



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Glomerulonefritis crescéntica: Serie de casos del Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Isaí Roberto Martínez Striedinger**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2018

# **Glomerulonefritis crescéntica: Serie de casos del Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Isaí Roberto Martínez Striedinger**

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Medicina Interna**

Directora:

Kateir Mariel Contreras Villamizar MD

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2018

“Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre”

Adolphe Gubler

## **Agradecimientos**

A la doctora Kateir Contreras Villamizar, Nefróloga – Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, por sus enseñanzas y su paciencia en la realización de este trabajo, para ella mi gratitud y los mejores deseos.

## Resumen

**Introducción:** La glomerulonefritis crescética es la forma histopatológica más severa de daño glomerular, manifestándose clínicamente como glomerulonefritis rápidamente progresiva, el cual consiste en un síndrome nefrítico, con rápido deterioro de la función renal, de semanas a meses, siendo además una entidad de baja frecuencia. Se clasifica en tres tipos dependiendo de los hallazgos en la inmunofluorescencia. Presentación clínica inespecífica, lo que genera demora en su diagnóstico e inicio de tratamiento, el cual consiste en inmunosupresión mediante corticosteroides y agente citotóxicos.

**Metodología:** Mediante un estudio retrospectivo descriptivo de serie de casos, se revisaron los reporte de biopsias renales realizadas en el Hospital Universitario Nacional de Colombia entre el 01 de Junio de 2016 y 30 de Junio de 2018 identificando aquellas biopsias con formaciones crescéticas, para revisión de las historias clínicas y descripción de cada caso.

**Resultados:** Se identificaron 12 biopsias con formaciones crescéticas, 8 casos tuvieron comportamiento de glomerulonefritis rápidamente progresiva; la media de edad de los 12 pacientes fue de 47 años y 8 de los casos ocurrieron en mujeres. La media de duración de los síntomas antes de ingresar al hospital fue de 24 días. La vasculitis asociada a ANCA fue la principal etiología, 50% de los casos. Un paciente no recibió manejo con ciclofosfamida por hallazgo de cronicidad, los demás pacientes recibieron tanto corticoide como ciclofosfamida. Al egreso 4 pacientes continuaron con terapia de reemplazo renal ambulatoria.

**Conclusiones:** La glomerulonefritis crescética tiene un amplio espectro de presentación clínica, desde presencia de hematuria microscópica sin deterioro de la función renal, hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva con requerimiento de terapia de reemplazo renal. Síntomas inespecíficos que demoran la consulta por parte de los pacientes. Tratamiento adecuado tiene impacto en el pronóstico.

**Palabras claves DeCS:** Glomerulonefritis, síndrome nefrítico, lupus eritematoso sistémico, Vasculitis asociada con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo.

## Abstract

**Introduction:** Crescentic glomerulonephritis is the most severe form of glomerular disease, manifested clinically as rapidly progressive glomerulonephritis, which consists of a nephritic syndrome, with rapid deterioration of renal function, from weeks to months, being also a low frequency entity. It is classified into three types according to the findings in immunofluorescence. Non-specific clinical presentation, which generates delay in its diagnosis and initiation of treatment, which consists of immunosuppression by corticosteroids and cytotoxic agent.

**Methodology:** Through a retrospective descriptive study of serious cases, we reviewed the kidney biopsy reports made at the National University Hospital of Colombia between June 1, 2016 and June 30, 2018, identifying those biopsies with crescentic formations. or extracapillary proliferation, regardless of the phase or the percentage of committed glomeruli, for the review of the clinical histories and the description of each case.

**Results:** We identified 12 biopsies with crescentic formations, from which the clinical histories were reviewed, finding 8 cases that had rapidly progressive glomerulonephritis behavior; the majority of women (66%) and the mean age of the 12 patients was 47 years. The average duration of symptoms before entering the hospital was 24 days. The vasculitis associated with ANCA was the main etiology, 50% of the cases. One patient did not receive treatment with cyclophosphamide due to the finding of chronicity, the other patients cut as much as cyclophosphamide. At discharge 4 patients continued with outpatient renal replacement therapy.

**Conclusions:** Crescentic glomerulonephritis has a broad spectrum of clinical presentation, with the presence of microscopic hematuria wit normal renal function, to rapidly progressive glomerulonephritis requiring renal replacement therapy. Nonspecific symptoms that delay consultation by patients. Proper treatment has an impact on the prognosis.

**Key Words:** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis kidney diseases, glomerulonephritis, Nephrotic Syndrome, Lupus Erythematosus, Systemic

# Contenido

## Tabla de contenido

<b>1. Marco teórico.....</b>	<b>11</b>
1.1 Definición de glomerulonefritis crescética y rápidamente progresiva .....	11
1.2 Clasificación de glomerulonefritis rápidamente progresiva.....	12
1.3 Epidemiología y presentación clínica de glomerulonefritis rápidamente progresiva ..	13
1.4 Tratamiento y pronóstico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva.....	15
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>18</b>
2.1 Objetivo General .....	18
2.2 Objetivos específicos .....	18
<b>3. Metodología.....</b>	<b>19</b>
3.1 Diseño de investigación:.....	19
<b>Serie de casos.....</b>	<b>19</b>
3.2 Población: .....	19
3.3 Tamaño de muestra: .....	19
<b>A conveniencia .....</b>	<b>19</b>
3.4 Criterios de inclusión .....	20
<b>Pacientes mayores de 18 años.....</b>	<b>20</b>
3.5 Criterios de exclusión .....	20
3.6 Definición de variables .....	20
<b>4. Análisis estadístico .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Consideraciones éticas .....</b>	<b>27</b>
<b>6. Resultados.....</b>	<b>28</b>
6.1 Caso 1 .....	28
6.2 Caso 2 .....	29
6.3 Caso 3 .....	29
6.4 Caso 4 .....	30
6.5 Caso 5 .....	31

6.6	Caso 6 .....	32
6.7	Caso 7 .....	33
6.8	Caso 8 .....	33
6.9	Caso 9 .....	34
6.10	Caso 10.....	35
6.11	Caso 11.....	36
6.12	Caso 12.....	37
7.	Discusión .....	39
8.	Conclusión.....	43
	.....	44
9.	Bibliografía .....	46

## Lista de tablas

	Pag.
Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas .....	44
Tabla 2. Hallazgos ecográficos renales.....	45

## Introducción

La glomerulonefritis crescética es la forma más severa de daño glomerular, que se suele manifestar clínicamente por la presencia de síndrome nefrítico con rápido deterioro de la función renal, este síndrome clínico se conoce como glomerulonefritis rápidamente progresiva. Las manifestaciones clínicas suelen ser variables, esto debido a las múltiples etiologías, que pueden ir desde manifestaciones renal y extrarenales inespecíficas, hasta el síndrome pulmón riñón, un diagnóstico oportuno permite un inicio de tratamiento el cual ha demostrado mejoría en la sobrevida de estos, sin embargo se sigue presentando demora en el diagnóstico. La glomerulonefritis rápidamente progresiva se clasifica de acuerdo a los hallazgos de la inmunofluorescencia de la biopsia renal, la tipo 1 es por presencia de anticuerpos contra la membrana basal del glomérulo; la tipo 2 es por hallazgos de depósitos de complejos inmunes; mientras que la tipo 3 cursa con ausencia de complejos inmunes, por lo que es conocida como pauciinmune. A nivel mundial se han descritos las características clínicas y demográficas de este hallazgo en la biopsia renal, sin embargo se considera que la epidemiología varía de acuerdo a cada región. El tratamiento inicial de esta entidad es similar en todas las etiologías, consta de dosis altas de corticosteroides y un agente citotóxico, con esto se ha evidenciado una mejoría en la sobrevida de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva. El pronóstico de estos pacientes dependerá de los hallazgos en la biopsia renal, principalmente por la presencia de esclerosis glomerular y por el porcentaje de glomérulos comprometidos con crescencia, ante esto es necesario un diagnóstico oportuno para evitar la progresión de la enfermedad. En Colombia no existen datos demográficos ni clínicos de los pacientes con glomerulonefritis crescética y glomerulonefritis rápidamente progresiva, dado que es una entidad de baja frecuencia de presentación se plantea realizar un reporte de casos con el fin de realizar una descripción de estos pacientes y realizar una comparación con lo reportado en la literatura mundial.

