

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN

**GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. JUAN VICENTE CUELLAR GONZALEZ

TUTOR: **DR. RICARDO CORREA ROTTER**

CO-TUTOR: **DR. LUIS GONZALEZ MICHACA**



INCMNSZ

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

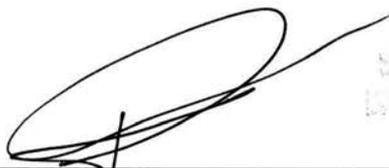
TUTOR:



DR. RICARDO CORREA ROTTER.

JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL

CO-TUTOR:



DR. LUIS GONZALEZ MICHACA.



UNAM
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA:



DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

POR PERMITIRME LLEGAR A ESTE MOMENTO Y SIEMPRE TENER UNA FE FIRME EN EL.

A MI PADRE:

POR EL EMPEÑO QUE PUSO EN MI PARA INCULCAR LA BUSQUEDA DE LOS CONOCIMIENTOS DESDE MI INFANCIA

A MI MADRE:

POR SUS CONSEJOS, APOYO Y SOBRETUDO POR SER PARA MI UN GRAN EJEMPLO DE VIDA.

A MI HERMANO:

POR SUS CONSEJOS, SU COMPAÑÍA Y APOYO.

A MI ESPOSA:

POR HABERTE CONOCIDO Y SER LA RAZON DE MI FELICIDAD.

AL DR. RICARDO CORREA ROTTER:

POR LA IMPORTANTE CONTRIBUCION EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS Y EN ESTOS AÑOS DE RESIDENCIA, POR SER UN GRAN EJEMPLO PROFESIONAL Y SOBRETUDO UN GRAN AMIGO.

AL DR LUIS GONZALEZ MICHACA:

GRACIAS POR LA CONTRIBUCION EN ESTA TESIS, EN ESPECIAL EN LOS ASPECTOS ESTADISTICOS., Y LAS IMPORTANTES INTERVENCIONES QUE HA TENIDO EN EL TRANSCURSO DE LA RESIDENCIA.

INDICE:

INTRODUCCION	5
JUSTIFICACION	25
OBJETIVOS	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
HIPOTESIS	27
UNIVERSO	27
MATERIAL Y METODOS	28
CRITERIOS DE INCLUSION	30
CRITERIOS DE EXCLUSION	30
CRITERIOS DE ELIMINACION	30
VARIABLES	31
ANALISIS ESTADISTICO	34
RESULTADOS	34
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	42
FIGURAS Y TABLAS	43
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

El término glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es empleado para describir una entidad histopatológica caracterizada por hiper celularidad glomerular intensa, engrosamiento de las asas capilares asociado a depósitos subendoteliales o intramembranosos e interposición de matriz y/o células mesangiales entre las asas capilares produciendo una apariencia de doble contorno de la membrana basal.

Esta entidad incluye la forma primaria o idiopática y la forma secundaria, que está asociada a enfermedades sistémicas o infecciosas.¹

1) Epidemiología

Se presenta en mayor proporción en niños entre los 8 y 16 años de edad², observándose una discreta predilección por el género masculino (M:F 1.2:1) en algunas de las series mas importantes en la Unión Americana³, llegando a ser el diagnóstico histológico de hasta el 10% de las biopsias renales realizadas en algunas series, en la década de los 80's.⁴La GNMP no ha mostrado ninguna predilección por algún grupo racial⁵

El grupo italiano de Piero Stratta, informó en 1996 que la incidencia de GNMP en las biopsias renales realizadas en la región de Piemonte entre 1990-94 fue de 3.9% (25 de 637 biopsias totales), a diferencia con los períodos de 1970-74, 1975-79, 1980-85, 1985-1989 donde las incidencias fueron de 29, 12, 5.2, 4.4 y 3.9% respectivamente.⁶

En Arabia Saudita se informó que la GNMP se encontró en el 15.8% de las biopsias realizadas en menores de 20 años (la tercera más común), no así en los grupos etarios de 21-40 años, 41-60 años y mayores de 60 años donde se encontró en 7, 2.4 y 0% respectivamente.⁷

En población latinoamericana, un estudio realizado en Lima, Perú, donde se analizaron de manera retrospectiva las biopsias realizadas durante el periodo comprendido entre 1985-1995, se encontró que 187 biopsias (25.6% de las glomerulopatías primarias, 14.8% del total de biopsias) correspondieron a GNMP siendo la primera causa de glomerulopatía primaria en esta serie. De éstas, correspondieron 177 (24.2 %) a GNMP idiopática.⁸

La frecuencia de la GNMP ha ido disminuyendo con el tiempo, fenómeno que se ha descrito desde 1980, siendo mas importante éste descenso en los últimos años⁹. En un estudio realizado por Spargo en pacientes a los que se les realizó una biopsia renal para estudio de síndrome nefrótico, el porcentaje de biopsias con GMNP en pacientes de raza blanca disminuyó de 8% (1976-1979) a 2% (1995-1997)¹⁰. En contraste, el estudio de Braden y colaboradores no evidenció dicha tendencia de disminución de la frecuencia de GNMP en pacientes sometidos a biopsia renal en los lustros comprendidos entre 1975 y 1994, describiendo de forma adicional que en la población hispánica adulta radicada en los Estados Unidos de América, la frecuencia de GNMP es del 23.4%, siendo el tercer diagnóstico mas frecuente (solo por debajo de la nefropatía por IgA y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria) en este grupo racial.¹¹

2) Patología

Hay 3 tipos de categorías diferentes de GNMP idiopáticas: Tipo I, II y III.

- GNMP Tipo I. Es el tipo más común¹². Los elementos morfológicos esenciales de este tipo son el incremento celular endocapilar, principalmente de células mesangiales, la duplicación de las membranas basales y los complejos inmunes depositados entre la pared capilar y ocasionalmente el mesangio.

Microscopía de luz: Se observa engrosamiento de la pared capilar hiper celularidad endocapilar¹³ ., Hay importante infiltración de mononucleares y neutrófilos. Como resultado de estos cambios se observa una importante acentuación de la segmentación del glomérulo, lo cual es referido como lobulación. La expansión mesangial puede desarrollar una apariencia nodular, con una zona de esclerosis central, lesión muy común en este tipo de GNMP, aunque puede llegarse a verse en los tipos II y III¹⁴. Esa lesión mesangial se ha relacionado con la presencia y duración del síndrome nefrótico, así como de la cronicidad. En pacientes en los que se producen sustancias extracelulares, este tipo de lesiones suele ser muy prominente (vgr. nefropatía por cadenas ligeras).

Una característica muy importante, mas no exclusiva de la GNMP tipo I es la duplicación de la membrana basal glomerular, hallazgo que puede ser visto con la tinciones de PAS o de Jones. Este cambio es causado por la producción de material de la membrana basal entre y alrededor de las

proyecciones citoplasmáticas mesangiales que se extienden hacia la zona subendotelial, en respuesta a depósitos de complejos inmunes subendoteliales.

La presencia de proliferación extracapilar puede presentarse de forma focal o difusa, segmentaria o circunferencial. Esta lesión no se asocia frecuentemente con la GNMP tipo I, pero su presencia se correlaciona con un peor pronóstico¹⁵

Inmunofluorescencia: Hay 2 patrones generales de inmunofluorescencia en la GNMP Tipo I. El más importante es el granular periférico, especialmente C3 y usualmente inmunoglobulinas (IgG ,IgM e IgA)¹³, que corresponde a los depósitos subendoteliales que se observan en la microscopía electrónica. En un estudio realizado por Zuccheli, se demostró que de 23 biopsias con GNMP tipo I el 100% fueron positivas para C3, el 92% para IgG, 86% para IgM, 30% IgA, 53% C1q y 46% para C4.¹⁶ El segundo, involucra únicamente positividad para C3 y está localizado exclusivamente en el mesangio¹⁴

Microscopía electrónica: La característica principal ultraestructural de la GNMP tipo I es la interposición mesangial dentro de una zona subendotelial expandida que contiene depósitos de complejos inmunes electrodensos. En ocasiones, hay escasos complejos inmunes subepiteliales. El doble contorno de la membrana basal glomerular consiste en la membrana basal glomerular nativa con una nueva membrana basal formada de material similar a la nativa pero proveniente del endotelio. Entre ambas membranas hay una cantidad variable de matriz mesangial. En

ocasiones se observan monocitos o polimorfonucleares. En lesiones tempranas se observan principalmente neutrófilos, por lo que se ha llegado a proponer que la presencia de monocitos en lesiones tempranas se observan infrecuentemente en GNMP tipo I idiopáticas¹⁷.

- GNMP Tipo II. Llamada también enfermedad de depósitos densos.^{18,19}

Microscopía de luz: Su lesión característica ocurre en la pared del capilar glomerular. Se observa engrosamiento de segmentos de la membrana basal, los cuales son fuertemente eosinófilos con tinciones de PAS y plata. Puede existir afección de los segmentos de la cápsula de Bowman, de la membrana basal tubular y rara vez a las paredes de las arteriolas y capilares peritubulares.

Además de la afección de la membrana basal del capilar glomerular, suele observarse expansión mesangial variable (de mínima hasta patrón lobular como en la GNMP tipo I). En la serie de Kashtan, de 21 pacientes con enfermedad de depósitos densos, 12 tenían un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa típica, y el resto tenían un patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, observándose una correlación clínico-histológica, ya que los pacientes con hallazgos de GNMP tenían clínicamente, mas frecuentemente síndrome nefrótico²⁰.

Inmunofluorescencia: Es característica la positividad intensa a C3 en la pared capilar, con un patrón predominantemente lineal, aunque se han descrito además otros patrones como pseudolineal, granular, nodular, y rara vez de localización mesangial. Hay ausencia o discreta positividad para inmunoglobulinas.²¹ Sibley y Kim encontraron positividad para C4 en 9 de

13 pacientes y para properdina en los todos los pacientes de su serie.²¹ Es infrecuente la positividad para C1q.²²

Microscopía electrónica: La lesión característica es el engrosamiento de la membrana basal secundario a la presencia de un material electrodenso en la lamina densa. Este engrosamiento puede presentarse de manera uniforme en toda la membrana basal, o mas comúnmente con un patrón fusiforme, existiendo áreas de la membrana basal alternadas con áreas de engrosamiento. Pueden observarse también segmentos de material denso que forma masas irregulares adyacentes al mesangio o a asas capilares colapsadas.

