DR. MARCOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ*
DR. JAVIER MORENO REYES*
DR. MANUEL DÍAZ DE LEÓN PONCE*
DR. REGINO RONCES VIVERO*

GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTESTREPTOCOCCICA. AVANCES RECIENTES INMUNO-HEMATOLÓGICOS

LA DENOMINACIÓN DE GLOMERULONEFRITIS, implica en sí un término anatomopatológico que es utilizado para designar cierto número de enfermedades renales agudas y crónicas, bilaterales, inflamatorias, no supuradas o bien, degenerativas y caracterizadas por proteinuria, hematuria macro o microscópica, cilindruria y frecuentemente acompañadas de edema, hipertensión y, en ocasiones retención azoada en las fases agudas, pero invariablemente en la fase crónica terminal¹⁴.

Clínicamente, el caso típico de glomerulonefritis aguda postestreptocócica es bien conocido: entre 5 a 6 días ó 4 a 5 semanas después de una infección faríngea, por lo general identificada posteriormente como de origen estreptocócico por la elevación de anticuerpos contra el germen, el paciente presenta orina turbia, edema facial y de miem-

bro inferiores, así como discreta fiebre y puede quejarse de astenia y dolor lumbar; la presión arterial puede estar moderadamente alta o muy elevada; en ocasiones puede haber signos de insuficiencia cardíaca con edema agudo pulmonar, principalmente en los niños y adolescentes, con menor frecuencia en el adulto. En otras ocasiones, el cuadro clínico puede manifestarse como una crisis hipertensiva con todas las características clínicas de la misma. El examen de orina reporta albuminuria y casi siempre hematuria y cilindros de eritrocitos. La urea y la creatinina pueden estar normales o elevadas. Este cuadro clínico corresponde a la fase aguda de la mayoría de los casos de glomerulonefritis aguda postestreptocócica, fácil de diagnosticar y, en la misma los hallazgos anatomopatológicos más comunes comprenden: desde el punto de vista macroscópico, los riñones suelen estar aumentados de tamaño, de color pálido, con superficie subcapsular lisa y en ocasiones, al corte, los glomérulos pueden ser visualizados

* DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA, HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL, I.M.S.S.

como pequeños puntos grises; desde el punto de vista de microscopía de luz, existirá en los glomérulos proliferación de las células endoteliales y mesangiales, con infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, es decir, una glomerulonefritis endocapilar proliferativa y exudativa; a nivel tubular no hay cambios importantes, pero puede existir discreto edema de las células tubulares y cilindros hialinos en la luz tubular, así como edema a nivel intersticial^{8, 32, 33}.

Por microscopía electrónica, el hallazgo más característico es el de depósitos electrodensos llamados "jorobas" (humps) situados en el lado epitelial de la lámina densa de la pared capilar glomerular y que están más frecuentemente en relación a los capilares adyacentes al mesangio, que pueden ser vistos en forma temprana en el curso de la enfermedad, hasta 8 días después de iniciada la misma y que desaparecen invariablemente seis semanas después, cuando la evolución es a la curación²².

En los estudios de inmunofluorescencia, se encuentra fluorescencia nodular a lo largo de la membrana basal capilar glomerular y que corresponde a inmunoglobulinas y globulina Beta 1 c, en los sitios de las "jorobas"; en ocasiones, cuando se emplean técnicas con antisuero preparado contra fibrinógeno o fibrina, hay positividad entre y dentro de las células endoteliales y mesangiales proliferadas. Por lo general no se encuentran anticuerpos fluorescentes a estreptococo o sus productos, aunque en este aspecto existen reportes contradictorios^{4, 11, 25, 39}.

Tradicionalmente, la glomerulonefritis se divide en: difusa, en donde 90 al 100% del glomérulo está involucrado; generalizada cuando participan la mayoría de los glomérulos; focal, cuando sólo algunos glomérulos están afectados y habitualmente sólo parte del mismo, refiriéndose entonces como segmentaria. Los ejemplos más típicos de glomerulonefritis difusa y generalizada es la glomerulonefritis consecutiva a la infección estreptocócica, en la que las células se multiplican rápidamente, expanden el mesangio, que puede alcanzar un tamaño varias veces superior a su tamaño normal; entonces las luces capilares son comprimidas por la presión mesangial así como por edema y alguna proliferación de las células endoteliales; en los casos más severos, el mesangio invade las paredes capilares, de tal manera que las células proliferantes obliteran el capilar glomerular. Raramente pueden formarse trombos en las luces capilares. En ocasiones, también participan las células epiteliales de la cápsula de

Bowman formando medias lunas de tamaño variable. Todos estos procesos pueden combinarse para obstruir completamente el flujo sanguíneo del glomérulo y producir insuficiencia renal. Sin embargo, en la mayoría de los casos la proliferación celular es moderada y tiende a regresar rápidamente^{12, 22, 59}.

La glomerulonefritis focal, está caracterizada por una participación más limitada y, afecta, cuando menos inicialmente, sólo pequeños segmentos de algunos glomérulos. Las lesiones son similares a las mencionadas anteriormente, pero más limitadas. Esta variedad generalmente está asociada a enfermedades del tipo del Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, púrpura anafilactoide, endocarditis bacteriana subaguda^{12, 56}.

