragia pulmonar, constituyendo el síndrome de Goodpasture. La mayoría del tercio restante tienen anticuerpos circulantes anti-MBG y una lesión renal idéntica en ausencia de hemorragia pulmonar. Se ha reportado un pequeño subgrupo de pacientes con nefropatía membranosa idiopática, que posteriormente desarrollaron una nefritis anti-MBG sobreagregada ^(8,10).

Aunque el grupo de pacientes con GMNRP pauciinmune fue originalmente descrito como una sola entidad clínica, con el tiempo se hizo evidente que estos enfermos compartían diversas presentaciones de vasculitis sistémica, y Serra fue de los primeros investigadores en documentar esta similitud; la demostración de ANCAs circulantes en pacientes con GMN necrosante y con semilunas, al igual que en pacientes con formas bien definidas de vasculitis sistémica, como PAM y granulomatosis de Wegener, apoyó la relación entre las mencionadas entidades ^(1,4,8).

d) INMUNOPATOGENIA DEL DAÑO EN LA PARED CAPILAR GLOMERULAR

Los mecanismos patogénicos pueden dividirse en tres categorías: etiología, mecanismos de lesión y respuesta a la lesión, lo cual se muestra esquemáticamente en la **figura 2**.

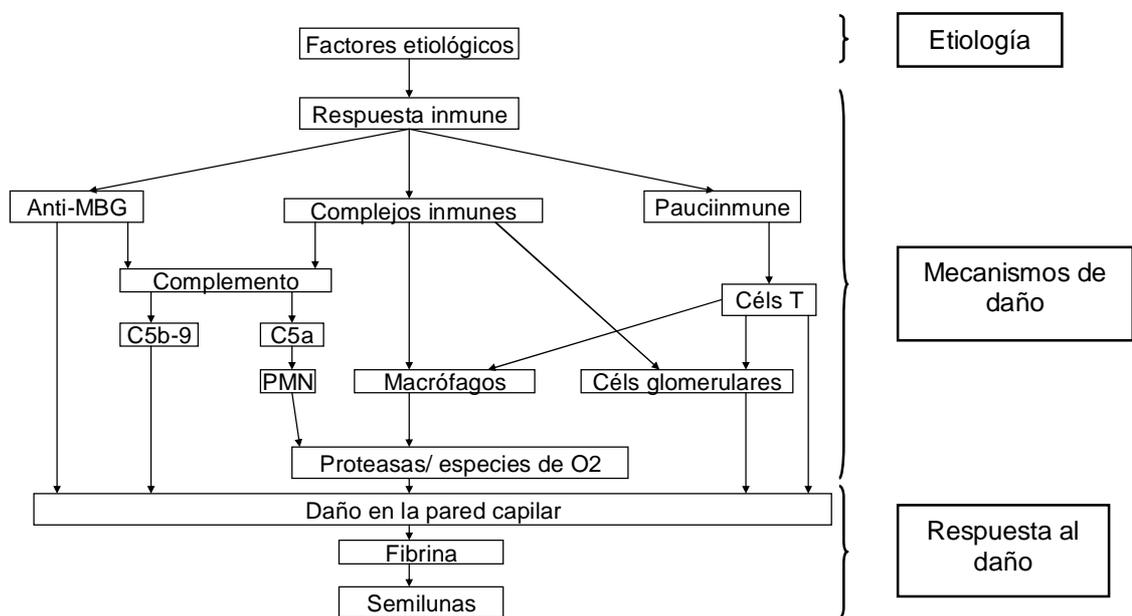


Figura 2. Esquema de la interrelación de los factores etiológicos, mecanismos de daño glomerular y desarrollo de semilunas en GMNRP (modificado de: *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 449 – 464).

Los factores etiológicos representan el punto más atractivo para una posible intervención terapéutica, desafortunadamente existe poca información respecto a este tópic. Un buen número de factores etiológicos han sido señalados en la GMNRP, incluyendo toxinas tales como hidrocarburos, algunas drogas, infecciones virales y bacterianas, gammopatías monoclonales, malignidad, mecanismos autoinmunes y factores inmunogenéticos. A pesar de que parece existir una asociación entre la exposición a hidrocarburos y el desarrollo de GMNRP, especialmente la enfermedad anti-MBG, no ha podido establecerse una relación causa-efecto definitiva. Sin embargo,

parece claro que ciertas toxinas pulmonares como el oxígeno hiperbárico, vapores de gasolina y el humo de cigarrillo, probablemente juegan un papel permisivo en la hemorragia pulmonar mediada por anticuerpos anti-MBG. La asociación entre la infección por influenza y el síndrome de Goodpasture puede representar un fenómeno similar más que un evento etiológico, aunque miniepidemias de síndrome de Goodpasture sugieren una posible causalidad en algunos casos. La etiología posinfecciosa de la GMN con semilunas posestreptocócica se encuentra bien establecida. También existen algunos reportes que asocian la GMNRP y malignidad. Existe fuerte evidencia de que factores inmunogenéticos influyen en determinar el riesgo relativo para el desarrollo de GMNRP en respuesta a un agente etiológico particular; así, el riesgo relativo tanto para enfermedad anti-MBG como GMNRP idiopática está incrementado en presencia de DRW2, sólo para anti-MBG la presencia de B7, y para GMNRP idiopática MT3 y BfFF. Los factores inmunogenéticos parecen influir no sólo en el riesgo sino también en la gravedad de la enfermedad ^(4,8).

Se han postulado 5 mecanismos potenciales, responsables del grave daño en la pared capilar glomerular, que expliquen su ruptura y la consecuente formación de semilunas:

1) **Efecto directo de anticuerpos en la permeabilidad glomerular.** Este efecto se ha ilustrado al medir la excreción de proteínas en riñones aislados que fueron perfundidos con anticuerpos anti-MBG libres de células. Sin embargo, se cree que un mecanismo similar ocurre *in vivo* en algunos modelos animales. La nefritis anti-MBG experimental en el cerdo de guinea se presenta en ausencia de complemento y de células inflamatorias, y puede resultar en la formación de semilunas.

2) **Activación y efecto directo de C5b-9.** La activación del llamado “complejo de ataque a la membrana”, un componente del sistema del complemento, puede producir grave daño del capilar glomerular, independientemente de células inflamatorias. Este mecanismo participa en la fase heteróloga de la nefritis anti-MBG en el conejo, un modelo comúnmente estudiado de GMN con semilunas.

3) **Neutrófilos como células efectoras.** Esta participación se encuentra establecida experimentalmente, dado que los neutrófilos se encuentran presentes en varias formas de GMN en humanos. Las células inflamatorias pueden aparecer por estímulos quimiotácticos u otros derivados del complemento. Aunque en un principio se creyó que la nefritogenicidad de las células inflamatorias activadas resultaba de la liberación de proteasas, recientemente se ha sugerido que la generación de especies reactivas de oxígeno, particularmente H_2O_2 , puede ser de igual o mayor importancia. La nefritogenicidad del H_2O_2 parece involucrar la interacción entre una mieloperoxidasa catiónica derivada de neutrófilos y un halógeno que puede producir otras especies reactivas de oxígeno incluyendo OH^- y O_2 , y resulta en la halogenización de algunas estructuras glomerulares. Se sabe también que las especies reactivas de oxígeno pueden inducir la liberación de metaloenzimas latentes, las cuales tienen la capacidad de originar daño en los componentes de la lámina basal. En un modelo de GMN aguda mediada por oxidantes y neutrófilos, se demostró que las plaquetas también tienen una participación importante en la mediación del daño en la pared capilar.

4) **Macrófagos como células efectoras.** Se ha demostrado la participación de los macrófagos en varias formas de daño glomerular, por mecanismos similares a aquellos descritos para los neutrófilos, aun cuando los macrófagos carecen del sistema de mieloperoxidasa. Los macrófagos pueden activarse a consecuencia de una respuesta inmune mediada por células T en el glomérulo. Además de su participación como células inflamatorias efectoras, los macrófagos parecen ser esenciales en la formación misma de las semilunas. Se ha documentado la presencia de macrófagos entre los fibroblastos y las células epiteliales parietales de la semiluna, así como su capacidad para generar una actividad procoagulante. Estudios secuenciales en modelos de GMN con semilunas sugieren que la acumulación de macrófagos y el incremento de la actividad procoagulante glomerular, preceden al depósito de fibrina y la formación de la semiluna en la GMNRP.

Es importante destacar que además del papel ya establecido de las células inflamatorias efectoras en la GMNRP, las células glomerulares residentes tienen propiedades que sugieren su participación teórica en la mediación de los eventos inflamatorios glomerulares; la capacidad de las células mesangiales para producir varios

mediadores inflamatorios, incluyendo especies reactivas de oxígeno, proteasas, interleucina I y prostaglandinas, así como la capacidad de expresar antígenos la en respuesta a estímulos inmunológicos, permiten documentar su participación en el daño tisular humoral y celular. La interacción entre factores humorales, células inflamatorias circulantes y células glomerulares es estudiada intensivamente en muchos laboratorios *in vitro*, pero todavía no ha sido posible extrapolar todos estos hallazgos a los procesos de enfermedad *in vivo*.

5) **Células T efectoras.** Este quinto mecanismo resulta de particular relevancia en los casos de GMNRP pauci-inmune. La infusión de células T sensibilizadas contra antígenos glomerulares puede producir hiper celularidad glomerular y en algunos estudios, proteinuria. A favor de lo anterior fue la observación de Bolton al lograr inducir GMN con semilunas en pollos inmunizados con MBG después de una bursectomía química para evitar la formación de anticuerpos. Más aún, esta lesión puede aparentemente ser transferida a receptores singénicos por medio de células T derivadas de riñón en ausencia de anticuerpos. Es incierto si estos efectos reflejan un daño directo mediado por células T o, que las células T participen en el reclutamiento de macrófagos. En un modelo experimental de GMN dependiente de macrófagos, se ha demostrado que las células T preceden a los infiltrados por macrófagos en el glomérulo, y que el daño se atenúa por la administración de ciclosporina A, la cual depleta selectivamente a las células T cooperadoras. En términos de tratamiento de la GMNRP idiopática, es interesante la observación de que la metilprednisolona intravenosa tiene un efecto benéfico dramático sobre las lesiones glomerulares mediadas por macrófagos, pero es mucho menos efectiva en la enfermedad mediada por neutrófilos.

La principal consecuencia de los mecanismos anteriormente señalados es la ruptura de la pared capilar glomerular, con el consecuente movimiento de macrófagos, eritrocitos y plasma dentro del espacio de Bowman, y la formación de semilunas que contienen macrófagos, células epiteliales parietales proliferadas y más tarde, fibroblastos. La polimerización de fibrina es esencial para la formación de semilunas como quedó demostrado en estudios en los cuales la despolimerización de fibrina evitó la formación de semilunas sin alterar la gravedad del daño en la pared capilar, corroborado por la persistencia de proteinuria. El mecanismo exacto por el cual el

depósito de fibrina conduce a la formación de semilunas permanece incierto, pero los macrófagos parecen estar involucrados. La trombina actúa como un factor quimiotáctico para los monocitos. Ya en el glomérulo los macrófagos generan actividad procoagulante, presumiblemente en la forma de factor tisular, el cual puede a su vez activar la vía extrínseca de la coagulación. Esta secuencia fue sugerida por la observación de que los macrófagos y la elevada actividad procoagulante glomerular preceden al depósito de fibrina y la formación de semilunas en GMN experimental, y que el depósito de factor VIII, un marcador de activación de la vía intrínseca, es un fenómeno tardío. Sin embargo, la actividad procoagulante glomerular podría ser también derivada de las células endoteliales. Otros mecanismos procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, locales y sistémicos, parecen modular también estos procesos. Con el tiempo, las semilunas celulares se transforman en fibrocelulares, conforme se presenta invasión por fibroblastos; más tarde, las semilunas se componen predominantemente de colágeno intersticial tipo III. El estímulo para la proliferación de las células epiteliales y de los fibroblastos es desconocido, aunque se consideran posibles candidatos los macrófagos, las plaquetas y citocinas derivadas de células glomerulares. El aspecto de las semilunas sirve como un marcador de la duración de la enfermedad, así como de la probabilidad de un tratamiento exitoso (2,4,8,14).

e) CATEGORIAS PATOGÉNICAS

1) GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES

1.1 Epidemiología

La mayoría de los pacientes con GMN con semilunas por complejos inmunes tienen evidencia clínica o patológica de una categoría específica de GMN primaria, tal como nefropatía por IgA, GMN posinfecciosa o GMN membranoproliferativa, o pueden tener la GMN como un componente de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos, como LES, crioglobulinemia o púrpura de Henoch-Schönlein. Sin embargo, una minoría de

pacientes no tiene otros datos que permita categorizarlos, y entonces se le llama GMNRP por complejos inmunes idiopática.