# 1. Marco teórico

## 1.1 Definición de glomerulonefritis crescética y rápidamente progresiva

La glomerulonefritis crescética es una forma severa de daño glomerular, que se caracteriza por la alteración de la membrana basal glomerular; esto produce una proliferación en el espacio de Bowman, así como el ingreso de mediadores inflamatorios y leucocitos lo que induce la proliferación de células epiteliales y la maduración de macrófagos, la células terminan de rodear, comprimiendo, el ovillo glomerular, estos cambios los que se observan en la microscopía, que se conocen como “formaciones crescéticas” las cuales son características de la glomerulonefritis rápidamente progresiva. (1) (2)

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome clínico que se caracteriza por un síndrome nefrítico (3), con rápida pérdida de la función renal, con presencia de hematuria y proteinuria glomerular, adicionalmente, para llegar a este diagnóstico, es necesario descartar cambios crónicos renales y la presencia de uropatía obstructiva. (4) (5) (6). El deterioro de la función renal puede ir de semanas a meses, sin establecerse un tiempo límite. (3). Lo confirmación histológica se hace con la presencia de proliferación extracapilar o formaciones crescéticas en más del 50% de los glomérulos examinados en la biopsia. (7)

## 1.2 Clasificación de glomerulonefritis rápidamente progresiva

Se clasifica en tres categorías principales basado en los hallazgos a la inmunofluorescencia (7):

Tipo 1: es la forma más agresiva de glomerulonefritis (8), se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal del glomérulo y un depósito lineal de IgG en la membrana basal del glomérulo, este tipo es la causa del 10% de las GMNRP y se produce la formación de autoanticuerpos contra el colágeno tipo IV que hace parte de la membrana basal del glomérulo. Aproximadamente la mitad de los pacientes cursan con capilaritis pulmonar, conocido como síndrome de Goodpasture (9).

Tipo 2: se caracteriza por la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulina, siendo un grupo heterogéneo de enfermedad que pueden cursar con este tipo de presentación; Diferentes enfermedades mediadas por inmuno complejos como la glomerulonefritis aguda pos infecciosa, nefritis lúpica, nefritis por IgA (10), Este tipo de glomerulonefritis es la causa en el 15 a 20% de los casos. La glomerulonefritis por complejos inmunes tiende a ser más frecuente en pacientes menores de 65 años, siendo la Nefritis lúpica y la Nefropatía por IgA las más frecuentes. (11)

Tipo 3: es la más frecuente de las glomerulonefritis rápidamente progresiva, entre un 60-80% de los casos. En pacientes mayores de 50 años es la causa más frecuente de glomerulonefritis (12). Se caracteriza por la ausencia de depósitos inmunes y presencia vasculitis de pequeña vaso con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo circulantes, por lo que hoy en día este tipo es conocido como glomerulonefritis ANCA asociada (4). Las vasculitis ANCA se asocian con un tipo específico de anticuerpo anticitoplasma del neutrófilo para mieloperoxidasa o para proteinasa-3, esta clasificación serológica se correlaciona con ciertas características de la enfermedad y demográficas, ANCA-PR3 es más frecuente en el norte de Europa, norte de Norteamérica y Australia y clínicamente tiende a tener más compromiso pulmonar, mientras que ANCA-MPO es más frecuente en el sur de Europa, sur de Norteamérica y Asia y cursa con mayor compromiso renal. (13). Basado en las características fisiopatológicas y clínicas se clasifican en Poliangeitis microscópica, Granulomatosis con poliangeitis o Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (12). Todas estas condiciones, a pesar de diferencias en las prevalencias,

comparten el mismo patrón histológico de lesión renal, caracterizada por la proliferación difusa extracapilar e inflamación necrosante de los capilares, vénulas y arteriolas. Los signos y síntomas de cada una son distintos, sin embargo en las tres enfermedades se pueden presentar lesiones en piel, sistema gastrointestinal y sistema nervioso central. La granulomatosis con poliangeitis se caracteriza por la presencia de lesiones granulomatosas en nariz, orejas y tracto respiratoria. Granulomatosis eosinofílica con eosinofilia se asocia con asma, eosinofilia e inflamación granulomatosa. En la poliangeitis microscópica existe la ausencia de granulomas y asma mientras que la capilaritis pulmonar es frecuente. En cuanto la presencia de anticuerpos, en la granulomatosis con poliangeitis predominan los cANCA, sólo un 20% tienen pANCA positivo y 5% son ANCA negativo. En la granulomatosis con poliangeitis alrededor del 10% de los pacientes son ANCA negativo, 50% tienen la presencia de pANCA y 40% cANCA. En cuanto la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis el 33% de los pacientes son ANCA negativos, 60% tiene presencia de pANCA, particularmente los pacientes con compromiso renal, y 20% son cANCA positivo.

Una cantidad pequeña de pacientes pueden cursar con la presencia a de más de un patrón inmunopatológico (14) (7). La clínica de estos pacientes es muy inespecífica, síntomas generales como fatiga, fiebre, hiporexia, síntomas parecidos a gripe y pérdida inexplicable de peso (7). Los pacientes cursan con un síndrome nefrítico, que se caracteriza por hipertensión, oliguria, edema y hematuria micro o macróscopica; asociado con una rápido deterioro de la función renal con un tamaño renal normal; adicionalmente la gran mayoría de los pacientes suelen presentar síntomas de uremia al momento de consultar (6). El tratamiento en estos pacientes es vital, dado que se ha demostrado que aquellos pacientes que no reciben tratamiento, progresan a enfermedad renal crónica en cuestión de semanas a meses.

### **1.3 Epidemiología y presentación clínica de glomerulonefritis rápidamente progresiva**

La epidemiología de la glomerulonefritis rápidamente progresiva varía de acuerdo a la región. En un estudio Español se revisaron las biopsias del registro Español de glomerulonefritis entre los años 1997 y 2013 buscando la presencia de glomerulonefritis crescéntica, en total se revisaron 21774 biopsias, encontrando glomerulonefritis crescéntica en 2089 biopsias, se revisaron las historia clínicas y se realizó una descripción

de los hallazgos, la mayoría de los pacientes eran hombres (57,3%) en los tres grupos de glomerulonefritis, adicionalmente la media de edad fue de 66 años (52-73) y la proteinuria en orina de 24 horas media fue de 1,7gr/24 horas (0,9-3,3). Adicionalmente en los hallazgos del uroanálisis se encontró que un 56% presentaban hematuria microscópica, un 14,8% tenían sedimento telescopado y sólo un 3,1% tenían un uroanálisis normal. Adicionalmente un 6,9% de los pacientes cumplían con criterios de síndrome nefrótico al momento del diagnóstico, mientras que síndrome nefrítico estaba presente en el 16,6%. (15)

En otro estudio realizado en India, se describieron las características clinicopatológicas en pacientes con glomerulonefritis crescética en la biopsia, en total se revisaron 670 biopsias, con hallazgos de glomerulonefritis crescética en 37 biopsias. En este estudio la mayoría de los casos fueron en mujeres con una relación hombre:mujer de 12:22, así mismo eran pacientes más jóvenes, con un media de edad de 32 años (12-72), tan solo 4 casos ocurrieron en pacientes entre 60 y 70 años. En cuanto la duración de los síntomas, la media de presentación fue de 30 días. La presencia de proteinuria en rango nefrótico se presentó en 5 casos (14,7%) y la media de proterinuria en orina de 24 horas fue de 2,59gr. (16)

En Colombia sólo hay datos de una serie de casos publicada por Córdoba JP, *et al.* en la cual describen los casos registrados de síndrome pulmón-riñón registrados en el Hospital San Ignacion entre 2009 y 2011, encontrando un total de 14 casos. La media de edad fue de 44,6 años y la mayoría eran mujeres 8 (58%) casos en total. En cuanto a la etiología, la vasculitis asociada a ANCA fue la gran mayoría, 8 (58%) casos, seguida de nefritis lúpica con 3 (21,4%) casos.

En cuanto la presentación clínica es variada y poco específica, esto hace que el tiempo para el diagnóstico y el inicio de un tratamiento adecuado se retrase, en ocasiones se debe por demora en ser referidos a un nefrólogo por un médico de cuidado primario o porque el paciente no consulta al inicio de los síntomas (12). Esto se ha demostrado principalmente en paciente con vasculitis asociada a ANCA, en un estudio de 127 pacientes con glomerulonefritis por vasculitis asociada a ANCA se evidenció que un 71% de los pacientes tuvieron una demora en ser referidos al nefrológico y un 57% de los pacientes demoraron en consultar (17). Los pacientes pueden cursar con síntomas extrarenales, como hemorragia alveolar en el caso de enfermedad antimembrana basal del glomérulo,

Presencia de artralgias, , eritema, pericarditis, derrame pleural e incluso cerebritis en el caso de lupus eritematoso sistémico. Púrpura, artralgias y dolor abdominal en vasculitis por IgA; neuropatía, hepatomegalia, fatiga y dolor articular en los casos de nefritis por crioglobulinemia (7).

## **1.4 Tratamiento y pronóstico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva**

El tratamiento oportuno de estos pacientes es importante, se sabe que en la gran mayoría de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva que no reciben tratamiento, desarrollan enfermedad renal crónica. (3). Hace unos años el pronóstico de los pacientes era ominoso, sin embargo con los tratamientos modernos ha mejorado. (7). La creatinina es un factor pronóstico importante, en una serie de 71 pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, se encontró que aquellos pacientes con una creatinina mayor de 5,7mg/dL tenían peor pronóstico (18). Incluso en pacientes con glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, el nivel de creatinina también es un factor pronóstico importante (19). En cuanto los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva por vasculitis ANCA asociada, se ha encontrado en análisis multivariado, que los niveles de creatinina al momento de la presentación, así como la raza y la presencia de esclerosis arterial en la biopsia, son predictores fuertes de desenlace renal (20) (21). En una cohorte Europea se encontró que una TFG estimada <15mL/min, edad avanzada, niveles bajos de hemoglobina y un BVAS (puntaje de actividad de vasculitis) elevado, eran factores pronóstico negativo en pacientes con vasculitis ANCA asociada (22). A pesar que se ha demostrado que la creatinina es un factor pronóstico, no se ha podido establecer un nivel absoluto de creatinina en el cual el tratamiento sea inefectivo, esto se ha evidenciado en los tres tipos de glomerulonefritis (23) (24).

