

Tratamiento de la glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal y otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresivas

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Aunque existe cierta confusión respecto a la definición precisa de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), la mayoría de los autores aplican esta denominación a aquellas patologías glomerulares caracterizadas por un deterioro rápido de la función renal asociada a la presencia de semilunas en más de un 25-50 % de los glomérulos. Tampoco existe unanimidad respecto a su clasificación; en el presente trabajo seguiremos la división reflejada en la tabla I: GNRP idiopáticas, secundarias a enfermedades sistémicas, neoplásicas o infecciosas y sobreañadidas a otros tipos de GN primarias. Dentro de las idiopáticas, muchos autores aceptan su división en tres grandes apartados: el tipo I, mediado de anticuerpos contra la membrana basal glomerular (Ac anti-MBG); en el que se observa un depósito-lineal de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar, junto con la detección de Ac anti-MBG circulantes. Cuando a estas características se asocia la presencia de hemorragia pulmonar difusa (HPD), hablaremos del síndrome de Goodpasture. El tipo II se define por la presencia de inmunocomplejos depositados irregularmente en la pared capilar, con un patrón de IF granular, y, por último, el tipo III, caracterizado por la negatividad de la IF, a excepción de depósito ocasional de fibrinógeno en las semilunas. Respecto a las GNRP secundarias, las causas más frecuentes se reflejan en la tabla I.

Revisamos a continuación las diversas alternativas terapéuticas empleadas en las GNRP, centrándonos, sobre todo, en las idiopáticas. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la valoración del efecto de dichos tratamientos es difícil por varios motivos: se trata de enfermedades poco frecuentes, con un número escaso de pacientes en muchas de las series publicadas; los estudios prospectivos controlados son muy escasos, recurriéndose frecuentemente a controles históricos. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas ha ido acumulándose una experiencia importante de la que emergen conclusiones terapéuticas aceptadas por la mayoría de los grupos.

Correspondencia: Dr. Manuel Praga.
Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400.
28041 Madrid.

Tabla I. GN rápidamente progresivas.

Idiopáticas:

- I. Mediada por anticuerpos anti-MBG con IF lineal (Síndrome de Goodpasture cuando se asocia a hemorragia pulmonar.)
- II. IF granular por depósito de inmunocomplejos.
- III. IF negativa.

Secundarias:

- Postinfecciosas (póstreptocócica; abscesos viscerales, nefritis del shunt, endocarditis bacteriana).
- Enfermedades sistémicas (LES, crioglobulina mixta, Schonlein-Henoch, poliarteritis, Wegener, policondritis, asociadas a neoplasias).

Sobreañadidas a otras GN primarias:

- Membranosa.
- Nefropatía IgA.
- Membranoproliferativa.

GNRP por Ac anti-MBG (tipo I) y síndrome de Goodpasture

Las posibilidades terapéuticas de eficacia más contrastada en esta entidad son los esteroides en dosis altas, generalmente administrados como «choques» intravenosos (CHE), los inmunosupresores y la plasmaféresis (PF)¹⁻⁹. Con el empleo combinado de estos tratamientos el pronóstico ha mejorado notablemente en la última década², sobre todo, en lo que respecta a la mortalidad de los pacientes. Las PF, junto con la administración simultánea de inmunosupresores, han constituido, sin duda, el factor clave en esta mejoría pronóstica desde su introducción, en 1975, por Lockwood y cols.^{4,6-8}. Su eficacia deriva de la eliminación de Ac anti-MBG circulantes, junto con diversos mediadores de la inflamación¹⁰. Hoy día, con los modernos separadores celulares de flujo continuo o intermitente, las PF constituyen una técnica de sencilla realización; en la mayoría de los casos el acceso vascular se consigue simplemente con venas periféricas. Generalmente se intercambia un volumen de 2-4 litros por sesión, utilizándose para la reposición soluciones de proteínas plasmáticas purificadas (PPL o PPF). La mayoría de los grupos aconsejan realizar una sesión diaria durante cuatro-cinco días, para pa-

