

11257
6

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS
PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS
MEBRANOPROLIFERATIVA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA

DRA. IRAIDA LUZ OROZCO LOZA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1
2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



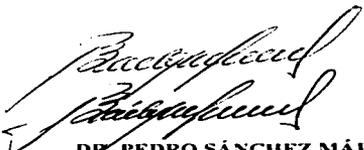
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

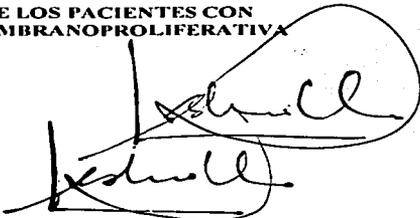
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

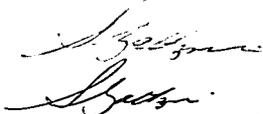
**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA**



**DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO**



**DR. SAMUEL ZALTZMAN G.
TUTOR DE TESIS**



**DR. SILVESTRE GARCIA DE LA P.
CO-TUTOR DE TESIS**



**DRA. BEATRIZ DE LEÓN B.
CO-TUTORA DE TESIS**



**M. C. JOSÉ LUIS PABLOS HACH
ASESOR DE TESIS**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Un agradecimiento especial al Dr. Samuel Zaltzman G. por todas sus enseñanzas y por su legado de amor y dedicación a sus pacientes. También especial agradecimiento al Dr. Silvestre García de la Puente por todo su tiempo invertido en mi conocimiento, a la Dra. Beatriz de León B. por su interés en el aprendizaje y desarrollo de mi trabajo, al Ingeniero José Luis Pablos por todo su esfuerzo en la realización de la estadística, a mi esposo Rodrigo, a mis padres y hermanos por permitirme quitarles de su tiempo a compartir, para la realización de mi tesis. A todo el personal de enfermería del cual aprendí su experiencia y dedicación, a todos mis pacientes y a Dios por darme y mantenerme con todos mis sentidos durante mi preparación como Nefróloga Pediatra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICADO :

A mi esposo Rodrigo

A mis padres y hermanos

A mis Maestros

A mis compañeros

Al Instituto Nacional de Pediatría

A mis niños con los que compartí gran parte de mi tiempo y de quienes aprendí no solo de su Enfermedad, si no también de su gran amor a la vida. Además de aquellos que ya no se encuentran entre nosotros y que dejaron su recuerdo para siempre.

A Dios por darme la vida.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

* Dr. Samuel Zaltzman Girshevich. ** Dr. Silvestre García de la Puente. *** Dra. Beatriz de León B., **** M. C. José Luis Pablos Hach. ***** Dra. Iraida Luz Orozco Loza

* Jefe del Servicio de Nefrología. ** Adscrito al Servicio de Nefrología. *** Adscrito al Servicio de Patología. **** Maestro en Ciencias. ***** Residente de Nefrología.

RESUMEN

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es una enfermedad glomerular poco frecuente, crónica que progresa a insuficiencia renal crónica. La presentación más frecuente es síndrome nefrótico, nefrítico e hipocomplementemia. Se han intentado múltiples tratamientos para tratar de detener la progresión de la enfermedad con resultados variables. Se efectuó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo de 46 pacientes, analizando la forma de presentación, la evolución de la función renal, persistencia o remisión del síndrome nefrótico y el control de la presión arterial. Las variables se registraron al inicio del seguimiento, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses, al año y después cada año. Se efectuó estadística descriptiva para las presentaciones clínicas iniciales con promedios y desviación estándar para las variables numéricas con distribución Gaussiana, mediana, mínimos y máximos y frecuencias para las variables cualitativas.

Resultados

La edad de manifestación fue de 4 a 16 años. La forma de presentación en el 93% de los pacientes fue síndrome nefrótico, ya sea como entidad sola o con síndrome nefrítico, hematuria e insuficiencia renal. 18 pacientes recibieron prednisona como monoterapia, diez prednisona más pulsos de metilprednisolona, nueve recibieron ciclofosfamida más prednisona, cinco cloroquina más prednisona y cuatro pacientes no recibieron tratamiento. La evaluación fue de tres meses a diez años. Se agruparon de acuerdo al tratamiento que recibieron. Cinco años después de iniciado el seguimiento se tuvieron 18 pacientes distribuidos en los cinco grupos, los 28 restantes se perdieron por diversas causas incluyendo: defunción, insuficiencia renal severa que requirió tratamiento dialítico, proceso infeccioso grave ó que cumplieron la mayoría de edad. A los diez años solo se tuvieron cuatro pacientes dos con insuficiencia renal crónica y dos con función renal conservada. El síndrome nefrótico desapareció ó bien se mejoró en casi todos los pacientes que recibieron tratamiento, con mayor significado en los dos primeros años del seguimiento. Observamos que en los pacientes que recibieron de manera temprana pulsos de metilprednisolona y prednisona vía oral durante un promedio de dos años, se controló la presión arterial, relacionado con detención de la progresión de insuficiencia renal. Los pacientes presentaron procesos infecciosos por los que fallecieron ó suspendieron el tratamiento, con mayor frecuencia en los que recibieron prednisona más algún medicamento citotóxico y en los que recibieron pulsos de metilprednisolona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión

Encontramos que la forma de presentación más frecuente fue síndrome nefrótico. El seguimiento a largo plazo fue desfavorable en casi todos los pacientes, como otros autores han descrito(10), a los cinco años se tuvieron 18 pacientes de los 46 con los que comenzamos el seguimiento y a los diez años solo se tuvieron cuatro pacientes. La mejoría o resolución del síndrome nefrótico, se observó en todos los grupos de tratamiento con mayor significado en los dos primeros años del seguimiento, esto relacionado a que todos recibieron prednisona a dosis altas en un promedio de dos años. Los pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona además de prednisona vía oral mantuvieron control de la presión arterial, posiblemente el uso inicial de pulsos de metilprednisolona previene la fibrosis a largo plazo y quizás como consecuencia se pueda prevenir la progresión de la insuficiencia renal. Los pacientes que recibieron además de prednisona oral algún otro medicamento citotóxico tuvieron hipertensión arterial de difícil control, además presentaron procesos infecciosos graves y abandonaron el tratamiento. En los pacientes que recibieron cloroquina más prednisona oral, se observó que la función renal se mantuvo, sin embargo fallecieron por los procesos infecciosos. De los pacientes que no recibieron tratamiento su evolución fue muy corta, fallecieron antes de los tres años.

Conclusión

El pronóstico de esta entidad que se sabe es malo a largo plazo, continuó siendo malo indistintamente de los tratamientos evaluados en este estudio.

Este estudio sugiere que el inicio temprano de los diferentes tratamientos retrasan la progresión de la insuficiencia renal.