La biopsia renal es otro marcado pronóstico importante (7), en pacientes con glomerulonefritis tipo 2, la presencia de formaciones crescéticas que compromete más del 80% de los glomérulos se asocia con peor pronóstico (25). En los pacientes con glomerulonefritis tipo 3, la clasificación de Berden *et al.* basado en la extensión de las formaciones crescéticas y la extensión de la esclerosis glomerular, ofrece un pronóstico de sobrevida. Aquellos pacientes con más del 50% de los glomérulos normales tienen una

sobrevida del 93% comparado con un 50% de los pacientes con más del 50% de los glomérulos escleróticos global (26).

En cuanto el tratamiento inicial de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, se basa en una combinación de corticosteroides y agentes citotóxicos, esto con el objetivo de disminuir la inflamación. Generalmente el tratamiento inicia con dosis altas (500mg o 1000mg) de metilprednisolona por tres días, seguido de prednisolona a dosis de 1mg/kg/día y ciclofosfamida (7) (27), cuya dosis dependerá del tipo de glomerulonefritis, para el manejo de la tipo 1 se inicia por vía oral a dosis de 2mg/kg día por tres meses y se realizará descenso en la dosis de 0,5mg/kg cada tres meses (28), adicionalmente los pacientes con enfermedad antimembrana basal del glomérulo se benefician de plasmaferesis esto evidenciado en estudios observacionales (29) (30) y posteriormente un estudio realizado en China sugiere que los pacientes que reciben corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis tenían mejores desenlaces (31). En cuanto las dosis de ciclofosfamida para manejo de la glomerulonefritis tipo 2, depende de la etiología, para la nefropatía IgA se administran dosis de 500mg/m<sup>2</sup> de forma mensual por 6 meses, con esta dosis se evidenció en una mejoría en los niveles de creatinina y proteinuria en 12 pacientes con glomerulonefritis crescéntica por nefropatía IgA (32); la plasmaféresis también puede ser usada, en casos refractarios al tratamiento inicial de acuerdo a reportes de casos publicados en la literatura (33). En los pacientes con glomerulonefritis secundaria a crioglobulinemia, puede utilizarse tanto ciclofosfamida o rituximab, además del manejo inicial con metilprednisolona a dosis altas seguida de corticosteroide oral; el uso de plasmaferesis en estos pacientes se recomienda en los casos graves en los que se requiere terapia de reemplazo renal (34) (35) (36). Por último en el caso de nefritis lúpica se usan dosis de ciclofosfamida de 500mg/m<sup>2</sup> mensual por 6 meses, para inducción de la remisión, así mismo en estos pacientes el uso de plasmaféresis no ha demostrado beneficio, por lo que no se recomienda (37).

Por último para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA, la terapia de inducción de la remisión más utilizada consiste en ciclofosfamida combinada con corticosteroides la vía de administración de ciclofosfamida se prefiere intravenosa, esto basado en el estudio CYCLOPS en el que no se encontraron diferencias en los desenlaces, pero sí una menor dosis acumulada al comparar la ciclofosfamida intravenosa contra ciclofosfamida oral (38) (39). La dosis de acuerdo a este estudio es de 15mg/kg con una dosis máxima de 1200mg,

con ajuste de la dosis de acuerdo a los niveles de creatinina y la edad, cada dos semanas por tres dosis y luego cada tres semanas por seis dosis más. El uso de plasmaféresis en glomerulonefritis por vasculitis asociadas a ANCA, se recomienda en pacientes con daño renal severo (creatinina mayor de 5,7mg/dL o requerimiento de terapia de reemplazo renal aguda) y en aquellos con hemorragia alveolar. (12) (40) (41)

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Establecer las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico histopatológico de glomerulonefritis crescéntica o glomerulonefritis rápidamente progresiva en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

### **2.2 Objetivos específicos**

Describir las etiologías documentadas y su distribución en los pacientes con glomerulonefritis crescéntica o glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Describir el tratamiento recibido por los pacientes con en los pacientes con glomerulonefritis crescéntica o glomerulonefritis rápidamente progresiva.

## **3. Metodología**

Se plantea un estudio observacional descriptivo retrospectivo del tipo serie de casos.

Este tipo de estudio permite estimar frecuencias y describir de forma organizada las características clínicas comunes en un grupo de pacientes con una misma enfermedad.

### **3.1 Diseño de investigación:**

Serie de casos

### **3.2 Población:**

Hombres y mujeres mayores de 18 años, que hayan ingresado remitidos al Hospital Universitario Nacional de Colombia, ya sea al servicio de cuidados intensivos u hospitalización, entre el 01 de Junio de 2016 hasta el 30 de Junio de 2018, y se les haya realizado biopsia renal durante su estancia.

### **3.3 Tamaño de muestra:**

A conveniencia

### 3.4 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años

Reportes de biopsia renal que demuestren la evidencia de formaciones cresc nticas o proliferación extracapilar, sin importar la fase, ni el porcentaje de glomérulos comprometidos

### 3.5 Criterios de exclusión

Se excluirán aquellos casos en los que no se cuente con datos clínicos ni demográficos.

### 3.6 Definición de variables

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Naturaleza y Nivel de Medición	Nivel Operativo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, contando desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal	1) Masculino 2) Femenino

Síndrome nefrítico	Síndrome clínico de inicio abrupto que se caracteriza por la presencia de oliguria, hematuria, hipertensión, edema y proteinuria en rango subnefrótico (<3g/día)	Cualitativa nominal	0) No 1) Presente
Síndrome nefrótico	Síndrome clínico que se caracteriza por proteinuria >3.5g/día, hipoalbuminemia <3.5g/dL, edema, hipercolesterolemia y lipiduria	Cualitativa nominal	0) No 1) Presente
Oliguria/Anuria	Oliguria se define como un volumen de diuresis menor de 400mL/día. Anuria corresponde a un volumen menor de 100mL/día	Cualitativa nominal	0) No 1) Presente
Síntomas Urémicos	Síntomas secundarios a la acumulación de productos de desecho debido a la disfunción renal: Fatiga, convulsión, anorexia, náusea, calambres, alteraciones del	Cualitativa nominal	Nombre del síntoma  0) No 1) Presente

	sueño, prurito, singulto, disfunci3n plaquetaria manifestada por sangrado, disminuci3n en la agudeza mental.		
Hemoptisis	Expectoraci3n de sangre	Cualitativa nominal	0) No 1) Presente
BUN (Nitr3geno ureico en sangre)	Cantidad de nitr3geno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es un producto del catabolismo de las proteínas, que se produce en el hígado	Cuantitativa continua	Mg/dL
Creatinina (en sangre)	Producto final del catabolismo muscular que permite estimar la tasa de filtraci3n glomerular dado su metabolismo.	Cuantitativa continua	Mg/dL
Hipertensi3n	Se define de acuerdo a las guías de la Asociaci3n Americana	Cualitativa nominal	0) No

	del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología como cifra de tensión sistólica >130mmHg y diastólica >80mmHg		1) Presente
Duración de los síntomas	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Cuantitativa continua	Días
Terapia de reemplazo renal	Requerimiento de diálisis	Cualitativa nominal	0) No 1) Si
Hematuria	Presencia de eritrocitos en la orina, puede ser macroscópica, por la presencia de orina roja o marrón, o microscópica por la presencia de 3 o más eritrocitos en campo de alto poder en la orina	Cualitativa nominal	0) No 1) Si
Edema	Hinchazón palpable producida por la expansión del líquido intersticial	Cualitativa nominal	0) No 1) Si

Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina en una cantidad superior a la normal.  Se tendrá en cuenta un valor mayor a 150 mg.	Cualitativa nominal	0) No  1) Si
C3	Niveles sanguíneos de la proteína C3 medido mediante nefelometría e inmunoensayo	Cuantitativa continua	mg/dL
C4	Niveles sanguíneos de la proteína C4 medido mediante nefelometría e inmunoensayo	Cuantitativa continua	mg/dL
ANA	Medición en suero de anticuerpos antinucleares	Cuantitativa continua	Número de anticuerpos
MPO-PR3	Medición en suero de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo mediante ELISA	Cuantitativa continua	U/mL

---

Anti-Membrana basal del glomérulo	Medición en suero de anticuerpos contra la membrana basal del glomérulo	Cuantitativa continua	Número de anticuerpos
-----------------------------------	---	-----------------------	-----------------------

## 4. Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de cada una de las variables según la naturaleza de las mismas.