En raras ocasiones, la glomerulonefritis aguda postestreptocócica puede manifestarse en un principio como insuficiencia renal aguda, con evolución denominada rápidamente progresiva, término utilizado para describir un síndrome renal fulminante, generalmente fatal, en el que existe elevación rápida y progresiva de los azoados, grados variables de proteinuria, hematuria e hipertensión arterial, con pérdida considerable de proteínas por orina con desarrollo rápido de síndrome nefrótico, la mayoría de los pacientes cursan con oliguria o anuria⁴⁶. Aunque esta forma de evolución puede tener su origen en una glomerulonefritis postestreptocócica, en la mayoría de los casos reportados hasta la fecha, no se ha demostrado una etiología de este tipo². Cuando se demuestra la etiología estreptocócica, el pronóstico es mejor, a pesar de que la oliguria sea prolongada; la duración de la misma puede variar entre 35 y 47 días^{5, 34}, aun cuando se han reportado casos cuya duración ha sido hasta de 75 días¹. Los hallazgos histológicos de mayor importancia consisten en la proliferación severa de las células epiteliales de la cápsula de Bowman con formación de medias lunas grandes y compresión del penacho glomerular, produciéndose una obliteración rápida del glomérulo²; casi todos los glomérulos están involucrados (más del 75%). En algunas ocasiones, se encuentra un patrón lobular pronunciado, considerándose que esto ocurre en aquellos pacientes con historia previa de infección estreptocócica²¹. Se encuentran eritrocitos, fibrinógeno o fibrina y material proteináceo en el espacio capsular. Por microscopía electrónica pueden existir "jorobas" subepiteliales y por inmunofluorescencia, depósitos lineales de gammaglobulina, complemento y fibrinógeno o derivados, que pa-

recen estar localizados en el lado endotelial de la membrana basal capilar glomerular. Cuando existe una etiología estreptocócica, los hallazgos histológicos son similares a los de los casos menos severos, tales como proliferación celular endotelial y mesangial y mayor exudado de leucocitos polimorfonucleares^{2, 46}.

Es de interés mencionar, en relación a las características clínicas y de laboratorio de la fase aguda, el estudio efectuado por Freedman y cols.¹⁷ en 4,976 pacientes con infección de las vías respiratorias superiores que encontró:

1) *Estreptococo Beta hemolítico* en el exudado faríngeo de 1,246 pacientes, de los cuales sólo 650 pacientes continuaron el control y en 264 de ellos existieron anormalidades urinarias consideradas como mayores, consistentes en proteinuria importante, eritrocituria, cilindros hialinos y granulosos y 260 pacientes con alteraciones urinarias menores, proteinuria menor de 10-30 mgs/100 mls y de 2-5 eritrocitos por campo, finalmente 91 pacientes con orina normal.

2) De los 103 pacientes que cursaron con cuadro clínico de glomerulonefritis aguda el síntoma más común fue el edema facial o de extremidades inferiores.

3) En el exudado faríngeo de 54 pacientes se demostraron: en 40, que el *estreptococo* fue del grupo A; en 14 casos no fue útil el estudio. En 27 de los 40 se efectuaron estudios con antisueros tipo específicos, de los cuales 14 fueron positivos al 12, y 5 positivos al 6 y 4; los otros fueron negativos.

4) El período de latencia osciló entre 2 a 38 días, con una media de 11.8 días.

5) En 100 pacientes que cursaron clínicamente asintomáticos, durante el período de observación sin alteraciones urinarias significativas, el título inicial de antiestrepolisinas varió entre 50 y 833 unidades Todd; la segunda titulación tomada entre 10 días a 4 semanas después osciló entre las mismas cifras. Los mismos valores se encontraron en los pacientes con glomerulonefritis aguda manifestada clínicamente. Se concluye, que no existe un patrón de pruebas inmunológicas consistente entre el estado clínico del paciente y el título de antiestrepolisinas.

En los pacientes tratados con penicilina en forma temprana en el curso de la enfermedad, sólo 10 a 15% demostraron títulos elevados de antiestrepolisinas, en comparación del 70 al 80% de los no

tratados. Como resultado, muchos pacientes con glomerulonefritis postestreptocócica nunca tienen títulos elevados de antiestrepolisinas, de tal manera que una titulación normal no excluye una infección reciente.

Un criterio clínico que puede ser utilizado para facilitar el diagnóstico de glomerulonefritis aguda postestreptocócica incluiría: infección faríngea previa, un período latente mayor de 4 días, aparición súbita de los síntomas, edema de predominio periorbital, moderado, hematuria; a la exploración física: edema, hipertensión arterial, presencia de linfadenopatía cervical, cardiomegalia. Por laboratorio: antiestrepolisinas elevadas o normales, anticuerpos específicos contra el *estreptococo*, cultivo faríngeo positivo a *estreptococo hemolítico grupo A*, urea y creatinina normales o elevadas, albuminuria mayor de 4 grs. por 24 hrs, eritrocituria, complemento hemolítico y globulina beta 1 c disminuidos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Curación: en la gran mayoría de los casos, especialmente en la infancia, la lesión resuelve completamente, de tal manera que una biopsia efectuada posteriormente revela glomérulos normales. Los leucocitos polimorfonucleares son las primeras células en desaparecer, pero las células mesangiales persisten más tiempo y pueden estar aumentadas en una biopsia renal efectuada después de que las manifestaciones clínicas y de laboratorio ya no existen. Las "jorobas" también desaparecen en forma temprana, no son vistas después de 6 semanas, siendo su desaparición probable a través de mecanismos de fagocitosis por las células epiteliales viscerales glomerulares o quizá por su eliminación en la orina^{15, 32, 33}.