Parece ser que el tratamiento temprano del esquema con pulsos de metilprednisolona asociado a prednisona vía oral a largo plazo, mejora la evolución y control de la presión arterial y retarda la progresión de la insuficiencia renal.

Hubo mejoría del síndrome nefrótico en los pacientes que recibieron tratamiento en relación al grupo que no lo recibió, sin embargo estos grupos son muy pequeños y no pueden ser analizados comparativamente.

El grupo de pacientes que recibió el esquema de prednisona oral en días alternos como monoterapia tuvo menos complicaciones infecciosas con menor índice de abandono del tratamiento que los pacientes de los otros esquemas.

Palabras Clave: Glomerulonefritis Membranoproliferativa, síndrome nefrótico, hipertensión arterial, insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) pertenece al grupo de glomerulonefritis (GN) crónicas, es una enfermedad glomerular progresiva, también llamada GN mesangiocapilar, GN lobular y GN hipocomplementémica; está caracterizada por la presencia de proliferación mesangial lobular con depósitos subendoteliales de complemento, duplicación de la membrana basal glomerular y puede o no haber lesiones proliferativas difusas. Entre las enfermedades glomerulares que producen insuficiencia renal crónica terminal, GNMP es una patología frecuente y que puede ser idiopática o bien secundaria a otras entidades (Tabla 1); muchos de los pacientes que llegan con insuficiencia renal crónica terminal con proteinuria severa, aunque se sospeche el diagnóstico no se puede hacer de manera definitiva porque no se realiza biopsia por el tamaño reducido de los riñones.¹⁻⁴ En el Instituto Nacional de Pediatría la GNMP ocupa el cuarto sitio de causa de síndrome nefrótico, se tiene un registro de dos pacientes diagnosticados cada año.

Antecedente histórico

En 1968 Habib uso el término de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) para describir una patología que era crónica y usualmente progresiva; posteriormente se relacionó con hipocomplementemia persistente. Se han establecido tres tipos con diferencias histopatológicas y que se describen más adelante de forma descriptiva y detallada.³

La GNMP puede ser idiopática o relacionada con otras patologías, esto último más frecuente en el tipo I. La mayoría de los pacientes con GNMP tienen la forma primaria o idiopática.²⁻⁴ la forma secundaria de GNMP se presenta con procesos infecciosos como en la hepatitis B, habiéndose encontrado el antígeno de superficie de hepatitis B y antígeno core en el mesangio glomerular; la segunda causa de GNMP secundaria es la asociada a enfermedades autoinmunes; otras patologías menos frecuentes, son las GNMP asociadas a enfermedades de depósito, enfermedades neoplásicas,⁵ enfermedad hepática crónica, medicamentos, deficiencia de alfa 1 antitripsina, deficiencia de complemento (C2,C3) con o sin lipodistrofia parcial.⁶ (Tabla.1)

Tabla 1 Clasificación etiológica de las GNMP.

Primaria ó idiopática

Secundaria

A. Asociado a infecciones:

1. Infecciones crónicas bacterianas
 - a) Endocarditis
 - b) Absceso visceral
 - c) Infección de cortocircuitos intravasculares
 - d) Osteomielitis
2. Infecciones virales
 - a) Hepatitis B
 - b) Hepatitis C
 - c) Virus de la inmunodeficiencia humana.
3. Protozoario
 - a) Malaria
 - b) Esquistosomiasis
4. Otras
 - a) Micoplasma
 - b) Infección por hongos

B. Asociado a enfermedades inmunológicas

1. Lupus Eritematoso Sistémico
2. Enfermedad de Berger
3. Hepatitis Crónica activa
4. Escleroderma
5. Púrpura de Henoch-Schönlein
6. Síndrome de Sjögren

C. Enfermedades por depósito

1. Crioglobulinemia esencial mixta con o sin infección crónica de hepatitis B.
2. Enfermedad de cadenas ligeras

D. Neoplasias

1. Leucemia
2. Linfoma
3. Nefroblastoma
4. Tumor de células redondas desmoplásicas

E. Otras patologías

1. Enfermedad hepática crónica
2. Medicamentos: factor estimulante de colonias de granulocitos
3. Deficiencia de alfa 1 antitripsina.
4. Deficiencia de complemento(C2,C3) con o sin lipodistrofia parcial.
5. Lipodistrofia parcial

Epidemiología

Se presenta usualmente en niños y adolescentes, más frecuente entre los 8 y 16 años de edad; la GNMP tipo I se diagnostica en el 90% a esta edad y el 10% restante a otras edades y la GNMP tipo II, el 70% se manifiesta en este periodo de edad. Es rara en menores de 5 años, pero se han diagnosticado casos desde los 15 meses de vida. Hay mayor incidencia en mujeres aunque no se ha establecido la frecuencia entre ambos sexos. ^{1-3,7-8}

Clasificación Histológica

Se han descrito tres tipos de GNMP designados como tipo I,II,III estableciéndose diferencias anatomopatológicas entre el tipo I y II, y el tipo tres muy parecido al tipo I y cuya clasificación es controversial.

Glomerulonefritis membranoproliferativa Tipo I

Es la GNMP más frecuente, aproximadamente el 50% de los pacientes no tratados progresan a la insuficiencia renal crónica terminal dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico. Esta patología se acompaña de niveles bajos de complemento debido a su consumo a través de la activación de la vía clásica, aunque también puede haber activación por la vía alterna.^{9,10}

En el microscopio de luz se ve engrosamiento de las paredes capilares de manera difusa e hiperceularidad endocapilar, hay proliferación de células mesangiales con expansión de la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular. El infiltrado de leucocitos y neutrófilos también contribuye a la hiperceularidad glomerular. La consolidación de los segmentos glomerulares que resulta de esos cambios causa una acentuada segmentación la cual es referida como lobulación, por lo cual recientemente se ha llamado glomerulonefritis lobular. Existe duplicación de la membrana basal glomerular que es causada por la producción de material en la membrana basal entre y alrededor de las proyecciones del citoplasma mesangial que se extiende hacia adentro de la zona subendotelial, en respuesta a la presencia de complejos inmunes subendoteliales. Este diseño de involucro mesangial y capilar hace que también se nombre GN mesangiocapilar. Pocos pacientes presentan medias lunas que rara vez involucran más del 50% del glomérulo.^{1,3, 11}

TECNO CON
FALLA DE ORIGEN

En la inmunofluorescencia existen depósitos granulares capilares en la periferia de los lóbulos compuesta por complemento, especialmente C3 e inmunoglobulinas en menor proporción. En pocos casos hay complejos inmunes en la membrana basal tubular y en los vasos extraglomerulares. La composición de los complejos inmunes es diverso y refleja la variedad de causas de este tipo de GNMP. Casi en todas hay C3 pero puede tener IgG o IgM. Si aparece IgA sugiere que la GNMP es la expresión de la Nefropatía por IgA ó Púrpura de Henoch Schönlein.