Las variables cuantitativas serán presentadas en forma de medidas de tendencia central y dispersión según su distribución estadística. Para evaluar esta distribución se realizará una prueba de Shapiro-Wilks

Por otro lado, las variables cualitativas se evaluarán en forma de números absolutos y porcentajes.

Se diferenciarán a los pacientes que cumplan criterios de glomerulonefritis rápidamente progresiva mediante un análisis estratificado.

## **5. Consideraciones éticas**

Este trabajo siguió los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, y el informe Belmont. Este estudio no presentó ningún tipo de riesgo físico ni psicológico para los pacientes. Se utilizaron datos de la historia clínica, no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes y los datos de identificación fueron protegidos. Según la reglamentación colombiana, dada por el Ministerio de Salud a través de la resolución 8430 de 1993, corresponde a una investigación SIN RIESGO y no requiere consentimiento informado. El protocolo de investigación contó con el aval del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y el comité de investigaciones del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

## 6. Resultados

### 6.1 Caso 1

Paciente hombre de 42 años quien ingresó por sintomatología de 20 días de congestión nasal y tos seca, posteriormente expectoración hemoptoica, asociado a dolor pleurítico, sensación de escalofríos y síntomas generales. Antecedentes patológicos: de importancia una sospecha de un lupus eritematoso sistémico, debido a síntomas de artralgias en pequeñas articulaciones, sin tratamiento. Al ingreso con signos vitales normales. Los paraclínicos mostraban función renal normal, creatinina de 1,0 mg/dL y BUN de 17,3mg/dL, uroanálisis con hematuria, leucocituria, sin bacteriuria; y proteinuria en orina aislada de 500mg/dL, por los síntomas respiratorios, se solicitó tomografía de tórax que evidenció lesiones nodulares, con cavitaciones en su interior, de contornos irregulares y con infiltrado en vidrio esmerilado en la periferia, hallazgos sugestivos de proceso granulomatoso. Estudios complementarios reportaron anticuerpos MPO negativo y PR-3 positivo en 287 U/mL, iniciaron manejo con dosis altas de metilprednisolona, se hizo diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA y se realizó biopsia renal en la que reportaron hallazgos de glomerulonefritis necrotizante segmentaria con proliferación extracapilar (medialunas en 45% de los glomérulos en fase celular y presencia necrosis fibrinoide ), con inmunofluorescencia negativa, compatible con etiología paucimmune. Los hallazgos a nivel pulmonar son atribuidos a actividad vasculítica adicionalmente valorado por servicio de Neumología quienes consideran actividad vasculítica a nivel pulmonar, ante estos hallazgos inician manejo con Ciclofosfamida de acuerdo a protocolo CYCLOPS. Durante estancia no hubo deterioro de la función renal y se dió egreso.

## 6.2 Caso 2

Paciente mujer de 77 años, consulta por sintomatología de 30 días de evolución consistente en astenia, adinamia, pérdida de peso no cuantificada, asociado con polidipsia, poliuria, polifagia y hematuria macroscópica, con un aumento de los síntomas en los últimos siete días. En sitio de asistencia inicial, encuentran signos de deshidratación y evidencia de hemoglobina glicosilada en 6,6% por lo que hacen diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de novo, pero adicionalmente evidencian alteración de la función renal, creatinina de 2,33mg/dL y BUN de 40mg/dL junto con presencia de hematuria macroscópica con un 20% de hematíes crenados. Al ingreso a la institución con signos vitales: TA: 143/70mmHg FC: 78 FR: 18 con glucometrias en metas de 122 y 118mg/dL. Ante la evidencia de deterioro de función renal y sedimento urinario activo, con proteinuria en orina de 24 horas de 1 gr, en paciente con diabetes de reciente diagnóstico, se decidió realizar biopsia renal, con hallazgos de glomerulonefritis necrotizante segmentaria con proliferación extracapilar en fase celular y necrosis fibrinoide en un 21,4% de los glomérulos examinados, con inmunofluorescencia negativa y con fibrosis intersticial del 10% sin presencia de atrofia tubular, concluyendo etiología pauciinmune, de tipo paucinmune. Clínicamente tuvo comportamiento de glomerulonefritis rápidamente progresiva, se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona 1 gr cada día por tres días y ciclofosfamida dosis de 15mg/kg de acuerdo a protocolo CYCLOPS. Se revisó resultados de ANCA con MPO positivos en 118 U/mL, por lo que se confirma vasculitis ANCA positivo. Durante estancia la función renal no tuvo deterioro, permaneció con niveles estables de creatinina siendo la más alta durante la estancia de 2,51mg/dL, con adecuada tolerancia al tratamiento.

## 6.3 Caso 3

Paciente mujer de 22 años con antecedente de Lupus eritematoso sistémico diagnosticado por compromiso articular, dermatológico y serológico, quien ingresa por sintomatología de un mes de evolución consistente en astenia, adinamia, disnea de grandes esfuerzos, edema en miembros inferiores y facial asociado con disminución subjetiva de volúmenes urinarios. A su ingreso con TA 165/95, edema facial y de miembros inferiores, paraclínicos con hematuria microscópica en el uroanálisis, proteinuria en 5,2gr en 24 horas, C3 y C4

disminuidos, creatinina en 1,02 mg/dL, y ANA en 1/640 patrón granular, se solicita biopsia renal con hallazgos de proliferación extracapilar en fase celular y necrosis fibrinoide, con atrofia tubular del 5% y fibrosis intersticial del 5% con depósito de complejos inmunes, tipo 2, concluyendo Nefritis lúpica clase IV global con lesiones activas, índice de actividad 20/25 e índice de cronicidad 2/12. Se indicó manejo con esteroides, prednisolona 1mg/kg de peso y se inició Ciclofosfamida en esquema NIH dosis de 800mg intraveosa, durante estancia paciente sin deterioro de la función renal, no requirió terapia de soporte renal y toleró de forma adecuada primera dosis de ciclofosfamida.

## 6.4 Caso 4

Paciente mujer de 53 años con cuadro de dos meses de evolución de cefalea holocraneana, asociado con náuseas, edema en miembros inferiores y palpebral matutino, disnea con deterioro progresivo, ortopnea, astenia, adinamia y palidez mucocutánea. Al ingreso con cifras tensionales en rango de crisis hipertensiva, TA: 223/115mmHg y con edema en miembros inferiores, con paraclínicos que evidenciaban deterioro de la función renal, creatinina de 3,53mg/dL, uroanálisis con hematuria, leucocituria y proteínas en orina aislada de 500mg. Se realizó ultrasonografía renal y de vías urinarias con dimensiones normales y cortezas renales de 17mm, sin evidencia de obstrucción. Se hace diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva y síndrome urémico, por lo que se inició terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 gr intravenoso por tres días, luego se continuó con prednisolona 1mg/kg día y se solicitó biopsia renal. Se solicitaron paraclínicos de estudio con evidencia de proteinuria de 4,6gr en orina de 24 horas, con presencia de hipoalbuminemia y edema en miembros inferiores configurando un síndrome nefrótico. Se recibió reporte de biopsia renal con hallazgos de glomerulonefritis necrotizante, presencia de proliferación extracapilar en fase fibrocelular en un 45,9% de los glomérulos examinados y presencia de necrosis fibrinoide con fibrosis intersticial del 10% sin atrofia tubular, inmunofluorescencia negativa, compatible con vasculitis paucimune, se adicionó ciclofosfamida dosis de 15mg/kg de acuerdo a protocolo CYCLOPS y se indicó terapia de recambio plasmático, de la cual se realizaron 7 sesiones. Resultado de paraclínicos con ANAS positivos 1/160 patrón moteado, antiDNA negativo, sin consumo de complemento y con MPO positivo en 29,4 U/mL, ante estos

resultados y hallazgos de patologías se hizo diagnóstico de Vasculitis asociada a ANCA. Paciente con adecuada tolerancia a sesiones de recambio plasmático, así como primeros dos ciclos de ciclofosfamida, por lo que se dio egreso. La paciente requirió continuar con terapia sustitutiva renal de forma ambulatoria.

