



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEÁGA”**

**TÍTULO:**

**ANÁLISIS PROSPECTIVO DE PACIENTES CON  
GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA EN FUNCIÓN  
DE LA EXPRESIÓN HISTOLÓGICA DEL RECEPTOR  
DE FOSFOLIPASA A2 (PLA2R).**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**EMMANUEL MISAEL PEDRAZA ROJAS**

**TUTOR: RAFAEL VALDEZ ORTIZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2016.**



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.

HOJA DE FIRMAS

---

DR. CARDIEL M LINO MARMOLEJO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

---

DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEÁGA"

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia: por su apoyo incondicional, esfuerzo, dedicación e impulso en mi formación personal y profesional. Gracias por sus valiosos consejos.

A mis compañeros y amigos: a todos los que estuvieron presentes en algún punto de esta etapa, gracias por compartir esta experiencia en la que aprendimos que lo más importante es hacer mejor la vida de otra persona.

A todos mis maestros: por su apoyo, confianza y todas sus enseñanzas.

## ABREVIATURAS

GMP	Glomerulopatía membranosa primaria
PLA2R	Receptor de fosfolipasa A2
IgG	Inmunoglobulina G
C5b-9	Complejo de ataque de membrana
TA	Tensión arterial
KDIGO	Kidney Disease Improvement Global Outcomes
TFG	Tasa de filtrado glomerular
IECA	Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
ARA2	Antagonista de receptor de aldosterona tipo 2
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
IF	Inmunofluorescencia
C3	Fracción 3 de la vía del complemento
C4	Fracción 4 de la vía del complemento
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti-DNA	Anticuerpos contra ácido desoxirribonucleico
AbsHB	Antígeno de superficie para hepatitis B
Anti-VHC	Anticuerpo contra virus de hepatitis C
mg/dl	miligramos/decilitro
gr/dl	gramos/decilitro
ml/min	mililitros/minuto
mg/24hrs	miligramos en muestra recolectada en 24 horas
ul/ml	unidades internacionales/mililitro
°C	grados centígrados
rpm	Revoluciones por minuto
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
$\chi^2$	Prueba de Chi cuadrada
IC	Intervalo de confianza

## ÍNDICE

	Página
I      Resumen	6
II     Antecedentes	7
III    Planteamiento del problema	14
IV    Justificación	15
V     Hipótesis	16
VI    Objetivos	17
VII   Pacientes y métodos	18
VIII  Procedimiento	23
XI    Análisis estadístico	24
X     Resultados	25
XI    Tablas y gráficos	27
XII   Discusión	36
XIII  Conclusión	40
XIV  Referencias	41
XV   Anexos	44

## I. RESUMEN

La glomerulopatía membranosa primaria (GMP) es una enfermedad autoinmune que desde el punto de vista inmunológico cursa con alteración del sistema de complemento. Estudios han demostrado la activación del sistema de complemento ocasionado por el depósito de anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R). El PLA2R es una proteína transmembrana que en la actualidad nos permite identificar formas primarias de la glomerulopatía membranosa mediante su reconocimiento por tinciones de inmunohistoquímica renal. Sin embargo, existen pacientes que cumplen criterios clínicos y paraclínicos de GMP aun en ausencia de expresión de receptor de fosfolipasa A2 en el tejido renal. Aunque se han descrito las características al momento de la presentación de la enfermedad en función del receptor de fosfolipasa A2, se desconoce actualmente cuál es el curso clínico de los pacientes de acuerdo con la expresión histológica del receptor de fosfolipasa A2.

**Objetivo:** Analizar del curso clínico en una cohorte de pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa de acuerdo a la expresión histológica de PLA2R.

**Metodología:** Estudio de cohorte. Se revisó la base de biopsias renales del Servicio de Nefrología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga", del periodo comprendido de agosto de 2012 a marzo de 2016. De 47 reportes de glomerulopatía membranosa, se incluyeron solo los casos que fueron diagnosticados con GMP a los que se les realizó determinación de receptor de fosfolipasa A2 en tejido renal ( $n=22$ ). Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables, además realizó análisis de sobrevida de la función renal en base a la expresión de PLA2R ajustado para la edad, para establecer significancia estadística se consideró un IC al 95%, y un valor  $p < 0.05$ .