La GMN por inmunocomplejos representa la mayor parte de los casos de GMNRP en niños, pero sólo conforma una minoría de los casos en ancianos. La mayor frecuencia en niños refleja la tendencia general de que las GMN por inmunocomplejos son más comunes en personas jóvenes, por ejemplo: nefritis lúpica, nefropatía por IgA, GMN posestreptocócica y GMN membranoproliferativa tipo I y II ^(1,2,8).

En la GMNRP por inmunocomplejos, las semilunas involucran una proporción más pequeña de glomérulos, comparada con la afección por anticuerpos anti-MBG o por ANCA's como lo muestra la **tabla 3**.

1.2 Patología

La apariencia en la microscopia de luz de la GMN con semilunas por inmunocomplejos depende de la categoría subyacente de GMN, ya que cualquiera de las glomerulopatías antes mencionadas puede originar semilunas en su más agresiva expresión. Este fenotipo subyacente se reconoce mejor en el glomérulo intacto, existiendo usualmente combinaciones variables de engrosamiento de la pared capilar e hiperplasia endocapilar. En los segmentos glomerulares adyacentes a las semilunas, usualmente se observa algún grado de necrosis con cariorréxis; sin embargo, la necrosis raramente es tan extensa como la que se observa en GMN anti-MBG y por ANCA's. Además, existe menor destrucción de la cápsula de Bowman asociada con las semilunas, y menor inflamación túbulo-intersticial periglomerular; la proporción de células epiteliales/macrófagos es más elevada, lo cual puede estar en relación a la ruptura menos grave de la cápsula de Bowman, y de esta manera, menor oportunidad de que los macrófagos migren a su interior (**figura 3**).

La microscopía de inmunofluorescencia provee la evidencia de que la GMNRP es mediada por complejos inmunes. El patrón y la composición de las inmunoglobulinas y el complemento dependen de la categoría subyacente que ha inducido la formación de semilunas. Por ejemplo:

- El depósito predominante de IgA en el mesangio es indicativa de nefropatía por IgA con semilunas.
- El depósito predominante de C3 con configuración periférica sugiere GMN membranoproliferativa.
- Los depósitos granulares en la pared capilar hablan de GMN posinfecciosa.
- Los depósitos granulares finos con predominio de IgG en la pared capilar es sugestivo de nefropatía membranosa.

Una cuarta parte de los pacientes con GMNRP por inmunocomplejos tienen positividad para ANCA, en contraste con sólo un 5% en los que no desarrollan semilunas. Esto sugiere que la presencia de ANCA en pacientes con GMN por complejos inmunes, puede predisponer a un curso más agresivo de la enfermedad.

Los hallazgos en la microscopia electrónica también dependerán del tipo de enfermedad por complejos inmunes que ha inducido la formación de semilunas. El hallazgo ultraestructural característico son los depósitos electrón densos, que pueden tener localización mesangial, subendotelial, intramembranosa, subepitelial, o cualquier combinación de estos. El patrón y distribución de los depósitos puede indicar un fenotipo particular de GMN primaria; los hallazgos ultraestructurales también pueden indicar que la enfermedad sea secundaria a un proceso sistémico no reconocido, por ejemplo, las inclusiones tubuloreticulares endoteliales sugieren nefritis lúpica, y la configuración microtubular de los depósitos inmunes es compatible con crioglobulinemia.

Como en todos los tipos de GMN con semilunas, las brechas o agujeros en la MBG pueden ser habitualmente identificados, especialmente en segmentos glomerulares adyacentes a las semilunas. Depósitos densos de fibrina se observan en los capilares trombosados, en sitios de necrosis fibrinoide y en los intersticios entre las células de las semilunas (2,8,11).

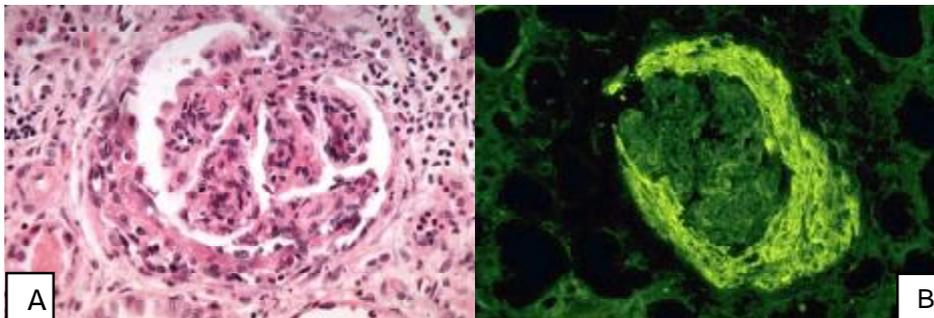


Figura 3. (A) Imágen por microscopia de luz con H-E de una semiluna celular. (B) Imágen por inmunofluorescencia en la cual se marca fibrinógeno en la semiluna.

1.3 Patogenia

La GMN con semilunas es el resultado de una vía final común de daño glomerular que resulta en la formación de semilunas. Múltiples etiologías y mecanismos patogénicos pueden conducir a este desenlace, incluyendo muchos tipos de enfermedad por complejos inmunes. El consenso general es que la localización de los inmunocomplejos en la pared capilar glomerular y en el mesangio, ya sea porque se depositen o se formen *in situ*, o ambos mecanismos, activa múltiples sistemas mediadores de inflamación; estos incluyen el sistema humoral, el sistema de la coagulación, el sistema de cininas y el sistema del complemento, además de la participación de neutrófilos, monocito-macrófagos, plaquetas, linfocitos, células endoteliales y mesangiales. Las células activadas también liberan mediadores solubles como citocinas y quimiocinas. Si la inflamación resultante es contenida dentro de la MBG, resulta un fenotipo de daño proliferativo o membranoproliferativo con hiper celularidad endocapilar. Sin embargo, si el proceso inflamatorio rompe las paredes capilares hacia el espacio de Bowman, esto resultará en hiper celularidad extracapilar (semilunas) (4,8,15).

1.4 Tratamiento

El tratamiento para la GMNRP por complejos inmunes se ve influido por la naturaleza de la categoría subyacente de GMN; esto es, para una GMNRP posestreptocócica con 50% de semilunas, el tratamiento no será el mismo y no tendrá la misma urgencia que ante una nefropatía por IgA con la misma cantidad de semilunas. No obstante, no existen adecuados estudios prospectivos y controlados que permitan guiar el tratamiento de la mayoría de las formas de GMNRP por inmunocomplejos. Algunos autores han extrapolado la experiencia existente en nefritis lúpica para la elección de drogas inmunosupresoras en estos pacientes. Un ejemplo de ello es la GMNRP por IgA, en la cual se recomienda el tratamiento con inmunosupresores e incluso plasmaféresis, alternativas que no se recomiendan para enfermedad menos grave. Para la mayoría de los pacientes el tratamiento habitual consiste en pulsos intravenosos de metilprednisolona seguido por prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día, y después un descenso gradual hacia el segundo o tercer mes hasta su suspensión. En pacientes con una declinación más rápida de la función renal, los agentes citotóxicos en adición a corticoesteroides deben ser considerados. El tratamiento debe iniciarse tan rápido como sea posible, para reducir la probabilidad de alcanzar un estadio irreversible de insuficiencia renal ^(4,8,12,13).

1.5 Lupus eritematoso sistémico y GMNRP

Mención especial merece el LES como causa de GMNRP, por la alta frecuencia con que vemos esta patología en nuestro medio. El involucro renal en LES se presenta en la mayoría de los pacientes, y comúnmente se manifiesta con hematuria, proteinuria y/o insuficiencia renal. La categorización de los múltiples patrones de la nefritis lúpica (NL) recientemente fue revisada en el 2003 en la clasificación ISN/RPS. La biopsia renal en pacientes con LES es de importancia crítica para definir el patrón, determinar el pronóstico y guiar el tratamiento.

Puede presentarse una GMNRP en pacientes con LES, en los cuales la biopsia renal usualmente muestra NL clase IV con semilunas; en casos raros, la causa puede ser NL clase III o incluso clase V. Sin embargo, existen de reportes de casos en pacientes lúpicos con GMNRP, en los que la causa fue otra diferente de la NL, como es el caso de enfermedad mediada por ANCAs. Los ANCAs van dirigidos contra antígenos citoplasmáticos en los granulos de los neutrófilos y monocitos; la determinación de ANCAs se lleva a cabo por medio de inmunofluorescencia y por ELISA. La inmunofluorescencia es usada en el escrutinio inicial y la prueba de ELISA se usa para determinar la especificidad de los ANCAs. Típicamente los antígenos blanco de los c-ANCA y p-ANCA son proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) respectivamente. La interpretación de los ANCAs en presencia de LES es considerablemente más compleja; en primer lugar, títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANAs) pueden interferir con la determinación de ANCAs por inmunofluorescencia, lo cual puede llevar a la conclusión de que la inmunofluorescencia resulta inapropiada para búsqueda de ANCAs en pacientes con LES; en segundo lugar, múltiples estudios han documentado la presencia de una variedad de antígenos para p-ANCA diferentes de MPO en pacientes con LES, incluyendo lactoferrina, catepsina G, elastasa leucocitaria humana y lisozima. Finalmente, puede encontrarse un p-ANCA falso positivo en pacientes con LES por la unión de un sustrato MPO catiónico al DNA dentro del sitio antigénico para los anticuerpos anti-DNAs ⁽¹⁶⁾.

La positividad para ANCAs determinados por inmunofluorescencia es común en pacientes con LES, con una incidencia hasta de 42%, sin embargo, en casi la mitad de ellos, no se identificó un antígeno específico por medio de ELISA, lo cual enfatiza la dificultad para interpretar los ANCAs por medio de inmunofluorescencia en un paciente con LES. Además, esa positividad no correlaciona con ningún parámetro de actividad de la enfermedad, concluyendo que el escrutinio de ANCAs en presencia de LES debe realizarse estrictamente por la prueba de ELISA.

Existe escasa información de los hallazgos en biopsia renal en pacientes con LES y con positividad para ANCAs. Se han descrito algunos casos de probable sobreposición entre NL y GMN asociada a ANCAs. La positividad para ANCAs puede también ocurrir en presencia de otras GMN mediadas por complejos inmunes, tal como la nefropatía por

IgA. Por último, el significado de la positividad para ANCA en pacientes con LES, su papel como modulador de la actividad de la enfermedad, y sus implicaciones para un tratamiento y pronóstico óptimos, permanecen incompletamente definidos ^(16,17).

2) GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR ANTICUERPOS ANTI-MBG

2.1 Epidemiología

La enfermedad anti-MBG representa cerca del 10 a 20% de las GMN con semilunas, y sólo un 2% de todas las biopsias renales; es una enfermedad rara, su incidencia se ha calculado en 0.5 a 1 caso por millón de habitantes por año. Es una enfermedad predominantemente de la raza blanca, y es mucho menos común en africanos o asiáticos. La enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes contra la MBG y el depósito de IgG y más raramente IgA a lo largo de la MBG. La enfermedad anti-MBG puede presentarse limitada al riñón (GMN anti-MBG), o como un síndrome vasculítico riñón-pulmón (síndrome de Goodpasture). La incidencia de la enfermedad anti-MBG presenta dos picos con respecto a la edad. El primer pico se presenta en la segunda y tercera décadas de la vida, predominando en el sexo masculino y siendo más frecuente la hemorragia pulmonar; y el segundo pico ocurre durante la sexta y séptima décadas, predominando en mujeres quienes muestran con mayor frecuencia una enfermedad limitada al riñón ^(2,8,18).

La susceptibilidad genética para la enfermedad anti-MBG se asocia con especificidad para HLA-DR2, el cual lo portan el 85% de pacientes con la enfermedad, aunque también se encuentran vinculados los alelos DRB1, DRB1*1501 y el DQB*0602. Todo esto apoya la hipótesis de que la asociación de HLA en la enfermedad anti-MBG refleja la capacidad de ciertas moléculas de clase II para unirse a péptidos de la MBG y presentarlos a las células T cooperadoras ⁽¹⁸⁾.

2.2 Patología

El hallazgo patológico de tinción lineal de la MBG con inmunoglobulinas es indicativo de GMN anti-MBG (**figura 4**), la cual es predominantemente del tipo IgG, pero como se mencionó líneas arriba se han reportado pocos casos en los que la inmunoglobulina predominante es IgA; la mayoría de las biopsias muestran tinción discontinua de lineal a granular para C3 en la pared capilar. La tinción lineal para IgG puede también observarse en las membranas basales tubulares ^(2,8).

La tinción lineal para IgG de la MBG que frecuentemente se observa en pacientes con glomeruloesclerosis diabética y en pacientes ancianos con enfermedad vascular hipertensiva, no debe confundirse con enfermedad anti-MBG; los datos clínicos y los hallazgos en la microscopia de luz permiten hacer esta distinción, y por otra parte debe realizarse la confirmación serológica para sustentar el diagnóstico de enfermedad anti-MBG. Siempre deben solicitarse también determinación de ANCA's debido a que, de una tercera a una cuarta parte de los pacientes con enfermedad anti-MBG, son positivos, y esto puede modificar el pronóstico, y generar la posibilidad de una vasculitis sistémica concomitante.

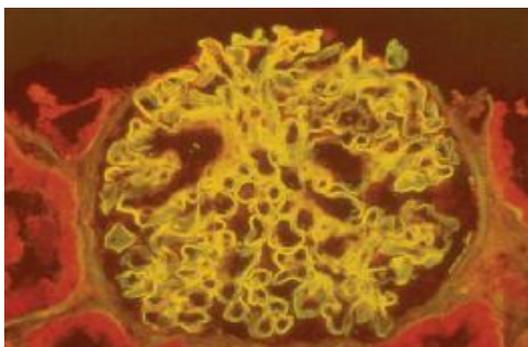


Figura 4. Microscopia por inmunofluorescencia en un caso con enfermedad anti-MBG, donde se observa la tinción lineal con IgG a los largo de la MBG (*Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd. edition, pp 333*).

En el momento de la biopsia, el 95% de los pacientes tienen algún grado de formación de semilunas, y un 81% muestran semilunas en 50% o más de los glomérulos. Los glomérulos con semilunas típicamente se acompañan de necrosis fibrinoide en los segmentos glomerulares adyacentes. Los segmentos no necróticos

pueden observarse completamente normales por microscopia de luz, o pueden mostrar ligera infiltración por neutrófilos o leucocitos mononucleares. Esto difiere de la GMNRP por complejos inmunes, en la cual clásicamente se observa engrosamiento de la pared capilar e hiper celularidad endocapilar. Las tinciones que resaltan las membranas basales tales como Jones y PAS, frecuentemente demuestran brechas focales de la MBG en las áreas de necrosis y también en la cápsula de Bowman. Los glomérulos más gravemente dañados tienen necrosis global, semilunas celulares circunferenciales y ruptura extensa de la cápsula de Bowman. Las lesiones glomerulares necrosantes agudas y las semilunas celulares evolucionarán a esclerosis glomerular y semilunas fibróticas respectivamente. Si la biopsia renal se obtiene varias semanas después de iniciada la enfermedad anti-MBG, los únicos hallazgos pueden ser las lesiones escleróticas crónicas; pudiera también observarse una mezcla de lesiones agudas y crónicas, aunque esto es más frecuente en las GMN por ANCA.

Los cambios túbulo-intersticiales van en proporción con el grado de daño glomerular. Los glomérulos con necrosis extensa habitualmente tienen inflamación periglomerular importante, incluyendo la presencia de células gigantes multinucleadas. Se observan áreas focales de atrofia del epitelio tubular, edema intersticial y fibrosis, así como infiltración intersticial de mononucleares. No se presentan cambios específicos en las arterias o arteriolas, ya que de existir estos, sugiere la posibilidad de una vasculitis por ANCA concurrente.

Los hallazgos de la microscopía electrónica en la enfermedad aguda son necrosis glomerular focal con ruptura de las paredes capilares; la cápsula de Bowman puede también mostrar brechas focales. Neutrófilos y monocitos se encuentran presentes en los sitios de necrosis, pero son infrecuentes en los segmentos glomerulares intactos. Se observan acúmulos de fibrina polimerizada, los cuales son electrón densos, en sitios de trombosis capilar, necrosis fibrinoide y en el espacio de Bowman. En los segmentos glomerulares que no tienen necrosis solamente se observa desprendimiento focal en los pedicelos de las células epiteliales viscerales. Puede existir ligera expansión de la lámina rara interna, pero constituye una presentación inconstante y poco específica. En lesiones crónicas, el depósito de bandas amorfas de colágeno distorsiona o reemplaza la arquitectura normal ^(8,18).

2.3 Patogenia

Los estudios realizados por Lerner, Glasscock y Dixon a finales de los 60's, sentaron las bases para la comprensión de la patogenia en la enfermedad anti-MBG. En estos estudios los anticuerpos obtenidos de riñones nefríticos de pacientes con síndrome de Goodpasture, fueron inyectados en monos logrando inducir una glomerulonefritis fulminante, con proteinuria, insuficiencia renal y hemorragia pulmonar, y en las biopsias renales se encontró intensa tinción de la MBG con IgG humana ^(4,18).

Inicialmente se encontró que el antígeno ante el cual reaccionaban los anticuerpos anti-MBG se localizaba en la parte del colágeno de tipo IV resistente a la colagenasa, en el llamado "dominio no colágeno" o dominio NC1. El epítipo antigénico encontrado en el dominio NC1 se encuentra encriptado como lo evidencia el hecho de la poca reactividad contra la estructura hexamérica nativa del dominio NC1. Sin embargo cuando el hexámero del dominio NC1 es desnaturalizado y se disocia en monómeros y dímeros, la reactividad de los anticuerpos se incrementa 15 veces. Cerca del 90% de los anticuerpos anti-colágeno de tipo IV están dirigidos contra la cadena α -3. Específicamente, la mayoría de los pacientes expresan anticuerpos contra un epítipo altamente restringido que involucra 7 aminoácidos de la cadena α -3 del colágeno de tipo IV. En pacientes con enfermedad anti-MBG que no tienen anticuerpos contra el epítipo clásico, se han encontrado anticuerpos contra entactina. Otro pequeño porcentaje de estos pacientes, adicionalmente pueden mostrar reactividad limitada contra los dominios NC1 de las cadenas α -1 ó α -4 del colágeno de tipo IV. Estas reactividades adicionales parecen ser más frecuentes en pacientes con enfermedad limitada al riñón. Más de un tercio de pacientes con enfermedad anti-MBG tienen ANCA's circulantes, los cuales pueden tener especificidad para MPO y para PR-3. De manera interesante, no existen diferencias en la especificidad antigénica de los anticuerpos anti-MBG entre los sueros con o sin expresión concurrente de ANCA's. La coexistencia de ANCA's en pacientes con anticuerpos anti-MBG se asocia con vasculitis de pequeño vaso en otros órganos además de pulmón y riñón; en algunos modelos experimentales los anticuerpos contra MPO agravan la enfermedad anti-MBG. Aunque esto podría representar un problema serio en seres humanos, no ha sido posible documentarlo ^(18,19).

Se han desarrollado de manera experimental múltiples modelos de GMN anti-MBG en animales, basándose en la inmunización con MBG homóloga o heteróloga, o bien de manera pasiva con la inyección intravenosa de anticuerpos anti-MBG heterólogos. Lo último conduce a 2 fases en el espectro de daño; la primera, llamada fase heteróloga, se presenta en las primeras 24 horas y es mediada por el depósito directo de los anticuerpos heterólogos en la MBG con el consecuente reclutamiento de neutrófilos. Esto es habitualmente seguido por una fase autóloga, dependiendo de la respuesta inmune del huésped a la inmunoglobulina heteróloga unida a la MBG.

La potencial participación de las células T en el desarrollo de enfermedad anti-MBG es sugerida por la susceptibilidad incrementada para la enfermedad en presencia de ciertos antígenos clase II del HLA de la familia DR2 como se señaló previamente. El papel de las células T es también apoyado por la proliferación de éstas en respuesta a otros componentes monoméricos de la MBG.

Dependiendo de la respuesta del huésped, puede presentarse tanto una respuesta de tipo Th2 como Th1. En animales con respuesta Th2 el daño glomerular resulta del depósito de anticuerpos, la activación del complemento e infiltración por neutrófilos; mientras que la respuesta inmune al mismo antígeno en animales con respuesta Th1 resulta en una reacción de hipersensibilidad retardada; sin embargo, en otros estudios sólo las cepas que muestran una reacción de tipo Th1 desarrollan nefritis.

El estudio del papel de la activación del complemento en enfermedad anti-MBG ha resultado de la inyección pasiva de anticuerpos heterólogos contra la MBG; este modelo sugiere que los componentes terminales del sistema del complemento no están involucrados en la patogenia de la nefritis. Otros estudios en conejos con deficiencia congénita de C6 también han sugerido que los componentes terminales del complemento no participan en el desarrollo de la enfermedad, excepto en animales depletados de leucocitos. La participación del complemento en enfermedad humana se encuentra escasamente comprendida, aunque se han encontrado depósitos de C3 junto con otras inmunoglobulinas en la MBG ⁽¹⁸⁾.

Por otra parte, se ha debatido la participación del receptor Fc en la mediación del daño glomerular; existen varios receptores Fc gamma, algunos de los cuales parecen ser dañinos y otros protectores. El receptor 2b parece ser el regulador central para la expresión y función de los anticuerpos. Los ratones deficientes en este receptor desarrollan hemorragia pulmonar masiva cuando son inmunizados con anticuerpos anti-MBG.

La participación de los radicales de óxido nítrico se ha investigado en muchas enfermedades glomerulares, especialmente en la enfermedad anti-MBG. Los radicales de óxido nítrico generados por la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) están involucrados en la regulación del tono vascular, en la inhibición de la agregación plaquetaria y en la adhesión leucocitaria al endotelio; de esta manera, tienen un efecto antiinflamatorio. En animales deficientes en eNOS, la glomerulonefritis es más grave, especialmente muestran trombosis capilar y acumulación de neutrófilos.

Los macrófagos producen IL-1 β , TNF- α y TGF- β ; ocurre regulación a la alta de varias moléculas, que resulta en reclutamiento y activación adicional de macrófagos. La osteopontina es una molécula con gran número de funciones, incluyendo adhesión celular, migración y señalización, además de que ha sido reconocida en varios modelos de enfermedad renal en asociación con acúmulo de monocitos y macrófagos. La osteopontina puede desempeñar un papel en la progresión de las semilunas. En contraste la IL-10 inhibe el daño glomerular inducido por macrófagos, lo cual puede atenuar el grado de enfermedad glomerular ^(8,18).