La curación completa ocurre en la mayoría de los casos uno o dos años después del inicio, pero puede prolongarse hasta por 7 años, como ha sido reportado por Addis. Con la curación desaparecen las anormalidades urinarias y el complemento retorna a lo normal²¹.

En los niños, la revisión efectuada de 101 pacientes por McCrory⁴⁰ demostró que dos años después del inicio de la enfermedad, 81.2% de los casos estaban completamente recuperados, hubo 4 muertes, todas las cuales ocurrieron en el período agudo, en los dos primeros meses (4%) y el (14.8%) res-

tante, fueron clasificados como activos o latentes. En la revisión cinco años después, 73 pacientes . . (80.8%) no encontró cambio apreciable en el porcentaje que mostraba recuperación completa, pero hubo dos pacientes con glomerulonefritis crónica . . (2.8%) y el número de casos en el grupo activo disminuyó ligeramente a un 10.9% y un 5.5% fallecieron.

En los adultos se reporta curación completa en 50 al 65% de los casos¹⁵.

Progresión al estado crónico: cuando en el paciente persiste proteinuria, se considera que el cuadro ha pasado a un estado crónico latente. El cuadro histológico en el riñón muestra disminución considerable en la celularidad glomerular, pero persisten anomalías en el mesangio, que consisten principalmente en acentuación del patrón lobular del glomérulo con aumento de material eosinófilo en los centros lobulares. Por microscopía electrónica, se ve que el aumento mesangial es producido por acúmulo de material con las propiedades tintoriales de la membrana basal. Pueden encontrarse también adherencias entre el penacho glomerular y la cápsula de Bowman y medias lunas epiteliales, ya sean recientes o bien, organizadas. En la enfermedad progresiva, los estudios de inmunofluorescencia estarán asociados con la persistencia de inmunoglobulinas y globulina beta 1 c, lo que provee de una base para determinar la actividad de la enfermedad^{11, 37, 41}.

La relación que existe entre hialinización temprana de las áreas centrolobulares o del área mesangial y la condición histológica denominada glomerulonefritis lobular crónica es de interés considerable, esta forma particular de glomerulonefritis es encontrada con frecuencia en la biopsia renal de pacientes que se presentan con síndrome nefrótico. Los glomérulos están casi totalmente involucrados y muestran exageración del patrón lobular, con las áreas centrolobulares o mesangiales reemplazadas por un material eosinófilo.—(PAS positivo) Invariablemente con aumento celular del mesangio: Estos cambios son la evidencia que, cuando menos algunos de estos casos, son una secuela de una glomerulonefritis aguda postestreptocócica¹².

En estos pacientes que continúan mostrando anomalías urinarias, especialmente eritrocituria con actividad del complemento sérico subnormal; clínicamente muestran elevación de la presión arterial, la filtración glomerular empieza a disminuir y disminuye también la capacidad para concentrar

la orina. El síndrome nefrótico típico puede ocurrir en cualquier tiempo del curso de la glomerulonefritis y la supervivencia de estos pacientes es corta y la uremia se presenta en unos 5 años, aunque en ocasiones pueden cursar por 20 ó 30 años antes de que la insuficiencia renal se haga evidente¹⁵.

La progresión de la glomerulonefritis a la cronicidad parece no estar relacionada con las exacerbaciones, sin embargo algunos autores las definen como "un aumento brusco y significativo en el grado de hematuria". Una exacerbación, generalmente es una réplica del ataque agudo inicial y como tal, está caracterizada por edema, hipertensión y disminución de la función renal. Las exacerbaciones estarán asociadas con infecciones en un 85% de los casos²⁷.

La relación de la severidad clínica del cuadro agudo con el desarrollo posterior de la glomerulonefritis, en los estudios efectuados por Earle y Jennings concluyen que: en el adulto, mientras más severo es el cuadro clínico en relación a retención azoada, hipertensión y edema, existen menores probabilidades de regresión.

ETIOPATOGENIA

Después de que en 1907 Lohlein reconoció que la infección estreptocócica estaba asociada con la glomerulonefritis, la mayoría de los reportes demuestra que, cuando menos en 95% de los casos de glomerulonefritis aguda, existe el antecedente previo de infección con estreptococo que se puede identificar como beta hemolítico del grupo A, aun cuando se han reportado casos consecutivos a otros tipos de estreptococo, como en la endocarditis bacteriana subaguda producida por estreptococo viridans, que produce una glomerulonefritis de carácter focal, o bien, por estafilococo en casos de endocarditis aguda⁵⁶ y, en los últimos años, se ha hecho énfasis en una etiología de tipo viral, principalmente por virus ECHO y Coxsackie⁵¹.

La evidencia clínica y experimental demuestra que sólo algunos tipos de estreptococo beta hemolítico grupo A son nefritogénicos: el tipo 12, menos comúnmente el tipo 4, el Lago Rojo o 49 (cuya puerta de entrada es la piel)^{3, 47}, el tipo 25 y el tipo 19. Los tipos 12 y Lago Rojo son más frecuentemente involucrados en epidemias de glomerulonefritis aguda.

Aún no se ha aclarado por qué sólo ciertos tipos de estreptococo beta hemolítico parecen ser nefritogénicos. Se ha demostrado que los tipos nefritogénicos son lisados por bacteriófagos y producen difosfopiridin-nucleotidasa (DPN asa); esto no se demuestra en los tipos no nefritogénicos; sin embargo, el significado de estas observaciones aún está por determinarse y hasta el momento no se ha logrado detectar la presencia de anticuerpos antiDPN asa²⁴.

