

Plasmaféresis en las glomerulonefritis rápidamente progresivas idiopáticas

P. ARRIZABALAGA, A. TORRAS, L. PUIG*, J. MONTOLIU, A. DARNELL, L. REVERT.

Servicio de Nefrología.

* Servicio de Hemoterapia y Hemostasia
Hospital Clínico y Provincial
Universidad de Barcelona.

RESUMEN

La mayoría de series publicadas de pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) tratados con plasmaféresis (PF) son heterogéneas desde un punto de vista clínico e histológico e incluyen tanto formas idiopáticas como secundarias de la enfermedad. Con objeto de evaluar la eficacia de la PF en el tratamiento de la GNRP idiopática hemos comparado la evolución espontánea de 8 pacientes con esta afección (grupo A) con el curso de un grupo homogéneo similar de 7 pacientes tratados con PF (grupo B).

En el grupo A, un paciente fue tratado con dipiridamol y otro con heparina, dipiridamol y metil-prednisolona. En el grupo B los pacientes recibieron un promedio de 10 sesiones de PF (recambio de 3.718 ± 286 ml/sesión). Además 5 pacientes de este grupo recibieron ciclofosfamida y 6 prednisona.

Los niveles de Cr en plasma no diferían significativamente en ambos grupos antes de iniciar el tratamiento ($13,4 \pm 5,4$ mg/dl en el grupo A versus $9,8 \pm 2,2$ mg/dl en el grupo B) ($p = n.s.$). Seis pacientes del grupo A y 4 del grupo B precisaron hemodiálisis (HD) al inicio de la enfermedad. En el grupo A al cabo de un mes ninguno de los 6 pacientes había podido abandonar las HD y los 2 pacientes restantes continuaban con niveles de Cr en plasma sustancialmente elevados (promedio $7 \pm 0,5$ mg/dl). Al cabo de un año todos los pacientes del grupo A precisaban HD o habían fallecido. Por el contrario, al cabo de un mes, ningún paciente del grupo B precisaba HD y el promedio de Cr en plasma había descendido de $9,8 \pm 2,2$ hasta $4,4 \pm 1,4$ mg/dl ($p < 0,005$). Al cabo de 1 año, de los 5 pacientes seguidos en el estudio sólo 1 precisaba HD y el promedio de Cr en plasma en los 4 restantes era de $2,3 \pm 1,2$ mg/dl ($p < 0,025$ en relación con la Cr inicial).

En conclusión, el empleo de PF intensivas, asociado a inmunosupresión mejora el pronóstico de la insuficiencia renal de los pacientes con GNRP idiopática cuando se compara con el tratamiento médico conservador.

Palabras clave: Plasmaféresis, Inmunosupresión, Glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática, Insuficiencia renal.

SUMMARY

Many published series of patients with rapidly progressive glomerulonephritis treated with plasmapheresis (P) have been heterogeneous from the histologic and clinical points of view. In an attempt to evaluate the usefulness of P in the treatment of idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), we have

compared the spontaneous evolution of 8 consecutive patients with this disorder (group A) with the course of a similarly homogeneous and consecutive group of 7 patients with RPGN that received P treatment (group B).

In group B, an average of 10 ± 2 P sessions (3.72 ± 0.28 l. of plasma exchange per session) were performed in each patient. All patients from this group were also given prednisone and 6 received simultaneously cyclophosphamide. In group A, one patient was treated with dipiridamol and another with heparin, dipiridamol and another with heparin, dipiridamol and methylprednisolone.

Pretreatment serum creatinine (Cr) was not significantly different in both groups (13.4 ± 5.4 mg/dl in group A vs 9.8 ± 2.2 mg/dl in group B, $p = ns$). Six patients from group A and four from group B required dialysis (HD) from the start of treatment. At the end of one month, no patient from group B required HD and their mean Cr had decreased from 9.8 ± 2.2 to 4.4 ± 1.4 ($p < 0.005$). In contrast, no patient from group A could leave HD. In the 2 patients from group A that did not need HD, their Cr did not change noticeably after 1 month. Five patients from group B have been followed for a year, one went on to HD, and mean Cr in the remaining 4 was 2.3 ± 1.2 ($p < .0025$ with respect to their initial Cr.). No patient from group A could survive without HD at the end of one year.

We conclude that, when compared to conservative medical measures, P improves the renal outcome of patients with RPGN.

