

**Glomerulonefritis**Eduardo Argote, M.D.<sup>1</sup>, Adolfo L. Castro, M.D.<sup>1</sup>, Luis Mariano Otero, M.D.<sup>2</sup>**RESUMEN**

*La glomerulonefritis es una enfermedad caracterizada por inflamación intraglomerular y proliferación celular asociada con hematuria. Los mecanismos tanto inmunes mediados por células como la parte humoral, juegan un papel importante en la patogénesis de la inflamación glomerular. El sistema de complemento se ha reconocido ampliamente y es importante en esta enfermedad. Evidencias de activación del complemento en glomerulonefritis tienen patrones característicos de disminución en su concentración sérica y algunos son virtualmente diagnósticos de ciertas nefritis. La enfermedad glomerular tiende a producir síndromes de disfunción renal específica; sin embargo, diferentes enfermedades glomerulares pueden producir síndromes semejantes. Se revisó la fisiopatología, historia natural y tratamiento de la hematuria asintomática, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis rápidamente progresiva y síndrome nefrótico.*

Palabras clave: Glomerulonefritis. Sistema del complemento. Hematuria. IgA. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Síndrome nefrótico.

La glomerulonefritis (GMN) se caracteriza por inflamación intraglomerular y proliferación celular asociada con hematuria, pero esta definición excluye varias glomerulopatías esclerosantes o no proliferativas como una glomerulopatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria y la nefropatía diabética.

Las enfermedades glomerulares son la causa más común de insuficiencia renal crónica (IRC) terminal en todo el mundo, representa 51% de los casos en los Estados Unidos de América, e incluye 37.9% de los casos de glomerulosclerosis diabética<sup>1</sup>. La hematuria en la GMN es tipificada por la presencia de hematíes dismórficos en más de 20%, acantocitos mayores de 5% (hematíes redondeados con protrusiones citoplasmáticas) y células G1<sup>2,3</sup> y/o cilindros eritrocitarios en la orina.

El daño glomerular produce albuminuria por alteración en la membrana basal glomerular, hematuria por ruptura de la pared capilar, azoemia por

disminución en la filtración de nitrógenos, oligoanuria por disminución de orina, edema por hipoalbuminemia o por retención de sodio y agua, hipertensión por alteración en la homeostasis renal de la presión sanguínea.

Hricik *et al.*<sup>4</sup> describen la presentación de la GMN como síndromes clínicos: hematuria asintomática, GMN aguda, GMN rápidamente progresiva y síndrome nefrótico.

#### **MECANISMOS DE INFLAMACIÓN GLOMERULAR**

La respuesta inmune humoral y la mediada por células juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad glomerular<sup>4</sup>. La respuesta mediada por anticuerpos se presenta de dos maneras:

1. Los anticuerpos se pueden unir a los componentes estructurales del glomérulo o a material que no es intrínseco del glomérulo, pero que tiene características físico mecáni-

cas similares. El ejemplo del antígeno nefritogénico estructural es el autoantígeno de Goodpasture. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), los complejos histona-ADN, que se unen a superficies de células glomerulares y a la membrana basal, son ejemplos de antígenos "plantados" que pueden ser blanco de anticuerpos antiADN.

2. Formas de complejo antígeno anticuerpo que escapan al sistema retículoendotelial y son depositados en el glomérulo.

Los estudios sugieren que la activación de la inmunidad celular puede también inducir daño glomerular:

1. El paso de linfocitos T sensibilizados en ratas tratadas con dosis subnefríticas de anticuerpos resulta en hiper celularidad glomerular, debido a la proliferación de células glomerulares residentes y al influjo de leucocitos mononucleares.
2. Los pollos con bursectomía química, son incapaces de realizar una respuesta con anticuerpos y se presenta una nefritis proliferativa severa, posterior a la inmunización con membrana basal glomerular.
3. La nefritis granulomatosa inducida

1. Residente de Nefrología, Departamento Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. e-mail: edarbo13@hotmail.com

2. Profesor Titular, Departamento Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

Recibido para publicación noviembre 7, 2003 Aprobado para publicación febrero 6, 2004

por haptenos puede ser reproducida en receptores no expuestos previamente, por transferencia adaptativa de células T, pero no por administración pasiva de anticuerpos. En humanos, las células T se han identificado tanto en GMN proliferativas como en no proliferativas<sup>5</sup>.