La mayoría de los componentes del estreptococo son antigénicamente activos. Así, se ha comprobado que una de las proteínas, la M, es capaz de provocar una reacción de hipersensibilidad tardía que es tóxica para los fagocitos; y los mucopéptidos de su pared celular son biológicamente activos y tienen muchas de las propiedades de las endotoxinas y pueden producir un fenómeno de Schwartzman²⁹. Pero el problema estriba en determinar como estas enzimas, toxinas u otros antígenos están relacionados con la nefritogenicidad del estreptococo. La naturaleza exacta del antígeno estreptocócico aún es motivo de discusión a pesar de la gran cantidad de estudios experimentales efectuados. Tresser⁵⁵ utilizando antisuero marcado con fluoresceína para membranas estreptocócicas purificadas, establece que el antígeno es una parte de la estructura de la membrana celular. En contradicción, Zabriskie⁶⁴, utilizando antisueros preparados contra las membranas obtenidas de cuatro cadenas tipo, específicas y diferentes incluyendo la cadena tipo 12, no pudo demostrar antígenos de membrana estreptocócica, en pacientes que presentaron tinción positiva con antisuero tipo 12, preparado contra el organismo estreptocócico completo en sus estudios de inmunofluorescencia.

Markowitz y Lange³⁶ proponen que un grupo glicopéptido determinante común, presente en la membrana protoplasmática del estreptococo nefritogénico y en la membrana basal glomerular, sería el responsable de una reactividad inmunológica cruzada y su estudio presenta datos que indican que glicopéptidos químicamente similares pueden ser aislados del glomérulo humano y de las membranas estreptocócicas y consideran que la respuesta precisa a la inmunopatogénesis de la glomerulonefritis, se obtendrá cuando sea demostrada una actividad específica de anticuerpo en la gammaglobulina obtenida del glomérulo involucrado en la enfermedad por histoquímica.

Kantor²⁸ observó que la proteína M tiene la capacidad de precipitar el fibrinógeno "in vitro" y, en

experimentos "in vivo" demostró que esta proteína da lugar a complejos macromoleculares de proteína M y fibrinógeno que pueden ser atrapados en el riñón e inducir a la formación de trombos capilares, o bien, que estas macromoléculas sean fagocitadas por las células glomerulares endoteliales, llevando consecutivamente a edema endotelial y a oclusión vascular con el resultante daño renal. En ratas y ratones en los que se inyectaron cantidades relativamente grandes de proteína M, las lesiones de trombosis capilar glomerular estuvieron asociadas con proteinuria y retención azoada, que desaparecían hacia el sexto día, pero en algunas ratas observó una segunda fase de proteinuria una semana después, cuando los anticuerpos antiM fueron demostrables, sugiriendo una reacción inmune posterior con la proteína M depositada en el glomérulo. Estas observaciones sugieren que la proteína M puede inducir daño glomerular inmediato, así como una reacción de hipersensibilidad tardía.

Vosti⁶⁰, en estudios de glomerulonefritis postestreptocócica experimental en ratas, observó también una fase secundaria de proteinuria que se desarrolló poco después de la aparición de anticuerpos séricos tipo específico y al mismo tiempo fueron detectados por primera vez gammaglobulina, proteína M estreptocócica y globulina beta 1 c en la región de la membrana basal del glomérulo. Las gammaglobulinas de los riñones de estos animales sólo reaccionaron con proteína M estreptocócica.

Todos estos estudios demuestran, una semejanza de la enfermedad glomerular con la enfermedad aguda del suero, que es producida experimentalmente mediante la administración a conejos, por una sola inyección intravenosa de suero o proteínas plasmáticas heterólogas (antígeno), observándose que después se inicia la producción de anticuerpos contra la proteína inyectada y cuando estos anticuerpos son liberados en la circulación, por existir aún un nivel elevado de antígenos se forman complejos solubles antígeno-anticuerpo, que consumen complemento que posteriormente serán depositados en el glomérulo produciendo una glomerulonefritis difusa aguda²⁰.

La relación entre la enfermedad experimental y la humana aún permanece incierta, ya que no se ha demostrado en forma uniforme la existencia de productos del estreptococo⁴⁵. Seegal⁵⁰ empleando antisuero estreptococo tipo 12 obtuvo reacción por inmunofluorescencia en 7 de 12 biopsias de pacientes

con glomerulonefritis aguda y posteriormente, empleando una preparación de proteína M marcada con fluoresceína encontró positividad en 2 de 5 biopsias de pacientes con glomerulonefritis aguda y en 4 de 5 biopsias de pacientes con glomerulonefritis "subaguda", positividad que fue atribuida a la presencia en el glomérulo de anticuerpos contra los antígenos estreptocócicos.

Zabriskie⁶⁴ encuentra positividad para antígeno estreptocócico por inmunofluorescencia en 7 de 12 biopsias, con la característica de que los depósitos no tuvieron la misma localización que los depósitos de inmunoglobulinas. Los depósitos estreptocócicos fueron localizados primariamente concentrados en las células mesangiales y entre las células endoteliales proliferantes del glomérulo y en muchos casos parecieron estar dentro del citoplasma de las células mesangiales. Considera también que esta falta de relación entre los depósitos inmunofluorescentes de antígeno estreptocócico y los depósitos de inmunoglobulinas y globulina beta 1 c puede ser dependiente de la ausencia de sitios antigénicos estreptocócicos disponibles para la adhesión, pero que en realidad sí existe el antígeno estreptocócico en el depósito de inmunoglobulinas y para demostrarlo sería necesario, como ya se mencionó, efectuar la obtención de los mismos por histoquímica como lo demostró Koffler³¹, quien fue capaz de encontrar depósitos grandes de antígeno DNA en los depósitos nodulares glomerulares en casos de nefritis lúpica.