Key words: Plasmapheresis, Immunosuppression, Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis, Renal Failure

INTRODUCCION

La reciente introducción de separadores celulares de flujo continuo o intermitente ha permitido efectuar plasmaféresis (PF) con rapidez y seguridad en múltiples enfermedades con mecanismos patogénicos de naturaleza inmunológica, en las que otras terapéuticas han resultado ineficaces y cuyo pronóstico es en general desfavorable^{1, 2}.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) constituye un síndrome clínico-patológico caracterizado por un rápido e intenso deterioro de la función renal, que conduce a la insuficiencia renal terminal en un plazo de semanas o meses, y cuyo substrato morfológico consiste en una lesión glomerular caracterizada por una proliferación extensa de las células epiteliales^{3, 4}. La GNRP puede presentarse tanto en forma de una enfermedad renal idiopática, como secundaria a enfermedades sistémicas con afectación renal^{5, 6}. El pronóstico renal suele ser desfavorable, en particular en los casos con oliguria prolongada, porcentaje de glomérulos con proliferación epitelial superior al 70 %, y en las formas idiopáticas de la enfermedad^{4, 5, 6}.

En 1975, Lockwood y cols⁷ publicaron el resultado satisfactorio obtenido en un paciente con síndrome de Goodpasture tratado PF asociada a inmunosupresores. La utilidad de esta terapéutica ha sido confirmada en múltiples ocasiones, no sólo en este síndrome^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} sino también en otras GNRP^{16, 17, 18}. Sin embargo, en el momento actual, la utili-

dad de las PF en las formas idiopáticas es difícil de evaluar, ya que la mayoría de series publicadas incluyen GNRP de etiologías muy diversas.

Nuestro trabajo tiene por objetivo valorar, a corto y medio plazo, la eficacia de la PF asociada a inmunosupresión en una serie de pacientes con GNRP idiopática, comparando los resultados obtenidos con los observados antes de introducir esta modalidad terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

1) Pacientes

Se han estudiado un total de 15 pacientes con GNRP idiopática, agrupados según hayan recibido o no tratamiento con PF. El grupo A está constituido por 8 pacientes hospitalizados entre abril 1975 y febrero de 1978 ninguno de los cuales recibió PF. El grupo B comprende 7 pacientes hospitalizados entre febrero de 1978 y diciembre de 1981, todos los cuales fueron tratados con PF.

El diagnóstico de GNRP idiopática se realizó con los siguientes criterios: a) ausencia de nefropatía previa b) deterioro rápido de la función renal en los últimos 6 meses, con una creatinina en plasma superior a 6,5 mg/dl en el momento de la biopsia renal c) cuadro histológico de glomerulonefritis con proliferación extracapilar en un 50 % o más de los glomérulos y d) ausencia de enfermedad sistémica asociada.

a) Clínica

Los datos clínicos y analíticos se hallan resumidos en la Tabla I. El grupo A está constituido por 8 pacientes, 5

TABLA I

**PRINCIPALES DATOS CLINICOS Y BIOLÓGICOS PREVIOS AL TRATAMIENTO
EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES**

Tratamiento	Sin PF: 8 Pacientes		Con PF: 7 Pacientes	
	n.º Pacientes	%	n.º Pacientes	%
ANEMIA (Hto < 25 %)	8	100	4	57
MICROHEMATURIA (>10 Hxc)	8	100	7	100
PROTEINURIA > 3 gr/24 hr	5	62	3	43
HTA (TA >160/100 x 3)	4	50	2	30
HEMATURIA MACROSCOPICA	3	37	4	57
EDEMAS	2	25	1	14
OLIGOANURIA (diuresis < 400 cc/24 hr)	4	50	3	43
CREATININA P > 10 mg/dl y/o	6	75	4	57
BUN > 100 mg/dl				
CREATININA P (\bar{x} + DS)	13,4 ± 5,4 mg/dl		9,8 ± 2,2 mg/dl (p.n.s.)	

hombres y 3 mujeres, con edades comprendidas entre 24 y 75 años y una edad media de 53 años. El grupo B comprende 7 pacientes, 5 hombres y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 35 y 58 años y una edad media de 46 años.

Los valores de nitrógeno uréico en sangre (BUN) y de creatinina en plasma (C_{rp}) en los pacientes del grupo A eran de 128 ± 37 mg/dl y de 13,4 ± 5,4 mg/dl respectivamente. En los pacientes del grupo B eran a su vez de 120 ± 55 mg/dl y de 9,8 ± 2,2 mg/dl.