## 6.5 Caso 5

Paciente mujer de 23 años con cuadro clínico de 8 días de evolución consistente en aparición de edemas de miembros inferiores, que progresa a anasarca, asociado a astenia y adinamia. Manifestaba orina espumosa y disuria de más de tres meses de evolución. Antecedente de Lupus eritematoso sistémico al parecer con compromiso renal por presencia de proteinuria y hematuria micróscofia, cuatro meses antes del ingreso para lo cual se había indicado manejo con mofetil micofenolato, sin embargo nunca recibió dicho tratamiento. Al examen físico de ingreso con TA: 139/82, FC: 128, Peso: 52Kg, presencia de úlceras orales, palidez mucocutánea, y edema en miembros inferiores en paraclínicos con anemia de volúmenes bajos, Hb de 6,4g/dL, trombocitopenia, alteración en la función renal con creatinina de 1,2mg/dL, y uroanálisis con hematuria microscópica y proteinuria de 500mg en muestra aislada. Es valorada por servicio de reumatología quienes consideran que podría estar cursando con proceso infeccioso, por lo que solicitan complemento y antiDNA para evaluar estado de actividad de la enfermedad. Reporte de paraclínicos con consumo de complemento y anti DNA, reporte hemocultivo positivo para *S. aureus* meticilino sensible, también con proteinuria en orina de 24 horas de 7,66gr, ante esto el servicio de nefrología solicita biopsia renal, presentando como complicación hematoma perirrenal con progresión a choque hemorrágico, requiriendo embolización selectiva, se recibe reporte de biopsia renal con hallazgos de Nefritis lúpica clase IV A/C con presencia de proliferación extracapilar en fase celular y necrosis fibrinoide, con atrofia tubular del 15% y fibrosis intersticial del 25%, índice de actividad 16/24 y cronicidad de 3/12, se inició tratamiento con metilprednisolona 500mg intravenoso por tres días y luego se continuó con prednisolona 1mg/kg día y ciclofosfamida dosis de 500mg/m<sup>2</sup> de acuerdo a protocolo NIH, este último se inició una vez se resolvió proceso infeccioso. Presentó como complicaciones falla respiratorio hipoxémica secundario a edema pulmonar, por sobrecarga hídrica, por lo que se inició terapia de reemplazo renal de forma transitoria, adicionalmente episodio convulsivo secundario a encefalopatía posterior reversible que se

determinó multifactorial a actividad de lupus eritematoso sistémico, lesión renal e hipertensión arterial no controlada. Finalmente con el tratamiento recibido se logró control en la actividad de la enfermedad, sin necesidad de soporte renal, con creatinina de egreso de 1,05mg/dL, por lo que continuó manejo de forma ambulatorio.

## 6.6 Caso 6

Paciente hombre de 27 años con cuadro de 20 días de evolución consistente en múltiples episodios de emesis, náusea, cefalea constante, astenia, adinamia, aversión por las carnes, inapetencia y disnea con deterioro de su clase funcional hasta ser de pequeños esfuerzos, en sitio de remisión evidencian alteración en la función renal con creatinina de 14,9mg/dL y BUN de 159,9mg/dL, con criterios de urgencias de diálisis, iniciándose terapia de reemplazo renal, al ingreso se realiza ecografía renal con evidencia de riñones de dimensiones normales, ante esto se sospecha cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por lo que se solicita biopsia renal, adicionalmente en sitio de remisión se habían iniciado tratamiento con dosis altas de metilprednisolona (1gr intravenoso por tres días) y estudios adicionales con resultado de complemento normal, ANAS y antiDNA negativos, y serología para VIH, hepatitis B y hepatitis C no reactivas. Durante estancia paciente desarrolla hematoma perirrenal como complicación asociada a biopsia renal, siendo llevado a angiografía supraselectiva diagnóstica y terapéutica, la cual se realiza sin evidencia de sangrado activo, requiere transfusión de hemocomponentes debido a anemización hasta lograr niveles estables de hemoglobina. Finalmente se recibe reporte de biopsia con hallazgos de glomerulonefritis necrosante mediada por complejos inmune tipo nefropatía por IgA, con proliferación extracapilar en fase de esclerosis, además de 57 glomérulos con esclerosis global y 12 con esclerosis segmentaria, presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular mayor del 60%, ante estos hallazgos se determinó que el paciente no se beneficiaba de terapia inmunosupresora, por lo tanto se dio egreso y continuar terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal.

## 6.7 Caso 7

Paciente mujer de 25 años, con antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico en seguimiento ambulatorio por reumatología y nefrología, con compromiso renal demostrado por biopsia con hallazgos de Nefritis lúpica clase IV, por lo que venía recibiendo tratamiento inmunosupresor, tres meses previos a la consulta paciente presentó aumento en proteinuria con deterioro de la función renal siendo manejada con mofetil micofenolato 1,5 gramos día, ingresa por cuadro clínico de dos días de evolución de edema facial, asociado con cefalea, sin otra sintomatología adicional, con signos vitales TA: 152/106mmHg, FC 54, Peso: 55Kg, con paraclínicos que demostraban deterioro de la función renal, creatinina de 2,55mg/dL, presencia de sedimento activo, con hematuria, leucocituria y proteinuria de 150mg/dL, proteinuria en orina de 24 horas en 2,08gr, ecografía renal de vías urinarias extrahospitalaria que no reportaba cambios de cronicidad y descartaba uropatía obstructiva se inició tratamiento metilprednisolona 500mg intravenoso por tres días y se indicó inicio de ciclofosfamida dosis de 500mg/m<sup>2</sup> según protocolo NIH, para un total de 700mg intravenoso, se realizó biopsia renal para descartar la presencia de proliferación extracapilar dado el rápido deterioro de la función renal, con reporte que evidenciaba Nefritis lúpica clase IV con alto índice de actividad y presencia de necrosis segmentaria y proliferación extracapilar, en fase celular, con índice de actividad de 12/24 y cronicidad de 4/12, con lo cual confirman diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo 2 mediada por complejos inmunes y se continuó con el tratamiento establecido. Durante estancia presenta mayor deterioro de la función renal, con presencia de hiperkalemia, se le dio manejo con resinas de intercambio y se obtuvo estabilización en azoados, creatinina de 3,81mg/dL así como resolución de hiperkalemia, manteniendo gasto urinario en 0,6cc/kg/hora, por lo cual se dio egreso para continuar manejo de forma ambulatoria.

## 6.8 Caso 8

Paciente mujer de 54 años, antecedente de Lupus eritematoso sistémico sin compromiso renal, quien ingresa por cuadro de 15 días de evolución de astenia, adinamia, hiporexia, sensación de vértigo y tos seca, asociado con edemas en miembros inferiores y facial dos días previos a la consulta, al ingreso son signos vitales TA: 144/78mmHg FC: 97 lat/min FR: 22 resp/min, con edema en miembros inferiores; uroanálisis hematuria, leucocituria y

bacteriuria, con proteínas en muestra aislada de 487mg/dL, por lo que inicialmente se consideró posible infección de vías urinarias, sin embargo paciente no presentaba síntomas irritativos urinarios, adicionalmente por los síntomas generales y presencia de micronódulos se sospechó de posible infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se solicitaron estudios inmunológicos y proteinuria en orina de 24 horas, con resultados que evidenció consumo de complemento y proteinuria de 1 gr en orina de 24 horas, ante lo cual se decide realizar biopsia renal con hallazgos de nefritis lúpica clase IV-G con evidencia de proliferación extracapilar en fase celular, con inmunofluorescencia tipo “full house” considerándose glomerulonefritis necrosante tipo 2, mediada por complejos inmunes, Nefritis lúpica clase IV con índice de actividad de 9 y de cronicidad de 1, se prednisolona 1mg/kg día y ciclofosfamida en esquema NIH, sin embargo ante sospecha de tuberculosis se realizó fibrobroncoscopia y prueba de tuberculina con resultado negativo, descartándose infección por *Mycobacterium tuberculosis*, finalmente se administró primera dosis de ciclofosfamida 1000mg intravenoso, con adecuada tolerancia y se dio egreso, durante estancia paciente presentó elevación de creatinina hasta un máximo de 1,34mg/dL la cual permaneció estable durante el resto de la estancia en el hospital, sin necesidad de terapia de soporte renal.

## 6.9 Caso 9

Paciente mujer de 76 años quien ingresó por cuadro de 15 días de evolución consistente en dolor abdominal de intensidad severa, asociado con náuseas y síntomas generales, en sitio de remisión por dolor abdominal realizan ultrasonografía de abdomen con hallazgos de colelitiasis y colecistitis y adicionalmente con deterioro de la función renal, al ingreso se consideró lesión renal aguda asociada a proceso infeccioso de vía biliar y deshidratación, con creatinina de 3,94mg/dL y BUN en 110,9mg/dL, sin embargo en uroanálisis se evidenció la presencia de sedimento activo y proteinuria, junto con ultrasonografía renal que mostró riñones de dimensiones normales, ante estos hallazgos y presencia de proteinuria no nefrótica se hace impresión diagnóstica de enfermedad glomerular versus nefritis tubulointersticial, por lo cual se realizó biopsia renal que evidenció glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar en fase celular en 20% de los glomérulos examinados y en fase fibrocelular en un 13% de los examinados, inmunofluorescencia

negativa, por lo que confirman glomerulonefritis rápidamente progresiva de posible etiología paucimune, por lo que inician manejo con metilprednisolona 1 gramo intravenoso por tres días y ciclofosfamida según protocolo CYCLOPS a 10mg/kg de peso ajustada a función renal y edad mayor de 70 años. Durante estancia paciente con deterioro de la función renal alcanzando un pico máximo de 3,94mg/dL y presencia de hiperkaliemia de 7,69mmol/L, por lo que inician manejo médico dado que paciente había expresado que no deseaba diálisis. Con el tratamiento médico se obtuvo resolución de hiperkaliemia, hubo mejoría en la función renal, con descenso de creatinina hasta 2,17mg/dL , por lo que no fue necesario terapia de soporte renal.