Después del inicio del daño glomerular, numerosos mediadores proinflamatorios se activan tanto en células infiltrantes como en células glomerulares locales<sup>6</sup>. Se ha demostrado en la GMN la activación del complemento, el influjo de leucocitos circulantes, la síntesis de citoquinas, la liberación de enzimas proteolíticas, la activación de la cascada de la coagulación y la generación de mediadores lipídicos proinflamatorios<sup>7</sup>. Las células del riñón se pueden activar después de injurias y participar en procesos subsecuentes destructivos y restaurativos<sup>8</sup>. La cantidad y la composición de la matriz extracelular se modifica y el remodelamiento de la matriz en respuesta a la injuria genera signos que son diferentes de aquellos que son transmitidos por matriz glomerular normal y pueden facilitar la captación y proliferación de células glomerulares locales y de células infiltrantes.

Otros procesos controlan la amplificación, progresión y resolución de la GMN. Las alteraciones hemodinámicas adaptativas en los glomerulos funcionales causan hiperfiltración, hipertensión intraglomerular y estrés intravascular anormal. La alteración de la fuerza física puede exacerbar el daño glomerular<sup>7</sup>. Dependiendo de la célula afectada la apoptosis o muerte celular programada, tiene un papel crucial tanto en la resolución de la GMN como en la cicatrización glomerular<sup>9</sup>.

## EL COMPLEMENTO Y LA ENFERMEDAD RENAL

El sistema del complemento está reco-

nocido en el papel inmune de la enfermedad glomerular. Las evidencias de activación del complemento en la GMN tienen patrones característicos de disminución sérica en los componentes específicos, algunos de los cuales son diagnósticos virtuales de ciertas nefritis. Estos patrones a menudo se acompañan de la presencia de componentes del complemento en el glomérulo y de la evidencia de productos de degradación de complemento en la circulación.

En ciertas enfermedades se pueden determinar las sustancias que activan el complemento. Sin embargo, existen más de 20 proteínas del complemento y el análisis clínico es a menudo dirigido a C3 y C4, con ocasional medida de factor B y C5. Recientemente se ha reconocido una variedad de mecanismos de daño inducido por el complemento. Aquellos mecanismos están lejos de la lisis pasiva de los eritrocitos. El papel de estos mecanismos en enfermedad renal se están comenzando a estudiar. La síntesis local de componentes del complemento en el riñón juega papel tanto en la defensa del huésped como en la promoción de inflamación intersticial y cicatrización. Estos mecanismos se definen con más precisión en animales y en deficiencias específicas del complemento. Comprender el papel del complemento en la enfermedad renal puede permitir la inhibición específica de una o más de sus funciones como forma de terapia<sup>10</sup>.

## ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LA GMN

**Concentración sérica de componentes del complemento.** En algunas GMN es predecible el patrón de cambio de componentes del complemento sérico. P.e., pacientes con GMN postestreptocócica tiene reducción en C3, C5 y properdina. La normalización de C3 ocurre entre 6 y 8 semanas. La reducción del complemento por activación

de la vía clásica (C1q, C2, C4) junto con C3 caracteriza a la GMN lúpica y a la bacteremia crónica.

**Productos de degradación del complemento circulante en la GMN.** De la activación del complemento pueden resultar fragmentos solubles o complejos que se descubren en la circulación. Los fragmentos examinados más a menudo son C3a des Arg y C5a des Arg. Los dos son el producto de la actividad proteolítica de anafilotoxinas C3a y C5a, respectivamente.

**Factores activantes del complemento circulante.** Una de las primeras demostraciones fue el reconocimiento que en el suero de algunos pacientes con GMN membranoproliferativa tipo II, eran capaces de activar C3. Esta activación se ha demostrado como resultado de una inmunoglobulina, factor nefrítico C3b (C3Nef). Recientemente se identificaron factores nefríticos que estabilizan la vía clásica C3 convertasa o C5 convertasa.

Las proteínas circulantes activan de manera directa la cascada. Los complejos inmunes circulantes, como pueden ocurrir en estados de bacteremia crónica o en LES, activan la vía clásica. Así, estos desórdenes son acompañados por disminución de proteínas activadas en la vía clásica C1, C2 y C4. La disminución temprana de la vía clásica se puede ver en ciertas paraproteinemias. En estas situaciones, el consumo de C3 no se ve y la GMN es una manifestación rara de este desorden.