No se observaron diferencias valorables en relación con los hallazgos clínicos y biológicos de ambos grupos de pacientes. Los niveles de antiestreptolisina y de los factores C3, C4 y CH₅₀ del complemento sérico fueron normales y el estudio de anticuerpos antinucleares fue negativo en todos los pacientes. La presencia de inmunocomplejos circulantes (IC), investigada mediante el test del C1q¹⁹, fue

positiva en el único paciente del grupo A estudiado y en 5 de los 7 pacientes estudiados del grupo B.

b) Histología

Todas las biopsias renales se examinaron en microscopía óptica tras fijarse en solución de Bouin e incluirse en parafina. Se efectuaron cortes de 2 a 3 micras y se tiñeron con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, tricrómico de Masson e impregnación argéntica. Se estudió un promedio de 14 ± 3 glomérulos/biopsia y se consideró que un glomérulo tenía proliferación extracapilar cuando la semiluna epitelial estaba formada por un mínimo de 3 capas celulares y abarcaba más del 50 % del espacio de Bowman.

Las características morfológicas de las biopsias estudiadas se hallan resumidas en la Tabla II. De los 15 pacientes

TABLA II

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

GRUPO TRATADO SIN PF (A)

N.º	% Glomérulos Proliferación Extracapilar	Proliferación Endocapilar (+ o -)	% Glomérulos Esclerosados	Lesiones Tubulo-Intersticiales (+ a + + +)	Inmunofluorescencia
1	100	—	40	+ +	C'3 e IgG (+ +) lineal en flóculo Fibrinógeno (+ +) en corona epitelial
2	85	—	30	+ + +	No
3	70	—	15	+ + +	Fibrinógeno (+ +) en corona epitelial
4	70	—	60	+ +	IgM y Fibrinógeno (±) trazos en flóculo
5	75	+	10	+	C'3 (+ +) granular, generalizado y difuso Fibrinógeno (±) trazos en flóculo
6	100	+	15	+ + +	Fibrinógeno (+) segmentario y focal en corona epitelial
7	75	—	10	+ +	No
8	85	—	25	+ +	C'3 (+ +) granular, generalizado y difuso IgM (+) segmentario y focal Fibrinógeno (±) trazos en flóculo

GRUPO TRATADO CON PF (B)

N.º	% Glomérulos Proliferación Extracapilar	Proliferación Endocapilar (+ o -)	% Glomérulos Esclerosados	Lesiones Tubulo-Intersticiales (+ a + + +)	Inmunofluorescencia
9	90	—	40	+ +	C1q e IgM (+) granular, segmentario y focal Fibrinógeno (+ + +) en corona epitelial
10	80	+	0	+	C'3 (+ +) granular y segmentario C1q e IgA (+) segmentario Fibrinógeno (+) en corona epitelial
11	50	+	10	+	C'3 (+ +) granular generalizado y difuso Fibrinógeno (+ +) segmentario y focal en corona epitelial
12	50	—	15	+	IgA (+) granular y segmentario Fibrinógeno (+) segmentario y focal en flóculo
13	100	—	0	+ +	Fibrinógeno (+ +) en corona epitelial
14	90	—	20	+ +	C'3 e IgC (+) granular, segmentario y focal Fibrinógeno (+ +) en corona epitelial y segmentario en flóculo
15	50	—	50	+ + +	Fibrinógeno (+ +) segmentario y focal en corona epitelial

con GNRP idiopática, 12 presentaban proliferación extracapilar en el 70 % o más de los glomérulos, 8 de los cuales pertenecían al grupo A y 4 al grupo B. Tres pacientes del grupo B presentaban proliferación extracapilar en el 50 % de los glomérulos. Además, 4 pacientes mostraban proliferación endocapilar, 2 en cada grupo. En sólo 4 biopsias existía un porcentaje de glomérulos esclerosados igual o superior al 40 % y únicamente 4 pacientes mostraron lesiones tubulo-intersticiales severas. No se observaron alteraciones vasculares relevantes en ningún caso.

Se efectuó examen con inmunofluorescencia (IF) en 13 de los 15 pacientes biopsiados y en base a estos hallazgos se utilizó la clasificación propuesta por Glassock y cols ⁴ para las GNRP idiopáticas. En todos los casos se comprobó IF positiva para el fibrinógeno a nivel de la corona epitelial y/o flóculo glomerular. Un paciente, perteneciente al grupo A, mostraba IF positiva para IgG y C3 de tipo «lineal» a lo largo de la membrana basal glomerular (GNRP idiopática tipo I). Otros 8 pacientes, 3 pertenecientes al grupo A y 5 al grupo B, mostraban IF positiva para diversas inmunoglobulinas y/o factores del complemento de tipo «granular» a nivel de los capilares glomerulares (GNRP idiopática tipo II). Finalmente, 4 pacientes, 2 en el grupo A y 2 en el grupo B, únicamente presentaban IF positiva para el fibrinógeno (GNRP idiopática tipo III).

2) Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico y fueron sometidos a hemodiálisis (HD) si la Cr en plasma era superior a 10 mg/dl.

Las PF se practicaron en los 7 pacientes del grupo B con un separador de células de flujo continuo (IBM 2997). El promedio de plasma intercambiado fue de 3.718 ± 286 ml/sesión, administrándose PPF (plasma protein factor) como solución de recambio. Se efectuaron entre 8 y 14 sesiones de PF por paciente (promedio 10 sesiones) en un

plazo de 2 a 4 semanas, una diaria durante los 4 primeros días y luego a días alternos.

Simultáneamente, 5 de los 7 pacientes del grupo B recibieron además ciclofosfamida a dosis de 2 mg/Kg/día durante 2 a 4 semanas y prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día durante 3 a 4 semanas y luego a dosis decrecientes hasta un máximo de 2 meses. De los 2 pacientes restantes, 1 sólo recibió prednisona y el otro no recibió ninguna droga.

En el grupo de los pacientes no tratados con PF, a un paciente se añadió dipiridamol a dosis de 50 mg/día durante 4 meses, y a otro heparina a dosis de 1 mg/Kg/4 horas, dipiridamol a dosis de 75 mg/día y metilprednisona a dosis de 1 g/día durante 3 días.

3) Estadística

En el momento del diagnóstico, ambos grupos no diferían de modo significativamente en cuanto al nivel de Cr en plasma ($t = 1,65$; $p > 0,05$).

La evolución de la insuficiencia renal en ambos grupos se ha valorado según dos criterios: a) niveles de Cr en plasma al iniciar el tratamiento, al cabo de un mes y al cabo de 1 año, en los pacientes que no requerían HD de mantenimiento (test de Student) y b) número de pacientes que requerían HD de mantenimiento al cabo de 1 mes y al cabo de 1 año (test de X²). Se ha aplicado la prueba exacta de Fisher al hallar diferencias significativas y ser los efectivos teóricos inferiores a 5.

RESULTADOS

Los niveles de Cr en plasma antes de iniciar el tratamiento no diferían significativamente entre los pacientes de los grupos A y B. El promedio de Cr en plasma era de $13,4 \pm 5,4$ mg/dl en los pacientes del grupo A (8 pacientes tratados sin PF) y de $9,8 \pm 2,2$

mg/dl en los pacientes del grupo B (7 pacientes tratados con PF) ($p = n.s.$). Seis pacientes del grupo A y 4 del grupo B precisaron HD inicialmente.

En el grupo A, al cabo de un mes, ninguno de los 6 pacientes que había precisado HD había podido abandonar esta modalidad terapéutica, y los 2 pacientes que no habían precisado HD continuaban con niveles de Cr en plasma sustancialmente elevados (promedio $7 \pm 0,5$ mg/dl). Al cabo de un año, todos los pacientes del grupo A precisaban HD de mantenimiento.

En el grupo B, al cabo de un mes, todos los pacientes sobrevivían sin precisar HD y el promedio de Cr en plasma había descendido de $9,8 \pm 2,2$ mg/dl

hasta $4,4 \pm 1,4$ mg/dl ($p = 0,005$). Al cabo de un año, de los 5 pacientes seguidos en el estudio, solo uno precisaba HD de mantenimiento, y el promedio de Cr en plasma en los 4 restantes era de $2,3 \pm 1,2$ mg/dl ($p < 0,025$ en relación con el nivel de Cr inicial).

Al comparar el número de pacientes que requerían el HD al cabo de un mes (6/8) y al cabo de un año (6/6) en el grupo A con el número de pacientes que requerían HD al cabo de un mes (0/7) y al cabo de un año (1/5) en el grupo B, se observó una diferencia significativa ($p = 0,022$ y $p = 0,030$ respectivamente) (Tabla III). Dos pacientes del grupo B presentaron un segundo brote nefrítico a los seis meses

TABLA III

EVOLUCION DEL FALLO RENAL EN AMBOS GRUPOS

Tratamiento		Sin PF	Con PF
CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)	INICIAL	$13,4 \pm 5,4$	$9,8 \pm 2,2$
	1 ^{er} MES	$7 \pm 0,5 +$	$4,4 \pm 1,4 *$
	1 ^{er} AÑO (HD)		$2,3 \pm 1,2 ***$
N.º PACIENTES EN HD	INICIAL	6/8	4/7
	1 ^{er} MES	6/6	0/7 ***
	1 ^{er} AÑO	6/6	1/5 ***
N.º TOTAL DE PACIENTES			