El hecho de que otros investigadores no hayan podido demostrar o localizar antígenos estreptocócicos en las biopsias renales, podría estar vinculado a la poca especificidad del antisuero estreptocócico utilizado, o bien, falla para demostrar estos depósitos en estadios finales del proceso, sugiriendo que los sitios antigénicos estreptocócicos ya no están disponibles para adherirse al antisuero antiestreptocócico.

Aun cuando la relación etiológica entre glomerulonefritis aguda y el estreptococo está bien establecida, la exacta patogénesis de la enfermedad renal aún no es clara. De que existe un fondo inmunológico se basa en el hecho de que se han demostrado la presencia de gammaglobulina y complemento en la membrana basal glomerular⁴ y niveles bajos de complemento sérico³⁷, pero la secuencia inmunológica precisa que induce al daño renal aún no está determinada.

Desde que Dixon¹³ propuso la existencia de dos mecanismos inmunológicos, uno consistente en la formación de anticuerpos antimembrana basal glomerular y, otro en la formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo circulantes que al ser atrapados por el glomérulo son capaces de producir una reacción inflamatoria en el mismo; el mecanismo que se ha considerado como el más factible de ocurrir, en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica es este último y se sugiere que el período de latencia de la enfermedad, sería el tiempo necesario para la producción de una cantidad suficiente de anticuerpos que al ingresar a la circulación y unirse al antígeno, así como al complemento, llevarían a cabo el daño tisular, de manera semejante a lo que sucede experimentalmente en la enfermedad aguda del suero. Aunque la unión antígeno-anticuerpo puede producirse en ausencia de complemento, el daño tisular con alteración de la membrana celular y de su permeabilidad y finalmente la destrucción celular ocurre casi exclusivamente con la presencia del complemento, como lo han demostrado Hammer y Dixon experimentalmente con ratas descomplementadas, en las que no aparece la fase inicial del daño de la membrana basal glomerular con la aparición súbita de proteinuria²⁰.

Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible aislar estos complejos inmunes circulantes en el suero de los pacientes. Se dice que la incapacidad para encontrarlos puede resultar por examinar tardíamente los especímenes séricos en el curso de la enfermedad, en el tiempo en que los complejos ya han desaparecido de la circulación y se han depositado en el glomérulo.

Para sostener la teoría de que la patogénesis de la glomerulonefritis post estreptocócica es mediada por vía de alguna forma de complejos antígeno-anticuerpo, existe la siguiente evidencia:

1) Como en las glomerulonefritis de complejo inmune inducidas experimentalmente, están presentes depósitos granulares de complemento y de inmunoglobulinas en las paredes capilares y en la membrana basal, mientras que, en contraste, la enfermedad antimembrana basal glomerular está caracterizada por un depósito continuo, lineal de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas basales glomerulares^{11, 35, 37, 39}.

2) Los componentes del complemento están disminuidos en el suero de estos pacientes^{18, 49}

3) Los anticuerpos a productos estreptocócicos están presentes en títulos elevados.

4) Además, varios autores han demostrado la presencia del antígeno estreptocócico en los glomérulos^{44, 50}.

Se considera que cuando los anticuerpos son fijados a la membrana basal del eritrocito o a la membrana basal glomerular hay una activación secuencial del sistema del complemento. La activación de C'3 y los siguientes tres componentes (C'5, C'6 y C'7)⁷ provee de un estímulo suficiente para la localización de los leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo, ya que esos tres componentes tienen propiedades quimiotácticas plenamente demostradas por Ward y Snyderman^{52, 61}. La migración complemento dependiente de los leucocitos polimorfonucleares con su localización en la proximidad de la membrana basal glomerular parece ser también importante en el desarrollo de la proteinuria, como lo demostraron Cochrane y cols.¹⁰ en animales depletados de leucocitos polimorfonucleares con tratamientos a base de suero anti-leucocitos polimorfonucleares (antiLPM) o con inmunodepresores, en los que hubo una ausencia completa de infiltración leucocitaria en el glomérulo y no se encontró proteinuria. Asimismo, considerando que algunos de los componentes del complemento tienen actividad quimiotáctica, se explicaría el por qué es necesaria la presencia del mismo para que ocurra el daño tisular.

Es de pensar, por la evidencia de inmunoglobulina y complemento localizado en el glomérulo, que existe una fase inmunológica cuya intensidad dependerá de la calidad específica del estreptococo invasor y de la respuesta del huésped, lo cual podría causar una gama diferente de respuestas, desde una reacción inmunológica mínima a una más exuberante, con grados variables de participación parenquimatosa renal y cuadro clínico correspondiente.

A partir de la detección inmunofluorescente de fibrinógeno o fibrina en los glomérulos de pacientes con glomerulonefritis aguda, descrita por Vassalli y cols⁵⁸, así como por la presencia en varias enfermedades renales de una substancia generalmente mencionada como fibrinoide, detectada en los glomérulos y con propiedades tintoriales de la fibrina, se sugirió que el mecanismo de coagulación intravascular actuaría como un mecanismo patogénico secundario y los estudios conocidos de McLuskey, Humarr y Vassalli lo han demostrado así^{25, 57}.