## 6.10 Caso 10

Paciente hombre de 55 años quien ingresa por cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en lumbago, asociado con orinas coloreadas, antecedente de hipertensión arterial, obesidad y gota, al ingreso con signos vitales TA: 155/94mmHg FC: 95 lat/min FR: 17 y con edema en miembros inferiores, paraclínicos de ingreso con hemograma sin anemia, leucocitosis o trombocitopenia, alteración de la función renal con creatinina de 4,26mg/dL y BUN de 42,9mg/dL, uroanálisis con sedimento activo, presencia de hematuria, leucocituria y proteinuria de 500mg/dL, se realiza ultrasonografía institucional con evidencia de dimensiones renales normales, ante estos hallazgos se sospecha de síndrome nefrótico, por lo que solicita estudios complementarios; por el antecedente de gota y la clínica de dolor lumbar, servicio de medicina interna solicita Urotac descartándose litiasis renal. Paciente persiste con deterioro de la función renal alcanzando niveles de creatinina de 5,7mg/dL, reporte de proteinuria en 24 horas de 8,53gr, confirmándose síndrome nefrótico, ante esto y dado que no había claridad en cronicidad ni función renal basal se sospecha diagnóstico de nefritis por AINES o glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria a obesidad, por lo que se solicita biopsia renal. Paraclínicos de perfil infeccioso hepatotropos y VIH negativos, ANAS positivos 1/80, sin consumo de complemento. Paciente persistió con elevación de azoados una creatinina de 6,0mg/dL, desarrollando síntomas de uremia, por lo que requirió teapia de reemplazo renal, se recibe reporte de biopsia renal con hallazgos de nefropatía mediada por complejos inmunes con presencia de proliferación extracapilar en fase celular en 1/8 glomérulos examinados y fase esclerosis en 1/8 glomérulos, con inmunofluorescencia

positiva en patrón “full house”, fibrosis intersticial del 40% y atrofia tubular del 40%, ante estos hallazgos se considera que cursa con glomerulonefritis rápidamente progresiva secundario a nefritis lúpica clase IV y se inicia manejo con metilprednisolona 500mg intravenoso por tres días y ciclofosfamida dosis de 500mg/m<sup>2</sup> de acuerdo a protocolo NIH para un total de 900mg intravenoso, paciente con evolución favorable, toleró primer ciclo de NIH, por lo que se dio egreso para continuar manejo y diálisis de forma ambulatoria.

## 6.11 Caso 11

Paciente mujer de 58 años, quien ingresa por cuadro de 20 días de evolución consistente en dolor abdominal localizado en epigastrio, tipo urente, se asocia con astenia y adinamia, asociado en los últimos días previos al ingreso la presencia de hematuria macroscópica, edema en miembros inferiores y disminución en los volúmenes urinarios. Antecedente de hipertensión arterial en tratamiento. A la revisión por sistemas refiere dolor en poliarticular de tres meses de evolución, no se especificó las características, y presencia de deposiciones diarreicas. Al ingreso a la institución paciente con signos vitales TA: 170/60mmHg FC: 114 lat/min y con edema en miembros inferiores. En paraclínicos de sitio de remisión con alteración de la función renal, creatinina de 4,76mg/dL y BUN de 69,2mg/dL, uroanálisis con presencia de proteinuria en 258mg/dL y hematuria. Cursa con síndrome nefrítico/nefrótico, por lo que inician estudios y adicionalmente solicitan ultrasonografía renal para evaluar dimensiones renales, los cuales resultan ser normales, ante lo cual solicitan biopsia renal. Se inició de terapia de soporte renal, reporte de ANAS y antiRO positivos con mayor elevación de azoados hasta alcanzar niveles de creatinina de 5,81mg/dL, sumado a dimensiones renales normales, consideran que la paciente cursa con una glomerulonefritis rápidamente progresiva por lo que inician manejo con metilprednisolona 500mg intravenoso por tres días, anticuerpos MPO positivos, así como reporte de biopsia renal con hallazgos de proliferación extracapilar en fase fibrocelular y con necrosis fibrinoide en un 44,4% de los glomérulos examinados, sin presencia de complejos inmunes, con fibrosis intersticial del 10% y sin atrofia tubular, por lo que se consideró glomerulonefritis rápidamente progresiva paucinmune con MPO positivos secundaria a vasculitis de pequeño vaso probablemente Poliangetis Microscópica, dada la severidad del daño renal y bajo índice de cronicidad se inició recambio plasmático,

completando 7 sesiones y se indicó ciclofosfamida dosis de 12,5mg/kg de acuerdo a protocolo CYCLOPS. Se suspendió terapia de soporte renal, mejoría de azoados y mantuvo volúmenes urinarios adecuados, por lo que se decidió retiro de catéter de diálisis peritoneal, la paciente presentó evolución favorable, por lo que se dió egreso sin necesidad de terapia de soporte renal y de dio tratamiento ambulatorio con esteroides y continuar con protocolo CYCLOPS.

## 6.12 Caso 12

Paciente hombre de 54 años quien ingresa por cuadro de 4 días de evolución de disnea con deterioro de la clase funcional hasta el reposo, en sitio de remisión encuentran cifras tensionales elevadas, toman paraclínicos y remiten. Al ingreso a la institución documentan cifras tensionales elevadas y oliguria, con paraclínicos con alteración de la función renal, creatinina de 9,65mg/dL y BUN de 93,5mg/dL, hiperkaliemia y acidemia metabólica, razón por la cual se consideró que cursaba con urgencias de diálisis, por lo que se inició terapia de soporte renal con hemodiálisis. Durante estancia, presenta episodio de disnea, hemoptisis y anemia con hallazgos en TACAR de tórax sugestivos de neumonía intersticial usual sin descartarse hemorragia alveolar difusa, con estos hallazgos, el deterioro de la función renal, hematuria microscópica y proteinuria, con dimensiones renales normales, se ampliaron estudios y se solicitó biopsia renal. Proteinuria en 24 horas en 2gr, complemento normal, ANAS negativo, PR3 negativo y MPO con títulos positivos en 89,3U/mL, se recibió reporte de biopsia renal con evidencia proliferación extracapilar en fase celular y fibrocelular, con necrosis intersticial y atrofia tubular del 30%, por lo que se diagnosticó glomerulonefritis rápidamente progresivo de etiología paucimune. Posteriormente episodio de infección de vías urinarias por *Escherichia coli* patrón usual, manejada con cefazolina con buena respuesta. Se inició manejo con metilprednisolona dosis de 500mg intravenoso por tres días, ciclofosfamida dosis de 15mg/kg según protocolo CYCLOPS y por niveles de creatinina así como sospecha de hemorragia alveolar se inició plasmaféresis. Fue valorado por servicio de neumología quienes ante sospecha diagnóstica realizan fibrobroncoscopia sin hallazgos de hemorragia pero realizan lavado broncoalveolar para estudio, el cual al momento del egreso se encontraba pendiente. Al paciente se le realizó implante de catéter de diálisis peritoneal y se cambió modalidad de

diálisis. Tuvo adecuada tolerancia a plasmaferesis y ciclofosfamida, sin complicaciones, por lo que se dio egreso.

## 7. Discusión

La glomerulonefritis crescética o proliferación extracapilar, es el hallazgo histológico más importante de daño glomerular, manifestándose clínicamente como un síndrome nefrítico/nefrótico que puede causar deterioro rápido de la función renal hasta configurar un cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En esta serie de casos se encontraron 12 biopsias con presencia de glomerulonefritis crescética o proliferación extracapilar de un total de 54 biopsias revisadas y que fueron realizadas en el Hospital Universitario Nacional de Colombia durante dos años.

De estos 12 casos, 8 fueron en pacientes mujeres (66%). La media de edad fue de 47 años (22 – 77). Los diagnósticos más frecuentes fueron de Vasculitis asociada a ANCA (50%) y Nefritis lúpica clase IV (41,67%). En cuanto los hallazgos histológicos el 50% correspondió a Glomerulonefritis tipo 2 o por depósito de complejos inmunes y el otro 50% correspondió a Glomerulonefritis tipo 3 o paucimmune. Hubo 1 caso de nefropatía por IgA y 1 caso de vasculitis asociada a ANCA PR3 positivo.

La media de duración de los síntomas en los pacientes fue de 24 días, siendo los síntomas más frecuentes astenia, adinamia y edema. En un 58% de los casos cursaron con síndrome nefrítico, mientras que un 41% de los casos cumplieron criterios de síndrome nefrótico. Tan sólo 2 (16%) pacientes presentaron oliguria o anuria. Dos pacientes presentaron episodio de hemoptisis, en uno de estos con anemización y hallazgos sugestivos de hemorragia alveolar en TACAR de tórax, considerándose cuadro de síndrome pulmón-riñón por poliangeitis microscópica se le realizó fibrobroncoscopia sin evidencia de hemorragia, sin embargo se encontraba pendiente reporte de lavado broncoalveolar al momento del egreso por lo que no pudo confirmarse diagnóstico, el otro

paciente no tenía clínica de hemorragia alveolar difusa y se consideró que era secundario a compromiso pulmonar de vasculitis ANCA asociada tipo granulomatosis con poliangeitis.