Las conclusiones acerca de la patogenia de la enfermedad anti-MBG humana que son extraídas de modelos animales deben tomarse con cautela, dado que pueden no ser réplica exacta de la enfermedad humana.

2.4 Historia natural

El inicio de la enfermedad renal anti-MBG típicamente se caracteriza por la aparición abrupta de GMN aguda, con oliguria grave o anuria. Existe un alto riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) si no se instituye rápidamente un

tratamiento adecuado; el tratamiento con plasmaféresis, corticoesteroides y ciclofosfamida resulta en una supervivencia del paciente de 85% aproximadamente, y una supervivencia renal de 60%. Menos frecuente es un inicio insidioso o asintomático hasta el desarrollo de síntomas urémicos y retención hídrica. El inicio de la enfermedad puede asociarse con artralgias, mialgias, fiebre y dolor abdominal ⁽¹⁸⁾.

El síndrome de Goodpasture se caracteriza por la presencia de hemorragia pulmonar además de GMN. El término fue usado primeramente por Stanton y Tange en 1957 en un reporte de 9 pacientes con síndrome riñón-pulmón, en referencia al paciente original descrito por Ernest Goodpasture en 1919. La hemorragia pulmonar se presenta entre un 50 y 70% de los pacientes con enfermedad anti-MBG, y puede preceder hasta en algunos meses al desarrollo de enfermedad renal. Este síndrome predomina en varones jóvenes, entre los 5 y 40 años, con una relación hombre:mujer de 6:1. Aunque el involucro pulmonar puede ser leve en algunos pacientes, habitualmente la hemorragia pulmonar es grave y amenaza la vida del paciente. El sangrado pulmonar puede determinarse de manera temprana en el curso de la enfermedad por el hallazgo de anemia inexplicable, la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax, la búsqueda de macrófagos cargados con hemosiderina en expectoración y la medición del gradiente alveolo-arterial de oxígeno. La hemorragia pulmonar en este grupo de pacientes es mucho más común en fumadores que en no fumadores, aunque también puede estar asociada a exposición ambiental a hidrocarburos u otros tóxicos como cocaína e infecciones del tracto respiratorio superior. La exposición ocupacional a aceites minerales derivados del petróleo es un factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos anti-MBG *per se*. También se ha reportado el desarrollo de enfermedad anti-MBG después de litotripsia y de obstrucción del tracto urinario. Tanto la exposición ambiental como ciertas infecciones respiratorias, dan lugar a la posibilidad teórica de exposición del antígeno críptico en la membrana basal alveolar, permitiendo de esta manera el reconocimiento por los anticuerpos anti-MBG circulantes ^(18,20).

Es muy importante distinguir la enfermedad anti-MBG de otras causas de síndrome riñón-pulmón, debido a que el tratamiento y pronóstico son diferentes. La vasculitis sistémica asociada con ANCA es la causa más común de síndrome riñón-pulmón y

representa el principal diagnóstico diferencial. Otras entidades a considerar incluyen LES, crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein entre otras ⁽²¹⁾ (**tabla 5**).

| | |
|-----------------------------|---|
| Causas más comunes | Poliangeítis microscópica (PAM) Granulomatosis de Wegener Síndrome de Goodpasture Lupus eritematoso sistémico |
| Causas menos comunes | Síndrome de Churg-Strauss Púrpura de Henoch-Schönlein Síndrome urémico-hemolítico Enfermedad de Behçet Crioglobulinemia mixta esencial Vasculitis reumatoide Terapia con penicilamina |

Tabla 5. Causas de síndrome riñón-pulmón.

2.5 Hallazgos de laboratorio

El involucro renal por la enfermedad anti-MBG habitualmente origina un síndrome nefrítico agudo con hematuria dismórfica y cilindros eritrocitarios (**figura 5**). Aunque puede presentarse proteinuria en rango nefrítico, el síndrome nefrítico como tal se observa raramente.

El hallazgo de laboratorio con mayor valor diagnóstico es la detección de anticuerpos circulantes anti-MBG, y específicamente para la cadena α -3 del colágeno de tipo IV. Estos anticuerpos son detectados por radioinmunoensayo o por pruebas inmunoenzimáticas en el 90% de los pacientes; las pruebas por inmunofluorescencia indirecta no son adecuadas para la detección de anti-MBG. Los anticuerpos anti-MBG son más frecuentemente de la subclase IgG1, pero pueden también encontrarse IgG4, sobre todo en mujeres ^(18,20).

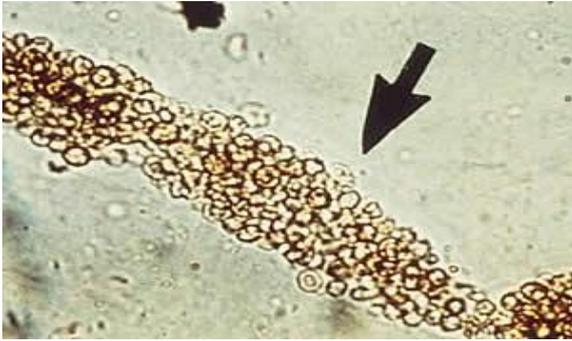


Figura 5. Sedimento urinario que muestra un cilindro eritrocitario en un caso de GMNRP.

2.6 Tratamiento

El tratamiento estándar para la enfermedad anti-MBG incluye plasmaféresis intensiva combinada con corticoesteroides y ciclofosfamida, o azatioprina. La plasmaféresis debe ser realizada diariamente hasta que los niveles de anticuerpos circulantes se vuelvan indetectables. En aquellos pacientes con hemorragia pulmonar deben reemplazarse los factores de coagulación al término de cada sesión administrando plasma fresco. La prednisona se administra a dosis de 1 mg/kg/día por al menos un mes, y después cambiar a un régimen de días alternos hacia el segundo o tercer mes. La ciclofosfamida se indica ya sea por vía oral a dosis de 2 mg/kg/día, o por vía intravenosa iniciando a 0.5 g/m² de SC. El tratamiento citotóxico habitualmente se continúa por 6 a 12 meses con posibilidad de hacer cambio a azatioprina después de 3 a 4 meses en pacientes seleccionados. El beneficio de dosis altas de metilprednisolona en pulsos no se ha comprobado en el tratamiento de enfermedad anti-MBG. Aún así, el carácter urgente del proceso clínico justifica que algunos médicos administren los pulsos de metilprednisolona como parte del tratamiento de inducción en esta y otras formas de GMNRP; habitualmente es suficiente una dosis de 7 mg/kg/día por 3 días (8,20,22).

Con el régimen de plasmaféresis agresiva, junto con corticoesteroides y ciclofosfamida, la sobrevida del paciente es de aproximadamente 85%, con un 40% de ellos que progresan a IRCT. Con las estrategias de tratamiento actual, los resultados son mejores que antes de la introducción de la plasmaféresis, cuando la sobrevida era de sólo un 50% y el 90% progresaban a IRCT. De tal manera que la plasmaféresis debe

utilizarse, aún en pacientes con insuficiencia renal grave a la presentación, ya que es la única manera de mejorar la supervivencia renal y del paciente a largo plazo ^(18,20).

El mejor marcador pronóstico para progresión a insuficiencia renal terminal es la creatinina sérica en el momento de inicio del tratamiento; los pacientes con una creatinina mayor a 7 mg/dL, resulta improbable que recuperen la suficiente función renal para evitar necesidad de diálisis. Existe controversia sobre cuánto tiempo prolongar un tratamiento inmunosupresor agresivo en pacientes dependientes de diálisis; con respecto a esto último, el tratamiento debe suspenderse en pacientes con enfermedad limitada al riñón y en cuya biopsia se encuentren extensa fibrosis glomerular e intersticial, y tengan un valor de creatinina ≥ 7 mg/dL. En tales pacientes el riesgo del tratamiento supera los potenciales beneficios. Por otra parte, en los individuos que al inicio tienen creatinina sérica elevada y la biopsia muestra lesiones activas, un tratamiento agresivo debe continuarse por al menos 4 semanas. Si no existe recuperación de la función renal en 4 a 8 semanas, y tampoco evidencia de involucro pulmonar, los inmunosupresores deben suspenderse ^(8,20,23).

En aquellos pacientes que simultáneamente presentan anticuerpos anti-MBG y ANCA, la posibilidad de recuperación de la función renal paradójicamente es más alta comparada con los pacientes sin ANCA. En el primer caso, el tratamiento inmunosupresor no debe suspenderse, aún si la creatinina es mayor a 7 mg/dL, fundamentado en que la presencia de ANCA se asocia con una evolución renal favorable ^(8,21).

El uso de tratamiento anticoagulante en adición a los corticoesteroides y citotóxicos se ha considerado debido al hallazgo patológico de fibrina en las lesiones glomerulares. Sin embargo, no se ha probado su beneficio y, por el contrario, el uso de heparina o cumarínicos puede incrementar el riesgo de hemorragia pulmonar y por tanto, la morbi-mortalidad asociados ^(2,8).

Una vez que se ha alcanzado la remisión de la enfermedad con tratamiento inmunosupresor, la recurrencia ocurre muy raramente; de igual forma, la recurrencia después de un trasplante renal es también rara, especialmente cuando el trasplante se

realiza hasta la desaparición o reducción sustancial de los títulos de anticuerpos anti-MBG en la circulación. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome de Alport cuyo aloinjerto presenta componentes normales de la MBG frente al sistema inmunitario del receptor por primera vez, sufren nefritis anti-MBG del aloinjerto renal ^(8,18).

3) GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA PAUCI-INMUNE

3.1 Epidemiología

La presentación característica de la lesión glomerular es la GMN necrosante focal y con semilunas, con tinción glomerular escasa o ausente en la microscopia de inmunofluorescencia ⁽²⁾. Habitualmente la GMN forma parte de una vasculitis sistémica de pequeños vasos, pero algunos pacientes tienen enfermedad pauci-inmune limitada al riñón (primaria). Cualquiera de las categorías principales de vasculitis por ANCA, usualmente comienzan durante la 5ª a 7ª décadas de la vida, aunque pueden presentarse en cualquier edad ^(24,25). La GMNRP pauci-inmune es la categoría más común de GMNRP en el adulto, especialmente en pacientes ancianos. Predomina en la raza blanca, y no muestra predilección por sexo. En los pacientes que inician con vasculitis sistémica, el 50% tienen compromiso renal a la presentación, y el 70 – 85% durante el curso de la enfermedad ⁽²⁶⁾. La incidencia anual estimada en Estados Unidos de Norteamérica y Europa es de 1 a 2 casos por 100 mil habitantes, y la prevalencia de 150 a 200 casos por millón. Parece existir una mayor frecuencia de granulomatosis de Wegener en climas fríos, mientras que la PAM tiende a presentarse en climas cálidos ⁽²⁷⁾. La administración de ciertas drogas como propiltiouracilo, hidralazina y penicilamina pueden inducir la aparición de ANCA e incluso el desarrollo de GMN pauci-inmune y vasculitis de pequeño vaso ^(31,32).

3.2 Patología

La apariencia en la microscopia de luz de la GMN pauci-inmune es indistinguible de la imagen glomerular por enfermedad anti-MBG. Así mismo, la GMN pauci-inmune

limitada al riñón (primaria) también es indistinguible de la GMN pauci-inmune que se presenta como componente de una vasculitis sistémica (8). Al momento de la biopsia, aproximadamente el 90% de los pacientes muestran algún grado de formación de semilunas, y casi la mitad de ellos tienen semilunas $\geq 50\%$ de los glomérulos. Más del 90% tienen necrosis fibrinoide focal o segmentaria, o global. Los glomérulos más dañados presentan también lisis extensa de la cápsula de Bowman, con la resultante inflamación periglomerular, conformada por mezcla de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y macrófagos, incluyendo ocasionalmente células gigantes multinucleadas. Esta inflamación periglomerular puede tener una apariencia granulomatosa, especialmente cuando el glomérulo que fue el nido de inflamación ha sido destruido (28); esta apariencia granulomatosa resulta de la reacción periglomerular a la necrosis glomerular extensa y no es específica para alguna categoría de GMN necrosante. La inflamación granulomatosa necrosante fuera del glomérulo, ya sea en el intersticio o en alguna arteria, levanta la posibilidad de granulomatosis de Wegener o de síndrome de Churg-Strauss. El hallazgo de arteritis indica que la GMN es un componente de una vasculitis diseminada (26,28).