Los mecanismos que producen la coagulación en estos estados de hipersensibilidad aún no son completamente conocidos. Se dice que las reacciones antígeno-anticuerpo, acentuadas por la participación del complemento y a través de la producción de daño endotelial y proceso inflamatorio serían las causantes de la aceleración de la coagulación⁴². Ciertas observaciones sugieren que la coagulación puede ser iniciada directamente por los complejos antígeno-anticuerpo, más que ser secundaria al daño tisular, pues se ha demostrado que los complejos inmunes pueden acelerar la coagulación "in vitro", posiblemente a través de un efecto sobre las plaquetas, con aglutinación de las mismas, como lo demostraron Robbins⁴⁸ y Bettex-Galland⁶; además, sugiere esta acción el hecho de que cuando son administradas grandes cantidades de complejos inmunes por vía intravenosa, la coagulación ocurre rápidamente y aparecen depósitos grandes de fibrina en los capilares, especialmente en los glomérulos.

La evidencia de la participación de la coagulación en la enfermedad renal es demostrada no sólo por el hallazgo inmunofluorescente de fibrinógeno o fibrina en el glomérulo³⁰, sino por otros hallazgos como la presencia de los productos líticos de fibrina en la sangre y orina⁶³, que resultan de la proteólisis normal de la fibrina depositada después de la coagulación intravascular, con la liberación a la circulación de dichos fragmentos. En este aspecto, es interesante el estudio de Stiehm⁵³ quien detectó productos líticos de fibrina en el suero de pacientes con glomerulonefritis aguda en el 78% de los casos. Observó en algunos casos de glomerulonefritis aguda no progresiva, que dichos productos permanecían positivos por 2 a 6 semanas y después desaparecían del suero. En uno de sus casos con proteinuria masiva, edema e hipertensión por 6 semanas establecieron terapia anticoagulante; durante el periodo de anticoagulación de los productos líticos de fibrina así como normalización de la presión arterial. Otros dos casos, con glomerulonefritis aguda que progresaron a nefritis crónica, presentaron persistentemente niveles bajos de globulina beta 1 c y pruebas positivas de productos líticos.

Si bien, la concentración de los productos líticos refleja la actividad y severidad de las lesiones renales en las que la proliferación glomerular es prominente, no existen técnicas disponibles para detectar anomalías de los productos líticos en el suero cuando el depósito de fibrina y la lisis están

muy localizados o son mínimos. De acuerdo con Clarkson⁹, la concentración urinaria de dichos productos probablemente refleje más la extensión de la fibrinólisis a nivel renal.

Aceptando que la presencia de material fibrinoide es traducción de depósito marcado de fibrina, debemos aceptar también que la formación de fibrina ocurre en alguna extensión, aun a pesar de la ausencia de dicho material fibrinoide y que éste sólo se hará aparente cuando los procesos de fibrinólisis son insuficientes⁶². La formación de fibrina puede llevar a la obliteración glomerular no sólo como consecuencia de una reacción inflamatoria persistente sino también por un depósito prolongado y lento, relacionado con un trastorno en el equilibrio entre los mecanismos de coagulación y de fibrinólisis dando como producto final esclerosis glomerular en forma análoga a la formación de tejido de cicatrización en otros órganos, por isquemia³³.

Todos estos conceptos despiertan la inquietud en relación al uso de anticoagulantes; sin embargo, en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica el beneficio del uso de la terapia anticoagulante es difícil de valorar considerando el buen pronóstico de esta enfermedad, lo cual dificulta la selección de pacientes en quienes se debe establecer una terapia de este tipo y creemos que sólo se deben incluir aquellos casos con nefritis persistente demostrada con bases inmunológicas, con alteraciones del siste-

ma de coagulación demostradas por elevación de productos líticos de fibrina en sangre y orina, con biopsia renal en la que se demuestren depósitos de fibrina. Aunque la terapia anticoagulante puede interferir con el depósito de fibrina, también es posible que algún tipo de anticoagulante lo haga sobre el proceso inmune subyacente, aunque deberá valorarse el uso de drogas inmunodepresoras⁴³. Otra indicación de los anticoagulantes serían los casos severos y rápidamente progresivos de la enfermedad²³. La dificultad de la elección aumenta si consideramos que la dosis requerida de los anticoagulantes para prevenir el daño debe ser alta, como se ha demostrado experimentalmente^{19, 44}.

Asimismo, es también obvio que la terapia anticoagulante debe ser instituida antes del desarrollo de cambios irreversibles, esto es, antes de que la obliteración glomerular lleve a la insuficiencia renal crónica^{23, 36}.

Concluimos que, aun cuando mucho se ha aclarado en el mecanismo del desarrollo de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, aún existen muchas dudas que deben ser despejadas para lograr una comprensión mejor de la patogenia de la enfermedad, comprensión que puede ser de gran importancia especialmente para la prevención y tal vez para un mejor tratamiento de la enfermedad en sus diferentes fases.