sar posteriormente a una sesión en días alternos. Respecto a la duración de las PF no existen pautas comunes, variando su número de 10 a más de 50, según los grupos. En general, la evolución clínica y analítica de los pacientes determina la duración del tratamiento, aunque otros grupos las mantienen hasta objetivar una desaparición de los Ac anti-MBG circulantes. Debe tenerse en cuenta que estas enfermedades presentan un curso autolimitado; en los casos no tratados, el título de Ac anti-MBG va disminuyendo hasta desaparecer¹¹, aunque el empleo de PF e inmunosupresores acelera notablemente la disminución-desaparición de los anticuerpos^{7,8}. Los inmunosupresores se administran conjuntamente a la PF para disminuir la producción de anticuerpos y evitar así el posible efecto «rebote» que se ha descrito tras las PF^{4,10}. Los más usados son la ciclofosfamida (1-3 mg/kg/día) y la azatioprina (1-2 mg/kg/día), generalmente asociadas a prednisona oral (1 mg/kg/día en dosis decrecientes).

Respecto a los CHE, su eficacia está claramente demostrada en la HPD del síndrome de Goodpasture^{1,3}; sin embargo, no está claro que tengan un efecto beneficioso en las alteraciones glomerulares mediadas por Ac anti-MBG¹². La pauta más común de administración consiste en dosis fijas de 1 g i.v. de metilprednisolona, o ajustadas al peso (20-30 mg/kg) durante tres-cuatro días consecutivos. El papel de los tratamientos anticoagulantes en la GNRP tipo I, aunque usados hace años, parece actualmente descartado debido a sus numerosos efectos secundarios y la eficacia de las otras alternativas. Además, el riesgo de provocar HPD limita aún más su uso.

Con el empleo combinado de estos tratamientos (PF, inmunosupresores, esteroides) se consiguen resultados satisfactorios (recuperación parcial o completa de la función renal) en un 40-80% de las GNRP mediadas por Ac anti-MBG^{2,4,6,8,9,11,12}. Sin embargo, debe matizarse que estos buenos resultados se alcanzan cuando el tratamiento se instaura en la fase del proceso; cuando en la biopsia renal se objetivan datos de cronicidad (semilunas acelulares, datos de esclerosis glomerular e intersticial), los resultados son casi siempre nulos^{2,6,8}. Del mismo modo, los resultados son muy pobres en casos que presentan oligoanuria, necesidad de diálisis o un porcentaje de semilunas superior al 80% de los glomerulos^{2,6,8,9}. Esto ha llevado a algunos de los grupos con más amplia experiencia en esta entidad a no tratar aquellos casos que presentan oligoanuria o necesidad inicial de diálisis^{6,11,13}; el tratamiento se reservaría únicamente para las manifestaciones pulmonares. Sin embargo, esta actitud ha sido criticada por otros grupos¹⁴, puesto que la presentación con oliguria o insuficiencia renal grave no siempre se correlaciona con alteraciones histológicas avanzadas. En concreto, se ha observado que en algunos casos existen lesiones de necrosis tubular probablemente asociada a la hematuria de origen glomerular, que pueden ser las responsables principales de la oliguria-insuficiencia renal, antes que las mismas lesiones glomerulares^{9,14}. Esta com-

plicación de las hematurias de origen glomerular (necrosis tubular con presencia de cilindros hemáticos en la luz tubular) ha sido descrita principalmente en otras GN¹⁵; según nuestra experiencia, es frecuente observar también en las GNRP datos de necrosis tubular importante, que puede explicar algunos casos de recuperaciones sorprendentes de función renal no claramente relacionables con el tratamiento.

Por otra parte, se han descrito mejorías considerables en casos con oliguria o porcentaje importante de semilunas siempre que la instauración del tratamiento se inicie muy precozmente⁹. En nuestra experiencia, con casos histológica y clínicamente graves^{16,17} hemos observado recuperaciones considerables de función renal usando PF, ciclofosfamida y esteroides. Sin embargo, bastantes de los casos con un alto porcentaje de semilunas mostraron, tras la mejoría inicial, un lento y progresivo deterioro de función renal, probablemente debidos a mecanismos no inmunológicos (hiperfiltración en un número reducido de glomerulos indemnes). En resumen, la indicación del tratamiento en las formas graves de la GNRP tipo I permanece en discusión; creemos que, en cualquier caso, la indicación del tratamiento debe basarse en la información suministrada por la biopsia renal: los casos con más del 85-90% de semilunas, el carácter agresivo de las mismas (circunferenciales colapsando el ovillo), o la presencia de datos de esclerosis que indican un proceso ya bastante evolucionado, deben contraindicar generalmente el empleo de tratamientos agresivos. Por el contrario, los datos clínicos (oliguria, insuficiencia renal) no deben ser considerados, en nuestra opinión, como factores excluyentes del tratamiento, en ausencia de una información histológica.