En la microscopia electrónica hay depósitos densos subendoteliales, el nuevo material en la membrana basal es formado alrededor de los depósitos subendoteliales y a través de las proyecciones del citoplasma mesangial, lo cual es la base de la duplicación de membrana vista en el microscopio de luz.^{1,3,9}

Glomerulonefritis membranoproliferativa Tipo II

Este tipo de GNMP también es llamada de depósitos densos, es menos frecuente y se ha asociado a lipodistrofia, pero casi siempre es idiopática. En el microscopio de luz se observan anomalías en la membrana basal, consistente en un ensanchamiento e incremento en el espesor de la lámina densa de la membrana basal glomerular, esto puede ser continua o tener apariencia laminada, este cambio parece ser el resultado de un cambio intrínseco en la estructura de la membrana basal glomerular. En ocasiones en el microscopio de luz no da la apariencia de GNMP y se requiere inmunofluorescencia y microscopio electrónico para el diagnóstico preciso. En la inmunofluorescencia con anticuerpos para C3c lineales en el espesor de la membrana basal glomerular da la apariencia de doble riel. Usualmente las inmunoglobulinas y el C4 no están presentes. Está asociado con factor nefritogénico C3, que es una inmunoglobulina IgM o IgG auto-anticuerpo, el cual causa activación de la vía alterna del complemento (con C3 bajo y C4 normal) y se encuentra casi exclusivamente en la GNMP tipo II, aunque se ha informado en meningitis meningococcica, en la lipodistrofia parcial y en individuos sanos.^{3,4,9}

En la microscopía electrónica existen depósitos de material denso en el espesor de la membrana basal del glomérulo y también en la cápsula de Bowman y túbulos.

Glomerulonefritis membranoproliferativa Tipo III

Este tipo de GNMP es muy parecido a la tipo I, una diferencia es que los segmentos de la membrana basal parecen laminados, fenestrados y cortados, resultado de la generación de depósitos subepiteliales y subendoteliales, en conjunción con disrupciones múltiples de la lámina densa.

Se observa en el microscopio de luz proliferación mesangial, menor que el tipo I, con distribución focal. La interposición mesangial con doble contorno es rara, existen depósitos intramembranosos. Por inmunofluorescencia usando anticuerpos para C3c, las estructuras fluorescentes son abundantes, particularmente si la biopsia fue obtenida durante la hipocomplementemia. Los gránulos mesangiales correspondientes a los depósitos paramesangiales son difíciles de identificar entre los depósitos subepiteliales y subendoteliales. La presencia de C4 es rara y puede aparecer IgG. En la microscopia electrónica, se observan los depósitos paramesangiales, subendoteliales y submesangiales, además de depósitos subepiteliales en las asas capilares, con presencia de disrupciones múltiples de la lámina densa.

Patogénesis:

Aunque el hallazgo patológico indica que la GNMP tipo I es una enfermedad por complejos inmunes, la identificación del agente desencadenante es desconocido en la mayoría de los pacientes. La presencia de depósitos de complejos inmunes con hiper celularidad sugiere que la inflamación causada por los complejos inmunes da como resultado, proliferación de células mesangiales y endoteliales y reclutamiento de células inflamatorias incluyendo neutrófilos y monocitos. Estos leucocitos son atraídos al glomérulo por la activación de múltiples sistemas mediadores, incluyendo el sistema de complemento, citocinas y quimocinas. Se reporta incremento de linfocitos CD8+ CD57+ con disminución significativa en la proporción de CD4+ / CD8+. La infiltración de linfocitos CD8+ CD57+ se observa dentro del lumen capilar en relación a la severidad de la proliferación endocapilar. Esto sugiere que los mecanismos citotóxicos mediados por células contra células endoteliales glomerulares son parte de la patogénesis.¹²

Hay extenso consumo del complemento con C3 muy bajo y circulación de componentes del complejo terminal. Por lo anterior parece que el mecanismo patogénico no solo se debe a la presencia de complejos inmunes si no a otras formas de activación del complemento.

La hipocomplementemia es una alteración característica de los tipos de GNMP. La activación del complemento en la GNMP tipo I ocurre a través de la vía clásica del complemento por la formación de complejos inmunes. En el tipo II es por la activación de la vía alterna. El daño renal progresivo puede ocurrir en pacientes con niveles de complemento normal. La presencia de el factor nefritogénico no siempre correlaciona con la actividad de la enfermedad.^{1,3,8,9}

Manifestaciones clínicas

Se presenta usualmente como *síndrome nefrótico* ó *síndrome nefrótico-nefritico*, sin embargo en los inicios de la enfermedad puede haber solo proteinuria asintomática, hematuria y proteinuria o hematuria aislada; y ocasionalmente se manifiesta con insuficiencia renal aguda ó crónica.^{1,3} En la mayoría de los pacientes cuando se hace el diagnóstico ya existe disminución de la filtración glomerular. En la GNMP tipo III, generalmente cuando se diagnostica existe *síndrome nefrótico* e *insuficiencia renal crónica*.¹³ La hipertensión al momento del diagnóstico es común, se reporta una frecuencia de 68% y la hipertensión que aparece durante el tratamiento es de hasta 26%;¹⁴ pero característicamente es hipertensión moderada, aunque en la GNMP tipo II puede ocurrir hipertensión severa, que puede favorecer la progresión rápida de la enfermedad. Existe el antecedente de una infección de vías respiratoria en la mitad de los casos, sin periodo de latencia como en la *glomerulonefritis post-infecciosa*.^{1,3}

En pacientes con GNMP idiopática Tipo I, la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal terminal es de 50% a los 10 años y de 90% a los 20 años. Se ha reportado remisión espontánea en un 20% de los pacientes.⁹

En un estudio retrospectivo con 41 pacientes con GNMP Tipo I idiopática, se encontró como manifestación inicial hematuria y/o proteinuria en 29 niños(71%). Se encontró hipertensión en seis pacientes y en 95% de los pacientes se encontró C3 bajo¹⁵.

Su evolución es hacia la progresión de la insuficiencia renal, se informó remisión espontánea en un paciente femenino de 7 años con GNMP tipo II, con seguimiento de 15 años.¹⁶

Laboratorio

Como la hematuria es un marcador de presentación temprana ya sea microscópica o macroscópica, se puede detectar con la realización de un examen general de orina. Sin embargo la mayoría de los pacientes son diagnosticados por la presencia de síndrome nefrótico, en los cuales se realiza una proteinuria cuantitativa, determinación de proteínas totales, colesterol y triglicéridos. Se puede observar al momento del diagnóstico proteinuria moderada o asintomática en el 30% de los pacientes.¹⁻³

Se reporta hipocomplementemia en el 95% de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática.⁹ Como se había referido, en la GNMP tipo I existe activación de la vía clásica del complemento C3 y C4 bajos, en la GNMP tipo II, la depresión de C3 es principalmente por activación de la vía alterna del complemento. Se observa C3 persistentemente bajo en el 75% de los pacientes.