El engrosamiento puede observarse también en las membranas basales de la cápsula de Bowman y ocasionalmente en las membranas basales de las células tubulares²³.

Se ha demostrado la presencia de depósitos densos extrarrenales en pacientes con GNMP tipo II, localizándose éstos en los vasos sanguíneos coroides de la membrana de Bruch, confirmándose en otros estudios una alta frecuencia en anomalías en la fundoscopia (alteraciones en la pigmentación de la retina) en estos pacientes, a diferencia de los pacientes con GNMP tipo I.²⁴²⁵ En estudios realizados con angiografía con fluoresceína han demostrado que dichas lesiones parecen incrementar en tamaño y número en relación directa con la duración de la enfermedad renal.

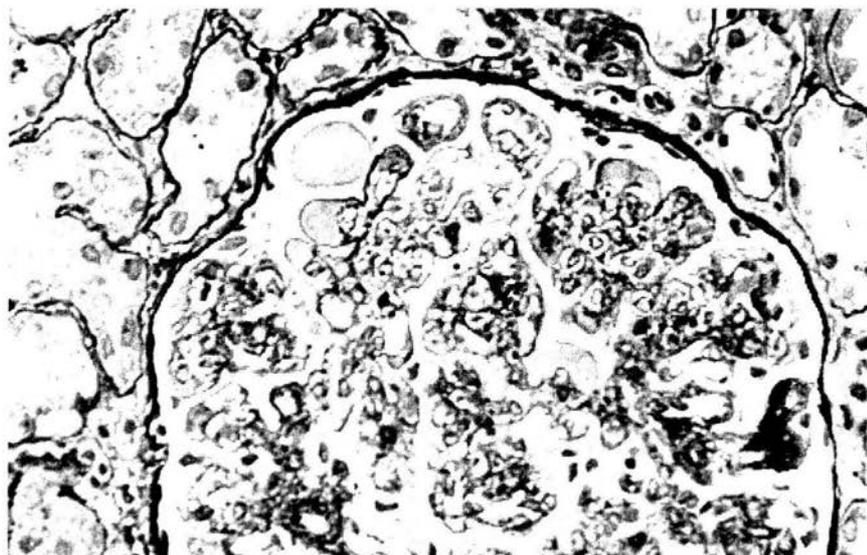
- GNMP tipo III. Descrita por primera vez en 1970 por Burkholder como “Glomerulonefritis mixta membranosa y proliferativa”, ya que en la microscopía electrónica tenía lesiones similares a la GNMP tipo I pero con depósitos densos subepiteliales y “spikes” en la membrana basal²⁶. En la microscopia de luz se observa una menor hiper celularidad glomerular que en la GNMP tipo I (pero mayor que en la tipo II), y presencia de “spikes” en las tinciones de plata. En la inmunofluorescencia se han descrito patrones granulares gruesos, con positividad para C3 y properdina (pero infrecuentemente para IgG e IgM) en las paredes capilares periféricas y en el mesangio.
- Ultraestructuralmente se observa engrosamiento irregular de la membrana basal glomerular con numerosos depósitos intramembranosos de densidad variable²⁷.

3) Patogénesis

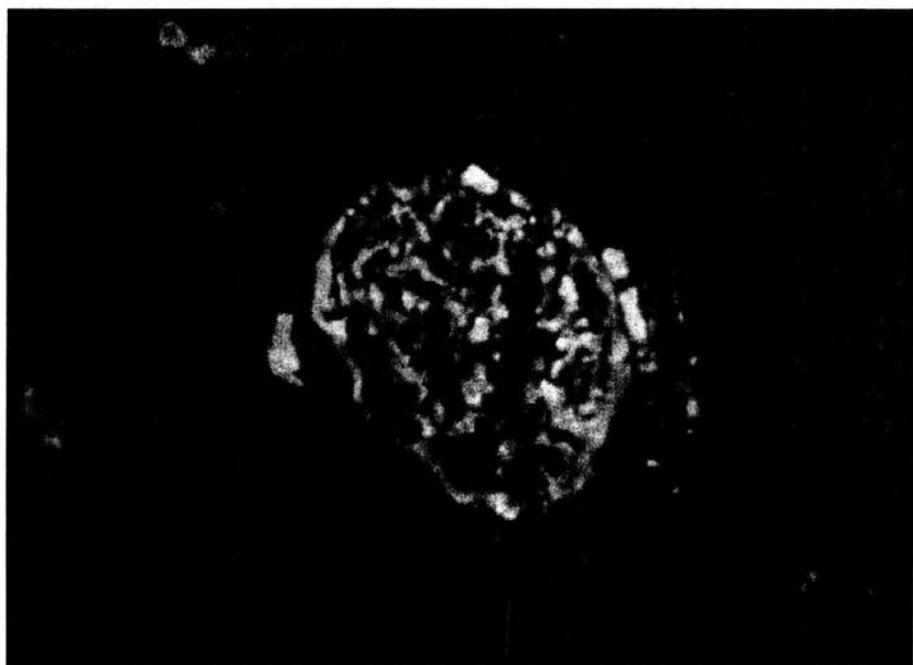
La GNMP tipo I es una enfermedad en que se sugiere una importante participación de complejos inmunes, ya que en la mayoría de los casos que se presentan en asociación con enfermedades sistémicas y/o infecciones, con las cuales se ha asociado dicha glomerulonefritis, ocurre antigenemia crónica que desencadena dicha reacción antígeno-anticuerpo. En las GNMP primarias o idiopáticas la identidad de este antígeno nefritogénico permanece desconocida. Los hallazgos histopatológicos de depósito de complejos inmunes con hiper celularidad sugieren que la inflamación causada por los complejos inmunes resulta en proliferación de células endoteliales y mesangiales, con

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I

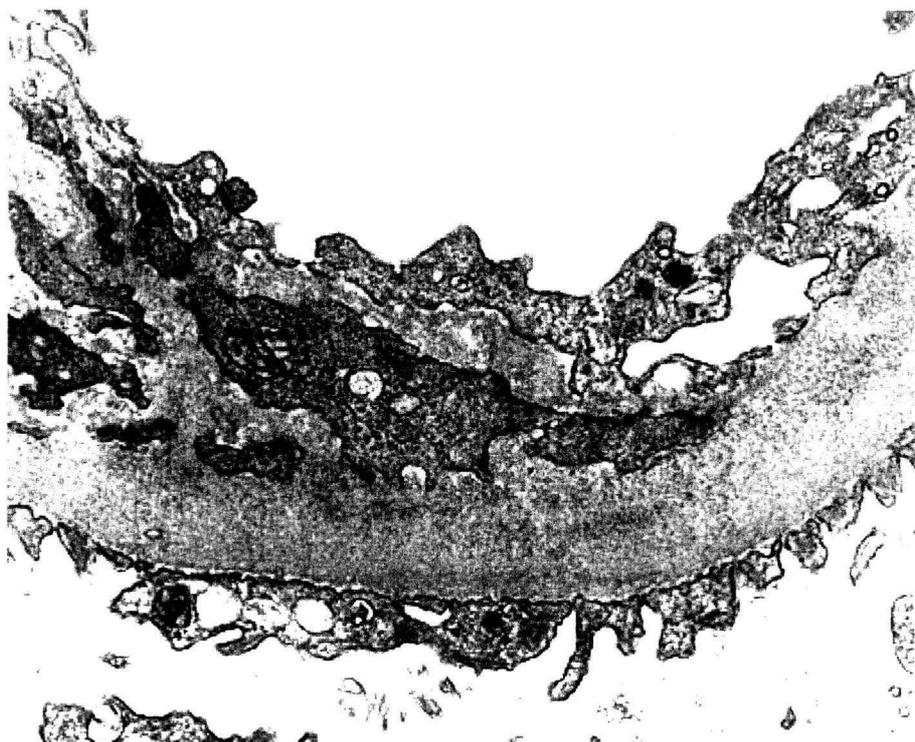
MICROSCOPIA DE LUZ, INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation



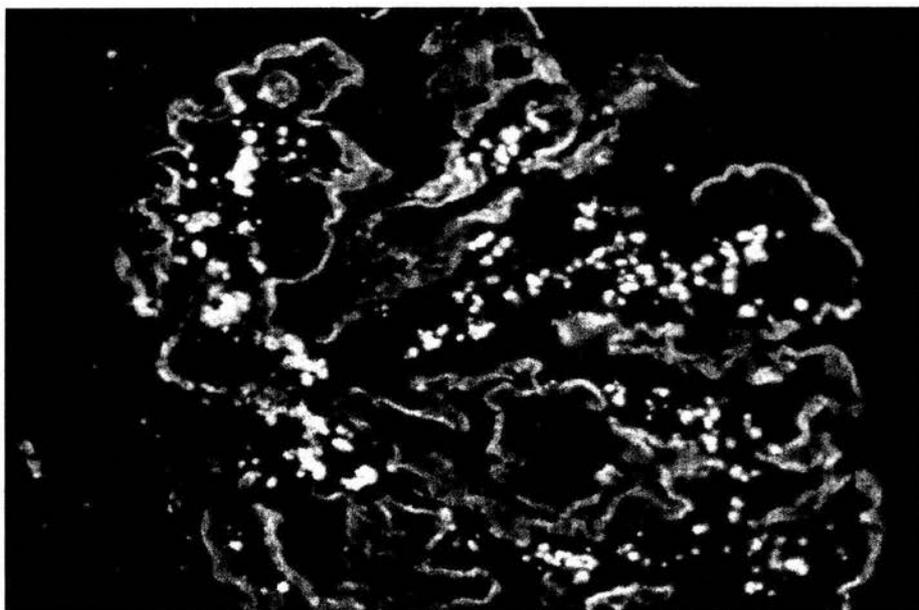
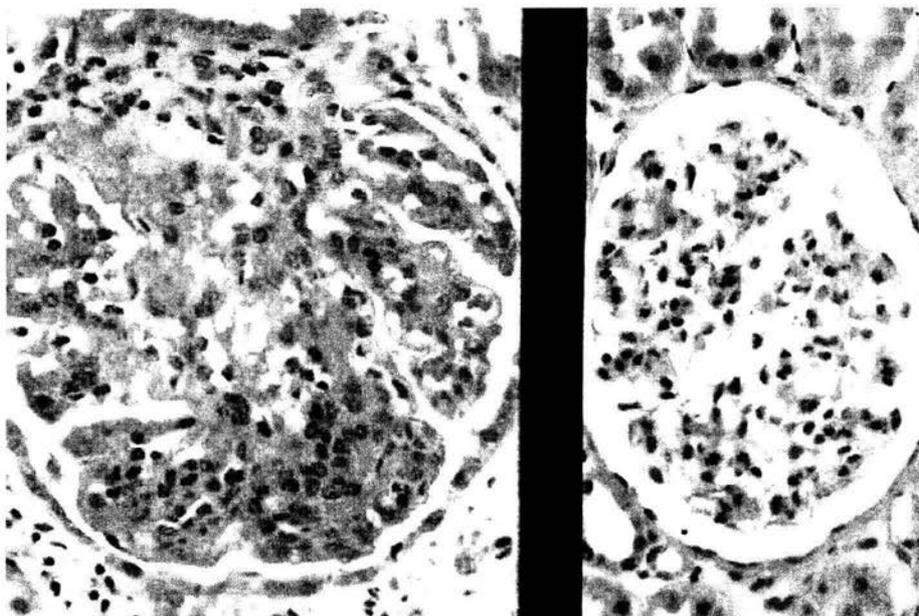
Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