**Depósitos glomerulares de componentes del complemento.** En algunos desórdenes hay correspondencia entre el patrón de activación del complemento visto en el plasma y los depósitos glomerulares. En la GMN lúpica tipo IV (OMS) los depósitos inmunes son por lo general encontrados por inmunohistoquímica y microscopía electrónica en distribución mesangial y subendotelial (asas capilares). Por inmunohisto-

química, estos depósitos por lo general contienen tanto C3 como C4, correspondiendo a los patrones plasmáticos de activación de la vía clásica.

### ALTERACIONES TÍPICAS DEL COMPLEMENTO SÉRICO EN LA GMN

Las GMN pueden cursar con complemento sérico normal o consumido, ya sea la fracción C3 ó C4 o las dos. Las GMN que cursan con complemento normal son: enfermedad de cambios mínimos, GMN focal y segmentaria, nefropatía por IgA, GMN membranosa primaria y glomeruloesclerosis diabética. Las GMN que tienen hipocomplementemia son: la GMN postestreptocócica (C3 bajo), la GMN lúpica (C3 y C4 bajos), la GMN membranoproliferativa tipos I, II, III (C3 bajo) y la crioglobulinemia (C4 bajo).

### TENDENCIAS DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR PARA MANIFESTACIÓN COMO SÍNDROME NEFRÍTICO Y NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico es la presentación clínica principal de la enfermedad de cambios mínimos, GMN membranosa, glomeruloesclerosis diabética, amiloidosis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la GMN fibrilar. El síndrome nefrítico es la presentación clínica principal de la GMN membranoproliferativa, GMN proliferativa difusa (postestreptocócica), y GMN con crecientes (complejos inmunes, anti-membrana basal glomerular, ANCA). El síndrome nefrítico y el síndrome nefrótico se pueden presentar de manera simultánea en la GMN mesangio-proliferativa (LES, nefropatía por IgA).

### HEMATURIA ASINTOMÁTICA

Puede ser micro o macroscópica; la

tasa de filtración glomerular es normal y no hay evidencia de enfermedad sistémica conocida que afecte el riñón. La mayoría de los pacientes con hematuria asintomática que resultan con GMN se asocian con proteinuria (<1.5g/día).

La nefropatía por IgA origina hematuria asintomática y es la causa más común de enfermedad glomerular primaria en el mundo; es mediada por inmunocomplejos y en la inmunofluorescencia hay depósitos glomerulares mesangiales de IgA1, en ausencia de enfermedad sistémica<sup>11</sup>. La nefropatía es rara en la raza negra, ocurre a cualquier edad, con inicio clínico en la segunda y tercera décadas de la vida. Hay una relación hombre:mujer que va de 2:1 en Japón hasta 6:1 en el norte de Europa y en EE.UU.<sup>11</sup> La apariencia morfológica de la GMN asociada con púrpura de Henoch-Schönlein es similar a la nefropatía por IgA primaria y se relacionan en el mismo espectro fisiopatológico.

La asociación de hematuria macroscópica con infección del tracto respiratorio superior o gastrointestinal sugiere que la producción anormal de IgA es desencadenada por exposición de la mucosa a antígenos exógenos. La concentración de IgA está elevada en más de 50% de los pacientes con nefropatía por IgA. Existe una glicosilación anormal de la IgA que permite a los complejos inmunes de la IgA escapar a la depuración de los receptores de asialoglicoproteínas expresados en el sistema reticuloendotelial y puede promover el depósito de IgA1 en el glomérulo. El C3 y componentes finales del complemento están casi siempre presentes, mientras C1 y C4 son poco comunes, sugiriendo que la activación de IgA es medida por la vía alterna del complemento y juega un papel importante en la patogénesis de esta forma de GMN mesangio proliferativa. La hipocomplementemia sérica no se observa en la

nefropatía por IgA, porque la activación del complemento ocurre en el riñón y no sistémicamente.

La presentación clínica más común de nefropatía por IgA es la hematuria macroscópica recurrente y puede presentar proteinuria pero no nefrótica. Se presenta en 10% de los pacientes con GMN aguda o como síndrome nefrótico. Sin embargo, los individuos con nefropatía por IgA que comúnmente presentan hematuria asintomática o benigna pueden desarrollar enfermedad renal terminal entre 20% y 40% dentro de los 5 y 20 años después del diagnóstico. Los factores de riesgo para progresión a enfermedad renal terminal incluyen edad adulta, sexo masculino, hipertensión, proteinuria, daño de función renal al tiempo del diagnóstico y la presencia de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial al momento de la biopsia.