En un estudio con 50 pacientes se reportó factor nefritogénico, en la tipo I en 11 de 26 pacientes (42%), en la tipo II 15 de 17 pacientes (88%) y para la tipo III 4 de 7 pacientes (57%).⁸ Sin embargo no se observó diferencia estadística de la evolución y sobrevida de los pacientes con factor nefritogénico positivo en relación a los que fue negativo.^{9,17}

En todos los pacientes se deben buscar causas secundarias, de acuerdo al cuadro clínico y como rutina practicar determinación serológica para virus de Hepatitis B y C y pruebas inmunológicas.

Tratamiento

En los diferentes estudios realizados recientemente se ha observado reducción en la severidad de los síntomas así como disminución de las manifestaciones de nefritis crónica, con el tratamiento con esteroides en días alternos, comparado con los pacientes que no reciben esteroides; sin embargo estos resultados no concuerda con los resultados publicados por Habit en los 70's.¹⁸

En un estudio con tratamiento con prednisona en días alternos tomándose control a los 34 meses del tratamiento se observó aumento de la luz capilar de 41% a 68%, disminución de la proliferación de la matriz mesangial de 68% a 53%, la esclerosis glomerular aumentó de 6.2 % a 16 % y la presencia de atrofia tubular incrementó de 22 % a 36 %; en conclusión aumentó el periodo de tiempo desde las manifestaciones iniciales y la presencia de enfermedad terminal, sin embargo no se logró frenar la progresión de la enfermedad y los pacientes desarrollaron enfermedad terminal.

Otro estudio con el tratamiento con prednisona en días alternos, se reporta una remisión de la enfermedad de 76%, comparado con el uso de prednisona, azatioprina, ciclofosfamida e indometacina en el que se observa una remisión de la enfermedad del 40%; Sin embargo estos pacientes fueron diagnosticados tempranamente por uroanálisis de escrutinio y estaban asintomáticos cuando se realizó el diagnóstico y recibieron tratamiento.⁸

El uso de bolos de metilprednisolona y prednisona vía oral en días alternos, se ha descrito en varios estudios con resultados favorables, en los cuales el tratamiento temprano y el control estricto de la presión arterial, logran estabilizar la enfermedad, observándose disminución de la eritrocituria, incremento en la depuración de creatinina de 42 a 83 ml/min y disminución de la proteinuria de 5.2 a 1.1gr en 24hrs, sin embargo concluyen en que no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la progresión de la enfermedad.^{14,19}

El uso de bolos de metilprednisolona más prednisona en días alternos más ciclofosfamida diaria se ha reportado con una respuesta mejor a la esperada con esteroides solamente, ya que reportan remisión completa de 15 de los 19 pacientes estudiados, tres con remisión parcial y solamente uno progresa a la insuficiencia renal, con un seguimiento en promedio de 7 años, sin embargo estos resultados no concuerdan con otras series.²⁰

Los esteroides como monoterapia comparados con el uso de esteroides, Azatioprina, ciclofosfamida e indometacina, en algunos estudios realizados no dan diferencia estadísticamente significativa en cuanto al control y progresión de la enfermedad y se ha visto que muchos de los pacientes tratados con esteroides, azatioprina, ciclofosfamida e indometacina desarrollan sepsis probablemente debido a la toxicidad de la azatioprina.¹⁰

En un estudio comparativo de tratamiento con y sin esteroides en pacientes sin síndrome nefrótico, se encontró que no hubo diferencia en la sobrevida a largo plazo, concluyendo

que debe revalorarse el uso de esteroides en días alternos en los pacientes con GNMP sin síndrome nefrótico; ya que se han reportado por su uso prolongado efectos colaterales como encefalopatía hipertensiva, hipertensión crónica, retardo en el crecimiento, ganancia exagerada de peso y cataratas.²¹

El uso de prednisona en días alternos a dosis bajas se ha realizado por algunos autores sin embargo solo concluyen que existe mejoría en la función renal sin ofrecer datos en cuanto a la progresión de la enfermedad a largo plazo¹.

Los otros tratamientos con antiagregantes plaquetarios, ácido acetil salicílico conjuntamente con ciclofosfamida, han reportado mejoría en la proteinuria comparado con pacientes que no reciben tratamiento esteroideo; sin embargo deben realizarse estudios más amplios comparativos para establecer la efectividad de estos tratamientos.

Se refiere que en algunos casos después de la falla de otros tratamientos o si existe daño renal significativo o glomerulonefritis con presencia de semilunas, se puede dar ciclofosfamida IV en bolo; sin embargo no hay estudios comparativos que digan si este tratamiento es de utilidad.²

En base a los estudios realizados hasta el momento se concluye que uno de los mejores tratamientos es el uso inicial de bolos de metilprednisolona al momento del diagnóstico, prednisona en días alternos y ciclofosfamida vía oral, para lograr estabilización de la enfermedad y continuar con esteroides en días alternos, faltan estudios comparativos a largo plazo, por lo cual es recomendable efectuar estudios clínicos controlados multicéntricos para tener un tamaño de muestra apropiado.

Complicaciones asociadas a los diferentes tratamiento:

En relación al uso de esteroides y de otros tratamientos: Infecciones sistémicas, encefalopatía hipertensiva, hipertensión crónica, retardo en el crecimiento, ganancia de peso exagerada, cataratas, toxicidad por todos los medicamentos utilizados e incluso la muerte por causa no relacionada con la glomerulonefritis ni con la insuficiencia renal.

Pronóstico

El pronóstico en las GNMP sin tratamiento es sombrío, en una revisión se observó que la mayoría de los pacientes progresaron a insuficiencia renal en un periodo de 5 años. Otros autores observaron que 38% de los pacientes sin tratamiento progresaron a insuficiencia renal en los siguientes 3 años después del diagnóstico.

Si el diagnóstico y tratamiento se establecen tempranamente se ha relacionado con mejor pronóstico en cuanto a la progresión de la insuficiencia renal, en algunos estudios incluso se ha reportado la remisión completa de la GNMP.²⁰

Si se observan cambios túbulointersticiales moderados y presencia de medias lunas al momento de la biopsia se relaciona con evolución más rápida a insuficiencia renal.

En cuanto al tipo histopatológico los pacientes con GNMP tipo II desarrollan más tempranamente insuficiencia renal terminal.

Si existe hipertensión, la progresión de la insuficiencia renal se manifiesta más tempranamente¹⁻³.

Un factor de buen pronóstico se ha establecido si los pacientes son diagnosticados con GNMP y no presentan en ese momento síndrome nefrótico^{13,22}.

Contrario a lo anterior otros autores reportan que no influyen la presencia de síndrome nefrótico, el grado de proteinuria y el tratamiento inmunosupresor¹⁰, sin embargo hay más reportes que apoyan que sí existe influencia en la progresión a insuficiencia renal terminal.