+ en. pacientes sin HD
 * $p < 0,005$
 ** $p < 0,025$
 *** $p < 0,05$

(n.º 11) y a los diez meses (n.º 12) de haber suspendido el tratamiento. En uno de los dos pacientes la Cr en plasma pasó de 2 mg/dl hasta 0,4 mg/dl y fue tratado de forma conservadora (n.º 12). El otro (n.º 11) de nuevo fue tratado con PF y HD, no recuperó el funcionalismo renal y constituye el único paciente del grupo B que se hallaba en HD de mantenimiento al cabo de un año. Otro paciente de este grupo falleció al cabo de 14 sesiones de PF debido a agranulocitosis y sepsis por Klebsiella. En los pacientes tratados por PF se observaron además 4 episodios de leucopenia transitoria (leucocitos $< 4.000/mm^3$), dos casos de hepatitis viral (no A no B) y complicaciones menores tales como hipertermia, parestesias, náuseas y vómitos en 16 de las 81 PF practicadas.

DISCUSION

El pronóstico de las GNRP idiopáticas es muy desfavorable y, en ausencia de tratamiento, solo del 10 al 20 % de los pacientes con un porcentaje de semilunas superior al 70 % de los glomérulos recuperan un grado de función renal suficiente para no precisar

HD de mantenimiento a los 6 meses de haber comenzado la enfermedad⁴. En la actualidad no existe un criterio unánime acerca de la eficiencia de los diversos tratamientos específicos que han sido utilizados. Los esteroides, solos o asociados a drogas citotóxicas (ciclofosfamida), no han demostrado de forma inequívoca una utilidad terapéutica sustancial²⁰, aunque algunos autores han señalado efectos beneficiosos y exentos de riesgo con el empleo de dosis altas de metil-prednisolona durante breves períodos²¹. La utilización de anticoagulantes (heparina) junto con inhibidores de la agregación plaquetar (dipiridamol), en general asociada con prednisona y ciclofosfamida, parece haber beneficiado a algunos pacientes, sobre todo cuando el tratamiento se inicia precozmente²². Sin embargo, los resultados han sido muy pobres cuando existe oliguria intensa o un filtrado inferior a 5 ml/min⁴. Además, no pueden ignorarse los riesgos de hemorragia o infección, en especial cuando existe insuficiencia renal avanzada o hipertensión de difícil control²³.

Se han sugerido varios mecanismos a través de los cuales las PF intensivas pueden mejorar la evolu-

ción de glomerulonefritis mediadas inmunológicamente. En primer lugar, las PF permiten eliminar de la circulación factores primarios de la inflamación glomerular, tales como anticuerpos anti-MBG o IC circulantes. La presencia de anticuerpos anti-MBG se ha demostrado en alrededor del 90 % de los pacientes con GNRP idiopáticas tipo I y se han detectado IC circulantes en la mayoría de pacientes con GNRP idiopática tipo II⁴. Después de una PF de 4 litros de intercambio, los niveles de IgG sérica descienden alrededor del 65 %¹⁷. Con el empleo de PF intensivas los niveles de anticuerpos anti-MGB descienden e incluso desaparecen durante días, semanas o meses²⁴, habiéndose comprobado asimismo una reducción considerable del nivel sérico de IC circulantes^{17,18}. La rápida eliminación de tales componentes puede anular el «feed-back» normal que inhibe la síntesis de IgG y ocasionar una producción aumentada de anticuerpos consecutiva a las PF²⁵. Por consiguiente, y al objeto de evitar este efecto rebote, las PF suelen asociarse con el empleo de prednisona y ciclofosfamida, proceder utilizado en 5 de nuestros 7 pacientes.

En segundo lugar, en las últimas décadas se ha demostrado el papel del complemento sérico y de los factores de la coagulación como mediadores de la lesión renal²⁶. La fibrina y sus productos de degradación depositados a nivel glomerular suponen un estímulo tanto para la proliferación de las células epiteliales²⁷ como para el acúmulo y transformación de monocitos que se incorporan a la semiluna epitelial²⁸. Las PF pueden ser beneficiosas al deplecionar al organismo en factores de la coagulación y en componentes del complemento sérico²⁴. En este sentido podrían beneficiar la evolución de aquellas GNRP idiopáticas cuya única anomalía al examen por inmunofluorescencia es el hallazgo de fibrinógeno (tipo III). Utilizando PPF como solución de recambio, el nivel de fibrinógeno disminuye hasta un 25-50 % de su nivel original durante una sesión de PF y se mantiene entre 50 y 150 mg/dl después de varias sesiones, mientras que los niveles de C3 y C4 disminuyen de modo más inconstante^{17,18}.