REFERENCIAS

- 1 Alwall, N., Tornberg, A.: Two cases of acute glomerular nephritis with severe oliguria or anuria for 75 days. *Acta Med. Scand.* 161:85, 1958.
- 2 Bacani, R.A., Velázquez, F., Kanter, A. Pirani, C. I., Pollak, V. E.: Rapidly progressive (nonstreptococcal) glomerulonephritis. *Ann. Intern. Med.* 69:463, 1968.
- 3 Bates, R. C., Jennings, R.B., Earle, D.P.: Acute nephritis unrelated to group A hemolytic streptococcus infection. *Amer. J. Med.* 23:510, 1957.
- 4 Berger, J., Yaneva, H., Hinglais, N.: Immunochemistry of glomerulonephritis, en *advances in Nephrology Year Book Med. Pub.* Vol. I, Pág. 11, Chicago, 1971.
- 5 Berlyne, G. M., Baker, S.B.: Acute anuric glomerulonephritis. *Quart. J. Med.* 33:105, 1964.
- 6 Bettex-Galland, M., Luscher, E. F., Simon, G., Vassalli, P.: Induction of viscous metamorphosis in human blood platelets by means other than by thrombin. *Nature* 200: 1109, 1963.
- 7 Bruninga, G.L.: Complement. A review of the chemistry and reaction mechanisms. *Amer. J. Clin. Path.* 55:273 1971.
- 8 Cameron, J.S.: Glomerulonephritis. *Brit. Med. J.* 4: 285, 1970.
- 9 Clarkson, A. R., MacDonal, M.K., Petrie, J.J.B., Cash, J.D., Robson, J.S.: Serum and urinary fibrin-fibrinogen degradation products in glomerulonephritis. *Brit. Med. J.* 3:447, 1971.
- 10 Cochrane, C.G., Unanue, E.R., Dixon, F. J.: A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotoxic-nephritis. *J. Exp. Med.* 122:99, 1965.
- 11 Churg, J., Grishman, E.: Ultraestructure of immune deposits in renal glomeruli. *Ann. Intern. Med.* 76:479, 1972.

- 12 **Churg, J.:** Pathology of glomerulonephritis. Bull. N. Y. Acad. Med. 46:761, 1970.
- 13 **Dixon, F.J.:** The pathogenesis of glomerulonephritis. Amer. J. Med. 44:493, 1968.
- 14 **Earle, D.P.:** Glomerulonephritis. En Cecil-Loeb, Textbook of Medicine. W.B. Saunders, Co., pág. 809, Philadelphia, 1967.
- 15 **Earle, D.P.:** Glomerulonephritis: clinical aspects. Bull. N.Y. Acad. Med. 46:749, 1970.
- 16 **Earle, D.P., Jennings, R.B.:** Focal glomerular lesions. Trans. Amer. Clin. Climat. Asso. 72:24, 1970.
- 17 **Freedman, P., Meister, P.H., Lee, H.A., Smith, E.C., Nidus, B.D.:** The renal response to streptococcal infection. Medicine 49:433, 1970.
- 18 **Gotoff, I.:** Serum beta 1 c globulin in glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med. 71:327, 1969.
- 19 **Halpern, F., Milliez, P., Lagrue, G., Fray, A., Morard, J.C.:** Protective action of heparin in experimental immune nephritis. Nature 205:257, 1965.
- 20 **Hammer, D. K., Dixon, F. J.:** Experimental glomerulonephritis. II. Immunologic events in the pathogenesis of nephrotoxic serum nephritis in the rat. J. Exp. Med. 117:1019, 1963.
- 21 **Heptinstall, R.H.:** Pathology of acute glomerulonephritis. Strauss and Welt, Diseases of the kidney. Little Brown and Co. 495, Boston, 1971.
- 22 **Heptinstall, R.H.:** Acute glomerulonephritis. Pathology of the kidney. Little Brown and Co. Pág. 245, Boston, 1966.
- 23 **Herdman, R.C., Michael, A.F., Good, R. A.:** Immunosuppressive and anticoagulant therapy of renal disease. Proc. 4th Inter. Cong. Neph. 3:62, 1969.
- 24 **Holm, S.E.:** Relationship between streptococci and glomerulonephritis. Proc. 4th. Inter. Cong. Neph. 3: 26, 1969.
- 25 **Humair, L., Potter, E., Kwaan, H.:** The role of fibrinogen in renal disease. I. Production of experimental lesions in mice. J. Lab. Clin. Med. 74:60, 1969.
- 26 **Humair, L., Potter, E., Kwaan, H.:** The role of fibrinogen in renal disease. II. Effect of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. J. Lab. Clin. Med. 74:72, 1969.
- 27 **Jennings, R.B., Earle, D.P.:** Poststreptococcal glomerulonephritis: histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases. J. Clin. Invest. 40:1525, 1961.
- 28 **Kantor, F.S.:** Fibrinogen precipitation by streptococcal M protein. J. Ex. Med. 121:849, 1965.
- 29 **Kaplan, M.H.:** Relation of streptococcal and kidney tissue antigens to the pathogenesis of acute glomerulonephritis. En Metcoff, J. Acute glomerulonephritis. Little Brown and Co. Pág. 69. Boston 1967.
- 30 **Koffler, D., Paronetto, F.:** Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human diseases. II. Acute, subacute and chronic glomerulonephritis. J. Clin. Invest. 44:1665, 1965.
- 31 **Koffler, D., Schur, P. H., Kunkel, H.G.:** Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J. Exp. Med. 126:607, 1967.
- 32 **Lange, K., Lonergan, E. T.:** The natural history of glomerulonephritis. Med. Times 96:477, 1968.
- 33 **Larsson, S.O.:** On coagulation and fibrinolysis in renal failure. Scand. J. Haematol. Suppl. 15:1, 1971.
- 34 **Leonard, Ch. D.:** Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria. An analysis of 29 cases. Ann. Intern. Med. 73:703, 1970.
- 35 **Lerner, R.A., McPhaul, J. J., Dixon, F. J.:** Glomerulonephritis mediated by antiglomerular basement membrane antibodies. Proc. 4th. Int. Cong. Neph. 3:40, 1969.
- 36 **Markowitz, A.S., Lange, C.F.:** Antistreptococcal antibodies, glomerular basement membrane antigens and glomerulonephritis. Proc. 4th. Int. Cong. Neph. 3:33, 1969.
- 37 **McCluskey, R.T.:** The value of immunofluorescence in the study of human renal disease. J. Exp. Med. 134:242 s. 1971.
- 38 **McCluskey, R.T., Baldwin, D.S.:** Natural history of glomerulonephritis. Amer. J. Med. 35:213, 1963.
- 39 **McCluskey, R. T., Vassalli, P. S., Gallo, G., Baldwin, D.S.:** An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular diseases. N. Eng. J. Med. 274:695, 1966.
- 40 **McCrorry, W. W.:** Natural history of acute glomerulonephritis in children. En Metcoff, j. Acute glomerulonephritis. Little Brown and Co. pág. 15, Boston, 1967.
- 41 **McIntosh, R.M.:** Immunochistology in renal disease. Quart. J. Med. 40: 385, 1971.
- 42 **McKay, D.G.:** Progress in disseminated intravascular coagulation. Calif. Med. 111:186, 1969.
43. **Michael, A.F.:** Immunosuppressive therapy of chronic renal disease. New. Eng. J. Med. 276:817, 1967.
- 44 **Michael, A. F., Drummond, K. N., Good, R.A.:** Acute poststreptococcal glomerulonephritis: immune deposit disease. J. Clin. Invest. 45:237, 1966.
- 45 **Michael, A. F., Drummond, K. N., Vernier, R. L., Good, R. A.:** Immunologic basis of renal disease. Pediat. Clin. N. Amer. 11:685, 1964.