JUSTIFICACIÓN

No se han informado los casos de glomerulonefritis membranoproliferativa atendidos en este hospital, por lo que pensamos que este estudio proporcionará información acerca de las presentaciones clínicas, evolución y quizá si el tratamiento modificó la progresión a insuficiencia renal, con la limitante de que es un estudio retrospectivo en donde no hay grupos controles y que los tratamientos no han sido uniformes a lo largo de estos 30 años.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con GNMP al momento del diagnóstico histopatológico, establecer una asociación de éstas manifestaciones con la progresión de la insuficiencia renal así como caracterizar los signos y síntomas presentados por los pacientes de acuerdo a los diferentes tratamientos administrados.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico histopatológico.
- 2.- Cuantificar posibles asociaciones entre las manifestaciones iniciales y la progresión a insuficiencia renal.
- 3.- Evaluar su evolución, tanto en relación a el síndrome nefrótico, la hipertensión arterial y la progresión a insuficiencia renal.
- 4.- Caracterizar los signos y síntomas presentados por los pacientes de acuerdo a los diferentes tratamientos administrados.
- 5.- Describir la evolución clínica de los pacientes de acuerdo con los diferentes tratamientos que han recibido.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se clasificó como un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS :

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática del Instituto Nacional de Pediatría, desde 1971 a diciembre del 2001, valorando en cada uno de estos los siguientes parámetros:

Edad (años cumplidos).

Género (1 = femenino, 2 = masculino)

Peso (Kg)

Talla (m)

Tensión arterial (mm de Hg)

Proteinuria (en mg/dL y g en 24 horas)

Hematuria (3 = macroscópica, 2 = incontables o abundantes eritrocitos en el reporte del examen de orina, 1 = más de 5 eritrocitos en el reporte del examen de orina, 0 = 0 a 4 eritrocitos.

Creatinina sérica (mg/dL) y depuración de creatinina (ml/min)

Proteínas totales (g/L)

Albumina (g/L)

Colesterol (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dL)

Hemoglobina (g/dL)

CH₅₀ (U/ml)

Tiempo de evolución de los síntomas a la tomas de biopsia (meses)

Tiempo de evolución de los síntomas a el inicio de tratamiento (meses)

Infección asociada (1 = sí, 0 = no). En caso de que exista: Tipo de infección (nominal)

Tratamiento (exclusivamente los utilizados para la GNMP).

Las variables se registraron al diagnóstico, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses, al año y posteriormente cada año Ver anexo 1.

***Criterios de inclusión**

Ambos géneros

Menores de 18 años de edad

Diagnóstico histopatológico de GNMP idiopática.

• Criterios de exclusión

Pacientes en los que no se tuvo el expediente.

• Criterios de Eliminación

Pacientes en los que no se completó el seguimiento, sin embargo estos pacientes fueron analizados con el tiempo que contribuyeron al estudio.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Insuficiencia Renal Crónica Avanzada.

Disminución de la filtración glomerular valorado por la depuración de creatinina, medida por la fórmula de Schwartz ≤ 20 ml/min.

Filtración glomerular.

La relación entre creatinina plasmática y filtración glomerular durante el crecimiento ha inducido múltiples investigaciones para el desarrollo de fórmulas empíricas para la estimación de la filtración glomerular (FG). La fórmula más común es la de Schwartz. La FG se expresa en ml por minuto por 1.73 m^2 .

Fórmula de Schwartz :

Filtración glomerular (FG) = $(k \cdot \text{talla}) / \text{Creatinina sérica}$.

Valores de k por grupo de edad

En niños y niñas > 1 año y adolescentes mujeres de 0.55

Adolescentes hombres de $0.7^{(24)}$.

Síndrome Nefrótico.

Albumina sérica $< 2.5 \text{ g/dl}$ y Proteinuria cuantitativa $\geq 1 \text{ g/m}^2 \text{ SC/día}$.

Proteinuria Moderada.

Proteinuria cuantitativa de $\geq 100 \text{ mg/m}^2 \text{ SC}$ a $< 1 \text{ g/m}^2 \text{ SC/día}$.

Hipertensión Arterial.

Tensión arterial sistólica y / o diastólica superior al percentil 95 ajustada para talla y género.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una revisión de los expedientes con diagnóstico de GNMP que se encuentran en el archivo clínico del INP, arroja que existen 60 casos diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. Para el propósito de este estudio se consideró necesario y posible revisar los sesenta expedientes mencionados.

Para la formas de presentación clínica y de laboratorio, se utilizó estadística descriptiva con promedios para las variables numéricas con distribución Gaussiana, mínimos y máximos para los que no tengan esta distribución y frecuencias para las variables cualitativas.

Para caracterizar los signos y síntomas presentados por los pacientes de acuerdo a los diferentes tratamientos administrados se hizo un análisis de frecuencias de dichos síntomas en cada uno de los tratamientos.

Con el propósito de comparar los efectos de los tratamientos en la creatinina, proteinuria y hemoglobina se realizó un análisis transversal hasta los primeros cinco años de seguimiento, y para ello se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.⁽²⁷⁾ Y en complemento a este análisis se realizó un análisis longitudinal para detectar si existe un efecto de interacción de los tratamientos a través del tiempo.

La información se procesó con el paquete estadístico computacional Statistical Package for the Social Sciences Ver. 8. SPSS, 1996⁽²⁶⁾.

RESULTADOS

De los 60 niños diagnosticados con GNMP idiopática en el servicio de Patología en el Instituto Nacional de Pediatría de 1971 al 2001, se revisaron 46 expedientes (28 niñas y 16 niños) que cumplieron con los criterios de inclusión. Su edad de presentación fue de 4 a 16 años (media de 11 años). El seguimiento de los pacientes fue de tres meses a diez años (media de 4.3años). Para el análisis se agruparon de acuerdo al esquema de tratamiento que recibieron. (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamientos utilizados en 46 pacientes con GNMP en el Instituto Nacional de Pediatría.

Tratamiento para cada paciente.	Numero de pacientes
Prednisona en días alternos 60mg/m ² SC/día (por dos años)	18
Metilprednisolona en pulsos 30mg/kg/día (3-6 pulsos) más prednisona (por dos años).	10
Ciclofosfamida oral más prednisona en días alternos (por dos años).	9
Cloroquina más prednisona en días alternos (por dos años).	5
No recibieron tratamiento	4
Total de pacientes analizados	46

La GNMP se manifestó como síndrome nefrótico en 43 pacientes, como insuficiencia renal severa en dos y como proteinuria moderada y hematuria en uno. Doce pacientes que tuvieron síndrome nefrótico presentaron además síndrome nefrítico. 20 pacientes de los 46 analizados presentaron algún grado de insuficiencia renal al momento del diagnóstico. Cinco pacientes además de síndrome nefrótico, tuvieron hematuria microscópica y anemia (Tabla 3).