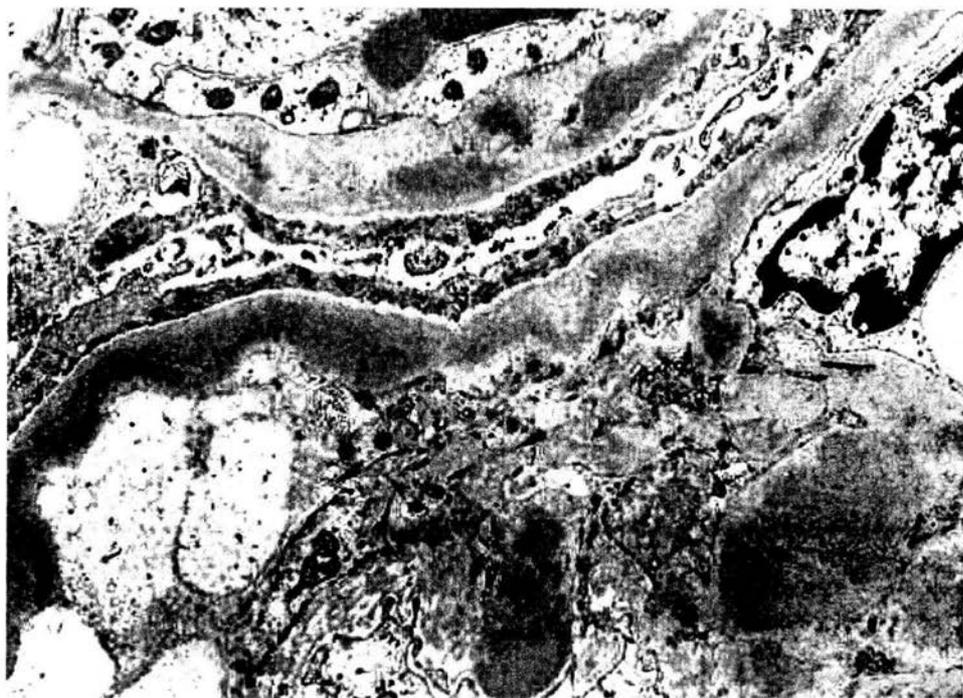


Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II

MICROSCOPIA DE LUZ, INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA





GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO III.

MICROSCOPIA ELECTRONICA



reclutamiento de neutrófilos y monocitos, que son atraídos hacia el glomérulo por mediadores (quimosinas, citocinas y sistema del complemento). En las GNMP tipo I y II hay importante activación del sistema del complemento²⁸, por lo que los componentes de dicho sistema son invariablemente encontrados en el glomérulo en la inmunofluorescencia, además que también en la mayoría de los pacientes se detecta presencia de complejos inmunes circulantes²⁹³⁰. Adicionalmente, es la hipocomplementemia una regla en esta patología.

La activación del complemento en la GNMP tipo I ocurre por la vía clásica, iniciada por la formación de complejos inmunes³¹. En el momento del diagnóstico, en la GNMP tipo I, de 1/3 a 1/2 de los pacientes afectados tienen niveles bajos de C3, C4 y CH50.³⁰ Durante el seguimiento, los valores del complemento son variables, persistiendo bajos en algunos pacientes, a diferencia de otros en los que la tendencia es hacia la normalización. Las concentraciones de C1q, C4 factor B y properdina pueden ser limitrofes o bajas, indicando también activación de la vía alternativa del complemento. Posteriormente se ha observado una elevación sérica de los niveles de los componentes tempranos de la vía clásica (C1q, C4) y alternativa (factor B y properdina), lo cual sugiere sobreproducción, posterior al proceso inicial de consumo del complemento.³² En algunos casos de GNMP tipo I, la hipocomplementemia C3 se ha relacionado con la presencia de depósitos paramesangiales C3, siendo característico en estos pacientes (2 de 34) la presencia de factor nefrítico de la vía terminal (NF_t) circulante, hallazgo más común en la GNMP tipo III.³³

La activación del complemento en la GNMP tipo II es por vía alternativa. Los niveles de C3 son persistentemente bajos, a diferencia de la GNMP tipo I, y C1q y C4 son generalmente normales. Un modelo porcino de GNMP tipo II (enfermedad de depósitos densos porcina), en el que dichos animales son deficientes genéticamente del factor H del complemento (factor que modula la amplificación de la convertasa C3bBb) y que desarrollan esta enfermedad, sugiere que hay depósito masivo de C3 y del complejo terminal de ataque de membrana del complemento (C5b-9), existiendo importante cantidad de componentes terminales del complemento en el suero. No hay depósito de complejos inmunes en el tejido renal, por lo que el mecanismo patogénico no parece involucrar complejos inmunes, utilizando otros mecanismos de activación del complemento y atrapamiento de sus componentes en la membrana basal glomerular. En este modelo el desarrollo de la insuficiencia renal coincide con la hiperplasia y la importante expansión mesangial, que compromete las asas capilares.³⁴ El factor nefrítico, un anticuerpo que se une a C3bBb, funciona para separar a C3 en C3a y C3b. La unión de dicho factor nefrítico no permite la inactivación enzimática del C3bBb, resultando en una separación persistente del C3³⁵. En ensayos mas recientes se ha encontrado que el factor nefrítico presente en la GNMP tipo II es el conocido como factor nefrítico del asa de amplificación de la cascada del complemento (FN_a) el cual activa el C3 rápidamente y no requiere de componentes terminales del complemento ni de properdina para la activación. Produce un perfil de complemento caracterizado principalmente por C3 bajo, además de niveles reducidos de properdina, C5 y los componentes terminales (complejo de

ataque de membrana).³³ También se ha relacionado su presencia con pacientes con lipodistrofia parcial.³⁶ El estudio realizado por West y colaboradores. evidenció en 25 biopsias de pacientes con GNMP tipo II que de los 14 pacientes que cursaron con hipocomplementemia, 12 tuvieron depósitos paramesangiales de C3 ($p < 0.001$).³⁷

En la GNMP tipo III el complemento se activa por la vía alterna, por lo que el C3 se encuentra generalmente bajo, en asociación con reducción de niveles de componentes terminales del complemento (C3-C9). Se ha implicado en la patogénesis de esta glomerulopatía al factor nefrítico de la vía terminal del complemento (FN_t) ya mencionado previamente, el cual activa lentamente el C3, requiriendo properdina y los componentes terminales del complemento para dicha activación, En la GNMP tipo III, también la presencia de depósitos paramesangiales de C3 correlaciona con la hipocomplementemia, permaneciendo dichos depósitos 1 año posterior a la desaparición del FN_t en la sangre de estos pacientes³³.

Papel celular: En estudios de la función celular inmune en pacientes con GNMP se han encontrado los siguientes hallazgos:

1. Ausencia de alteraciones^{38,39}.
2. Disminución en el radio de los linfocitos CD4/CD8 y en la función de los CD8 supresores en los pacientes con hipocomplementemia⁴⁰.
3. Mayor cantidad de leucocitos, linfocitos B y linfocitos T en el tubulointersticio de pacientes con GNMP vs. un grupo control, y presencia de correlación entre las diferentes células presentes con la creatinina sérica y la depuración de creatinina, siendo la mayor correlación con los linfocitos T ($r = 0.64$)⁴¹

Papel de las plaquetas: Las plaquetas tienen efecto sobre la proteinuria en los modelos de enfermedad contra la membrana basal glomerular y en los de nefritis por complejos inmunes aguda y crónica. Es extremadamente raro encontrar fragmentos de plaquetas o plaquetas intactas en especímenes de biopsias renales, aunque es bien conocido el hecho de que las plaquetas se desintegran al contacto con los capilares glomerulares y con las paredes capilares de los pacientes con GNMP tipo I y II. Usando anticuerpos de conejo contra plaquetas humanas, se han demostrado cantidades significativas de antígenos plaquetarios en los capilares glomerulares de dichos pacientes y de los que tienen nefropatía diabética y síndrome hemolítico urémico.⁴² Las proteínas plaquetarias beta-tromboglobulina, el factor 4 plaquetario de las plaquetas y la serotonina plasmática son indicadores de activación plaquetaria incrementada en glomerulopatías.⁴³ Se ha demostrado una acortamiento de la vida media plaquetaria al 70% en pacientes con GNMP⁴⁴. Hay evidencia de mejoría o estabilización de la tasa de filtración glomerular en estos pacientes después del tratamiento con antiagregantes plaquetarios (dipiridamol y aspirina)⁴⁴.