Finalmente, el tercer objetivo de las PF sería la recuperación del funcionalismo del sistema reticuloendotelial, inhibido en algunos pacientes por la sobrecarga de IC circulantes. Se ha sugerido que reducciones temporales de los niveles de IC irían seguidas de una normalización del funcionalismo de dicho sistema y de un mejor aclaramiento de los IC circulantes²⁹. Lockwood ha demostrado una relación entre la desaparición de los IC circulantes y la recuperación de la función esplénica, y que ésta es mucho más rápida en los pacientes tratados con PF, prednisona y citostáticos que en los pacientes tratados únicamente con drogas inmunosupresoras³⁰.

La utilidad clínica de las PF intensivas se ha confir-

mado en múltiples casos de síndrome de Goodpasture^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}. La función renal mejora en la mayoría de pacientes que conservan algún grado de funcionalismo al iniciar el tratamiento, aunque los resultados suelen ser decepcionantes en los pacientes anúricos¹⁷. Asimismo, se han obtenido mejorías espectaculares en algunas GNRP secundarias a enfermedades por IC, en particular en el lúpus eritematoso sistémico³¹ y en pacientes con manifestaciones vasculíticas prominentes, como por ejemplo en la granulomatosis de Wegener⁴.

La experiencia acumulada en el tratamiento con PF intensivas de pacientes con GNRP idiopáticas es por el contrario mucho más limitada. La GNRP idiopática es una afección relativamente infrecuente, y, en un centro de referencia europeo, solo el 2 % de un total de 3.000 biopsias renales efectuadas en un período de 8 años correspondía a pacientes con este diagnóstico³². La dificultad para efectuar ensayos terapéuticos controlados y randomizados es por consiguiente notoria.

Una solución alternativa para valorar la eficacia de esta modalidad terapéutica es comparar la evolución de los pacientes tratados con PF con la evolución espontánea de un grupo similar de pacientes no tratados y pertenecientes al período inmediato anterior a la introducción de esta terapéutica³³. Nuestro estudio incluye 15 pacientes correlativos diagnosticados y tratados en un período de 6 años. Se comparó la evolución espontánea de 8 pacientes (grupo A) con el curso de otro grupo de 7 pacientes tratados con PF asociada a inmunosupresión (grupo B). Todos los pacientes presentaban una GNRP idiopática ya que se habían excluido cuidadosamente formas secundarias. Ambos grupos eran también homogéneos según el grado del fallo renal. Aunque si bien el porcentaje de glomérulos con proliferación extracapilar pudiera ser más alto en el grupo A, el porcentaje de esclerosis glomerular o de lesiones tubulointersticiales era más semejante y los tipos inmunopatógenos II y III se hallaban representados en cada grupo en proporciones no muy diferentes. Los criterios empleados para valorar la eficacia del tratamiento fueron 1) el número de pacientes que requerían HD de mantenimiento al cabo de un mes y al cabo de un año en cada grupo, y 2) la evolución de los niveles de Cr en plasma de los pacientes que no requerían HD en ambos grupos.

Aunque el número de pacientes estudiados era escaso, los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas y favorables para los pacientes tratados versus los no tratados. En los pacientes no tratados, la Cr en plasma no había descendido al cabo de un mes y todos se hallaban en HD de mantenimiento o habían fallecido al cabo de un año. Por el contrario, en el grupo de pacientes tratados con PF, el nivel promedio de Cr en plasma había descen-

dido significativamente, tanto al cabo de un mes como al cabo de un año, y solo un paciente precisaba al año HD de mantenimiento. Nuestra experiencia sugiere, por consiguiente, un efecto beneficioso de las PF intensivas en los pacientes con GNRP idiopática. El empleo de prednisona y ciclofosfamida asociado con las PF en 5 de los 7 pacientes tratados hace difícil valorar por separado la contribución de cada terapéutica en los resultados obtenidos. Aunque los 2 pacientes no tratados con ambas drogas inmunosupresoras evolucionaron de modo satisfactorio, el efecto rebote descrito en la síntesis de anticuerpos después de las PF²⁵ probablemente justifica el empleo sistemático de drogas inmunosupresoras en estos pacientes.

Algunos autores han sugerido una actitud terapéutica más conservadora en aquellos casos de pronóstico más desfavorable, en particular cuando la oliguria es severa y el porcentaje de semilunas muy elevado⁴. No obstante, en 2 pacientes de nuestra serie con semilunas epiteliales en más del 90% de los glomérulos, la evolución fue favorable alcanzando niveles de Cr en plasma de 1,2 y 1,4 mg/dl respectivamente al cabo de un año.