Tabla 3. Presentación clínica de 46 pacientes con GNMP en el Instituto Nacional de Pediatría.

Manifestación Síndromática de acuerdo a cada tratamiento recibido	Prednisona (PNS)	Metilprednisolona IV más PNS	Ciclofosfamida más PNS	Cloroquina Más PNS	Sin Tratamiento	Total
Total	18	10	9	5	4	46
Síndrome Nefrótico (SN)	1	2	4	1	0	8
Síndrome nefrótico-nefritico (SN-Sne)	4	2	3	2	1	12
SN-Sne + Insuficiencia renal leve (IRL)	6	1	0	1	1	9
SN + Hematuria microscópica + IRL + Anemia	4	3	1	1	0	9
SN + Hematuria microscópica + Anemia	1	2	1	0	1	5
Insuficiencia renal severa	1	0	0	0	1	2
Hematuria microscópica y proteinuria moderada	1	0	0	0	0	1

La determinación de creatinina sérica de los 46 pacientes con GNMP al momento del diagnóstico fue 1.157 de media con una desviación estándar de 1.171. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tratamiento que recibieron (Tabla 4).

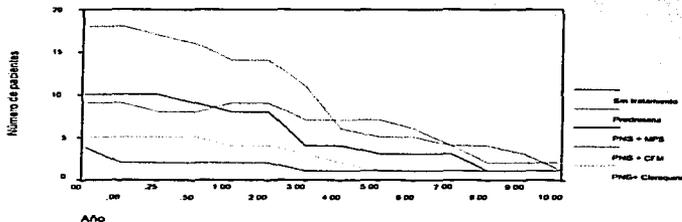
Tabla 4. Determinación de creatinina sérica (mg/dl) al momento del diagnóstico de GNMP de acuerdo a los tratamientos utilizados en cada uno de los pacientes.

	Número de pacientes	Media de creatinina	Desviación estándar	Creatinina mínima	Creatinina máxima
Sin tratamiento	4	2.850	3.445	0.8	8.0
Prednisona	18	1.128	0.765	0.5	3.6
Prednisona + Metilprednisona	10	0.910	0.412	0.4	1.5
Prednisona + CFM	9	0.856	0.381	0.4	1.7
Prednisona + Cloroquina	5	0.940	0.261	0.6	1.2
Total	46	1.157	1.171	0.4	8.0

Para evaluar la evolución de los pacientes con GNMP se consideró la persistencia o resolución del síndrome nefrótico, la función renal y el control de la presión arterial. Se estableció como fin del seguimiento de cada paciente el momento en que ya no se tuvieron datos, ya sea por defunción, que no acudió o desarrolló insuficiencia renal severa que requirió tratamiento dialítico.

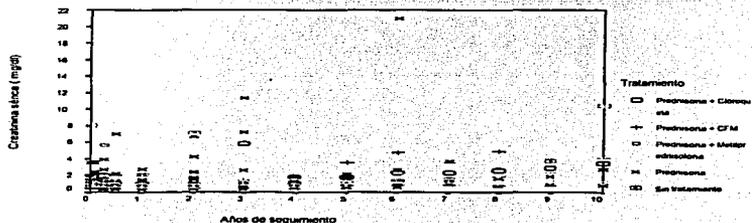
De los 46 pacientes con GNMP analizados, solo cuatro completaron un seguimiento de 10 años. Dos habían recibido tratamiento con prednisona como monoterapia, uno con ciclofosfamida más prednisona y uno que no recibió tratamiento (Gráfica 1).

Gráfica 1. Pacientes con GNMP que se inició el seguimiento y los que terminaron a diez años, según el tratamiento que recibieron.



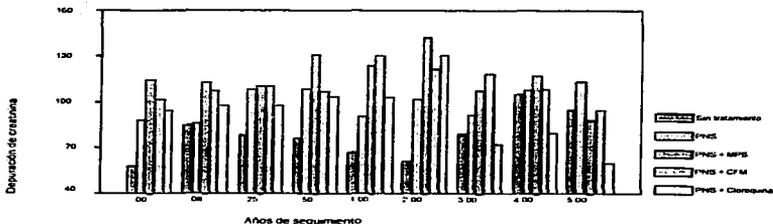
Una forma de evaluar de manera indirecta la función renal de los pacientes fue la determinación de la creatinina sérica (mg/dl), en el momento en que se elevó por arriba de 6 mg/dl ó que los pacientes requirieron diálisis ya no son analizados en fechas posteriores, considerándose en este momento falla del tratamiento. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Creatinina sérica (mg/dl) de cada paciente con GNMP de acuerdo al tratamiento que recibió durante su seguimiento.



En la Gráfica 3 se compara la depuración de creatinina en cada grupo de pacientes de acuerdo al tratamiento que recibieron, con un seguimiento de 10 años.

Gráfica 3. Comparación de la depuración de creatinina, entre los diferentes tratamientos administrados (Medias de depuración de creatinina en ml/min).



Para analizar cada grupo de pacientes de acuerdo al tratamiento que recibieron se comparó la función renal al momento del diagnóstico y a los dos años del seguimiento, esta fecha corresponde al fin del tratamiento con esteroides vía oral en días alternos a dosis altas. Además se comparó la función renal a los cinco años de seguimiento, para evaluar un mayor número de pacientes ya que la pérdida a 10 años fue muy importante (Tabla 5).

Tabla 5. Seguimiento de la función renal de los pacientes con GNMP, al momento del diagnóstico, a dos y cinco años del seguimiento, agrupados según el tratamiento que recibieron.

Tratamiento	Función renal	En el diagnóstico	A 2 años	A 5 años
Prednisona	Sin insuficiencia	11	9	3
	Insuficiencia Renal leve	4	2	0
	Insuficiencia renal moderada	2	1	2
	Insuficiencia renal severa	1	2	0
	Total	18	14	5
Prednisona + Metilprednisolona	Sin insuficiencia	7	7	1
	Insuficiencia Renal leve	3	0	2
	Insuficiencia renal moderada	0	1	0
	Insuficiencia renal severa	0	0	0
	Total	10	8	3
Prednisona + CFM	Sin insuficiencia	8	6	4
	Insuficiencia Renal leve	1	0	2
	Insuficiencia renal moderada	0	0	0
	Insuficiencia renal severa	0	0	1
	Total	9	6	7
Prednisona + Clorquina	Sin insuficiencia	3	3	0
	Insuficiencia Renal leve	2	0	1
	Insuficiencia renal moderada	0	0	0
	Insuficiencia renal severa	0	0	0
	Total	5	3	1
Sin tratamiento	Sin insuficiencia	2	1	1
	Insuficiencia Renal leve	1	0	0
	Insuficiencia renal moderada	0	0	0
	Insuficiencia renal severa	1	1	0
	Total	4	2	1

El análisis transversal de los efectos para cada uno de los tratamientos sobre la función renal, en los primeros cinco años después del diagnóstico de GNMP, la prueba de Kruskal-Wallis indica que no existe diferencia significativa entre los tratamientos.