4) Cuadro clínico:

El cuadro clínico característico de la GNMP es el síndrome nefrótico, presentándose en más del 50% de los casos. En el 20-25% la presentación es un síndrome hematuria-proteinuria y en el restante 25-30 % es un síndrome nefrótico florido. La hipertensión arterial se presenta en más del 50% de los casos en forma moderada, siendo mas importante en algunos casos de GNMP

tipo II. Hay insuficiencia renal al momento del diagnóstico en el 20-25%. El curso clínico de la GNMP está caracterizado por exacerbaciones y remisiones de la proteinuria con un rango variable de deterioro de la función renal. Aunque es difícil tratar de separar en cuanto a la presentación clínica los tipos de GNMP, se ha descrito que en la GNMP tipo I el cuadro clínico predominante es el síndrome nefrótico (66%), y menos comúnmente se presentan únicamente anomalías en el sedimento (eritrocituria), síndrome hematuria – proteinuria y síndrome nefrítico. La GNMP tipo I es lentamente progresiva, con supervivencia a 10 años de 50-60% en adultos y 50% a 11 años en niños⁴⁵ Cameron y colaboradores encontraron un rango de supervivencia de 50% a 10 años en un grupo heterogéneo de niños y adultos

En la GNMP tipo II la presentación clínica más característica al diagnóstico es el síndrome nefrítico y la hematuria, la cual puede llegar a ser macroscópica. Su comportamiento es más agresivo que la Tipo I, aunque muchos pacientes pueden permanecer con función renal estable y proteinuria leve durante muchos años. Las remisiones clínicas son excepcionales¹⁸.

En la GNMP tipo III el cuadro clínico es generalmente síndrome nefrótico, que suele ser muy grave desde el inicio de la enfermedad y como característica central, en algunos estudios se observa la presencia de un sedimento blando (a diferencia de lo observado en la GNMP tipo I) . La progresión de la enfermedad es variable, siendo similar a lo observado en la GNMP tipo I²⁶.

5) Factores pronósticos.

En diversos estudios se han documentado factores de pronóstico adverso:

I)GNMP Tipo II. Se le considera el tipo de GNMP de peor pronóstico, probablemente relacionado lo anterior con una mayor asociación de dichas biopsias con cambios histológicos desfavorables tales como la presencia de semilunas e infiltrado tubulointestinal crónico al momento de la biopsia²⁰.

En la GNMP tipo I se han sugerido como indicadores de mal pronóstico a los siguientes datos clínicos:

II) Deterioro de la función renal al diagnóstico

III) Presencia de hipertensión arterial

IV) Proteinuria en rangos nefróticos al momento de la biopsia⁴⁶

V) Los siguientes indicadores histológicos:⁴⁶

1. Presencia de proliferación extracapilar (semilunar) en el momento de la biopsia renal

2. Datos de nefritis intersticial crónica en la biopsia renal.⁴⁷

VI) Hematuria macroscópica. Solamente en un estudio realizado en niños, se encontró una relación entre la presencia de dicho signo y el desarrollo de insuficiencia renal⁴⁸

6) Tratamiento:

Los tratamientos que han sido estudiados y ensayados para la GNMP, tienen como sustento modificar la intensa proliferación celular y el depósito de complejos inmunes que ocurre, usando inmunosupresores o inmunomodulares o bien ofreciendo tratamientos que interfieren con otros mecanismos biológicos implicados en la patogénesis de esta enfermedad (antiagregantes plaquetarios).

En cuanto a los múltiples ensayos terapéuticos que han sido realizados, podemos dividirlos en aquellos que han empleado terapias inmunosupresoras y aquellos que no han empleado tratamientos inmunosupresores (anticoagulación, antiagregación plaquetaria);

En lo que se refiere a las terapias inmunosupresoras, los estudios de Tarshish⁴⁹ y de Cattran son ensayos clínicos controlados, donde en el primero comparó el uso de esteroides (Prednisona a 40 mg/m²) vs placebo en población pediátrica con GNMP tipo I, con un seguimiento de 130 meses, encontrando función renal estable en el 61% del grupo de esteroides y 12% en el control. En el de Cattran⁵⁰ se comparó el uso de ciclofosfamida, dipiridamol y aspirina vs placebo durante 18 meses en pacientes con GNMP I y II. No se encontró diferencias significativas en cuanto a la función renal entre los dos grupos.

En estudios no controlados se han intentado múltiples esquemas, los cuales incluyen: prednisona días alternos, prednisona / azatioprina / ciclofosfamida, ciclofosfamida / prednisona entre otros, teniendo resultados variados y no reproducibles. Un estudio comparó tratamiento con prednisona 2 mgs/kg/día en días alternos, en 2 grupos: GNMP tipo I y tipo III, encontrando una mejor respuesta en la GNMP tipo I, con mejoría de la hematuria, desaparición de la proteinuria y con menor cantidad de recaídas, con un seguimiento promedio de 106 meses en ambos grupos.⁵¹ La ciclosporina ha sido usada en casos de resistencia a prednisona o citotóxicos. La dosis recomendada a variado de 5-7 mg/kg/día, durante 6 meses encontrándose una respuesta favorable sobretodo en la proteinuria. Hay una alta posibilidad de reactivaciones al suspender el fármaco⁵². Solo se ha descrito que la ciclosporina puede tener un efecto benéfico

a largo plazo en muy raros casos, como lo es la GNMP tipo I del síndrome de Buckley llamado también como síndrome de Job (síndrome Hiper IgE).⁴⁶

En cuanto a las terapias no inmunosupresoras, se han realizado 3 ensayos clínicos controlados: Donadio comparó el uso de dipiridamol (275 mgs/día) y aspirina 975 mgs vs. placebo durante 12 meses. Este estudio evidenció diferencia significativa en la función renal a los 5 años, pero no así a los 10 años.⁴⁴. Zimmerman comparó en un estudio cruzado, el uso de warfarina (para obtener un INR 1.5-2) y dipiridamol (75-100 mgs qid) vs. Placebo durante 12 meses. Este estudio demostró una reducción de la proteinuria en el grupo experimental pero sin demostrarse diferencia en la función renal entre los dos grupos⁵³. Zauner realizó un estudio donde comparó la administración de aspirina 500 mgs/día y dipiridamol 75 mgs/día vs. Placebo durante 36 meses. Se controló la presión arterial y las proteínas de la dieta en ambos grupos. El resultado fue un importante descenso de la proteinuria en el grupo de antiagregantes (1 g/día) vs. lo observado en el grupo control (8 g/día).⁵⁴

Las recomendaciones mas recientes basadas en los estudios son las siguientes⁵⁵:

A. El tratamiento de la GNMP en niños y adultos debe ser reservado para pacientes con proteinuria mayor a 3 g/día, presencia de datos de nefritis intersticial en la biopsia y deterioro de la función renal al momento del diagnóstico.

B. Los niños con GNMP que cumplan estos criterios deben ser tratados con esteroides a dosis altas, fármacos que deben ser mantenidos durante 6 a 12 meses.

C. Los adultos con GNMP que cumplan con estos criterios deben iniciar terapia con dipiridamol 75 a 100 mgs tres veces al día o aspirina 325 mgs/día. En el

presente existe importante controversia sobre el empleo de esteroides en pacientes adultos con GNMP, En general, se considera la administración de éste tipo de fármacos unicamente en presencia de proteinuria mayor a 3 g/día. No existen evidencias claras de que este tipo de tratamiento ofrezca un beneficio objetivo.

Cuando existe, durante el seguimiento, algún cambio en la conducta clínica de la GNMP debe de revalorarse el tratamiento, como si fuera el estadio inicial..

7) Recidiva de la enfermedad en el trasplante

La GNMP es una enfermedad que puede recidivar en el injerto renal. La incidencia descrita de enfermedad renal recidivante es de 20-30% en la GNMP tipo I, con un 6-66% de fracaso del injerto por este motivo. Por otra parte en la GNMP tipo II, la recidiva se presenta entre el 90-⁵⁶ y 100% de los casos, lo que conlleva a un 19-50% de tasa de fracaso del injerto por la recidiva. Ya hay informes de recidiva de GNMP tipo III⁵⁷

JUSTIFICACION

En los países llamados del tercer mundo, hay pocos informes sobre la incidencia y prevalencia de glomerulonefritis membranoproliferativa primaria (GNMP), destacando el mencionado estudio realizado en Perú ⁸, en cuya serie constituyó el 25.6% de las glomerulopatías primarias, siendo el diagnóstico mas frecuente encontrado en esta serie de biopsias renales.

Se consideró relevante la realización de éste estudio no solo para determinar la frecuencia porcentual de la GNMP en biopsias renales, sino también para describir las principales características clínicas en cuanto al inicio, evolución y desenlace de dicha patología, así como también los tratamientos que han sido utilizados. Lo anterior pretende adicionalmente analizar si alguna de estas maniobras farmacológicas ha incidido favorablemente en el pronóstico de esta glomerulopatía.

Siendo ya en este momento una entidad poco frecuente en el resto de mundo, cuya incidencia ha ido disminuyendo con el tiempo, justificamos la realización de este estudio con un diseño retrospectivo, recabando información desde 1972 hasta la fecha, en el Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán, hospital de 3er nivel de atención médica que favorece tener un mayor número de pacientes, y poder describir el comportamiento de GNMP en nuestro medio, en el cual hasta la fecha no hay estudios sobre éste problema..

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar los factores protectores y de riesgo asociados a la evolución de la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria.