A pesar de estos resultados esperanzadores, el tratamiento con PF intensivas no se halla desprovisto de riesgos mayores^{17, 18, 34}. Un paciente de nuestra serie falleció por agranulocitosis y sepsis en el curso del tratamiento. Sin embargo, aceptar la irreversibilidad de las lesiones e incluir, sin más, los pacientes en un programa de HD es una actitud que tampoco se halla desprovista de riesgos mayores. Así lo demuestra el hecho de que 2 de nuestros pacientes no tratados fallecieron antes del año. Finalmente, sea cual sea la actitud terapéutica más atractiva para cada equipo de trabajo, es evidente que una valoración objetiva de las ventajas y riesgos del tratamiento con PF en las GNRP idiopáticas requiere un mayor número de ensayos clínicos controlados.

BIBLIOGRAFIA

- PINCHING, A. J.: «Plasma exchange». *Br. J. Hosp. Med.* 20: 552-559, 1978.
- EDITORIAL: «Plasma exchange». *Lancet* 2: 241-242, 1980.
- CAMERON, J. S.: «A clinician's view of the classification of glomerulonephritis». En *Kincaid-Smith P., Mathew T.H., Becker E. L. (Eds): «Glomerulonephritis: Morphology Natural History and Treatment». John Wiley and Sons. New York, p. 63, 1973.*
- GLASSOCK R. J.; COHEN A. H.; BENNETT, C. M.; MARTINEZ MALDONADO, M.: «Primary glomerular diseases». En *Brenner BM, Rector FC (Eds): «The Kidney». 2nd edition. Saunders Co, Philadelphia. Vol II, p: 1385-1394, 1981.*
- MORRIN, M. B.; HINGLAIS, N.; NABARRA, B.; KREIS, H.: «Rapidly Progressive Glomerulonephritis». *Am. J. Med.* 65: 446-460, 1978.
- MONTOLIU, J. VALLES, M.; TORRAS, A.; DARNEL; REVERT, L.: «Glomerulonephritis rápidamente progresiva idiopática. Estudio clínico y morfológico». *Rev. Clin. Esp.* 153: 287-291, 1979.
- LOCKWOOD, C. M.; BOULTON-JONES, J. M.; LOWENTHAL, P. M.; SIMPSON, I. J.; PETERS, D. K.; WILSON, C. B.: «Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis». *Br. Med. J.* 2: 252-254, 1975.
- LOCKWOOD, C. M.; REES, A. J.; PEARSON, T. A.; EVANS, D. J.; PETERS, D. K.; WILSON, C. B.: «Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome». *Lancet* 1: 711-715, 1976.
- ROSSEN, R. D.; DUFFY, J.; MCCREDIE, K. B.; REISBERG, M. A.; SHARP, J. T.; HERSH, E. M.; EKNOYAN, G.; SUKI, W. N.: «Treatment of Goodpasture's syndrome with cyclophosphamide, prednisone and plasma exchange transfusions». *Clin. Exp. Immunol.* 24: 218-222, 1976.
- WALKER, R. G.; D'APICE, A. J. F.; KINCAID-SMITH, P.; CRASWELL, P.W.T.: «Plasmapheresis in Goodpasture's syndrome with renal failure». *Med. J. Aus.* 1: 875-879, 1977.
- LANG, CH.; BROWN, D. C.; STALEY, N.; JOHNSON, G.; BORDER, W. A.; DALMASSO, A. P.: «Goodpasture's syndrome treated with immunosuppression and plasma exchange». *Arch. Int. Med.* 137: 1076-1078, 1977.
- JOHNSON, J. P.; WHITMAN, W.; BRIGES, W. A.; WILSON, C. B.: «Plasmapheresis and immunosuppressive agents in antibasement membrane antibody induced Goodpasture's syndrome». *Am. J. Med.* 64: 354-359, 1978.
- MISIANI, E.; BERTANI, T.; LICINI, R.: «Asphyxia in Goodpasture's syndrome: early treatment by immunosuppression and plasma exchange». *Lancet* 1: 552, 1978.
- ROSENBLATT, S. G.; KNIGHT, W.; BANNAYAN, G. A.; WILSON, C. B.; STEIN, J. H.: «Treatment of Goodpasture's syndrome with plasmapheresis, a case report and review of the literature». *Am. J. Med.* 66: 689-696, 1979.
- BRUNS, F. J.; STRACHURA, J.; ADLER, S.; SEGEL, D. P.: «Effect of early plasmapheresis and immunosuppressive therapy on natural history of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. Report of a 22-month follow-up». *Arch. Int. Med.* 139: 372-374, 1979.