La enfermedad no tiene curación, pero estudios clínicos recientes mencionan la eficacia de los corticosteroides por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora: metilprednisona EV 1g/d por 3 días (mes 1, 3 y 5) más prednisona oral 0.5 mg/kg en días alternos por seis meses<sup>11</sup>. Están en curso estudios comparando esteroide solos con esteroide más azatioprina. La administración por 2 años de ácidos grasos poliinsaturados (1.8 g de ácido eicosapentanoico ó 1.2 g de ácido docosahexanoico) reduce el riesgo de doblar la creatinina sérica en 85%<sup>12</sup>.

Los IECA son más efectivos que otros agentes antihipertensivos, en retardar la progresión de falla renal y reducen la proteinuria en personas con nefropatía por IgA y son particularmente benéficos en pacientes homocigotos para la determinación de enzima convertidora de angiotensina. Se necesitan estudios adicionales para determinar si la reducción en la proteinuria está asociada con mejoría o preservación de la función renal.

Existen estudios pequeños de terapia combinada de IECA y antagonistas de receptores de angiotensina II y se ha logrado un efecto aditivo en reducir la proteinuria. Se han intentado con resultados controversiales otros tratamientos incluyendo fenitoína, agentes antiplaquetarios, uroquinasa, dapsona, plasmáferesis, tonsilectomía y terapia con altas dosis de globulinas inmunes.

### GLOMERULONEFRITIS AGUDA

La GMN aguda se caracteriza por inicio abrupto de hematuria macroscópica, oliguria, falla renal, disminución súbita de la tasa de filtración glomerular con retención sodio y agua, manifestando edema e hipertensión. La proteinuria varía ampliamente en este síndrome y por lo general es menos de 3 g/d.

Una de las principales GMN agudas es la post-infecciosa, donde el daño glomerular resulta de un compromiso inmune, desencadenado por una variedad de infecciones bacterianas, virales o de protozoarios. La más común es la GMN postestreptocócica, afecta a niños entre los 2 y 10 años, predomina ligeramente en hombres. Sólo ciertas cepas nefritogénicas de estreptococo se asocian con la GMN. La variedad más común de GMN postestreptocócica es usualmente después de una infección faríngea con estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A, serotipo 12. Se han unido a varias cepas desórdenes epidémicos causados por infecciones en piel y en faringe.

Se encuentran en el glomérulo depósitos de IgG y C3 y sugieren que la formación de complejos inmunes está involucrada en su fisiopatología. Las evidencias recientes manifiestan que uno o más antígenos estreptocócicos, con una afinidad por las estructuras glomerulares son «plantados» en el glomérulo durante la fase temprana de

la infección estreptocócica, siguiendo 10 a 14 días más tarde una respuesta inmune del huésped, donde los anticuerpos son pegados a los antígenos. El candidato antigénico más probable incluye endostreptosina, proteína asociada con cepas nefritogénicas (que tiene actividad de estreptoquinasa) y proteínas que se unen a plasmina (un precursor de exotoxina pirógena B).

Sin embargo, la concentración de complejos inmunes circulantes no se correlaciona con la severidad de la enfermedad y puede contribuir a la generación de depósitos inmunes intraglomerulares masivos después de que el complejo inmune formado *in situ*, altera la permeabilidad glomerular de la membrana basal glomerular.

En la microscopía de luz, la GMN postestreptocócica se observa como un proceso proliferativo difuso con aumento del número de células mesangiales y de células endoteliales, a menudo acompañada por infiltración del lumen capilar y del mesangio por polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos. La inmunofluorescencia típicamente revela un patrón granular grueso de depósitos de IgG y C3 en el mesangio y en las asas capilares. Los depósitos subepiteliales grandes referidos como «jibas» se miran mejor con microscopía electrónica durante las primeras dos semanas de la enfermedad y tienden a disminuir entre las semanas 4 y 8.

La GMN postestreptocócica es una enfermedad aguda y reversible, caracterizada por recuperación espontánea en la mayoría de los pacientes. Típicamente, la hematuria gruesa y el edema se presentan entre 7 días a 12 semanas después de la infección estreptocócica. La resolución espontánea de las manifestaciones clínicas es por lo general rápida. La diuresis reaparece en una a dos semanas y la concentración de creatinina sérica retorna a nivel basal dentro de las cuatro semanas. La hematuria

microscópica desaparece dentro de los seis meses pero la proteinuria leve permanece estática en 15% de los pacientes después de 3 años.