Las lesiones glomerulares necrosantes agudas evolucionan a lesiones escleróticas; durante períodos de inactividad de la enfermedad, la biopsia renal puede tener solamente lesiones escleróticas focales, simulando a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GMSFyS). La GMN asociada a ANCA's frecuentemente se presenta con crisis recurrentes de exacerbación; de esta manera, la combinación de lesiones agudas y activas, junto con lesiones escleróticas crónicas frecuentemente se observan en el mismo espécimen de biopsia renal (28).

Por definición, la diferencia patológica entre la GMN pauci-inmune y los otros dos grupos patogénicos es la ausencia o escasez de tinción glomerular para inmunoglobulinas. La probabilidad de un título positivo de ANCA's es inversamente proporcional a la intensidad de la tinción glomerular en la inmunofluorescencia; esta probabilidad de tener ANCA's positivos es cercana al 90% si no hay tinción, de 80% si la tinción es de 1+ (en una escala de 0 a 4+), es de 50% si la tinción es 2+, sólo un 30% si la tinción es 3+, y finalmente disminuye hasta 10% con una intensidad de 4+ (27,28). La presencia de ANCA's en una frecuencia mayor a la esperada en GMNRP por

inmunocomplejos es intrigante, y genera la posibilidad de la contribución de los ANCA en la patogenia de la enfermedad ⁽²⁹⁾. De esta manera aproximadamente el 25% de los pacientes con GMNRP por complejos inmunes idiopática son positivos a ANCA, comparados con aquellos que no desarrollan semilunas, en los que los ANCA se presentan en 5% ^(28,29).

Se presenta tinción irregular para fibrina en los sitios de necrosis fibrinoide intraglomerular, en los de trombosis capilar y en los intersticios de las semilunas. Algunos focos de necrosis y esclerosis glomerular pueden también mostrar tinción irregular para C3 e IgM.

Los hallazgos en la microscopia electrónica son indistinguibles de aquellos ya descritos para enfermedad anti-MBG; no existen depósitos electrón densos del tipo de complejos inmunes. Los focos de necrosis glomerular muestran leucocitos, brechas en la MBG y acúmulos de fibrina en los trombos capilares y en sitios de necrosis fibrinoide. Las áreas escleróticas muestran destrucción por bandas amorfas de colágeno ^(8,28).

3.3 Patogenia

La patogenia de la GMN pauci-inmune no se encuentra completamente esclarecida; en ausencia de depósito de complejos inmunes dentro del glomérulo u otros vasos, es difícil implicar los mecanismos clásicos de daño mediado por inmunocomplejos dentro de su patogenia. Por otro lado, el acúmulo sustancial de polimorfonucleares en los sitios de necrosis vascular, ha conducido al estudio del potencial papel de la activación de neutrófilos en esta enfermedad ^(28,29). No se ha comprobado aún si los ANCA están directamente involucrados en la patogenia de las vasculitis y/o GMN pauci-inmunes, aunque datos *in vitro* han implicado la posible patogenicidad de los ANCA basándose en la demostración de que estos anticuerpos activan a los polimorfonucleares normales ^(28,30). Los autoanticuerpos anti-MPO, anti-PR3 o contra otros antígenos del neutrófilo contenidos dentro de los gránulos azurófilos, para poder unirse a su correspondiente sitio antigénico tienen que penetrar al interior de la célula o, alternativamente, estos antígenos deberían traslocarse a la superficie celular ⁽²⁷⁾. Pequeñas concentraciones de citocinas inflamatorias (FNT e IL-1) que no generan activación completa del neutrófilo,

son capaces de inducir tal traslocación de los antígenos hacia la superficie celular, y ha sido demostrada *in vivo* en los neutrófilos de pacientes con granulomatosis de Wegener o en pacientes con sepsis (29,30). En presencia de ANCAs circulantes, la interacción del anticuerpo con su correspondiente antígeno externalizado conduce a activación completa del neutrófilo con degranulación de los gránulos primarios y secundarios de manera prematura, y liberación de enzimas líticas y de metabolitos tóxicos de oxígeno en la pared vascular, originando una lesión inflamatoria necrosante (31).

Alternativamente los ANCAs pueden interactuar directamente con sus antígenos en la superficie celular de las células endoteliales; estos antígenos pueden ser liberados en el momento de la degranulación y después adherirse a la superficie endotelial, o bien, que estas células por sí mismas sean capaces de expresar el antígeno PR3. Es posible también que los antígenos, una vez liberados del neutrófilo, pueden causar daño endotelial directo, ya que PR3 induce la producción de IL-8 por las células endoteliales; PR3 y elastasa pero no MPO, inducen apoptosis de las células endoteliales *in vitro*, y además PR3 puede originar su desprendimiento y citólisis. Otra teoría sugiere que el complejo ANCA-antígeno se absorbe dentro de la célula endotelial, y de esta manera participar en la formación de complejos inmunes *in situ* (28,29,32).

Aún menos definida se encuentra la participación de las células T en la patogenia de la GMN pauci-inmune, la cual se sugirió por la presencia de células T CD-4 en las lesiones granulomatosas de la enfermedad de Wegener y en las lesiones vasculíticas activas. Las células T aisladas de pacientes con granulomatosis de Wegener proliferan en respuesta a extractos de neutrófilo que contienen PR3. Existe correlación entre algunos marcadores de activación de células T con la actividad de la enfermedad, específicamente el receptor soluble de IL-2 y CD30, y así, se ha observado un incremento en los niveles del primero precediendo a una recaída en pacientes con granulomatosis de Wegener (29, 31,33).

Un par de casos familiares reportados sugiere una contribución genética a su patogénesis, pero los resultados de asociaciones de MHC con vasculitis han sido conflictivos. La activación de neutrófilos inducida por ANCAs depende de la interacción con receptores Fcγ en la superficie del neutrófilo, el cual muestra polimorfismo

funcional. La presencia de los alelos homocigotos FcγRIIa-H/H131 en combinación con el polimorfismo FcγRIIIa-V/V158 parece ser un factor de riesgo significativo para granulomatosis de Wegener. Otros polimorfismos genéticos sugeridos incluyen CTLA-4 y de citocinas ⁽³¹⁾.

3.4 Historia natural

La mayoría de los pacientes con GMNRP pauci-inmune asociada a ANCA tienen la enfermedad glomerular como parte de una vasculitis sistémica de pequeños vasos. La enfermedad se limita al riñón en cerca de un tercio de los pacientes ⁽²⁴⁾. Esta GMN es la causa más común de GMNRP en el adulto. Cuando forma parte de una vasculitis sistémica, los pacientes pueden presentarse con síndrome riñón-pulmón, manifestaciones dermatológicas (púrpura) o enfermedad sistémica. Sitios frecuentes de involucro incluyen: pulmones, tracto respiratorio superior, senos paranasales, oídos, ojos, tracto gastrointestinal, piel, nervios periféricos, articulaciones y sistema nervioso central. Los síndromes principales asociados a ANCA son PAM, granulomatosis de Wegener y Churg-Strauss, y de estos, los que frecuentemente tienen involucro renal son los dos primeros. Aún cuando el paciente no tenga evidencia clínica de manifestaciones extrarenales de vasculitis, son comunes los síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso ^(25,31).

Aunque la mayoría de los pacientes con afección renal presentan una GMNRP, algunos siguen un curso más indolente con lenta declinación de la función renal y un sedimento urinario menos activo; en este último grupo los episodios de necrosis focal y hematuria se resuelven dando lugar a fibrosis glomerular. Las recaídas subsecuentes suman mayor daño al glomérulo ^(31,33).

Con adecuado tratamiento inmunosupresor, la supervivencia renal y del paciente a un año es de 70 – 80% ⁽³⁴⁾. No existen estudios que específicamente examinen los factores pronósticos de la GMN pauci-inmune en ausencia de manifestaciones extrarenales de enfermedad. La presencia de hemorragia pulmonar es el determinante más importante de la supervivencia del paciente. Con respecto al riesgo de desarrollo de IRCT, el predictor más importante ha resultado el valor de creatinina sérica al inicio del tratamiento; la

presencia de fibrosis intersticial avanzada en la biopsia renal fue un factor de riesgo independiente en pacientes con creatinina sérica al inicio ≤ 3 mg/dL. Es importante señalar que aunque la creatinina al inicio fue el predictor más importante de evolución renal, algunos pacientes que requieren diálisis muestran una respuesta suficiente al tratamiento inmunosupresor, para permitirles quedar fuera de terapia sustitutiva. Los predictores de muerte incluyen edad avanzada y elevación de creatinina a la presentación, así como la extensión y gravedad de la enfermedad (evaluado por Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) ^(31,33).

3.5 Hallazgos de laboratorio

Aproximadamente el 80 a 90% de los pacientes con GMNRP pauci-inmune tienen ANCAs circulantes; por inmunofluorescencia indirecta, los ANCAs pueden tener dos patrones de tinción: p-ANCA y c-ANCA. Las dos principales especificidades antigénicas para ANCAs son MPO y PR3, las cuales son determinadas por ELISA o por radioinmunoensayo; ambas proteínas son encontradas en los gránulos primarios de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos. Con raras excepciones, los anticuerpos anti-MPO producen un patrón de tinción p-ANCA, mientras que los anti-PR3 el patrón es c-ANCA. Cerca de 2/3 de los pacientes con GMN pauci-inmune sin evidencia clínica de vasculitis sistémica tienen MPO-ANCA y el tercio restante muestra PR3-ANCA. En enfermedad limitada al riñón es mucho más frecuente la existencia de MPO-ANCA ^(27,32,33).

El valor predictivo positivo de un resultado positivo a ANCAs depende de los síntomas y signos de enfermedad presentes en el paciente en cuestión. Esto es, en un paciente con la presentación clásica de GMNRP, el valor será de 95%. Los cambios en los títulos de ANCAs correlacionan con algún grado de actividad de la enfermedad, pero no son marcadores infalibles, y deben interpretarse con precaución. Los títulos habitualmente descienden con el tratamiento y se elevan ante recurrencia de la enfermedad ⁽²⁷⁾. No debe modificarse el tratamiento ante una elevación en los títulos de ANCAs sin tener presentes otros datos clínicos de actividad ^(28,31,33).

En ocasiones los ANCA's pueden ser positivos en otras condiciones inflamatorias que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, hepatitis crónica, endocarditis bacteriana y fibrosis quística entre otras ⁽³⁴⁾.

Los hallazgos del examen de orina incluyen hematuria dismórfica con o sin cilindros eritrocitarios, y proteinuria, la cual puede ser desde 1 hasta 16 g/24 h. La creatinina sérica habitualmente se encuentra elevada en el momento del diagnóstico y con tendencia a elevarse, aunque una minoría de pacientes muestran enfermedad relativamente indolente. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva se encuentran elevadas durante la enfermedad activa. El valor del complemento es típicamente normal ^(28,31,35).