- LOCKWOOD, C. M.; REES, A. J.; PINCHING, A. J.; PUSSELL, B.; SWENY, P.; UFF, J.; PETERS, D. K.: «Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis». *Lancet* 1: 63-67, 1977.
- LOCKWOOD, C. M.; PUSSELL, B.; PETERS, D. K.: «Plasmaphérèse au cours des néphrites». *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion, Paris p: 307-335, 1978.*
- D'APICE, A. J. F.; KINCAID-SMITH, P.: «Plasma exchange in the treatment of glomerulonephritis». En: *Kincaid-Smith P., D'Apice AJF, Atkins DC (Eds): «Progress in Glomerulonephritis». John Wiley & Sons. New York, p. 371-386, 1979.*
- SOBEL, A. T.; BOKISCH, V. A.; MULLER-EBERHARD, H. J.: «C1q deviation test for the detection of immune complexes, aggregates of IgG and bacterial products in human serum». *J. Exp. Med.* 142: 139-150, 1975.
- BERLYNE, G. M.; BAKER, S. B.: «Acute anuric glomerulonephritis». *Quart. J. Med.* 33: 105-115, 1964.
- O'NEILL, W. M.; ETHERIDGE, W. B.; BLOOMER, H. A.: «High dose corticosteroids. Their use in treating idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis». *Arch. Int. Med.* 139: 514-518, 1979.
- KINCAID-SMITH, P.; LAVER, M. C.; FAIRLEY, K. F.: «Dipyridamole and anticoagulants in renal disease due to glomerular and vascular lesions: a new approach to therapy». *Med. J. Aust.* 1: 145-151, 1970.
- ARIEFF, A. I.; PINGERA, W. F.: «Rapidly progressive glomerulonephritis treated with anticoagulants». *Arch. Int. Med.* 129: 77-84, 1972.
- EDITORIAL: «Plasmapheresis and severe glomerulonephritis». *Br. Med. J.* 1: 434-435, 1979.
- KINCAID-SMITH, P.; D'APICE, A. J. F.: «Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis». *Am. J. Med.* 65: 564-566, 1978.
- WILSON, C. B.; DIXON, F. J.: «The renal response to immunological injury». En *Brenner BM, Rector FC (Eds): «The Kidney». 2nd edition. Saunders Co, Philadelphia. Vol I, p: 1239-1245, 1981.*
- CHURG, J.; MORITA, T.; SUZUKI, Y.: «Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation». En *Kincaid-Smith, P., Mathew TH, Becker EI (Eds): «Glomerulonephritis, Morphology, Natural History and Treatment». J. Wiley & Sons. New York. Part II, p. 677, 1973.*
- HOLDSWORTH, S. R.; THOMSON, N. M.; GLASGOW E. F.; DOWLING, J. P.; ATKINS, R. C.: «Tissue culture of isolated glomeruli in experimental crescentic glomerulonephritis». *J. Exp. Med.* 147: 98-109, 1978.
- VERRIER-JONES, J.; CUMMING, R. H.; BUCKNALL, R. C.; ASPLIN, C. M.; FRASER, I. D.; BOTHAMLEY, J.; DAVIS, P.; HAMBLIN, T. J.: «Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus?». *Lancet* 1: 709-711, 1976.
- LOCKWOOD, C. M.; WORLEDGES, S.; NICKOLA, S. A.; COTTON, C.; PETERS, D. K.: «Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange». *N. Engl. J. Med.* 300: 524-530, 1979.
- MCKENZIE, P. E.; TAYLOR, A. E.; WOODROFFE, A. J.; ESMOUR, A. E.; CHAN, Y. L.; CLARKSON, A. R.: «Plasmapheresis in glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.* 12: 97-108, 1979.
- WHITWORTH, A. J.; MOREL-MAROGER, L.; MIGNON, F.; RICHET, G.: «The significance of extracapillary proliferation: clinico pathological review of 60 patients». *Nephron* 16: 1-19, 1976.
- LILIENFELD, A. M.; LILIENFELD, D. E.: «Experimental Epidemiology: Clinical trials». En *Lilienfeld AM, Lilienfeld DE (Eds): Foundations of Epidemiology». 2nd edition. Oxford University Press, New York, p. 261-262, 1980.*
- BRUNS, F. J.; WING, E. J.; FRALEY, D. S.; SEGEL, D. P.; ADLER, S.: «Longterm follow-up and complications of plasmapheresis treatment in rapidly progressive glomerulonephritis». *Kidney Int.* 16: 927, 1979 (abstr).