En cuanto a los hallazgos de los laboratorios, la media de niveles de creatinina sérica fue de 4,34mg/dL (1 – 14,83), de n trgeno ureico sanguíneo fue de 57mg/dL (14,4 – 159,9). En cuanto los hallazgos en el uroanálisis el 100% de los pacientes presentó hematuria, así mismo el 90,9%% de los pacientes presentó proteinuria. Sólo se pudo obtener valores de proteinuria en orina de 24 horas en 10 de los 12 casos, encontrando una media de 3,66gr (0,99 – 8,53) en orina de 24 horas.

En 8 (66%) casos se consideró que cumplía criterios de glomerulonefritis rápidamente progresiva. En estos pacientes la media de edad fue de 53 años, de duración de los síntomas fue 20 días, y la de creatinina fue 5,9mg/dL.

El tratamiento en 10 (83%) de los casos fue con dosis altas de metilprednisolona y 11 (91%) pacientes recibieron esquemas de ciclofosfamida, ya fuera esquema CYCLOPS para vasculitis o NIH para nefritis lúpica. El  nico paciente que no recibí ciclofosfamida se deb  a hallazgos de fibrosis intersticial y atrofia tubular en el 60% de los glomérulos examinados, por lo que no se beneficiaba de tratamiento.

Al realizar un análisis de acuerdo al tipo de glomerulonefritis se encontró que en la tipo 2, con 6 casos en total, la mayoría ocurrieron en mujeres, 4 (66%); la media de edad de presentación fue de 34 años y la media de duración de los síntomas antes de ingreso al hospital fue de 17 días. En los hallazgos de laboratorios; la media de creatinina sérica fue de 4,15mg/dL, pero en los pacientes que tuvieron un comportamiento de glomerulonefritis, 3 casos, fue de 7,22mg/dL; en cuanto la presencia de proteinuria la media fue de 4,98gr/24 horas así mismo se consideró que 3 de los casos (50%) cumplieron criterios de síndrome nefr tico, siendo estos los mismos pacientes que cumplían criterio de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Los dos pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal aguda, continuaron de forma ambulatoria y sólo en uno de estos caso no se dio manejo con ciclofosfamida por los hallazgos de cronicidad.

En cuanto la glomerulonefritis tipo 3, la mayoría de los casos también ocurrieron en mujeres, 4 de 6 casos (66%) y la media de duración de los síntomas antes del ingreso al hospital fue de 30 días, mucho más que en el grupo de glomerulonefritis tipo 2; la media de creatinina sérica fue de 4,45mg/dL y la media de proteinuria 2,43gr/24 horas. En este

---

grupo de pacientes los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva fueron 5 (83%) mucho más que en el grupo de glomerulonefritis tipo 2.

Los hallazgos en esta serie de casos difieren con los del estudio realizado en España por Quiroga *et al.* (42) en el que evidenciaron una mayor proporción de casos en pacientes hombres en ambos tipos de glomerulonefritis, mientras que en nuestra serie la mayoría de los ocurrieron en mujeres para ambos tipos, así mismo la media de edad fue mucho mayor, comparado con la media de esta serie de casos. Otro aspecto llamativo es que la media de proteinuria en orina de 24 horas fue menor que en esta serie de casos. Mientras que los hallazgos en el estudio realizado en India por Coudhury *et al.* (16) concuerda en cuanto que la mayoría de los casos fue en mujeres, sin embargo la media de edad es menor al igual que la media de proteinuria en orina de 24 horas. Esta diferencia podría indicar que las características epidemiológicas y clínicas de glomerulonefritis crescética varía de acuerdo a cada región.

En cuanto la glomerulonefritis rápidamente progresiva los hallazgos son similares a la serie de casos de pacientes con síndrome pulmón riñón publicada por Córdoba *et al.* (43). En esta la mayoría de los casos fueron en mujeres, el nivel de creatinina medio fue de 6,16mg/dL y la principal etiología fue vasculitis asociada a ANCA.

Para el caso de los pacientes con vasculitis pauciinmune se aprecia el amplio espectro de presentación, desde síntomas inespecíficos que sugieren cuadros gripales, hasta compromiso orgánico severo como glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar. Lo cual lleva a un retraso tanto en la consulta por parte del paciente como en la referencia a un nefrólogo por parte del médico de atención primaria, tal como se evidenció en el estudio publicado por Poulton *et al.* (17)

A pesar que no se describe con frecuencia la presencia de síndrome nefrótico en pacientes con glomerulonefritis crescética, en esta serie de casos se encontraron 4 pacientes con síndrome nefrótico, así mismo de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, 2 (25%) cumplían criterios para síndrome nefrótico. Estos hallazgos difieren con lo encontrado por el estudio Español e Indio. Un hallazgos importantes es que la mayoría de los casos de síndrome nefrótico ocurrieron en pacientes con glomerulonefritis mediada por complejos inmunes y la principal etiología era Nefritis Lúpica, con presencia en la microscopía electrónica de fusión de los procesos podocitarios, lo cual explicaría la presencia de proteinuria en rango nefrótico.

El tiempo promedio de respuesta al esquema de inducción es 10 meses, por lo que en los 4 (33%) casos que egresaron con diálisis, debe hacerse vigilancia estricta ante posibilidad de recuperación de la función renal. Por los niveles de creatinina sérica al momento de la consulta, se puede decir que los pacientes tienen mal pronóstico sin embargo como se ha evidenciado, no existe un punto en los niveles de creatinina en el cual la terapia sea ineficaz, razón por la cual se debe esperar el tiempo de respuesta al esquema.

Finalmente es interesante que uno de los casos ocurrió en una mujer de 77 años con diagnóstico reciente de diabetes mellitus con HbA1C de 6,6% con deterioro de la función renal, inicialmente se consideró secundario a nefropat  diabética, sin embargo se confirmó la presencia de glomerulonefritis crescéntica pauciinmune, este caso pone de manifiesto que en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus con un rápido deterioro de la función renal o de la proteinuria y presencia de sedimento activo, es necesario evaluar la presencia de enfermedad glomerular mediante biopsia renal, esto se debe a que hasta un 36% de los pacientes con diabetes mellitus pueden cursar con nefropat  no diabética.

## 8. Conclusión

Se documentaron 12 casos de glomerulonefritis crescética, la mayoría ocurrieron en mujeres en ambos tipos de glomerulonefritis, con una media de edad de 47 años, lo cual no se correlaciona con lo revisado en la literatura, La principal causa es la vasculitis asociada a ANCA, seguido de la Nefritis Lúpica. Los síntomas son inespecíficos, lo ocasiona demora en la consulta por parte de los pacientes, especialmente en los casos de vasculitis asociada a ANCA, con una media mayor de duración de los síntomas antes de consulta con respecto a los casos de glomerulonefritis por complejos inmunes. Los hallazgos en los laboratorios son amplios, desde un deterioro de la función renal, con niveles elevados de creatinina; así como presencia en el uronálisis en todos los casos de hematuria microscópica y proteinuria significativa. Se dió el tratamiento recomendado de forma global para cada uno de los casos, sólo tres pacientes se indicó plasmaferesis. Finalmente en esta serie de caso se pone de manifiesto la severidad en el daño glomerular de la glomerulonefritis crescética, dado que se correlacionó con 8 casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva, así mismo al egreso el 50% de estos casos requirió continuar con terapia de reemplazo renal ambulatoriamente.