3.6 Tratamiento

El tratamiento de la GMN pauci-inmune sea cual se la categoría subyacente incluye tres fases: inducción de remisión, mantenimiento de la remisión y tratamiento de las recaídas, y se basa en regimenes de corticoesteroides y ciclofosfamida ^(31,36). En la terapia de inducción el consenso es que los esteroides solos no son tan efectivos como combinándolos con ciclofosfamida ^(37,38). Dándolos juntos se muestra mejoría en más de 90% de los casos, y se alcanza remisión completa en el 75%. La terapia de inducción incluye pulsos intravenosos de metilprednisolona en 3 días consecutivos en un intento de frenar la naturaleza agresiva y destructiva del proceso inflamatorio. A esto le sigue la institución de una dosis oral diaria de prednisona, al igual que ciclofosfamida, ya sea por vía oral o intravenosa ^(31,39). La prednisona se inicia a 1 mg/kg/día por 1 mes, y luego se reduce a un régimen de días alternos para discontinuarla hacia el tercero o cuarto mes. La ciclofosfamida intravenosa inicia a 0.5 g/m² de SC y se incrementa hasta 1 g/m² de SC de acuerdo a la cuenta leucocitaria ^(8,31); si se elige ciclofosfamida oral, la dosis recomendada es de 2 mg/kg/día. La duración óptima del tratamiento con ciclofosfamida en la fase de mantenimiento no se ha determinado; lo habitual es que la duración se extienda a 6 – 12 meses, discontinuando el medicamento si el paciente se encuentra en remisión o, continuarlo si aún existe actividad ^(8,31). Un régimen alternativo propuesto sugiere ciclofosfamida por 3 meses, y continuar con azatioprina por otros 6 a 12 meses; sin embargo parece ser tan efectivo como 12 meses continuos de ciclofosfamida oral

(39). Aproximadamente un 25 a 50% de pacientes experimentarán una recaída en el curso del tiempo; el tratamiento de las recaídas es similar al régimen de inducción (28,31).

Existen reportes anecdóticos de la eficacia de globulina anti-timocito en granulomatosis de Wegener refractaria (40). El uso de plasmaféresis además de tratamiento inmunosupresor parece ser benéfico para inducir remisión en el subgrupo de pacientes que requieren diálisis a la presentación, de hecho la plasmaféresis parece superior a los pulsos de metilprednisolona en aquellos pacientes con creatinina > 5.6 mg/dL (31,41).

Otros medicamentos que han mostrado algún beneficio en vasculitis sistémica como inmunoglobulina, trimetoprim/sulfametoxazol, metotrexate entre otros, no parecen influir en el curso de la GMNRP, sobre todo en los casos de enfermedad limitada al riñón (28,31).

Se han evaluado agentes alternativos más seguros para optimizar la recuperación renal; algunos estudios sugieren que la adición de un agente anti-TNF α al tratamiento convencional puede mejorar la eficacia y reducir los requerimientos de esteroides (42,43). La depleción de células T con CAMPATH-1H o con globulina anti-timocito, y la depleción de células B con rituximab, ha sido segura y exitosa en pacientes con recaída de la enfermedad (44,45,46). El papel de estas y otras drogas inmunosupresoras alternativas tales como micofenolato de mofetilo esperan confirmación en grandes estudios aleatorizados (31).

Habitualmente los pacientes que quedan sin requerimientos de diálisis lo hacen dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento, por esta razón, la continuación del tratamiento en un paciente que continúa en diálisis después de 12 semanas parece improbable que aporte algún beneficio (28,31,33).

La GMN pauci-inmune y vasculitis de pequeño vaso puede recurrir después del trasplante renal, con una tasa cercana al 20%. La positividad para ANCA en el momento del trasplante no parece asociarse con riesgo incrementado de recurrencia de la enfermedad (47).

Considerando los riesgos del tratamiento con dosis altas de corticoesteroides y agentes citotóxicos, parece prudente confirmar el diagnóstico y caracterizar la actividad y cronicidad de la GMN pauci-inmune por medio de biopsia renal, a menos que el paciente tenga alguna contraindicación para el procedimiento ^(8,31).

f) GMNRP EN EL ANCIANO

Las enfermedades glomerulares en el anciano (definido como individuos ≥ 60 años), incluida la GMNRP, pueden ser más difíciles de diagnosticar, en base a los cambios patológicos que acompañan al proceso de envejecimiento. Así mismo entraña dificultad el tratamiento exitoso de las mismas, y es menos probable el retorno a la función renal basal después de tratamiento inmunosupresor. La tasa de filtrado glomerular puede deteriorarse más fácilmente que en pacientes jóvenes, por factores hemodinámicos que son reversibles la mayoría de las veces. La labilidad renal que acompaña al anciano hace que el diagnóstico de GMNRP pueda sobreestimarse, por lo que se debe hacer uso tanto del juicio clínico como de estudios paraclínicos, y en la medida de lo posible la biopsia renal para establecer el diagnóstico preciso, y de esta manera orientar el tratamiento más adecuado.

Previamente se había pensado que las enfermedades glomerulares eran infrecuentes en el anciano, pero con el uso creciente de la biopsia renal en población mayor, la GMN parece tener una incidencia similar, y probablemente más alta, que en población más joven. Ciertas lesiones glomerulares son más comunes en el anciano, y la biopsia frecuentemente mostrará cambios en las membranas basales del glomérulo y los túbulos, así como en los vasos sanguíneos, que son atribuibles a la edad *per se*.

La GMNRP es la forma más común de GMN aguda en el anciano. Su incidencia varía ampliamente de acuerdo a las series, con rangos que van desde un 15 hasta un 50% de todas las biopsias renales en este grupo de edad. En la mayoría de los reportes, la GMN con semilunas pauci-inmune fue la forma más común, predominando también las manifestaciones sistémicas y la positividad a ANCA. La enfermedad anti-MBG es considerablemente poco común en este grupo.

La proporción de pacientes con vasculitis y GMNRP mayores de 70 años, se ha incrementado desde aproximadamente un 10% en los 80's, hasta 30% en los 90's; esto probablemente se debe a la creciente práctica de biopsias renales en el anciano, y no a un incremento real en la incidencia de la enfermedad. La evolución del paciente dependerá de un rápido diagnóstico, del grado de glomeruloesclerosis en la biopsia, de la respuesta al tratamiento y de condiciones comórbidas. En presencia de insuficiencia renal aguda con un sedimento activo en el anciano, se requiere de una biopsia renal urgente. La aparición de la biopsia renal puede ser un mejor indicador de la evolución que la creatinina sérica a la presentación, de esta manera, la actividad de la enfermedad es un pobre predictor comparado con el porcentaje de glomérulos esclerosados.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor, pulsos de esteroides intravenosos o pulsos de ciclofosfamida, ha sido excelente en algunas series y similar a la respuesta en la población más joven. Así, aún con el alto riesgo de insuficiencia renal irreversible en GMN con semilunas, el tratamiento agresivo para esta enfermedad es recomendado en el anciano. Debido a que los esteroides solos son inefectivos en vasculitis con insuficiencia renal, la ciclofosfamida está indicada independientemente de la edad (6,48).

II. JUSTIFICACIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) representa el 2 a 4% de los casos de GMN y constituye una emergencia nefrológica que puede conducir al paciente a insuficiencia renal irreversible, con requerimiento permanente de terapia sustitutiva de la función renal o incluso a la muerte. Aún cuando se instituya un tratamiento rápido y adecuado, el pronóstico renal continúa siendo reservado, con las consecuentes implicaciones de morbi-mortalidad para estos pacientes y las repercusiones económicas para los servicios de salud.

Aún tomando en cuenta la baja frecuencia de este síndrome, nuestro Instituto constituye un centro de referencia para los pacientes con las principales enfermedades relacionadas con el mismo. Por otro lado, aunque el tratamiento inicial de la GMNRP sea cual sea la potencial causa es parecido, la caracterización clínica, etiológica e histológica de estos pacientes nos permitiría por una parte conocer las características de nuestra población, incluidos los aspectos epidemiológicos, y por otra parte se podría identificar cuales de tales características se encuentran relacionadas con un pronóstico renal desfavorable.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El comportamiento rápidamente progresivo de las glomerulonefritis con formación de semilunas, constituye una entidad que sigue siendo potencialmente devastadora para la función renal tanto a corto como a largo plazo, a pesar del armamento inmunosupresor disponible hoy en día; por otra parte no ha sido posible establecer factores pronósticos 100% fiables capaces de predecir el desenlace renal. Además, puesto que los mecanismos patogénicos de las diversas categorías son muy diferentes, así también es diferente la distribución y la incidencia entre grupos de población.

Así pues, se pueden plantear las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuáles son las características clínicas, etiológicas e histopatológicas de los pacientes con GMNRP en el INNSZ?
2. ¿Cuál es la evolución clínica de este síndrome incluyendo la necesidad de terapia sustitutiva de la función renal en nuestros pacientes?

IV. OBJETIVOS

a) OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, etiológicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de GMNRP en el INNSZ, y la evolución durante el curso de 1 año.

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la distribución de la GMNRP de acuerdo a edad y sexo en la población del Instituto.
2. Señalar los principales hallazgos de laboratorio de manera basal, al momento del diagnóstico y posteriormente en diversas determinaciones a lo largo de un año.
3. Precisar el diagnóstico histopatológico de la biopsia renal y clasificarlo de acuerdo a las diversas categorías patogénicas.
4. Describir el tratamiento empleado en estos pacientes, señalando los diferentes grupos de inmunosupresores.
5. Determinar el número y las características de los pacientes que requirieron terapia sustitutiva al inicio o después durante el curso de la enfermedad.

V. MÉTODOS

1. Diseño: Este trabajo representa una serie de casos, es un estudio descriptivo y retrolectivo.

2. Población de estudio: Los pacientes que se consideraron en el protocolo fueron hombres y mujeres con diagnóstico de GMNRP documentada en el INNSZ. Se consideraron tanto aquellos con una nefropatía primaria ya diagnosticada, como aquellos en los que el síndrome nefrológico era el inicio de su padecimiento renal.

3. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes elegibles debían contar con biopsia renal y tener un comportamiento clínico de deterioro de la función renal rápidamente progresivo.

Se revisaron un total de 121 expedientes, comprendidos entre los años de 1982 a 2008, 22 de ellos con diagnóstico de egreso de GMNRP y los restantes 99 se obtuvieron del registro de biopsias, reclutando aquellos con diagnóstico de GMN proliferativa difusa, GMN con semilunas, GMN necrosante, GMN proliferativa intra y extracapilar, y GMN pauciinmune. De todos ellos sólo en 23 se confirmó el diagnóstico de GMNRP por comportamiento clínico y presentación histopatológica.

4. Criterios de exclusión:

- Se excluyeron todos los pacientes en quienes no se documentó un deterioro de la función renal rápidamente progresivo, sin importar si los hallazgos histopatológicos eran compatibles o no.
- También se excluyeron aquellos pacientes que tenían el antecedente de haber cursado con un comportamiento rápidamente progresivo pero que éste se presentó en el pasado y fue atendido en otra institución.
- Por último, se excluyeron aquellos casos en quienes se había confirmado el diagnóstico de GMNRP por criterios clínicos e histopatológicos, pero que se perdió el seguimiento dentro del primer mes de evolución.

5. Variables: Todos los pacientes se incluyeron en una base de datos en la cual se recabó: edad, género, antropometría, tipo de nefropatía primaria y fecha de diagnóstico si es que ya se encontraba presente, comorbilidades, tratamiento de base previo al evento de GMNRP, fecha de presentación de la GMNRP, y en relación a esta última variable, se extrajo el diagnóstico clínico a la presentación y el diagnóstico histopatológico asentado en el expediente, incluyendo cuando estuviera disponible el porcentaje de semilunas y de fibrosis intersticial. También se recabó el tipo de tratamiento inicial y subsecuente. En todos los pacientes se documentaron además las siguientes variables:

- Presión arterial.
- Presencia de oligo/anuria.
- Hematuria.
- Proteinuria.
- BUN.
- Creatinina sérica.
- Hemoglobina.
- Albúmina en suero.
- Presencia de ANAs, Anti-DNA, C3, C4, ANCA, Anti-MBG, ASL.
- Tasa de filtrado glomerular estimada y depuración de creatinina.
- Necesidad de terapia sustitutiva de la función renal y su modalidad.

Todas estas variables fueron exploradas de forma basal (previo al diagnóstico), al momento del diagnóstico de la GMNRP, así como durante el seguimiento a lo largo de un año, en los meses 1, 4 y 12. Finalmente se documentó la presencia o ausencia de trasplante renal precisando el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la GMNRP, y también el fallecimiento del paciente.