La actividad del complejo hemolítico total y las concentraciones de C3 están disminuidas tempranamente en el curso de la enfermedad y en la mayoría de los casos vuelven a lo normal en 6 u 8 semanas. El C3 persistentemente bajo (más de 8 semanas) orienta a la posibilidad de nefritis lúpica o GMN membranoproliferativa. El hallazgo de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos proporcionan evidencia de infección reciente, pero no es diagnóstica de GMN postestreptocócica. Son los más solicitados los anticuerpos antiestrep-tolisina O, antiestreptoquinasa, anti-hialuronidasa y antinicotinamina dinucleatidasasa. Sin embargo, más de un tercio de estreptococos de la cepa 12 no producen estreptolisina<sup>14</sup>, lo que limita el valor diagnóstico de la estreptolisina O en personas con infección faríngea reciente.

Ha sido sujeto de controversia el pronóstico a largo tiempo de individuos con GMN postestreptocócicas. La mayoría de los pacientes tienen una recuperación completa. Puede aparecer hipertensión, proteinuria persistente y a veces insuficiencia renal crónica. El tratamiento de GMN postestreptocócica es de soporte, enfocado a la sobrecarga de fluidos con dieta hiposódica (2.4 g/sodio/d); la hipertensión responde a diuréticos de asa (furosemida) y antihipertensivos tipo IECA, pero se deben dar con precaución si hay insuficiencia renal con hipercalemia.

Ninguna inmunización activa contra estreptococos nefritogénicos erradica por completo la enfermedad. La terapia antimicrobiana temprana del paciente con infección faríngea o de la piel, puede prevenir la propagación de la infección estreptocócica y atenúa la severidad de la GMN postestrepto-

cócica pero no previene el desarrollo de la misma.

### **GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA**

La GMN rápidamente progresiva (GMN RP) es un síndrome clínico caracterizado por signos de GMN (hematuria, proteinuria y cilindros eritrocitarios) y deterioro rápido de la función renal, que puede llevar a insuficiencia renal terminal dentro de días a semanas. Los desórdenes asociados con este síndrome son raros y representan entre 2% y 4% de todos los casos de GMN. El marcador patológico es la presencia de crecientes celulares alrededor del glomérulo<sup>15</sup>. Las crecientes resultan de la proliferación de células epiteliales parietales y fagocitos monocelulares dentro de la cápsula de Bowman y quizá de recubrimiento de fibroblastos.

La GMN RP ocurre como desorden primario en ausencia de otras enfermedades glomerulares o sistémicas y se clasifica patológicamente acorde con la presencia o ausencia de depósitos inmunes y su carácter en la inmunofluorescencia. Los depósitos lineales de inmunoglobulina a lo largo de la membrana basal glomerular se encuentran en casi 20% de la GMN RP y los depósitos granulares de complejos inmunes en 30%; en 50% restantes los complejos inmunes no se ven en el glomérulo y se denomina enfermedad pauci inmune. La GMN pauci inmune se asocia con los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). La GMN RP puede presentarse en enfermedad glomerular primaria (GMN membranoproliferativa, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA, nefritis hereditaria, infecciones) y como enfermedades multisistémicas como vasculitis, crioglobulinemia y LES.

Predomina el cuadro clínico de la enfermedad sistémica; la GMN RP típi-

ca es de inicio insidioso con síntomas inespecíficos como malestar y letargia. El uroanálisis muestra hematuria dismórfica y proteinuria moderada. Hay deterioro de las pruebas de función renal. Las manifestaciones clínicas deben mostrar evidencia de enfermedad multisistémica y así poder determinar la causa de GMN RP. Al tener los signos y síntomas se deben solicitar los paraclínicos respectivos. La determinación de anticuerpos circulantes contra la membrana basal glomerular (anti-MBG) es importante en el diagnóstico de enfermedad de membrana basal glomerular (limitada al riñón) o el síndrome de Goodpasture (involucra hemorragia pulmonar). Los títulos de anticuerpos no pueden ser usados para pronóstico, porque ellos no correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Los ANCA están presentes en 80% de los pacientes con GMN pauci inmune con crecientes, en donde los síntomas pueden ser limitados al riñón o estar presentes en vasculitis sistémicas<sup>16</sup>. Las vasculitis más comunes asociadas con ANCA son la granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss<sup>17</sup>. Al igual que los títulos de anti-MBG, los ANCA no se usan para diferenciar entre enfermedad limitada al riñón y una enfermedad sistémica<sup>16</sup> y en el manejo a largo plazo de vasculitis de pequeños vasos asociada con ANCA; los cambios en la concentración de anticuerpos no se deben usar como base única para alterar la terapia.