Objetivos particulares:

1. Determinar la frecuencia de la GNMP primaria en el registro de biopsias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).
2. Conocer las características clínicas al diagnóstico, de los pacientes con GNMP.
3. Describir los tratamientos inmunosupresores / inmunomoduladores o no inmunosupresores, así como las medidas farmacológicas empleadas con la finalidad de retardar la progresión del daño renal, utilizadas en los pacientes con este diagnóstico.
4. Determinar la frecuencia de recidiva de la glomerulopatía en los pacientes trasplantados con diagnóstico previo de GNMP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1 ¿El uso de tratamientos inmunosupresores (esteroides y/o citotóxicos) y/o no inmunosupresores (antiagregantes plaquetarios) influyen en la evolución de la glomerulonefritis membranoproliferativa?
2. ¿Tienen algún valor pronóstico las características clínicas e histopatológicas iniciales en la evolución y desenlace de la GNMP?

HIPOTESIS

Basados en los datos revisados en la literatura mundial, podemos establecer dos hipótesis:

- 1.- La presencia de síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal al momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico para la evolución de la GNMP.
- 2,- El uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina y dipyridamol) tienen un factor protector sobre la evolución de la GNMP.

UNIVERSO

Fueron todas las glomerulonefritis membranoproliferativas primarias (GNMP) que se encuentran incluídas en el registro de biopsias renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) desde la creación de dicho registro (1972) hasta la fecha, siendo 1484 biopsias renales, de las cuales 51 tenían el diagnóstico de GNMP. Posteriormente se revisaron de manera dirigida los expedientes clínicos para descartar causas secundarias de GNMP, quedando 32 biopsias renales. De manera secuencial se revisaron las

laminillas de las biopsias renales por un patólogo del INCMNZ, excluyéndose 2 biopsias que no correspondían al diagnóstico (2 crioglobulinemias), por lo que la población a estudiar finalmente fue de 30 casos clínicos con sus respectivas biopsias renales.

MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, correspondiente a una revisión o serie de casos en el que se incluyeron las 30 biopsias renales con diagnóstico de GNMP, seleccionadas previamente del registro de biopsias renales del INCMNSZ desde 1972 a la fecha.

Posteriormente realizamos una minuciosa revisión del expediente clínico, excluyéndose todos los pacientes que no cumplieran un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses.

Del expediente obtuvimos los siguientes datos al diagnóstico: edad, género, presencia de edema, hipertensión arterial sistémica (HAS), características del sedimento urinario, proteinuria, hemoglobina y hematocrito, glucosa, creatinina sérica, nitrógeno ureico (BUN), depuración de creatinina, electrolitos séricos, albúmina sérica, colesterol total, valores del complemento sérico.

De las laminillas y/o reporte patológico de las biopsias renales describimos la inmunofluorescencia (especificando el tipo de depósito y la positividad para C3, C4, C1q, IgM, IgG fibrina e IgA, y la microscopía electrónica, con lo que definimos el tipo de GNMP de cada caso (Tipos I, II y III).

Del expediente obtuvimos información sobre el tratamiento recibido, incluyendo: anti-hipertensivos, -especificando si recibieron inhibidores de enzima

convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores de angiotensina I (ARB), calcio antagonistas, beta bloqueadores, diuréticos, vasodilatadores (tales como minoxidil, alfa-metil-dopa, prazosina u otros)-, empleo de estatinas y de antiagregantes plaquetarios, especificando si se usó aspirina y/o dipiridamol. Finalmente, se recabó información sobre el uso de agentes inmunosupresores incluyendo: esteroides, dividiéndolos en dosis altas (mas de 0.5 mg/kg por día) y dosis bajas (menos de 0.5 g/kg/día), y otros agentes tales como azatioprina, ciclosporina A y ciclofosfamida.

Adicionalmente, obtuvimos del expediente los siguientes datos: última creatinina sérica, albuminuria y depuración de creatinina y calculamos si dobló o no la cifra de creatinina sérica del momento del diagnóstico hasta la última creatinina sérica disponible. Especificamos, en caso de que esta duplicación del valor de creatinina estuviera presente, el tiempo que esto llevo así como si progresó a insuficiencia renal en fase terminal (IRCT), requerimiento, prescripción y tipo de terapia sustitutiva, especificando el tiempo que la requirió. Asi mismo, se registró si el paciente recibió un trasplante renal (especificando tiempo al trasplante, tipo de donador y si existió recidiva posterior de la GNMP) y finalmente se documentó si el paciente falleció.

Definimos con desenlace cualquiera de los siguientes 3 eventos que pudieran ocurrir: 1. Duplicación de la creatinina sérica. 2. Insuficiencia renal crónica terminal, definida ésta como depuración de creatinina menor o igual a 10 ml/min y/o necesidad de terapia sustitutiva y 3.-Muerte.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Todas las biopsias con diagnóstico de GNMP primaria incluidas en el registro de biopsias renales del INCMNSZ de 1972 hasta la fecha
2. Pacientes mayores de 16 años de edad, de ambos sexos.
3. Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior al diagnóstico histopatológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con patologías que sugieran que la GNMP sea secundaria a dichas enfermedades (lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, hepatitis B_o C, enfermedad de Sjogren, artritis reumatoide).
2. Pacientes en los que durante la revisión de las biopsias renales con el Departamento de Patología, se concluyó que el diagnóstico final era otro (crioglobulinemia).

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que no completaron un seguimiento mínimo de 6 meses en la consulta determinado por medio del expediente.

VARIABLES

Variables dependientes

<u>Nombre de Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Edad	Cuantitativa, aleatoria continua	En años
Género	Cualitativa, nominal, dicotómica	M o F
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa, aleatoria continua	En meses
HAS (TA >140/90)	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Edema	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Sedimento activo (definido como presencia de eritrocituria y/o cilindros eritrocitarios)	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Albuminuria	Cuantitativa, aleatoria continua	g / día
Albuminuria nefrótica	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Hemoglobina sérica	Cuantitativa, aleatoria continua	g / dl
Anemia (Hb < 12 g/dl)	Cualitativa , dicotómica	Presencia/ausencia
Hematocrito	Cuantitativa, aleatoria continua	%
Leucocitos	Cuantitativa, aleatoria discontinua	# de leucocitos
Plaquetas	Cuantitativa, aleatoria discontinua	# plaquetas
Glucosa	Cuantitativa, aleatoria continua	mg / dl
BUN	Cuantitativa, aleatoria continua	mg / dl
Creatinina sérica	Cuantitativa, aleatoria continua	mg / dl
Insuficiencia renal (CrS > 1.5 mg/dl)	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Depuración de creatinina (en orina de 24 hrs.)	Cuantitativa, aleatoria continua	ml / min

Electrolitos séricos (Na , K , Cl ,CO ₂)	Cuantitativa, aleatoria continua	meq / L
Colesterol sérico	Cuantitativa, aleatoria continua	mg / dl
Complemento (C3 y C4)	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Inmunofluorescencia	Cualitativa, dicotómica	Realizada o no
Tipo de depósito	Cualitativa, dicotómica	Granular o no granular
Positividad para C3, C4 C1q, IgM, IgG, IgA y fibrina	Cualitativa, dicotómica	Presencia/ausencia
Microscopia electrónica	Cualitativa, dicotómica	Realizada o no
Tipo de GNMP	Cualitativa, ordinal	I, II o III
Tratamiento farmacológico:		
Tratamiento con IECA	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tratamiento con ARB	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con calcioantagonistas	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con diuréticos	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con β-bloqueadores	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con vasodilatadores	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con estatinas	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con antiagregantes	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tx con esteroides	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Esteroides a dosis bajas (< 0.5 mg / kg / día)	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Esteroides a dosis altas	Cualitativa, dicotómica	Sí o no

(> 0.5 mg / kg / día)	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Inmunosupresores	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Azatioprina	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Ciclosporina A	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Ciclofosfamida	Cualitativa, dicotómica	Sí o no

Variables independientes.

<u>Nombre de Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Albuminuria final	Cuantitativa, aleatoria continua	g / día
CrS final	Cuantitativa, aleatoria continua	mg / dl
Dep Cr final	Cuantitativa, aleatoria continua	ml / min
Doblaje de CrS	Cualitativa, dicotómica	Dobló o no
Tiempo de duplicación de creatinina sérica		
	Cuantitativa, aleatoria, continua	Meses
Evolución a IRCT	Cualitativa, dicotómica	Si o no
Tiempo de evolución a IRCT		
	Cuantitativa, aleatoria, continua	Meses
Pacientes con Terapia		
Sustitutiva (TS)	Cualitativa, aleatoria, continua	Si o No
Tipo de TS	Cualitativa, dicotómica	diálisis peritoneal o hemodiálisis
Trasplante renal	Cualitativa, dicotómica	Si o no
Recidiva de GNMP	Cualitativa, dicotómica	Sí o no
Tiempo de recidiva	Cuantitativa, aleatoria continua	Meses

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana, desviación standard para variables cuantitativas, continuas, y porcentajes o frecuencias para las variables nominales y/o cualitativas).

Se realizó análisis univariado y multivariado de las variables al inicio de la enfermedad, así como las variables de los tratamientos utilizados para encontrar factores pronósticos desfavorables (de riesgo) o protectores para lo que definimos anteriormente como desenlace.

RESULTADOS

Se obtuvieron 30 biopsias renales con diagnóstico de GNMP, por lo que la frecuencia de este padecimiento en el registro de biopsias renales del INCMNSZ fue de 2.02%, encontrando 9 casos en el período de 1972-1979 (9 / 302, 2.98 %), 10 casos de 1980-1989 (10 / 412 1.63%), 6 casos de 1990-1999 (6 / 366, 1.63%) y 5 casos del 2000-2004 (5 / 404 , 1.23%). Se eliminaron 3 por no cumplir el tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses (1 GNMP tipo II y 2 GNMP tipo I), por lo que se analizaron un total de 27 biopsias.