Aunque se han descrito remisiones espontáneas en la GNRP tipo I, parece indicado el tratamiento con PF e inmunosupresores también en las formas con escasas alteraciones glomerulares, dado que pueden evolucionar rápidamente hacia manifestaciones más graves. Además, el riesgo de HPD, que puede preceder, acompañar o seguir a las complicaciones renales, debe ser tenido en cuenta. La eficacia de los CHE, PF e inmunosupresores sobre las complicaciones pulmonares³ ha hecho que hoy día no se contemple apenas la necesidad de nefrectomía bilateral, tratamiento radical usado hace años en los casos de HPD incontrolable¹.

La duración del tratamiento varía ampliamente de unos grupos a otros. Parece aconsejable mantener los inmunosupresores y esteroides en dosis decrecientes un cierto tiempo después de la suspensión de las PF. Algunos autores recomiendan mantenerlos hasta seis-nueve meses desde el inicio del proceso¹⁸. Evidentemente, el seguimiento de los títulos de Ac anti-MBG circulantes facilita la indicación de cuándo suspender el tratamiento. No obstante, debe tenerse en cuenta siempre la posibilidad de una reactivación del proceso^{6,19}. Se ha señalado el posible papel de infecciones virales como desencadenantes de estas recaídas. Respecto a la recidiva de

las HPD, el tabaco juega un papel fundamental; es interesante el hecho, señalado en algunos trabajos, de que las manifestaciones pulmonares del Goodpasture son más frecuentes y graves en los fumadores^{16,20}. Es bien conocida, por otra parte, la recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado. Se recomienda posponer el trasplante en estos enfermos hasta un año al menos después de la resolución de la fase aguda.

El empleo de los tratamientos comentados conlleva, lógicamente, una incidencia elevada de complicaciones (depresión medular, infecciones, efectos secundarios de los esteroides e inmunosupresores, depleción de factores de la coagulación por las PF, etc.), cuya revisión detallada está fuera del alcance de este trabajo, pero que siempre deben estar presentes a la hora de sopesar la indicación del tratamiento.

GNRP tipos II y III

Gran parte de lo comentado antes en el tratamiento de las GNRP tipo I puede aplicarse a las idiopáticas tipos II y III. Debe matizarse, no obstante, que para algunos autores²¹ estas formas, aparentemente idiopáticas de GN, son parte integrante de vasculitis sistémicas, aunque no pueda hacerse un diagnóstico concluyente. La búsqueda metódica de datos de vasculitis, granulomas u otros datos de sospecha permite, en algunos casos de GNRP aparentemente idiopáticos, establecer su relación con determinadas vasculitis o enfermedades sistémicas²². Esto tiene importancia respecto al enfoque terapéutico, que debe ajustarse a las indicaciones de la enfermedad causal (Wegener, PAN, etc.), generalmente manteniendo la ciclofosfamida y esteroides bastante más tiempo que en las formas idiopáticas²². Otra consideración a tener en cuenta es que no son infrecuentes las HPD, clínicamente indistinguibles del Goodpasture, en pacientes con los tipos II y III^{16, 23, 24}. La administración de CHE logra controlar la mayoría de estas hemorragias pulmonares difusas.