La GMN RP debe ser tratada intensivamente. Un retardo en el diagnóstico y en la iniciación de la terapia aumenta el riesgo de enfermedad renal terminal y la probabilidad de recuperación renal es pobre sin terapia. Los esteroides y la ciclofosfamida son los principales agentes en el tratamiento de este síndrome<sup>17</sup>. La plasmaféresis se

usa para remover autoanticuerpos patogénicos circulantes en personas con enfermedad de membrana basal glomerular y recientemente se ha utilizado como terapia para GMN con crecientes y pauci inmunes, en personas quienes desarrollan falla renal y requieren diálisis<sup>18</sup>. Los estudios verdaderos de eficacia de la plasmaféresis son pequeños y el beneficio sólo se ha obtenido en análisis secundarios.

No se ha investigado en grandes estudios el pronóstico y la respuesta a la terapia de individuos con enfermedad por membrana basal glomerular o con síndrome Goodpasture. Datos de un número de estudios con estrategias de tratamiento similares sugieren que las tasas de sobrevida son elevadas (70% a 90%) pero que al año sólo 40% de los pacientes no requiere diálisis<sup>18</sup>. La sobrevida renal es pobre en personas con enfermedad por membrana basal glomerular quienes se presentan con insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica >6mg/dl)<sup>18</sup>.

La respuesta al tratamiento se ha informada en una cohorte de 107 pacientes con GMN y poliangiitis microscópica asociada con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos<sup>19</sup>. Cerca de 75% de los pacientes entraron en remisión y 43% permanecieron en remisión después de cuatro años. La creatinina al momento de la presentación es un gran predictor de sobrevida renal en pacientes con ANCA<sup>19</sup>. Sin embargo, algunas personas que reciben diálisis al momento de la presentación tienen respuesta a la terapia; además, la diálisis no debería ser una contraindicación absoluta para el tratamiento.

### **SINDROME NEFRÓTICO**

Se define por proteinuria mayor de 3.5 g por 1.73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día<sup>20</sup>. Se acompaña de hipalbuminemia, edema, hiperlipopro-

teinemia y complicaciones infecciosas y tromboembólicas. La nefropatía diabética es la causa secundaria más común de proteinuria nefrótica en los adultos. Otras causas de síndrome nefrótico con compromiso sistémicos son el LES, amiloidosis, las precipitadas por ciertos medicamentos, cáncer (especialmente enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), agentes infecciosos (virus de la hepatitis B, C o VIH).

En adultos, la lesión histológica más común asociada con el síndrome nefrótico primario es la GMN membranosa. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la que más progresa a insuficiencia renal. La enfermedad de cambios mínimos es la causa principal del síndrome nefrótico en los niños, es muy sensible a la terapia esteroidea y de buen pronóstico. La GMN membranoproliferativa es la menos común de estas entidades, es una de las pocas GMN proliferativas que se presenta como síndrome nefrótico, se asocia con lipodistrofia, enfermedad de células falciformes, deficiencias del complemento, crioglobulinemia y por infección con hepatitis B y C. El reconocimiento reciente de la relación entre hepatitis C y GMN membranoproliferativa sugiere que el virus es el responsable de 60% de los casos previamente considerados como idiopáticos<sup>21</sup>.

Las bases fisiopatológicas sobre la formación de edema y la retención de sal se explicaban porque la presión oncótica estaba disminuida, lo que originaba hipovolemia y retención de sodio. La reabsorción de sodio tubular se interpretó como una respuesta homeostática a la hipovolemia, mediada por sistemas de control de volumen y de presión como el sistema renina angiotensina aldosterona, la vasopresina y el sistema nervioso simpático.