La edad promedio fue de 28.11 ± 12.8 años (16-66), con una distribución por género de 11 hombres (40.7%) y 16 mujeres (59.3%) (Figura 1). El tiempo de seguimiento fue de 87.3 ± 95.5 meses (8-338). Los datos al diagnóstico los graficamos en la tabla 1 y figura 3 . Al momento de diagnóstico presentaban hipertensión arterial sistémica 19 pacientes (70.4%), edema periférico 26

(96.3%) y sedimento activo en 22 casos (81.5%). La proteinuria al momento del diagnóstico fue de 8 ± 9.4 g/día (100 mg - 50g) , encontrándose en rangos nefróticos en 23 casos (85.2%). La hemoglobina (Hb) al inicio fue de 12.2 ± 2.4 mg/dl, encontrándose en rangos de anemia en 10 casos (37.03%). La cuenta leucocitaria fue en promedio de 7.3 ± 3.25 y la cuenta plaquetaria promedio de $309,000 \pm 82,000$. En la química sanguínea al momento del diagnóstico, la glucemia fue de 84 ± 18 mg/dl, el BUN de 30.4 ± 20.9 mg/dl y la creatinina sérica (CrS) de $1,63 \pm 1.85$ g/dl (0.55-10), con depuraciones de creatinina iniciales de 62.4 ± 29.2 ml/min (3-110), teniendo insuficiencia renal al diagnóstico 8 pacientes (29.6%). Los electrolitos séricos al diagnóstico mostraron en promedio los siguientes valores: Na 139 ± 3.1 meq/L, K 4.5 ± 0.6 meq/L, Cl 106 ± 3.7 meq/L, CO₂ 23 ± 10.6 meq/L. El colesterol sérico al diagnóstico fue de 340 ± 169 mg/dl y la albúmina sérica de 2.4 ± 0.83 mg/dl.

A 21 de los pacientes se les determinaron niveles de complemento en suero al diagnóstico, teniendo hipocomplementemia 14 casos (66.67%) todos a expensas de C3 y solo en 2 casos de C3 y C4.

Dieciseis de los 27 pacientes contaban con microscopia de inmunofluorescencia (59.26%), teniendo depósitos de tipo granular en el 93.75% con positividad para IgG en 11 casos (68.75%), IgM en 6 (37.5%), C3 en 13 (81.25%) y C1q en 4 casos (25%).

En 9 casos se realizó microscopía electrónica (33.33%). Se pudieron clasificar 18 pacientes, 17 de ellos como GNMP tipo I y un caso como GNMP Tipo III .(Figura 2)

En lo que respecta al tratamiento farmacológico (Figura 4), en el rubro de antihipertensivos se encontró que 11 pacientes (40.74%) recibieron un IECA, 2 (7,41%) ARB, 7 (25.92%) calcioantagonistas, 22 diuréticos (81.48%), 7 (25.92%) beta bloqueadores y 5 (18.51%) algún tipo de vasodilatador, teniendo 1, 2, 3, 4 o más antihipertensivos: 8 (29.6%), 6 (22.2%), 6 (22.2%) y 5 (18.5) pacientes respectivamente, y solamente a 2 pacientes no se les prescribió ningún antihipertensivo..

Once pacientes recibieron estatinas (40.75%) y 10 pacientes antiagregantes plaquetarios (37.04%).

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, 10 pacientes (37.04%) recibieron esteroides durante un lapso de tiempo de 10.05 ± 9.5 meses, a dosis altas (> 0.5 mg/kg/día) en el 90% de los casos. Cinco pacientes (18.52%) recibieron otro inmunosupresor asociado a la prednisona, correspondiendo 4 casos a azatioprina y 1 a ciclosporina A.

Duplicaron su valor inicial de creatinina sérica durante el seguimiento 16 (59,25%) pacientes en un período de 25.73 ± 21.43 meses (5-72). Evolucionaron a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) 17 pacientes (62.96%) en 43.8 ± 37.47 meses (0-110). Falleció 1 paciente (3.7%) que previamente había desarrollado IRCT, por lo que alcanzaron el desenlace final 17 pacientes (62.96%).(Tabla 2).

De los 17 pacientes que llegaron a IRCT, 14 de ellos recibieron terapia sustitutiva durante su seguimiento en el Instituto, 5 hemodiálisis (35.7%) y 9 (52.3%) diálisis peritoneal continua ambulatoria.

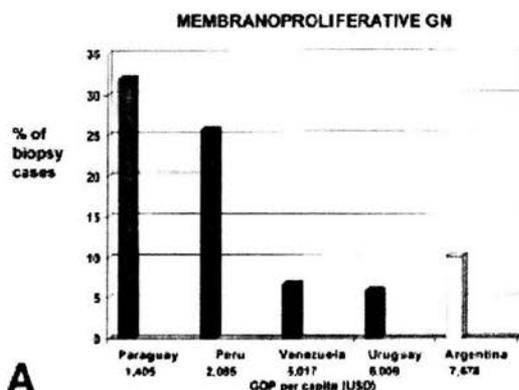
Cinco pacientes (18.5%) recibieron un trasplante renal de donador vivo (4 donador vivo relacionado y 1 donador emocionalmente relacionado), no documentándose hasta el momento ninguna recidiva de la GNMP.

Se realizó análisis univariado y multivariado para determinar si alguna de las variables recabadas eran predictoras de la evolución de la GNMP encontrando solamente un efecto protector significativo en el uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina y dipiridamol) sobre el desenlace (RM 0.15, IC 0.005-0.39 $p=0.0496$).

DISCUSION

La frecuencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa en el mundo ha ido disminuyendo, sobretodo en los países desarrollados. Recientemente, esto se ha atribuido a un fenómeno que consiste en una alteración en el balance inmune de las subpoblaciones de las células T helper 1 (T_H1) y helper 2 (T_H2), lo cual originalmente se ha descrito como la causa del mayor incremento de enfermedades alérgicas en estos países industrializados. De acuerdo a ésta teoría llamada "Hipótesis de la Higiene", la exposición a condiciones de pobre higiene en etapas tempranas de la infancia, protege contra el desarrollo de futuras enfermedades atópicas, ya que la exposición a microorganismos en estas etapas de la vida predispone a una respuesta dominante del tipo T_H1 . De manera contraria, cuando no existen estos estímulos en la infancia, se predispone a una dominancia T_H2 , respuesta que

incrementa la aparición de enfermedades alérgicas. Esta pérdida del balance inmune se ha propuesto como una posible explicación para la aun mayor frecuencia de presentación de algunas enfermedades glomerulares como la GNMP en países en vías de desarrollo, a diferencia de lo observado en países desarrollados, donde la epidemiología de la patología renal ha ido cambiando. En éstos últimos, las causas más frecuentes de glomerulopatía primaria son la nefropatía por IgA, y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y la enfermedad de cambios mínimos, estas dos últimas muy probablemente estrechamente interrelacionadas.⁵⁸ En estudios realizados en países de Sudamérica, se ha demostrado que la tasa de GNMP es inversamente proporcional al ingreso per cápita de los países, lo cual se ve ejemplificado en esta gráfica tomada de Johnson y colaboradores:



En el presente estudio, la frecuencia de la GNMP ha disminuído en nuestro medio, siendo la diferencia más marcada entre la década de los 70's y los 80' donde dicha frecuencia bajo de casi 3% del total de las biopsias renales a

1.5%, frecuencia que se ha mantenido posteriormente. Si bien, esto pudiera ser explicado por la hipótesis de la higiene, también debemos tomar en cuenta que aunque el Instituto es un hospital de concentración, la población que atiende en su mayoría es de un medio socioeconómico discretamente superior a la población general del país, por lo que no sería improbable que la frecuencia global en el país de este padecimiento sea mayor al mostrado en este estudio.

En cuanto a la serie descrita en este estudio, los casos predominantemente corresponden a glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (solamente 1 caso de GNMP tipo III) por lo que la presentación clínica predominantemente observada al diagnóstico es la descrita en la literatura, con síndrome nefrótico, hipertensión y característicamente un sedimento urinario activo, con eritrocituria. También es concordante con lo demostrado por otros autores el hecho que el único caso con GNMP tipo III se presentó como un síndrome nefrótico grave con sedimento inactivo, lo cual corresponde a uno de los subtipos descrito por Burkholder²⁶ y que clínicamente corresponde a una glomerulonefritis membranoproliferativa con un patrón membranoso. El otro subtipo es el que fue descrito por Strife, también caracterizado por depósitos subendoteliales y subepiteliales asociados a cambios en la lámina densa de la membrana basal glomerular, consistentes en engrosamiento y expansión. Clínicamente se caracteriza por un síndrome nefrótico con sedimento activo y niveles de complemento generalmente normales.⁵⁹

La literatura es concluyente en cuanto a la existencia de predictores clínicos y de laboratorio de mal pronóstico al diagnóstico, tales como la presencia de

hipertensión arterial sistémica, proteinuria grave e insuficiencia renal. Así mismo, existen hallazgos patológicos que confieren un mal pronóstico tales como la presencia de esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular y más recientemente se ha empezado a considerar como un marcador de mal pronóstico histológico a la expresión en células mesangiales de músculo liso de α actina (α -SMA)⁶⁰. En el presente estudio, si bien las características clínicas al diagnóstico fueron las habituales (proteinuria nefrótica, HAS en más del 50% de los casos e insuficiencia renal en la 25 % de los mismos), al realizar el análisis univariado y multivariado no se alcanzó significancia estadística de ninguna variable para predicción de mal pronóstico. Esto muy probablemente es atribuible al escaso número de pacientes de la serie. En virtud de lo anterior, consideramos que para conocer claramente cuáles son los factores pronósticos en esta entidad, sería necesario realizar un estudio con participación de múltiples centros, incluyendo pediátricos, ya que la enfermedad tiene una prevalencia baja en la actualidad, con predominio en la población infantil.

En lo que respecta al tratamiento, es de hacer notar la gran heterogeneidad del mismo, tendiendo a ser cada vez más conservadores en cuanto al manejo con el pasar de los años, ya que inclusive en la década de los 80's se planteaban tratamiento con citotóxicos (ciclofosfamida, prednisona o bien ciclofosfamida / azatioprina / clorambucil)^{50 61}, y posteriormente se usaron solo esteroides que en la actualidad están solo reservados para la población infantil. En este estudio, como era de esperarse, no se encontró ningún efecto

benéfico de la terapia inmunosupresora con esteroides o citotóxicos, a diferencia del uso de antiagregantes plaquetarios, fármacos que en el análisis uni y multivariado mostraron un papel benéfico (protector) sobre la evolución de la GNMP, medida para fines de este análisis como el fenómeno de llegar o no al que llamamos desenlace (duplicación de la creatinina sérica, desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal y muerte). Este dato es concordante con los estudios informados en la literatura médica^{53,54,55} a partir de los cuales recomendaciones ha recomendado el empleo de antiagregantes plaquetarios en pacientes adultos con GNMP, y en particular en aquellos que tienen factores de mal pronóstico al diagnóstico.