A diferencia de las GNRP tipo I, los CHE tienen un claro efecto beneficioso sobre la función renal en los tipos II y III^{5, 12, 25}. Generalmente, tras su administración, se mantiene una pauta de esteroides orales en dosis decrecientes, y la mayoría de los autores usan también inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina) durante dos-seis meses. Las PF también han demostrado^{12, 26-29} su eficacia en estas formas de GNRP. Su fundamento teórico es distinto a las del tipo I, en las que existen Ac anti-MBG para remover; en los tipos II y III probablemente actúen eliminando mediadores de la inflamación y facilitando la eliminación de inmunocomplejos por el sistema reticuloendotelial¹⁰. Los tratamientos anticoagulantes (heparina, dicumarínicos) se emplearon bastante hace años por el papel del fibrinógeno en la formación de semilunas, pero hoy día apenas se emplean por la elevada incidencia de complicaciones serias. Sin embar-

go, diversos autores continúan empleando antiagregantes plaquetarios⁹, como el dipiridamol, en conjunción con los esteroides e inmunosupresores.

Los resultados del tratamiento con CHE y/o PF, seguidos de esteroides orales e inmunosupresores, son ciertamente satisfactorios, alcanzándose una mejoría notable de la función renal en cerca de un 75 % de los casos^{5, 12, 25-29}. Existen pocos estudios diseñados para comparar la eficacia de los CHE con la de las PF²⁶; se ha sugerido que las PF no aportan beneficios adicionales a los alcanzados con los choques, aunque los problemas metodológicos (escasez de pacientes, estudios retrospectivos) limita la validez de estos datos. En general, dado que los CHE son una forma de tratamiento más sencilla, económica y habitual que las PF, se puede sugerir el inicio del tratamiento con choques seguidos de esteroides orales e inmunosupresores. Aquellos casos que tras un período de una-dos semanas no muestran mejoría de la función renal pueden ser candidatos a un ciclo de plasmaféresis.

A pesar de los resultados favorables referidos, los casos con semilunas circunferenciales en más del 85 % de los glomérulos y, sobre todo, los casos con datos de cronicidad muestran una respuesta peor al tratamiento, como ocurría en la GNRP tipo I. No obstante, los resultados globales muestran un pronóstico considerablemente mejor en los tipos II y III que en el I, incluidas las formas graves^{25, 29}. Por ello, la mayoría de los grupos tratan también las formas graves de los tipos II y III (semilunas en la mayoría de los glomérulos, oligoanuria, insuficiencia renal avanzada), siempre que el tratamiento se instaure en las fases agudas del proceso (semilunas celulares, ausencia de esclerosis avanzada).

La evolución a largo plazo de los casos tratados está menos descrita que el efecto inmediato del tratamiento⁵. La mayoría de los casos que recuperan función renal permanecen estacionarios, aunque en otros se observa un lento deterioro de la función renal. Como se comentaba en el tipo I, esta evolución probablemente sea debida a mecanismos hemodinámicos de progresión de la insuficiencia renal crónica. El papel de la dieta hipoproteica, los inhibidores de la enzima de conversión y otras alternativas capaces de entretener dicha progresión en este tipo de patología está poco estudiado. Por último, algunos casos de GNRP idiopática tipos II y III pueden recidivar tras un tiempo de inactividad clínica, aunque en general esta evolución es infrecuente.

GNRP secundarias

Está fuera del alcance de esta revisión un análisis del tratamiento de las GNRP secundarias. Las causas más frecuentes se muestran en la tabla I. En las formas postinfecciosas el empleo de antibióticos constituye la base fundamental del tratamiento. Respecto a las formas sistémicas, el tratamiento será el de cada entidad clínica

(LES, Wegener, etc.). Sin embargo, el manejo inicial de muchas de estas entidades sistémicas que se presentan como GNRP es similar al de las formas idiopáticas comentadas antes (choques de esteroides, inmunosupresores, PF).