Varias observaciones están en contra del papel primario del «subllenado circulatorio» o hipovolemia<sup>20</sup>:

1. Los adultos con síndrome nefrótico tienen volumen plasmático normal o aumentado y los niños por lo general cursan con volumen plasmático bajo. La HTA durante la fase de proteinuria nefrótica se acompaña más de hipervolemia.
2. Los niveles de péptido natriurético atrial están elevados, lo que sugiere sobrellenado circulatorio.
3. El bloqueo farmacológico del sistema renina angiotensina aldosterona no genera natriuresis, porque la retención de sodio es el resultado de una activación compensatoria de este sistema.
4. Durante los estados iniciales de recaída, la retención de sodio antecede a la proteinuria masiva y a la hipoalbuminemia. Al contrario, durante la fase inicial de remisión la natriuresis se presenta antes de que la proteinuria haya revertido. Estas observaciones ponen de manifiesto una retención primaria de sodio.
5. Finalmente, la inflamación glomerular puede generar retención de sal y edema, sin disminuir la albúmina y generar hipervolemia.

Lo anterior lleva a pensar que el nefrón distal reabsorbe más sodio, probablemente por una respuesta baja inapropiada al péptido natriurético atrial, lo cual se ha demostrado en estudios clínicos y experimentales. Esta anomalía se piensa que puede estar postreceptor, como se demuestra con niveles urinarios anormales de GMPc después de la administración de péptido natriurético atrial.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la persona con síndrome nefrótico están:

**Complicaciones tromboembólicas.** La trombosis de la vena renal es frecuente (20% a 30%) en pacientes GMN membranosa, pero sólo 10% tiene síntomas como dolor en flanco, hematuria macroscópica, aumento del tamaño renal y pérdida de función renal. Otro

riesgo importante es el embolismo pulmonar, el cual es silente y puede generarse de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. La trombosis arterial es menos común pero es una complicación seria y de mucha morbilidad.

Los factores de riesgo para complicaciones tromboembólicas son: albúmina sérica menor de 2.5 g/dl, proteinuria mayor de 10 g/dl, niveles elevados de fibrinógeno, niveles disminuidos de antitrombina III (menos de 75% del normal). La profilaxis para trombosis se realiza idealmente con heparina de bajo peso molecular pues la heparina no fraccionada actúa sobre la antitrombina III, la cual está disminuida. La terapia anticoagulante está indicada con proteinuria mayor de 10 g/dl y albúmina sérica menor de 2 g/dl.

**Complicaciones infecciosas.** En el pasado, muchos niños fallecían por infecciones bacterianas, particularmente peritonitis pneumocócica. La vacuna para pneumococo es de gran ayuda. Ahora por el manejo con terapia inmunosupresora las infecciones virales son frecuentes (sarampión y herpes virus). La susceptibilidad a las infecciones se relaciona con niveles bajos de IgG y por factor B (fracción de complemento), los cuales se pierden en la proteinuria.

**Hiperlipidemia.** Se eleva VLDL, LDL, colesterol y triglicéridos. Los HDL por lo general permanecen normales. La lipoproteína Lp (a) se eleva con respecto a la isoforma de apolipoproteína A y esto se revierte al mejorar la proteinuria. Los dos mecanismos que contribuyen a la dislipidemia son: sobreproducción y catabolismo alterado de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Se ha documentado el catabolismo disminuido de quilomicrones y VLDL. La hipoalbuminemia y la presión oncótica baja juegan un papel importante en la dislipidemia pero no explican todas las anomalías lipídicas.

La permeabilidad glomerular alterada y el metabolismo reducido de las lipoproteínas se explican por la pérdida urinaria de  $\alpha$ -1-glicoproteína y por la lipoprotein-lipasa que son las encargadas del catabolismo de las lipoproteínas.

**Proteínas que unen sustancias endógenas y exógenas.** Muchas proteínas que se unen a diferentes sustancias se pierden en la orina. Están disminuidos los niveles plasmáticos de iones (hierro, cobre y zinc), vitamina D, hormonas (tiroideas y esteroides) y medicamentos.

#### Tratamiento de síndrome nefrótico.

La proteinuria severa es un predictor de deterioro rápido de la función renal, por lo que su reducción es un objetivo terapéutico y se logra con IECA y una dieta baja en proteínas. Los IECA y los ARA II reducen la proteinuria, se indican solos o combinados, aún en pacientes normotensos. La respuesta antiproteínica se relaciona con el genotipo del IECA, con el aumento de la actividad de quininas y con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este efecto depende del balance de sodio y se puede mejorar con una dieta baja en sodio, tratamiento con diuréticos y con una dieta baja en proteínas.