Caso	Edad (años)	Sexo	Creatinina al ingreso	Hematuria microscópica	Proteinuria 24h o relación P/C	Creatinina #2	C3 y C4	ANA	AntiDNA	ANCA	Creatinina #3	Diálisis	PMF	TRR al egreso
Caso 1	42	M	1,02mg/dL	Si	Sin datos	1,0mg/dL	Normal	Sin datos	Negativo	PR3: 287,2U/mL	1,26mg/dL	No	No	No
Caso 2	77	F	2,33mg/dL	Si	0,99gr/24 horas	2,14mg/dL	Normal	Negativo	Negativo	MPO: 118U/mL	2,51mg/dL	No	No	No
Caso 3	22	F	1,04mg/dL	Si	5,2 gr/24 horas	1,2mg/dL	Consumido	Sin datos	Negativo	Sin datos	1,3mg/dL	No	No	No
Caso 4	53	F	5,57mg/dL	Si	4,6 gr/24 horas	4,01mg/dL	Normal	Negativo	Negativo	MPO: 29,4U/mL	4,75mg/dL	Si	Si	Si
Caso 5	23	F	1,2mg/dL	Si	7,66 gr/24 horas	2,9mg/dL	Consumido	1/640 moteado	1/80	Sin datos	1,1mg/dL	Si	No	No
Caso 6	27	M	14,83mg/dL	Si	No hay datos	7,16mg/dL	Normal	Negativo	Negativo	Sin datos	9,79mg/dL	Si	No	Si
Caso 7	25	F	2,57mg/dL	Si	2,08 gr/24 horas	5,95mg/dL	Consumido	Sin datos	1/40	Sin datos	3,88mg/dL	No	No	NO
Caso 8	54	F	1,0mg/dL	Si	1,02 gr/24 horas	1,24mg/dL	Consumido	Sin datos	1/20	Sin datos	1,33mg/dL	No	No	No
Caso 9	76	F	3,94mg/dL	Si	1,25 gr/24 horas	2,94mg/dL	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	2,11mg/dL	No	No	No
Caso 10	55	M	4,26mg/dL	Si	8,53 gr/24 horas	5,77mg/dL	Normal	1/80 moteado	Negativo	Negativo	4,74mg/dL	Si	No	Si
Caso 11	58	F	4,76mg/dL	Si	3,30 gr/24 horas	3,88mg/dL	Normal	1/160 moteado	Negativo	MPO: 60,8U/mL	2,3mg/dL	Si	Si	No
Caso 12	54	M	9,65mg/dL	Si	2,03 gr/24 horas	6,55mg/dL	Normal	Negativo	Negativo	MPO: 89,3U/mL	7,59mg/dL	Si	Si	Si

**Tabla 1.** Característica demográficas, clínica y paraclínica

<b>Hallazgos ecográficos</b>				
	Dimensiones	Corteza	Uropatía obstructiva	Otros hallazgos
<b>Caso 1</b>	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos
<b>Caso 2</b>	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos
<b>Caso 3</b>	Derecho: 118x36x42mm Izquierdo: 112x56x56mm	Derecho 13mm Izquierdo: 15mm	No	
<b>Caso 4</b>	Derecho: 118 x 43 x 42 mm. Izquierdo: 110 x 35 x 46 mm	Derecho 17mm Izquierdo: 17mm	No	
<b>Caso 5</b>	No hay datos	No hay datos	No	
<b>Caso 6</b>	Derecho mide 100 x 47 x 59 mm Izquierdo mide 104 x 91 x 50 mm	No hay datos	No	
<b>Caso 7</b>	No hay datos	No hay datos	No hay datos	Aumento difuso de la ecogenicidad de ambos parénquimas renales np se descartan cambios crónicos.
<b>Caso 8</b>	No hay datos	No hay datos	No	Riñones de forma, tamaño y contornos normales, sin evidencia de lesión focal, con adecuada diferenciación corticomedular. No hay colecciones peri-o pararrenales.
<b>Caso 9</b>	Derecho: 118 x 50 x 49 mm Izquierdo: 112 x 52 x 61 mm	Derecho: 17mm Izquierdo: 17mm	No	
<b>Caso 10</b>				Quiste con calcificaciones periféricas renal izquierdo. Resto de estudio dentro de límites
<b>Caso 11</b>	Derecho: 126 x 56 x 48 mm Izquierdo: 126 x 56 x 53mm	Derecho: 12mm Izquierdo: 16mm	No	
<b>Caso 12</b>	Derecho: 119 x 47 x 47 mm Izquierdo: 120 x 42 x 47 mm	Derecho: 14mm Izquierdo: 19mm	No	

**Tabla 2.** Hallazgos ecográficos renales.

## 9. Bibliografía

x

1. Chen M KCZM. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nature Reviews. Nephrology*. 2009 Junio; 5(6): p. 313-318.
2. Smeets B, Uhlig S, Fuss A, Mooren F. Tracing the Origin of Glomerular Extracapillary Lesions from Parietal Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: p. 2604-2615.
3. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20: p. 322-341.
4. Han F, Chen L, Le J, Choong P, Xu Y, Wang H, et al. The Clinicopathologic Spectrum of Rapidly Progressive Glomerulonephritis Based on Glomerular Immune Deposition and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015; 23(10): p. 704-710.
5. Aguiar A, Álvarez P, Paz V, Abib A. Glomerulonefritis rápidamente progresiva en ancianos. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73.
6. Gonzalez L, Cantillo J. Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto. *Acta Médica Colombiana*. 2013 Junio; 38(2): p. 101-107.
7. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity Review*. 2014 Julio; 13(7): p. 723-739.
8. Jennette C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*. 2003; 63: p. 1164-1177.

9. Borza DB. Pathogenesis of Goodpasture Syndrome: A Molecular Perspective. *Seminars in Nephrology*. 2003; 23(6): p. 522-531.
10. Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. *J Bras Nefrol*. 2016; 38: p. 107-122.
11. O'Shaughnessy MM HSPCFRSHNVJJ. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12.
12. Jennette JC. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12.
13. Yates M WR. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17: p. 60-65.
14. Jennette C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*. 2003 Marzo; 63(3): p. 1164-1177.
15. B. Quiroga AVFRaJMLG. Crescentic glomerulonephritis: data from the Spanish Glomerulonephritis Registry. *Intern Med J.* 2015; 45: p. 557-62.
16. Choudhury TA SR, Usha SSSTRS. Clinicopathologic spectrum of crescentic glomerulonephritis: a hospital-based study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25: p. 689-96.
17. Poulton CJ NPHYMFRHS. *Clin Exp Rheumatol*. Pathways to renal biopsy and diagnosis among patients with ANCA small-vessel vasculitis. 2013; 31: p. S32–S37.
18. Levy JB TARAPC. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001; 134: p. 1033–42.
19. Heilman RL OKHKVJ. Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1987; 9: p. 98-107.
20. Hogan SL NPWAJJFR. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: p. 27-32.
21. Weidner S GSHRSWARH. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: p. 1403–11.

22. Flossmann O BAdGKHCHLHCea. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: p. 488-94.
23. Hogan SL FRCHCJJCJJeaa. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated smallvessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143: p. 621-31.
24. Torregrosa de Juan E HJJSCJPMTERIlea. Recurrent reversible acute renal failure in a patient with hematuria and Sch nlein–Henoch purpura. *Nefrologia.* 2008; 28: p. 649–51.
25. Ponticelli C IEBDTARE. Acute renal failure in systemic lupus erythematosus. *Br Med J.* 1974; 3: p. 716-9.
26. Berden AE FFHEJDJJKNI LPCWRBJBI. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 : p. 1628–36.
27. WG C. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: p. 449-464.
28. WK B. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int.* 1996; 50: p. 1753-1766.
29. Levy JB TARAPC. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001; 134: p. 1033–1042.
30. Simpson IJ DPWLBHHRRTCHPWC. Plasma exchange in Goodpasture’s syndrome. *Am J Nephrol.* 1982; 2: p. 301–311.
31. Cui Z ZJJXZSJQCXZM. Anti- glomerular basement membrane disease: Outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90: p. 303–311.
32. Tumlin JA LVHR. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: p. 1321-9.
33. Lai KN LFLAea. Plasma exchange in patients with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: a report of two cases and review of literature. *Am J Kidney Dis.* 1987; 10(66): p. 70.

34. D'Amico G CGFFSR. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 1989; 35: p. 1004-14.
35. Campise M TA. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinaemia: what treatment? *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: p. 281-3.
36. Guillevin L PC. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial.* 2003; 7: p. 155-60.
37. Gourley MF1 AH3SDYCVEMJBKJBJS. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125: p. 549-57.
38. de Groot K HLJDFSLGGGWLRPCRNSRTVVPWKSC. EUVAS (European Vasculitis Study Group): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 50: p. 670–680.
39. Harper L MMWMHPWKFOTVVPdGKLRFSLWRPCBARNBDSCJD. EUVAS investigators: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: p. 955–960.
40. Klemmer PJ CWRMHSDFR. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 : p. 1149– 1153.
41. Jayne DR GGRNADFFGLMESCSRSCWKvdWFdLvWRPC. European Vasculitis Study Group: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as ad- junctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: p. 2180–2188.
42. Quiroga B, Vega A, Rivera F, Lopez Gomez M. Crescentic glomerulonephritis: data from the Spanish Glomerulonephritis Registry. *Internal Medicine Journal.* 2015.
43. Córdoba GHVR. Síndrome pulmón-rinón: ~ serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Rev Colomb Reumatol.* 2015; 22: p. 11-15.
44. Couser WG. Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms, and Therapy. *American Journal of Kidney Diseases.* 1988 Junio; 11(6): p. 449-464.

45. Henique C, Papista C, Guyonnet L, Lenoir O, Tharaux PL. Update on crescentic glomerulonephritis. *Seminars in Immunopathology*. 2014 Junio 20; 36(4): p. 479-490.
46. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney International*. 1996 Noviembre; 50(5): p. 1753-1766.
47. McLeish KR YM,LF. Rapidly progressive glomerulonephritis in adults: clinical and histologic correlations. *Clinical Nephrology*. 1978 Agosto; 10(2): p. 43-50.
48. Hedger N SJDNWSRP. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2000 Octubre; 15(10): p. 1593-1599.

x