Bibliografía

1. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, Yeager HC y Wilson CB: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine*, 58:348-361, 1979.
2. Johnson JP, Moore J, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT y Wilson CB: Therapy of antiglomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine*, 64:219-227, 1985.
3. Leatherman JW, Davies SF y Hoidal JR: Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine*, 63:343-361, 1984.
4. Rosenblatt SG, Knight W, Bannayan GA, Wilson CB y Stein JH: Treatment of Goodpasture's syndrome with plasmapheresis: a case report and review of the literature. *Am J Med*, 66:689-696, 1979.
5. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS y Segel DP: Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med*, 86:400-406, 1989.
6. Savage COS, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ y Lockwood CM: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-84. *Br Med J*, 292:301-304, 1986.
7. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal Rm, Simpson LJ, Peter DK y Wilson CB: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J*, 2:252-254, 1975.
8. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM y Pusey CD: Treatment and prognosis in antibasement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc*, 14:513-521, 1982.
9. Walker RG, Scheinkéstel C, Beker GJ, Owen JE, Dowling JP y Kincaid-Smith P: Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. *Q J Med*, 54:75-89, 1985.
10. Gutiérrez Millet V: Plasmaféresis en enfermedades renales. *Nefrología*, 2:213-218, 1982.
11. Flores JC, Taube D y Savage COS: Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti GBM nephritis treated by hemodialysis. *Lancet*, 1:5-8, 1986.
12. Bolton WK y Couser WC: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med*, 66:495-502, 1979.
13. Holdsworth S, Boyce N, Thomson NM y Atkins RC: The clinical spectrum of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage (Goodpasture's syndrome). *Q J Med*, 55:75-86, 1985.
14. Walker RG, Becker GJ, D'Apice AJF y Kincaid-Smith P: Treatment of oligoanuric anti GBM nephritis. *Lancet*, 1:508, 1986.
15. Praga M, Gutiérrez Millet V, Navaş J, Ruilope LM, Morales JM, Alcázar JM, Bello I y Rodicio JL: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 28:69-74, 1985.
16. Gutiérrez-Rodero F, Andrés A, Praga M, Lumberras C, Oliet A, Gutiérrez Millet V, Ruilope KM y Rodicio JL: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis extracapilar. *Rev Clin Esp*, 181:68-74, 1987.
17. Praga M, Gutiérrez-Rodero F, Andrés A, Oliet A, Lumberras C, Morales JM, Gutiérrez-Millet V y Bello I: Glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal glomerular. ¿Se deben tratar las formas graves? *Nefrología*, 7 (suppl. 2):42, 1987.
18. Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwarz A y Offermann G: Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 31:190-197, 1989.
19. Wu MJ, Moothy AV y Beime GJ: Relapse in anti-glomerular basement membrane antibody mediated crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 13:97-102, 1980.
20. Donaghy M y Rees AJ: Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by auto-antibodies to glomerular basement membrane. *Lancet*, 2:1390-1393, 1983.
21. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, Williams DG, Taube D, Brown CB y Hicks JA: Vasculitis affecting the kidneys: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med*, 53:181-207, 1984.
22. Oliet A, Praga M, Vidaur F, Elosegui A, Usera G y Bello I: Periglomerular granulomatosis: A limited form of Wegener's granulomatosis with exclusive renal involvement? *Arch Inter Med*, 148:1377-1379, 1988.
23. Leatherman JW, Sibley RK y Davies SF: Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to antiglomerular basement membrane antibody. *Am J Med*, 72:401-410, 1982.
24. Gutiérrez-Rodero F, Andrés A y Praga M: Diffuse pulmonary hemorrhage and crescentic glomerulonephritis. *Nephron*, 47:156-157, 1987.
25. Bolton WK y Sturgill BC: Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol*, 9:368-375, 1989.
26. Glockner WM, Siebert HG, Wichman HE, Baumbauer R, Boesker WH, Bohle A, Graber N, Keller F, Klehr HU, Koehler H, Metz N, Schultz W, Thoeness W y Vlaho M: Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis. A controlled multi-center study. *Clin Nephrol*, 29:1-8, 1988.
27. Lockwood CM, Rees AJ, Pinching AJ, Pussell B, Sweny P, Uff J y Peters DK: Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic glomerulonephritis. *Lancet*, 1:63-67, 1977.
28. Arizabalaga P, Torras A, Puig L, Montoliú J, Darnell A y Revert L: Plasmaféresis en las glomerulonefritis rápidamente progresivas idiopáticas. *Nefrología*, 2:241-247, 1982.
29. Hind CRK, Paraskevákou H, Lockwood CM, Evans DJ, Peters DK y Rees AJ: Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requiring dialysis. *Lancet*, 1:263-265, 1983.