El análisis longitudinal de los efectos sobre la función renal de cada tratamiento en los primeros cinco años después del diagnóstico de GNMP, el modelo logarítmico lineal (Tabla 6), mostró que existe un efecto en la progresión de la insuficiencia renal a través de los años de observación de acuerdo a los diferentes tratamientos utilizados ($p < 0.0238$).

Tabla 6. Valores de la Ji-cuadrada de la prueba de Kruskal-Wallis para la determinar la igualdad del efecto de los tratamientos en estudio sobre la creatinina.

Kruskal-Wallis	Año								
	0.0	0.08	0.24	0.5	1				
Ji-cuadrada	3.39	1.028	1.663	2.007	6.063	3.484	5.493	2.349	1.615
Significancia	0.495	0.786	0.979	0.734	0.194	0.480	0.240	0.672	0.806

Otra de las variables que se tomó para evaluar la evolución clínica de los pacientes fue la persistencia o resolución del síndrome nefrótico. Como se consideró previamente 43 pacientes presentaban síndrome nefrótico al momento del diagnóstico y a los cinco años de seguimiento con un total de 18 pacientes, 13 no presentan síndrome nefrótico (Tabla 7).

Tabla 7. Descripción de la evolución en relación al síndrome nefrótico en los pacientes con GNMP, durante un seguimiento de cinco años.

Tratamiento recibido	Síndrome nefrótico	Al diagnóstico	A los 2 años	A los 5 años
Sin tratamiento	NO	1	1	1
	SI	3	1	0
	Total	4	2	1
Prednisona	NO	1	2	1
	SI	17	13	5
	Total	18	15	6
Prednisona + Metilprednisolona	NO	0	3	1
	SI	10	5	2
	Total	10	8	3
Prednisona + C.F.M	NO	1	3	2
	SI	8	4	5
	Total	9	7	7
Prednisona + Cloroquina	NO	0	1	0
	SI	5	3	1
	Total	5	4	1

El análisis transversal de los efectos de los tratamientos en los niveles de proteinuria para cada año de los primeros cinco años en estudio, la prueba de Kruskal-Wallis indica que existe en el primer año diferencia significativa entre los tratamientos.

El modelo logarítmico lineal aplicado con el propósito de determinar si existe un efecto de interacción en el síndrome nefrótico a través de los años de observación de acuerdo a los diferentes tratamientos utilizados se observó que existe un efecto en los diferentes tratamiento y la resolución del síndrome nefrótico ($p < 0.002$) (Tabla 8).

Tabla 8. Valores de la Ji-cuadrada de la prueba de Kruskal-Wallis para la determinar la igualdad del efecto de los tratamientos en estudio sobre la proteinuria.

Kruskal-Wallis	Año									
	0 0	0 08	0 24	0 5	1	2	3	4	5	
Ji-cuadrada	6 122	9 63	10 637	9 494	5 176	2 567	3 567	2 706	1 735	
Significancia	0 199	0 047	0 031	0 050	0 270	0 633	0 368	0 608	0 784	

En la evolución de los pacientes se consideró otro factor que pudiera influir en la progresión de la insuficiencia renal, como es la presencia y persistencia de hipertensión arterial, al momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes (Tabla 9), y analizar si existe diferencia en cuanto a los tratamiento administrados. Para este análisis se

efectuó un modelo logarítmico lineal en el que se observó que existe un efecto en los diferentes tratamiento y el control de la presión arterial ($p < 0.0103$).

Tabla 9. Presencia y evolución de la hipertensión arterial en los pacientes con GNMP según el tratamiento que recibió cada paciente en un periodo de cinco años.

Tratamiento recibido	Hipertensión arterial	Al diagnóstico	A los 2 años	A los 5 años
Sin tratamiento	No	2	1	1
	Si	2	1	0
	Total	4	2	1
Prednisona	No	13	11	0
	Si	5	4	5
	Total	18	15	5
Prednisona + Metilprednisolona	No	9	7	3
	Si	1	1	0
	Total	10	8	3
Prednisona + CFM	No	2	5	5
	Si	7	3	2
	Total	9	8	7
Prednisona + Cloroquina	No	1	0	0
	Si	4	4	1
	Total	5	4	1

Complicaciones infecciosas observadas durante el tratamiento:

En el grupo de pacientes que fueron tratados con prednisona como monoterapia no se describe suspensión de la misma por proceso infeccioso, ni pérdidas de pacientes por sepsis o relacionado a proceso infeccioso. En el grupo de pacientes con tratamiento con metilprednisolona mas prednisona se reportan dos pacientes con procesos infecciosos graves, uno con suspensión de la metilprednisolona y el otro falleció por sepsis. En el grupo de pacientes que fueron tratados con ciclofosfamida y prednisona oral, se reportan dos pacientes con procesos infecciosos graves, que requirieron suspensión del tratamiento con progresión rápida de la GNMP.

Tres de los pacientes con tratamiento con cloroquina más prednisona oral, fallecieron por proceso infeccioso graves.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Como resultado de nuestro estudio de 46 pacientes (28 niñas y 18 niños) con GNMP encontramos que la edad de presentación fue en promedio de 11 años. La forma de presentación fue síndrome nefrótico en casi todos los pacientes (93.5%), asociado a síndrome nefrítico, insuficiencia renal leve y anemia, solo un paciente presentó proteinuria moderada y hematuria microscópica y dos insuficiencia renal severa. La forma de presentación fue similar entre los diferentes grupos de tratamiento, sin embargo se observó que los pacientes que no recibieron tratamiento tuvieron creatinina más elevada al momento del diagnóstico; en el grupo de pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona más prednisona oral la creatinina fue más baja comparada con los otros grupos. Nuestros pacientes presentaron alteraciones clínica y de laboratorio al momento de la biopsia, a diferencia de otros estudios en los que se realiza examen general de orina en edad escolar, con realización de biopsia renal e inicio del tratamiento de manera temprana. En cuanto a la evolución observamos que el pronóstico a largo plazo fue desfavorable en casi todos los pacientes, como ya otros autores han descrito(10), a los cinco años del inicio del tratamiento se tuvieron 18 pacientes (39.1%), el resto ya había requerido diálisis (32.6%), ó habían fallecido por proceso infeccioso (15.2%) ó abandonaron el tratamiento (8.7%) y en los que no se tiene control por ser egresados por mayoría de edad (4.4%). A los 10 años de nuestro estudio solo se tienen cuatro pacientes dos con insuficiencia renal y dos con función renal normal. El grupo de pacientes que recibieron tratamiento con pulsos de metilprednisolona se mantuvo a más largo plazo la función renal en comparación con los pacientes que recibieron prednisona sola. Los pacientes que recibieron ciclofosfamida más prednisona, también mantuvieron la función renal comparado con los que solo recibieron prednisona como monoterapia. El síndrome nefrótico se mejoró en casi todos los pacientes en los primeros dos años del seguimiento en todos los grupos que si recibieron tratamiento con prednisona más otros medicamento citotóxico. El control de la presión arterial fue mejor en los pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona, comparado con el grupo de pacientes que solo recibió tratamiento con prednisona sola o con otros medicamentos citotóxicos.