Queremos destacar nuevamente que el presente estudio incluyó en su gran mayoría pacientes con GNMP tipo I (solo un tipo III y ningún tipo II) por lo que no consideramos válidas las conclusiones para los otros tipos de GNMP.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) en el registro de biopsias del INCMNSZ es de 2.02%, existiendo una discreta tendencia a disminuir su frecuencia a partir de la década de los 80's.
2. La presentación clínica de la GNMP es la descrita en la literatura: síndrome nefrótico, hipertensión y sedimento activo.
3. En este estudio no pudimos demostrar la presencia de factores de mal pronóstico al diagnóstico.
4. Los tratamientos inmunosupresores no modificaron la evolución de la GNMP.
5. En el presente estudio, el uso de antiagregantes plaquetarios tiene un papel protector sobre la evolución de la GNMP.

FIGURA 1

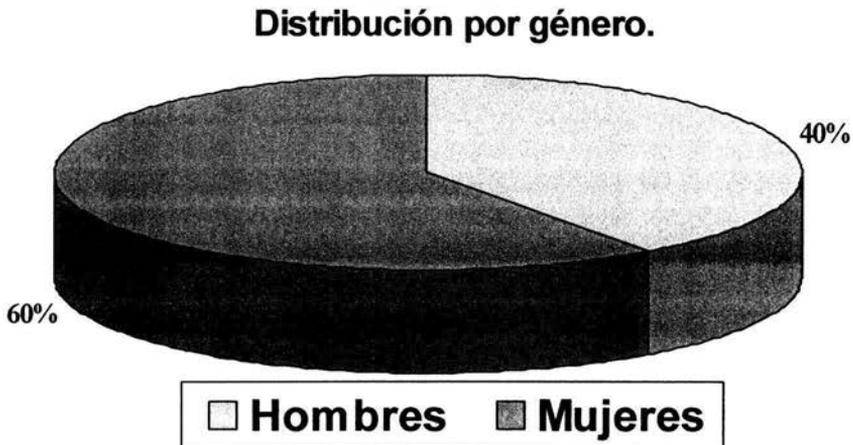


TABLA 1. PARAMETROS AL DIAGNOSTICO.

PARAMETRO	VALORES
Edad	28.11±12.80 años (13-66)
Tiempo de seguimiento	87.3 ± 95 meses (8-338).
Proteinuria	8 ± 9.4 gr/día (0.1-50)
Hemoglobina	12.2 ± 2.42 gr/dl (7-16.7)
CrS	1.63 ± 1.85 gr/dl (0.55-10)
Depuración de Creatinina	62.38 ± 29.24 ml/min (3-110)
Albúmina sérica	2.4 ± 0.83 mg/dl (0.5-3.75)
Colesterol sérico	340 ± 169 mg/dl (89-951)

FIGURA 2

Tipos de GM-MP

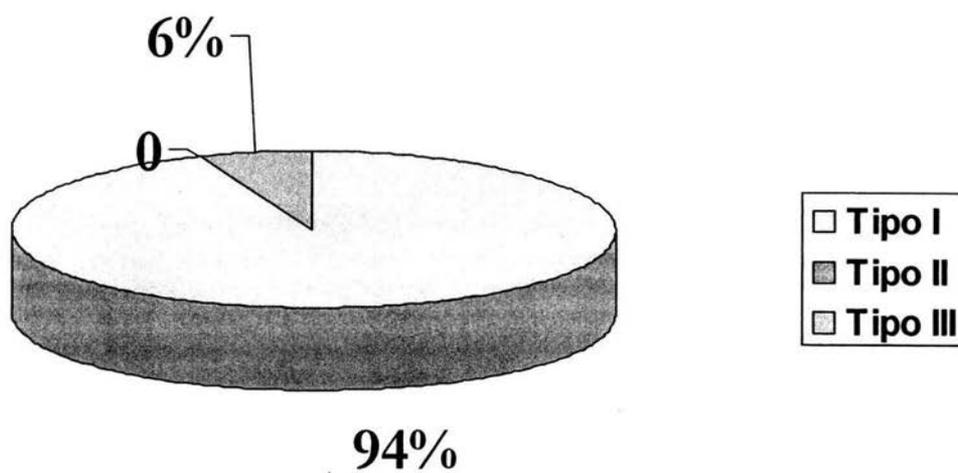


FIGURA 3

Porcentaje de datos clínicos al diagnóstico

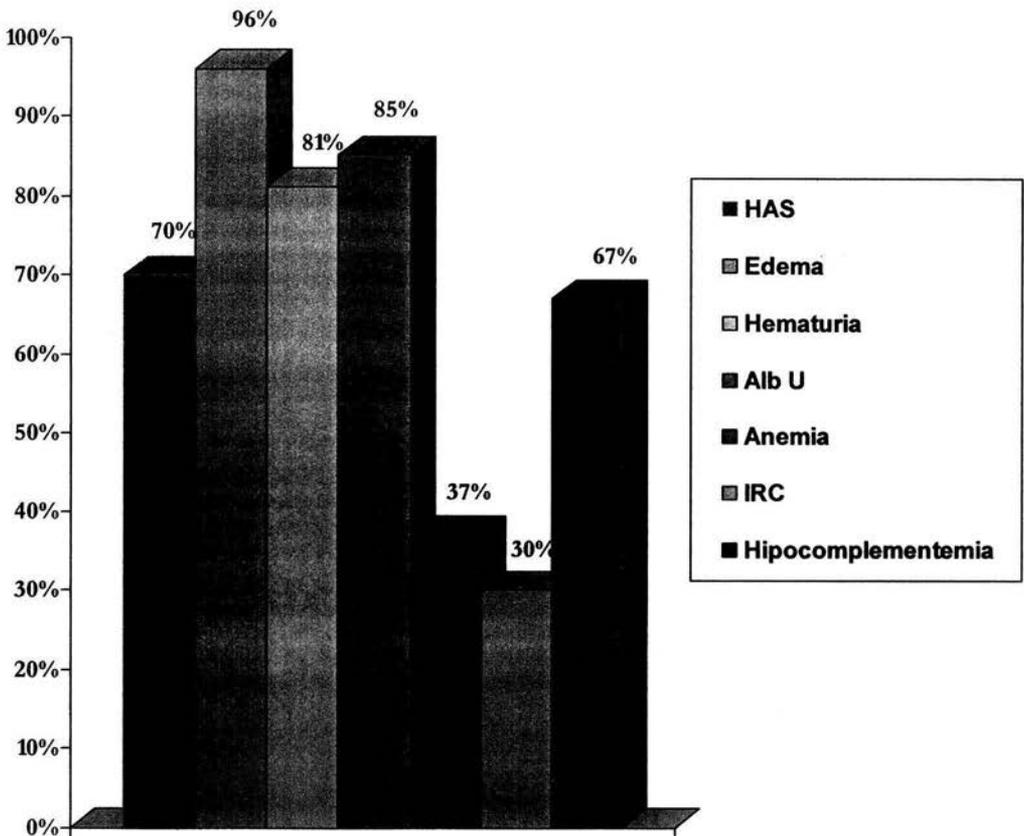
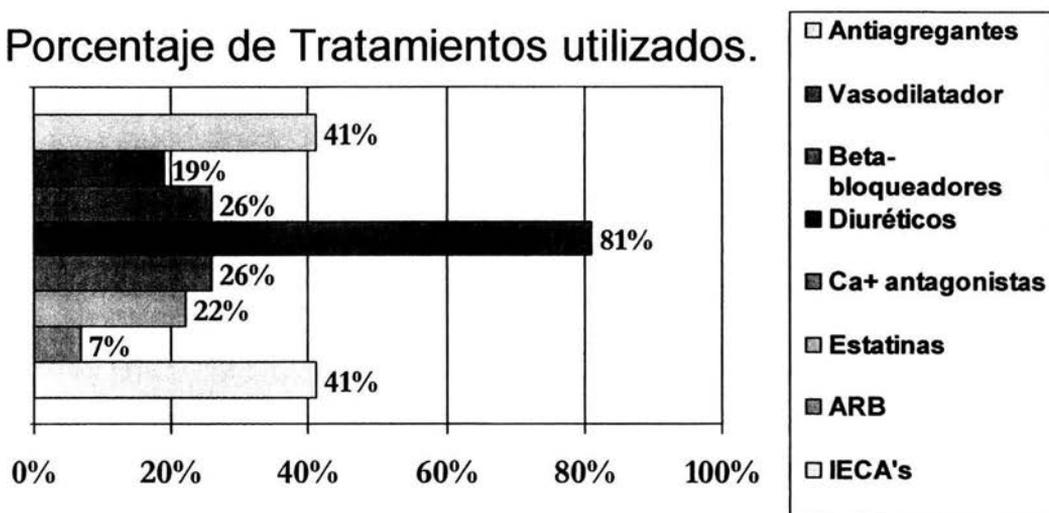


TABLA 2. DESENLACES.

DESENLACES	TIEMPO EN MESES	NO. DE PACIENTES
Duplicación de CrS	25.73 \pm 21 (5-72)	16 (51.6%)
IRCT	43.8 \pm 37 (0-110)	17 (63%)
Muerte	12	1 (3.7%)

FIGURA 4

Porcentaje de Tratamientos utilizados.



BIBLIOGRAFIA.