- 46 **Pollak, V. E., Mendoza, N.:** Rapidly progressive glomerulonephritis. *Med. Clin. N. Amer.* 55: 1397, 1971.
- 47 **Poon-King, T., Mohammed, I., Cox, R., Potter, E., Simon, N.M., Siegel A.C., Earle, D.P.:** Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *New. Eng. J. Med.* 277:728, 1967.
- 48 **Robbins, J., Stetson, C. A.:** An effect of antigen-antibody interaction on blood coagulation. *J. Exp. Med.* 109:1, 1959.
- 49 **Schur, P., Austen, F.:** Complement in human disease. *Ann. Rev. Med.* 19:1, 1968.
- 50 **Seegal, B.C. Andres, G.A., Zabriskie, J.B.:** Studies on the pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immunoferritin techniques. *Fed. Proc.* 24:100, 1965.
- 51 **Smith, R.D., Aquino, J.:** Viruses and the kidney. *Med. Clin. N. Amer.* 55:89, 1971.
- 52 **Synderman, R., Shin, H.S., Phillips, J.K., Gewurz, H., Mergenhagen, S.E.:** A neutrophil chemotactic factor derived from C'5 upon interaction of guinea pig serum with endotoxin. *J. Immun.* 103:413, 1969.
- 53 **Stiehm, R.E.; Trygstad, C.W.:** Split products of fibrin in human renal disease. *Amer. J. Med.* 46:774, 1969.
- 54 **Torres, M., Díaz de León, M.:** Coagulación en enfermedades renales. *Medicina* 51:499, 1971.
- 55 **Treser, G., Semar, M., Ty, A., Sagel, I., Lange, K.:** Partial characterization of antigenic streptococcal plasma membrane components in acute glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 49:762, 1970.
- 56 **Tu, W.H., Shearn, M.A., Lee, J.C.:** Acute diffuse glomerulonephritis in acute staphylococcal endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 71:335, 1969.
- 57 **Vassalli, P., McCluskey, R.T.:** The coagulation process and glomerular disease. *Amer. J. Med.* 39:179, 1965.
- 58 **Vassalli, P., Simon, G., Rouiller, Ch.:** Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. *Amer. J. Path.* 43: 579, 1963.
- 59 **Vernier, R. L., Mauer, M. Fish, A.J., Michael, A. F.:** The mesangial cell in glomerulonephritis. En *advances in Nephrology, Vol. I. Year Book Med. Publ.* pág. 31, Chicago, 1971.
- 60 **Vosti, K. L., Lindberg, L.H., Kosek, J.C., Raffel, S.:** Experimental streptococcal glomerulonephritis: longitudinal study of a laboratory model resembling human acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Infect. Dis.* 122:249, 1970.
- 61 **Ward, P.A., Cochrane, C.G., Muller-Eberhard, H.J.:** The role of serum complement in chemotaxis of leukocytes in vitro. *J. Exp. Med.* 122:327, 1965.
- 62 **Wardle, E. N., Menon, I.S., Rastagi, S.P.:** Study of proteins and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis. *Brit. Med. J.* 2:260, 1970.
- 63 **Wardle, E.N., Taylor, G.:** Fibrin breakdown products and fibrinolysis in renal disease. *J. Clin. Path.* 21: 140, 1968.
- 64 **Zabriskie, J.B.:** The role of streptococci in human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 134:1805, 1971.