Se disponen de varias intervenciones inmunológicas específicas para algunos casos de síndrome nefrótico. P.e., el interferón  $\alpha$ -paranefrótico asociado con hepatitis B o para GMN membrano-proliferativa asociada con hepatitis C y crioglobulinemia; el manejo de la infección que causa síndrome nefrótico, en el quiste hidatídico, la suspensión de medicamentos que producen síndrome nefrótico de causa inmune y la quimioterapia o la resección del tumor, en el síndrome nefrótico asociado con cáncer. En otros casos de síndrome nefrótico, las intervenciones inmunes no específicas son las disponibles, teniendo en cuenta que la función renal perma-

nezca conservada.

En los adultos, la biopsia renal guiada por ultrasonido da una información pronóstica importante. Si hay enfermedad de cambios mínimos se usa prednisona (1 mg/kg/d por 8 semanas), si no hay respuesta o hay recaída se utiliza ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/d por 8 semanas). La misma aproximación de manejo se hace en pacientes que tiene GMN focal y segmentaria<sup>22</sup>; una respuesta favorable es menos notoria y la ciclosporina puede ser una alternativa de manejo. En individuos con GMN membranosa primaria, el régimen propuesto por Ponticelli *et al.*<sup>23</sup>, consiste en tres ciclos mensuales alternos con metilprednisolona y clorambucil. Estudios recientes también encuentran efectos benéficos con la ciclofosfamida y con micofenolato mofetil.

#### SUMMARY

The glomerulonephritis is defined here as a disease characterized by intraglomerular inflammation and cellular proliferation associated with hematuria. Both humoral and cell-mediated immune mechanisms play a part in the pathogenesis of glomerular inflammation. The complement system has long been recognized as having a role in immune glomerular disease. Evidence of complement activation in glomerulonephritis come from characteristic patterns of decrease in the serum concentrations of specific components, some of which are virtually diagnostic of certain nephritides. Specific glomerular diseases tend to produce particular syndromes of renal dysfunction, although multiple glomerular diseases can produce the same syndrome. We will review the pathophysiology, natural history and treatment of the asymptomatic hematuria, acute glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis and nephrotic syndrome

Key words: Glomerulonephritis. Complement system. Hematuria. IgA. Rapidly progressive glomerulonephritis. Nephrotic syndrome.

#### REFERENCIAS

1. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Dis* 1997; 30 (Suppl 1): 40-53.
2. Sellares V, Torres A, Hernández D, Arroyo J. *Manual de nefrología*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 84.
3. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, *et al.* Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell, and brightfield microscopy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 203-204
4. Hricik D, Chung-Park M, Sedor J. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998; 339: 888-899.
5. Main IW, Atkins RC. The role of T-cell in inflammatory kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 354-358.
6. Cibrik BM, Sedor JR. Immunopathogenesis of renal disease. In Greenberg A (ed.). *Primer on kidney disease*. 2th ed. New York: Academic Press; 1997. p. 141-149.
7. Johnson RJ. The glomerular response to injury: progression or resolution? *Kidney Int* 1994; 45: 1769-1782.
8. Johnson RJ. What mediates progressive glomerulosclerosis? The glomerular endothelium come of age. *Am J Pathol* 1997; 151: 1179-1181.
9. Savill J, Mooney A, Hughes J. Apoptosis and renal scarring. *Kidney Int* 1996; 54 (suppl): 14-17.
10. Welch T. The complement system in renal diseases. *Nephron* 2001; 88: 199-204.
11. Donadio JV, Grande J. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-748.
12. Donadio JV, Bergstralh E, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oils IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194-1199.
13. Holm SE. The pathogenesis of acute post-streptococcal glomerulonephritis in news lights. *APMIS* 1998; 96: 189-193.
14. Tejani A, Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis current clinical and pathologic concepts. *Nephron* 1990; 55: 1-5.
15. Bolton WK. Rapidly progressive glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 517-526.
16. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
17. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic

- glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 53: 1164-1177.
18. Levy JB, Pusey CD. Still a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? *J Nephrol* 1997; 10: 7-13.
19. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-39.
20. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1221.
21. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994; 46: 1255-1263.
22. Ponticelli C. Focal segmental glomerular sclerosis. To treat or no treat? It is worthwhile to give the adult patient with nephrotic syndrome the benefit of an adequate therapeutic trial? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2351-2354.
23. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerine P, et al. A 10-years follow-up of randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-1604.