Para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular se utilizó la ecuación del estudio MDRD. Para la estimación de la depuración de creatinina se utilizó creatinina en orina de 24 horas.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información fue recabada en hojas diseñadas ex profeso y el análisis estadístico se efectuó con el programa Excel 2003 y SPSS v 13. Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables continuas se reportaron como medias y desviación estándar. La comparación entre grupos se realizó con la prueba de X^2 para las proporciones, y con T de Student para las variables continuas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

VII. RESULTADOS

Características basales:

En total se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico de GMNRP cuyas características demográficas se muestran en la Tabla 1. Solamente 18 pacientes terminaron el seguimiento a 12 meses. En 8 de ellos existía una glomerulopatía diagnosticada previamente al desarrollo de la GMNRP, y dentro de la patología principal antes del diagnóstico, predominaron las de índole inmunológico, sólo uno de los pacientes tenía DM-2 y en 6 de ellos no se encontró patología alguna (**Tabla 1**).

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Edad (años) | 39±13 |
| Género (%) | |
| Femenino | 18 (78.3) |
| Masculino | 5 (21.7) |
| Total | 23 (100) |
| Nefropatía previa n (%) | |
| No existente | 15 (65.2) |
| Nefritis lúpica | 6 (26.1) |
| Nefropatía membranosa | 1 (4.3) |
| Nefropatía diabética | 1 (4.3) |
| Total | 23 (100) |
| Patología principal n (%) | |
| LES | 7 (30.4) |
| Artritis reumatoide | 1 (4.3) |
| Granulomatosis de Wegener | 5 (21.7) |
| EMTC | 2 (8.7) |
| DM | 1 (4.3) |
| PAM | 1 (4.3) |
| Ninguna | 6 (26.1) |
| Total | 23 (100) |

Tabla 1. Características de los pacientes al momento del diagnóstico: lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), diabetes mellitus (DM) poliangeítis microscópica (PAM).

La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica, presente en 34.7% de los pacientes. En 5 pacientes los esteroides eran parte de su tratamiento de

base, uno por nefropatía membranosa y 4 por LES; uno recibía en forma habitual ciclofosfamida por nefritis lúpica, y 4 azatioprina también por el diagnóstico de LES.

Variables clínicas y de laboratorio:

La **tabla 2** muestra la media de los valores de las variables clínicas y de laboratorio, así como la tasa de filtrado glomerular estimada, de manera basal y posteriormente en las diferentes determinaciones realizadas al momento del diagnóstico de la GMNRP, al mes 1, 4 y 12, y los requerimientos de diálisis de los pacientes durante la evolución. De manera basal los pacientes mostraron una tasa de filtrado glomerular de 58.2 ± 23.3 ml/min/1.73 m², algún grado de proteinuria en 8 de 9 a los que se les había determinado y también hematuria en 8 de 13. Al momento del diagnóstico se alcanzaron los niveles más elevados de presión arterial media, creatinina y BUN (nitrógeno de urea); la hematuria estuvo presente en prácticamente todos (95.6%) y sólo el 21.7% desarrollaron oligoanuria.

| Variable | Basal | Al diagnóstico | Mes 1 | Mes 4 | Mes 12 |
|-----------------------------------|-------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| TAM (mmHg) | 95 ± 15 | 107 ± 16 | 99 ± 20 | 101 ± 13 | 95 ± 13 |
| Creatinina (mg/dL) | 1.2 ± 0.4 | 4.8 ± 2.9 | 3.4 ± 2.3 | 2.4 ± 2.3 | 3.2 ± 3.9 |
| BUN (mg/dL) | 21.8 ± 9 | 76.5 ± 38.8 | 57.3 ± 26 | 42 ± 22.9 | 40 ± 19 |
| Albúmina sérica (g/dL) | 2.7 ± 0.9 | 2.5 ± 1.3 | 2.7 ± 0.7 | 3.3 ± 0.6 | 3.8 ± 0.5 |
| MDRD (ml/min/1.73m ²) | 58.2 ± 23.3 | 12.9 ± 6.1 | 24.4 ± 18 | 35.8 ± 21 | 35.6 ± 20 |
| Proteinuria (n) | 8/9 | 15/16 | 12/14 | 15/16 | 10/12 |
| Hematuria (n) | 8/13 | 22/23 | 16/17 | 14/17 | 5/15 |
| Oligoanuria (n) | 0 | 5/23 | 1/20 | 1/19 | 3/18 |
| Hemodiálisis (n) | 0 | 7/23 | 8/21 | 4/20 | 3/18 |

Tabla 2. Variables clínicas y de laboratorio de manera basal, así como los requerimientos de hemodiálisis durante el seguimiento (TAM, presión arterial media; BUN, nitrógeno de urea; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease).

Requerimientos de hemodiálisis:

En cuanto a los requerimientos de hemodiálisis, de manera inicial el 30.4% tuvieron alguna indicación, y al mes se había sumado un paciente más; hacia el final del

seguimiento, sólo 3 de los 18 pacientes (16.6%) que lo completaron seguían en terapia sustitutiva, con modalidad de diálisis peritoneal.

En la **tabla 3** se muestra la comparación entre los pacientes que no requirieron hemodiálisis al momento del diagnóstico contra los que sí lo ameritaron, y como se puede observar, la creatinina sérica fue menor en el grupo de pacientes que no entraron a hemodiálisis comparados con aquellos que sí lo hicieron (3.6 ± 1.4 vs. 7.6 ± 3.7 , $p = 0.001$); a la inversa, la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD fue mayor en el grupo de no hemodiálisis comparado con su contraparte que sí ameritó (15.1 ± 5.6 vs. 7.8 ± 4.0 , $p = 0.005$). En el resto de las comparaciones no se encontró diferencia estadística significativa.

| | Hemodiálisis | | p |
|---|----------------|-----------------|-------|
| | No | Si | |
| Sexo (M/F) | 3/13 | 2/5 | 0.62 |
| TAM (mmHg) | 107 ± 17 | 108 ± 13 | 0.96 |
| Creatinina (mg/dL) | 3.6 ± 1.4 | 7.6 ± 3.7 | 0.001 |
| BUN (mg/dL) | 72 ± 39.9 | 84.7 ± 37.8 | 0.51 |
| Albúmina sérica (g/dL) | 2.6 ± 1.5 | 2.4 ± 0.4 | 0.74 |
| TFG - MDRD (ml/min/1.73m ²) | 15.1 ± 5.6 | 7.8 ± 4.0 | 0.005 |
| Proteinuria (n/total) | 10/11 | 5/5 | 0.87 |
| Hematuria (n/total) | 15/16 | 7/7 | 1.00 |
| Oligoanuria (n/total) | 3/16 | 2/7 | 1.00 |

Tabla 3. Comparación entre pacientes que requirieron hemodiálisis al momento del diagnóstico de la GMNRP, con los que no lo requirieron.

Histopatología:

Los hallazgos de histopatología obtenidos de los 23 pacientes se señalan en la **tabla 4**. La alteración más frecuentemente encontrada fue la proliferación extracapilar en 73.9%, seguida de proliferación intracapilar en 60.9%, la necrosis y nefritis túbulo-intersticial se reportó en el 21.7%. La fibrosis estuvo ausente en prácticamente todos, a excepción de un solo paciente en quien se encontró de grado leve.

| Hallazgos histopatológicos | n (%) |
|----------------------------|-------------------|
| Proliferación intracapilar | 14 (60.9) |
| Proliferación extracapilar | 17 (73.9) |
| Necrosis | 5 (21.7) |
| Vasculitis | 2 (8.7) |
| Semilunas fibrosas | 2 (8.7) |
| NTI | 5 (21.7) |
| Fibrosis | Ausente 22 (95.7) |
| | Leve 1 (4.3) |
| | Moderada 0 (0) |
| | Grave 0 (0) |

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos en la biopsia renal (NTI, nefritis túbulo-intersticial).

En la **tabla 5** se muestra la comparación de los hallazgos histopatológicos entre los pacientes que requirieron terapia sustitutiva y los que no al inicio del cuadro, las diferencias no tuvieron valor estadístico significativo en ninguno de ellos.

| Hallazgos histopatológicos | Hemodiálisis | | p |
|----------------------------|--------------|----------|------|
| | No | Si | |
| Proliferación intracapilar | 10 (62.5) | 4 (57.1) | 1.00 |
| Proliferación extracapilar | 10 (62.5) | 7 (100) | 0.12 |
| Necrosis | 3 (18.8) | 2 (28.6) | 0.62 |
| Vasculitis | 2 (12.5) | 0 (0) | 1.00 |
| Semilunas fibrosas | 1 (6.3) | 1 (14.3) | 0.52 |
| NTI | 3 (18.8) | 2 (28.6) | 0.62 |
| Fibrosis | 1 (6.3) | 0 (0) | 1.00 |

Tabla 5. Comparación de hallazgos histopatológicos entre pacientes con y sin necesidad de hemodiálisis al inicio.

Diagnóstico por categoría patogénica:

El diagnóstico final de la causa de la GMNRP de acuerdo a la categoría patogénica fue de la siguiente manera: la GMN mediada por inmunocomplejos representó el 47.8% de los casos, frente al 52.2% de enfermedad pauci-inmune. No se encontró ningún caso de enfermedad anti-MBG. En la categoría de GMNRP por inmunocomplejos el LES fue la enfermedad más frecuente y en el grupo de enfermedad pauci-inmune fue la granulomatosis de Wegener. Hubo un caso de enfermedad mixta del tejido conectivo en cada uno de los grupos patogénicos (**tabla 6**).

| Categoría patogénica | n (%) | Enfermedad | n (%) |
|------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Inmunocomplejos | 11 (47.8) | LES | 7 (63.60) |
| | | AR | 1 (9.09) |
| | | EMTC | 1 (9.09) |
| | | Idiopática | 2 (18.18) |
| | | Total | 11 (100) |
| Pauci-inmune | 12 (52.2) | GW | 5 (41.66) |
| | | PAM | 1 (8.33) |
| | | EMTC | 1 (8.33) |
| | | No precisada | 5 (41.66) |
| | | Total | 12 (100) |
| Anti-MBG | 0 (0) | | |

Tabla 6. Frecuencia de GMNRP por categoría patogénica (anti-MBG, anti-membrana basal glomerular; LES, lupus eritematoso sistémico; AR, artritis reumatoide; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo; GW, granulomatosis de Wegener; PAM, poliangeítis microscópica).

Tratamiento:

Respecto del tratamiento inicial todos los pacientes recibieron corticoesteroides (100%), más frecuentemente como pulsos de metilprednisolona, y 56.5% recibieron ciclofosfamida como se señala en la **tabla 7**.

| Fármaco | n (%) | Tipo de esteroide | n (%) |
|--------------------------|----------|-------------------|-----------|
| Esteroides | 23 (100) | Prednisona | 7 (30.4) |
| | | Metilprednisolona | 15 (65.2) |
| | | Dexametasona | 1 (4.3) |
| Ciclofosfamida IV | 7 (30.4) | | |
| Ciclofosfamida VO | 6 (26.1) | | |

Tabla 7. Tratamiento inicial de los pacientes (IV, intravenoso; VO, vía oral).

Terapia sustitutiva:

Durante la evolución a lo largo de 12 meses, los requerimientos de terapia sustitutiva fueron cambiando, de tal manera que al inicio el 30.4% de pacientes ameritaron hemodiálisis y al mes 12 sólo 3, encontrándose todos en diálisis peritoneal (**tabla 8**).

| Meses | n (%) |
|-----------|----------|
| TS inicio | 7 (30.4) |
| TS mes 1 | 8 (34.8) |
| TS mes 4 | 5 (21.7) |
| TS mes 12 | 3 (13.0) |

Tabla 8. Requerimientos de terapia sustitutiva renal en el seguimiento.