- ¹ D'Amico G, Fornasieri A . Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemia. In:Greenberg A.(eds). Primer on kidney diseases. 3th edition. San Diego, California, USA:Academic Press,2001: 147-154
- ² Levy M. Gubler MC, Habib R. New concepts in membranoproliferative glomerulonephritis. In Kincaid-Smith P, d'Apice AJF, Atkins RC (eds): Progress in glomerulonephritis. New York, John Wiley & Sons, 1979:177
- ³ Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC et al: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. N Engl J Med 1984;310:1421-1426
- ⁴ D'Amico G, Ferrario F: Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1992; 2 (suppl 10):S159-S166.
- ⁵ Korbet S, Genchi R, Borok R, Schwartz M : The Racial Prevalence of Glomerular Lesions in Nephrotic Adults. Am J Kidney Dis 1996;27(5):647-651
- ⁶ Stratta P, Segooni GP, Canavese C et al: Incidence of Biopsy-Proven Primary Glomerulonephritis in an Italian Providence. Am J Kidney Dis 1996; 27 (5):631-639
- ⁷ Mitwalli A, Al Wakeel JS, Al Mohaya S, Malik HG, Abu-Aisha H, Hassan O, Akhtar M. Pattern of Glomerular Disease in Saudi Arabia. Am J Kidney Dis 1996; 27 (6): 797-802
- ⁸ Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS. Distinct patterns of glomerular diseases in Lima, Perú. Clin Nephrol 2000; 53 (5): 325-332.
- ⁹ Barbiano D, Baroni M, Pagliari B et al. Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicentre study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis. Nephron 1985; 40: 380-381
- ¹⁰ Haas M, Meehan S, Karrison T, Spargo B. Changing Etiologies of Unexplained Adult Nephrotic Syndrome: A comparison of Renal Biopsy Findings From 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis 1997; 30(5):621-631
- ¹¹ Bramen G, Mulhem J, O'Shea H, Nash S, Ucci A, Germain M. Changing Incidence of Glomerular Diseases in Adults. Am J Kidney Dis 2000; 24 (3); 879-883
- ¹² West CD. Patogénesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 1997; 9:1-7
- ¹³ Silva FG: Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Jennete JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds): Heptinstall's Pathology of the Kidney. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 309-368.
- ¹⁴ Holley K, Donadio J Jr. Membranoproliferative Glomerulonephritis. In: Tisher C, Brenner B (eds): Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations. Philadelphia. J.B. Lippincott Company. 1994: 294-328
- ¹⁵ Habib R, Michielsen P, DeMontera E, Hinglais E, Galle N, Hamburger J. Clinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. In: Wolstenholme GEW, Cameron MP (eds): Renal Biopsy: clinical and pathological significance. London. J&A Churchill. 1961: 70-92

- ¹⁶ Zuccheli P, Sasdelli M, Cagnoli L, Donin U, Casanova S, Rovinetti C. Membranoproliferative glomerulonephritis. Correlations between immunological and histological findings. *Nephron* 1976; 17:449-460
- ¹⁷ Monga G, Mazzucco G, di Belgiojoso, Busnach G: The presence and possible role of monocytes infiltration in human chronic proliferative glomerulonephritides: Light microscopy, immunofluorescence and histochemical correlations. *Am J Pathol* 1979; 94: 271-284
- ¹⁸ Cameron JS, Turner DR, Heaton J et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74:175-192.
- ¹⁹ Habib R, Gubler MC, Loirat C et al: Deposit dense disease. A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975 ; 7:204-215.
- ²⁰ Kashtan CE, Burke B. Burch G, Gustav F, Kim Y. Dense intramembranous deposit dense disease: A clinical comparison of histological subtypes. *Clin Nephrol* 1990; 33:1-6
- ²¹ Sibley RK, Kim Y. Dense intramembranous deposit disease: New pathologic features. *Kidney Int* 1984; 25:660-670
- ²² Lamb V, Tisher CC, McCoy RC, Robinson RR. Membranoproliferative glomerulonephritis with dense intramembranous alterations: A clinicopathologic study. *Lab Invest* 1979; 40:474-480.
- ²³ Campbell-Boswell MV, Linder D, Navior BR, Brooks RE: Kidney tubular basement membrane alterations in type II membranoproliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1979; 382:49-61
- ²⁴ Leys A, Proesmans W, Van-Damme-Lombaerts R. Specific eye fundus lesions in type II membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1977;376:1-16.
- ²⁵ Michielsen b, Leys A, Van-Damme B, Missotten L: Fundus changes in chronic membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Doc Ophthalmol* 1990-1991; 76:219-229
- ²⁶ Burkholder PM, Hyman LR, Krueger RP. Characterization of mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. Recognition of three varieties., In Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL (eds): *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment. Part 1.* New York, John Wiles & Sons 1973: 491-514.
- ²⁷ Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ. Type III membranoproliferative glomerulonephritis: Long-term clinical and morphologic evaluation. *Clin Nephrol* 1983; 21:323-334.
- ²⁸ Ooi YM, Vallota EH, West CXD. Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1976; 9:1-7.
- ²⁹ Cameron JS, Turner DR, Hetaon J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J-. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74:174-192.
- ³⁰ Davis CA, Marder H, West. Circulating immune complexes in membranoproliferatives. *Kidney Int* 1981; 20:728-732.
- ³¹ Daha MR, Austen KF, Fearon DT: Heterogeneity, polypeptide chain composition and antigenic reactivity of C3 nephritic factor. *J Immunol* 1978; 120: 1389-1394.

- ³² Schena FP, Pertosa G, Stanziale P, Vox E, Pecoraro C, Andreaucci V. Biological significance of the C3 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1982; 18:240-246.
- ³³ West C, McAdams J. Glomerular paramesangial Deposits: Association with Hipocomplementemia in Membranoproliferative Glomerulonephritis Types I and III. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(3):427-434.
- ³⁴ Cansen J, Hogasen K, Harboe M, Hovig T. In situ complement activation in porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 1998; 53: 331-349.
- ³⁵ Mathieson PW, Peters K. Are nephritic factors nephritogenic? *Am J Kidney Dis* 1994, 24:964-966.
- ³⁶ Sissons JGP, West RJ, Fallows J, Williams DG, Boucher BJ, Amos N, Peters DK. The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 1976; 194:461-465.
- ³⁷ West C, McAdams J. Paramesangial Glomerular Deposits in Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II correlate with Hipocomplementemia. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(6):853-861.
- ³⁸ Chatenoud L, Bach MA. Abnormalities of T-cell subsets in glomerulonephritis and systemic lupus. *Kidney Int* 1981; 20:267-274.
- ³⁹ Fornasieri A, Sinico R, Fiorini G, Goldaniga D, Colasanti G, Vendemia F, Gibell A, D'Amico G. T-lymphocyte subsets in primary and secondary glomerulonephritis. *Proc Eur Dial Transplan Assoc* 1983; 19:635-641.
- ⁴⁰ Brando B, Busnach G, Bertoli S, Nova ML, Minetti L. T-suppressor cell abnormalities in type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 19: 669-672.
- ⁴¹ Naiker I, Ramsaroop R, Somers S, Randeree I, Naicker S, Seedat Y. Leucocyte Analysis of Tubulointerstitial Nephritis in Primary Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3):316-320.
- ⁴² Millar K, Dresner IG, Michael AF. Localization of platelets antigens in human kidney disease. *Kidney Int* 1980; 18: 472-479.
- ⁴³ Partbani A, Frampton G, Cameron JS. Platelets and plasma serotonin in glomerulonephritis III The nephritis of systemic lupus erythematosus, *Clin Nephrol* 1980; 14:112-123.
- ⁴⁴ Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC III, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH. Membranoproliferative glomerulonephritis: A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1421-1426.
- ⁴⁵ Kim Y, Michael AF, Fish AJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Contemp Issues Nephrol* 1982; 9:237-257.
- ⁴⁶ Falk RJ, Jennete Ch, Nachmann PH. Primary Glomerular Disease- In Brenner BM, Brenner & Rector *The Kidney*. 7th edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA:Saunders, 2004: 1293-1380.
- ⁴⁷ Di Belgajoso B, Tarantino A, Colasanti G, Bazzi C, Guerra L, Durante A. The prognosis value of some clinical and histological parameters in membranoproliferativa glomerulonephritis (MPGN). Report of 112 cases. *Nephron* 1977; 9: 242-250.

-
- ⁴⁸ Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 casos. *Clin Nephrol* 1973; 1: 194-214.
- ⁴⁹ Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelman CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate day prednisone. A report of International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:123-130.
- ⁵⁰ Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM, Corey PN. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 436-441.
- ⁵¹ Braun M, West C, Strife F. Differences between Membranoproliferative Glomerulonephritis Types I and III in Long-Term Response to an Alternate-Day Prednisone Regimen. *Am J Kidney Dis* 1999; 11:1023-1032.
- ⁵² Mowry J, McCarthy E. Cyclosporine in Glomerular Disease. *Seminars in Nephrology* 1996; 16 (6): 548-554.
- ⁵³ Zimmermann SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983; 75: 920-927.
- ⁵⁴ Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of Aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. A multicentre prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:619-622.
- ⁵⁵ Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 Suppl 70:S41-S46.
- ⁵⁶ Kasiske B. Tratamiento a largo plazo y complicaciones del trasplante. En Danovitch (ed) *GM Trasplante Renal*. Marbán Libros Madrid, España 2002: 182-220.
- ⁵⁷ Morales JM, Martínez MA, Muñoz de Bustillo E, Muñoz MA, Gota R, Usera G. Recurrent type III membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63(8) 1186-1188.
- ⁵⁸ Johnson Richard, Hurtado A, Merszel J, Rodríguez-Iturbe B, Feng L. Hipótesis: Dysregulation of Immunologic Balance Resulting from Hygiene and Socioeconomics Factors may influence the Epidemiology and Cause of Glomerulonephritis Worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3):575-581.
- ⁵⁹ Neary J, Dorman A, Campbell E, Keogan M, Conion P. Familial Membranoproliferative Glomerulonephritis Type III. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):1-6.
- ⁶⁰ Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Tanji M, Suzuki H. Predicting the Prognosis of Renal Dysfunction by Renal Expression of α -Smooth Muscle Actin in Children with MPGN Type I. *Am J Kidney Dis*. 2003 ; 42(6): 1131-1138.
- ⁶¹ Orłowsky T, Rancewickz Z, Lao M, Juskowa J, Klepacka J, Gradowska L, Morzycka M, Glyda J. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (Abstr) *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1019-1023.