Los pacientes que recibieron cloroquina mantuvieron la función renal, sin embargo fallecieron por procesos infecciosos graves, que en su momento no se pudieron controlar.

De los pacientes que no recibieron tratamiento su evolución fue muy corta, fallecieron antes de los tres años, solo un paciente se mantuvo a diez años, se observó diferencia de la función renal en estos pacientes comparada con los que si recibieron prednisona.

Las complicaciones infecciosas y abandono del tratamiento, se observó más en los pacientes que recibieron tratamiento con pulsos de metilprednisolona más prednisona oral, que en los otros grupos.

CONCLUSIÓN

El pronóstico de esta entidad que se sabe que es malo a largo plazo, continuó siendo malo indistintamente de los tratamientos evaluados en este estudio.

Este estudio sugiere que el inicio temprano de los diferentes tratamientos retrasan la progresión de la insuficiencia renal.

Parece ser que el tratamiento temprano del esquema con pulsos de metilprednisolona asociado a prednisona vía oral a largo plazo, mejora la evolución y control de la presión arterial y retarda la progresión de la insuficiencia renal.

Hubo mejoría del síndrome nefrótico en los pacientes que recibieron tratamiento en relación al grupo que no lo recibió, sin embargo estos grupos son muy pequeños y no pueden ser analizados comparativamente.

El grupo de pacientes que estuvo en el esquema de prednisona oral en días alternos como monoterapia tuvo menos complicaciones infecciosas con menor índice de abandono del tratamiento que los pacientes de los otros esquemas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary Glomerular Disease. Brenner BM. The Kidney. 6th ed. Philadelphia: Saunders 2000:1292-1297.
- 2.- Milford DV, Mathieson PW. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore: Lippincott, 1999:707-730.
- 3.- Strife CF, West CD. Membranoproliferative Glomerulonephritis. Massry SG, Glasscock RJ. Textbook of Nephrology 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 713-717.
- 4.- Schwertz R, Jong R, Gretz N, Kirschfink M, et al. Outcome of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Acta Paediatr 1996; 85:308-312.
- 5.- Rahman RC, Pollono D, Drut R, et al. Malignancy-associated membranoproliferative glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 1997; 11:208-209.
- 6.- Magen D, Mandel H, Berant M, et al. MPGN type I induced by granulocyte colony stimulating factor. Pediatr Nephrol 2002; 17: 370-372.
- 7.- West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. Kidney International 1986; 29:1077-1093.
- 8.- Iitaka K, Ishidate T, Hojo M, et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. Pediatr Nephrol 1995; 9: 272-277.
- 9.- Mason PD, and Pusey CD. Glomerulonephritis: diagnosis and treatment. BMJ 1994; 309: 1557-1563.
- 10.- Schmitt H, Bohle A, Reineke T, et al. Long-Term Prognosis of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type I. Nephron 1990; 55: 242-250.
- 11.- Inaba S, Tanizawa T, Takahashi T, et al. Decrease of mesangial matrix after immunosuppressive therapy in children with reversible membranoproliferative glomerulonephritis type I. Clinical Nephrology 1990; 48: 217-225.
- 12.- Hotta O, Yusa N, Furuta T, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in the aged and its possible causal relationship with CD8+ CD57+ lymphocytes. Clinical Nephrology 1995; 49: 138-144.
- 13.- Iitaka K, Moriya S, Nakamura S, et al. Long-term follow-up of type III membranoproliferative glomerulonephritis in children. Pediatr Nephrol 2002; 17: 373-378.
- 14.- Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, et al. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I : Limited steroid therapy. Kidney International 1992; 4: 1606-1612.

15.- Iitaka K, Saka T, et al. Decreasing hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 794-796.

16.- Ikeda M, Honda M, et al. Another example of spontaneous improvement in a case of dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 609-610.

17.- Schwertz R, Rother U, et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 ; 12 :166-172.

18.- McEnery PT, McAdams AJ, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: improved survival with alternate day prednisone therapy. *Clinical Nephrology* 1980; 13: 117-124.

19.- Bergstein JM, and Sharon AP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr nephrol* 1995; 9: 268-272.

20.- Faedda R, Satta A, et al. Immunosuppressive treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65.

21.- Somers M, Kertesz S, et al. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated ?. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 140-144.

22.- Taguchi T, and Bohle A. Evaluation of change with time of glomerular morphology in membranoproliferative glomerulonephritis: a serial biopsy study of 33 cases. *Clinical Nephrology* 1989; 6: 297-306.

23.- Sosa M, Pablos JL, Santos AD. Guía para elaborar el protocolo de investigación. *Acta Pediátrica de México* 1994; 15:139-145.

24.- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma creatinine Concentration for estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 1987; 34: 571-590.

25.- Bishop YMM, Fienberg SE and Holland PW. *Discrete Multivariate Analysis* 5th printing. Cambridge: The MIT Pres 1978

26.- SPSS Inc. *Statistical Package for the Social Sciences Ver. 8*, SPSS Inc., Michigan 1996.

27.- Randles RH, Wolfe DA. *Introduction to The Theory of Nonparametric Statistics*. New York. JOHN WILEY AND SONS 1979.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 1.
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LOS
 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA.**
DATOS GENERALES:

Nombre: _____ Núm. Exp. _____ Núm. Paciente _____
 Edad _____ Género: Masculino (1) _____ Femenino (2) _____

Seguimiento	Basal	Control Previo al tx	A 1 mes de Tx	A los 3 meses	A los 6 meses	A 1 año	A los 2a	3a *
# exp.								
Peso/talla								
Hipertensión								
Tx de la HTA								
Edema								
Creat. Sérica								
Dep. De creat								
Albumina								
Colesterol								
Triglicéridos								
Hematuria								
Proteinuria (mg/dL)								
Proteinuria (g/día)								
CH 50								
C3								
C4								
Hemoglobina								
Antic. A. N.								
Anti DNA n								
Anti DNA d								
Proceso infeccioso								
Tratamiento								

Tiempo desde el inicio de los síntomas a la toma de biopsia	Tiempo desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento	Infección asociada Tipo : _____ Tiempo de evolución _____
Duración del seguimiento en años.	Tiempo transcurrido a el desarrollo de IRC	Remisión de la enfermedad Sí _____ No _____

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**