VIII. DISCUSIÓN

La forma más grave de glomerulonefritis activa es la GMNRP, un síndrome heterogéneo desde el punto de vista de su patogenia, pero fenotípicamente homogéneo con respecto a la microscopia de luz y con un curso clínico común en términos de falla renal progresiva. Son escasos los estudios que han evaluado y comparado el síndrome de GMNRP como conjunto, la mayoría de ellos se han realizado tomando en cuenta una sola de las categorías, y por tanto es difícil extraer conclusiones que sean válidas para todos los grupos de pacientes.

Este estudio analizó retrospectivamente a 23 pacientes con diagnóstico de GMNRP en nuestro centro, lo cual representa una serie pequeña tomando en cuenta que es un hospital de referencia para las principales enfermedades relacionadas con este síndrome. La edad promedio de la población analizada fue de 39 ± 13 años, lo cual contrasta con los diversos informes de la literatura, que señalan una mayor frecuencia en pacientes por arriba de la sexta década de la vida ^(4,6,8,39). La enfermedad fue más frecuente en el sexo femenino (78.3%), al igual que en el estudio de De la Torre quien encontró una cifra de 64.3%, pero las características clínicas fueron similares entre los géneros. Llamó la atención que de manera basal la tasa de filtrado glomerular estimada fue de 58.2 ± 23.3 ml/min/1.73 m², lo cual sugiere que ya existía algún grado de enfermedad renal. Algunos pacientes se encontraban recibiendo tratamiento inmunosupresor de manera basal por enfermedad autoinmune al momento de desarrollar la GMNRP. En 1 caso, la GMNRP se desarrolló sobre una nefropatía primaria, en este caso nefropatía membranosa como ha sido descrito por Bolton y colaboradores. Todos los pacientes al momento del diagnóstico tuvieron el cuadro clásico de inflamación glomerular, con hipertensión arterial, azoemia, grados variables de proteinuria y hematuria ^(1,3,8); el 30% tuvo indicación de terapia de reemplazo renal. En la comparación de los pacientes que requirieron hemodiálisis con los que no tuvieron indicación, sólo la creatinina y la tasa de filtrado glomerular estimada tuvieron diferencia significativa. Los hallazgos de la biopsia renal correspondieron a lesiones agudas en su mayoría, lo cual contrasta con las diversas publicaciones que señalan combinaciones variables de actividad y cronicidad, sobre todo en ciertos casos de enfermedad mediada por inmunocomplejos y en enfermedad pauci-inmune ^(4,11), pues en nuestra serie fueron prácticamente nulos los datos de cronicidad, y en la comparación de

los diversos hallazgos patológicos entre pacientes con y sin hemodiálisis no hubo diferencia estadística.

Respecto al diagnóstico final de los pacientes de esta discusión por categoría patogénica, fue más frecuente la enfermedad pauci-inmune representando el 52.2% del total, cifra similar a la reportada en varios trabajos que señalan una frecuencia de 40 a 50% de los casos de GMNRP ^(3,4,11), y llama la atención que siendo la más frecuente, el promedio de edad de nuestro grupo corresponda a una población joven, pues las diversas series reportan que la enfermedad predomina en mayores de 50 años ^(31,36,38). En segundo lugar se encontró la enfermedad mediada por inmunocomplejos, con un 47.8%, cifra un poco más elevada de la señalada por Couser que va de un 30 a 40%. Y por último, no se encontró ningún caso de enfermedad anti-MBG, a pesar de una frecuencia aproximada de 10 a 20% según lo reportado por el mismo investigador ⁽⁴⁾, y esto probablemente se explique por las características raciales de nuestro país, ya que está descrita como una enfermedad predominantemente de la raza blanca ^(2,8,18). Con respecto al primer grupo predominó la granulomatosis de Wegener (5 casos), un caso de PAM y uno más con EMTC; con respecto a esta última, no existen reportes de enfermedad pauci-inmune asociada a EMTC en donde la afección renal más frecuente es la nefropatía membranosa por complejos inmunes ⁽⁹⁾. En 5 pacientes no fue posible caracterizar el tipo de vasculitis (idiopática). En el grupo de enfermedad mediada por inmunocomplejos, la causa más frecuente como era esperado en este grupo de pacientes fue LES en 7, un caso con AR, uno más con EMTC y en 2 de ellos no se estableció la causa. No obstante las diferencias en los diagnósticos, los pacientes compartieron evoluciones clínicas similares. El tratamiento inicial incluyó combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida; la efectividad de este último fármaco se encuentra bien establecida en nefritis lúpica ^(16,39), pero no es así en otras formas de GMN con semilunas, además en este estudio no se evaluó su toxicidad a largo plazo. En ninguno de los pacientes se usaron otros tipos de tratamiento descritos, tales como globulina antitimocito, rituximab y plasmaféresis entre otros, como lo han señalado diversos trabajos ^(31,40,41).

Con respecto al requerimiento de hemodiálisis, al momento de presentación de la GMNRP el 30% de los pacientes lo tuvieron, y esta cifra se incrementó al 34.8% en el primer mes. Sin embargo, la mayoría tuvieron una evolución renal favorable, ya que al término del seguimiento (mes 12) únicamente 3 pacientes (13%) permanecían en terapia

sustitutiva en modalidad de diálisis peritoneal, observación que contrasta con algunos reportes que señalan una frecuencia más alta de permanencia en diálisis ^(23,26). Durante el período de seguimiento del presente estudio únicamente un paciente (4.3%) falleció antes del primer mes por sepsis probablemente en relación con el tratamiento inmunosupresor utilizado, y ninguno fue trasplantado durante ese tiempo, esto explicado por el breve período de seguimiento del estudio.

La población reunida para este trabajo representa una muestra pequeña, y por lo tanto, los resultados encontrados deben interpretarse con cautela.

IX. CONCLUSIONES

El presente estudio muestra que la GMNRP es poco frecuente en nuestro centro, el síndrome se presenta en población joven, y más frecuentemente en mujeres. Ya existe enfermedad renal en el momento de la presentación, manifestada por una tasa de filtrado glomerular anormal, aunque la mayor parte de los hallazgos de patología muestran lesiones agudas. Es más frecuente la categoría pauci-inmune como causa de la entidad estudiada. La respuesta al tratamiento con combinación de esteroides y ciclofosfamida es buena en la mayoría de los pacientes, ya que solamente el 13% permanecieron en diálisis al final de 12 meses.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR: Glomerulonephritis. N Engl J Med 1998; 339: 888 – 899.
2. Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC: Primer on Kidney Diseases, third edition.
3. Couser WG: Glomerulonephritis. Lancet 1999; 353: 1509 – 1515.
4. Couser WG: Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms and Therapy. Am J Kidney Dis 1988; 11: 449 – 464.
5. Yoshizawa N: Acute Glomerulonephritis. Internal Medicine 2000; 39: 687 – 694.
6. Kunis CL, Nee Teng S: Treatment of Glomerulonephritis in the Elderly. Semin Nephrol 2000; 20: 256 – 264.
7. Orth SR, Ritz E: The Nephrotic Syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202 – 1211.
8. Brenner & Rector's the Kidney, 7th edition, Rapidly Progressive Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis, pp 1347 – 1356.
9. Harrison Principios de Medicina Interna, 16a. edición, Síndrome nefrítico agudo y glomerulonefritis rápidamente progresiva, pp 1852 – 1857.
10. Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd edition.
11. Jennette JC, Falk RJ: The Pathology of Vasculitis involving the Kidney. Am J Kidney Dis 1994; 24: 130 – 141.
12. Javaid B, Quigg RJ: Treatment of Glomerulonephritis: Will we ever have options other than steroids and cytotoxics? Kidney Int 2005; 67: 1692 – 1703.

13. Appel GB, Waldman M, Radhakrishnan J: New Approaches to the Treatment of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2006; 70: S45 – S50.
14. Tipping PG, Holdsworth SR: T Cells in Crescentic Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1253 – 1263.
15. Atkins RC, Nikolic – Paterson DJ, Song Q, Lan HY: Modulators of Crescentic Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2271 – 2278.
16. Masani NN, Imbriano LJ, D’Agati VD, Markowitz GS: SLE and Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 950 – 955.
17. Jennette JC, Falk RJ: Small Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512 – 1523.
18. Kluth DC, Rees AJ: Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2446 – 2453.
19. Aumailley M: Structure and Supramolecular Organization of Basement Membranes. *Kidney Int* 1995; 49: 54 – 57.
20. Bolton WK: Goodpasture’s Syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1753 – 1766.
21. Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM: Autoantibodies to Glomerular Basement Membrane and Neutrophil Cytoplasm in Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965 – 970.
22. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long – term Outcome of Anti -glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033 – 1042.

23. Hind CRK, Paraskevakou H, Lockwood CM: Prognosis after Immunosuppression of Patients with Crescentic Nephritis requiring Dialysis. *Lancet* 1983; 1: 8319: 263 - 265.
24. Savage COS: ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60: 1614 – 1627.
25. Booth AD, Pusey CD, Jayne DR: Renal Vasculitis – an update in 2004. *Nephrol Dial transplant* 2004; 19: 1964 – 1968.
26. Savige J, Davies D, Falk RJ: Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) and Associated Diseases. *Kidney Int* 2000; 57: 846 – 862.
27. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG: Antiproteinase-3 and Antimyeloperoxidase – associated Vasculitis. *Kidney Int* 2000; 57: 2195 – 2206.
28. Falk RJ: ANCA-associated Renal Disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998 – 1010.
29. Cunningham MA, Huang XR, Dowling JP: Prominence of Cell-mediated Immunity Effectors in “Pauci-immune” Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 499 – 506.
30. Timoshanko JR, Kitching AR, Semple TJ, Tipping PG, Holdsworth SR: A Pathogenetic Role for Mast Cells in Experimental Crescentic Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 150 – 159.
31. Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C: Anti-neutrophil Cytoplasm – associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1224 – 1234.
32. Seo P, Stone JH: The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39 – 50.

33. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY: Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 599 – 605.
34. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ: Diagnostic Predictive Value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53: 796 – 798.
35. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, Leendert A: Sequential Development of Anti-GBM Nephritis and ANCA-Associated Pauci-Immune Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 344 – 348.
36. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ: Treatment Response and Relapse in ANCA-associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33 – 39.
37. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K: A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36 – 44.
38. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR: Outcome of ANCA-associated Renal Vasculitis: a 5-year Retrospective Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776 – 784.
39. De la Torre M, Alcázar R, Urra JM, Caparrós G, Alegre R, Blanco J, Nieto J, Ferreras I: Monthly Cyclophosphamide Pulses in the Treatment of Crescentic Glomerulonephritis. *Transplant Proc* 1998; 30: 3952 – 3954.
40. Schmitt WH, Hagen E, Neumann I: Treatment of Refractory Wegener's Granulomatosis with Anti-thymocyte Globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1440 – 1448.
41. Guajardo DS: Plasmapheresis in the Treatment of Glomerulonephritis: Indications and Complications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: liv – lvi.

42. Karkar AM, Smith J, Pusey CD: Prevention and Treatment of Experimental Crescentic Glomerulonephritis by Blocking Tumour Necrosis Factor-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 518 – 524.
43. Booth A, Harper L, Hammad T: Prospective Study of TNFalpha Blockade with Infliximab in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717 – 721.
44. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D: Long – term Observation of Patients with Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody – associated Vasculitis Treated with Rituximab. *Rheumatology* 2006; 45: 1432 – 1436.
45. Wong CF: Rituximab in Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: What is the Current Evidence? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 32 – 36.
46. Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO: Effective Therapeutic Use of Rituximab in Refractory Wegener’s Granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 622 – 625.
47. Nachman PH, Segelmark M, Westman K: ANCA-associated Small Vessel Vasculitis after Transplantation. *Kidney Int* 1999; 56: 1544 – 1550.
48. Donadio JV: Treatment of Glomerulonephritis in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 307 – 311.