**Palabras clave:** glomerulopatía membranosa primaria, receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R).

## **II. ANTECEDENTES**

### **1.1. INTRODUCCIÓN**

La glomerulopatía membranosa primaria es una enfermedad mediada inmunológicamente y caracterizada por depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial de la membrana basal glomerular, que provoca un engrosamiento de dicha membrana. Los depósitos inmunes consisten predominantemente IgG, fracción del complemento C3c y complejo de ataque de membrana (C5b-9) [1]. La glomerulopatía membranosa es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos. Esta enfermedad representa el 21-35% de casos de síndrome nefrótico en adultos y el 1.5 - 9% en niños, con una relación hombre: mujer de 2:1. Se presenta como enfermedad primaria hasta en 85% de los casos, el resto como una enfermedad secundaria a otras condiciones, principalmente infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes [2].

### **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La frecuencia reportada a nivel internacional es de 5 a 10 casos por millón de habitantes, con mayor incidencia en el grupo de edad de 30 a 50 años y con una prevalencia de 10.7% en pacientes sometidos a biopsia renal [2]. En México, se reporta una prevalencia de 15% [4]. En el Hospital General de México, en el año 2014 se reportó una prevalencia de glomerulopatía membranosa de 10.76% de 195 pacientes sometidos a biopsia renal en el servicio de Nefrología durante un periodo de 2 años (2012-2014) [3].

### **1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Se presenta en un 80% de los casos como síndrome nefrótico, 70% de casos cursan con función renal normal, microhematuria en un 50%, elevación de la tensión arterial (TA) en el 10%, insuficiencia renal en 10%, trombosis de venas renal de un 5 a 15% de casos y un bajo porcentaje puede cursar con proteinuria no nefrótica [5]. Existe riesgo para progresión a enfermedad renal crónica con base al nivel de proteinuria, clasificándose en: grado bajo con proteinuria <4 gramos, grado moderado con proteinuria entre 4 - 8 gramos y grado alto > 8 gramos [6].

#### 1.4. TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento debe adaptarse a las características de cada paciente, dado la posibilidad de remisión espontánea, presentaciones agresivas y persistencia del síndrome nefrótico sin deterioro de función renal por períodos prolongados de tiempo [7]. Las guías KDIGO (Kidney Disease Improvement Global Outcomes) en lo que respecta al tratamiento de las enfermedades glomerulares, recomiendan la instauración de tratamiento inmunosupresor solamente en aquellos pacientes que mantienen proteinuria nefrótica tras un período de observación de al menos seis meses y siempre que la proteinuria no tenga una clara tendencia a la disminución durante dicho período. En esta fase de observación deben instaurarse una serie de medidas antiproteinuria encaminadas a disminuir los riesgos del síndrome nefrótico [8]. Sin embargo, se debe considerar iniciar tratamiento inmunosupresor si a pesar de haber implementado medidas antiproteinuria y control de tensión arterial, existe proteinuria > 4 gramos o un incremento mayor al 50% con respecto a la proteinuria basal en un periodo de 6 meses de seguimiento, presencia de síntomas graves o incapacitantes debido a síndrome nefrótico y/o aumento de creatinina mayor al 30%. No se recomienda iniciar inmunosupresión si la creatinina es mayor a 3.5mg/dl o la tasa de filtrado glomerular (TFG) es menor a 30ml/min y el tamaño renal por ecografía es menor a 8 cm, y/o si existe riesgo alto de infección [8].

Los esquemas de tratamiento recomendados son, la combinación de corticosteroides más agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil). La combinación de corticosteroides y ciclofosfamida o clorambucil administrados de forma cíclica durante 6 meses se conoce como esquema de Ponticelli [9]. Se recomiendan el esquema cíclico de Ponticelli como la primera opción terapéutica [10]. La tasa de remisiones completas o parciales con tratamiento inmunosupresor alcanza el 70-80% de casos [11]. Como terapia alternativa se recomiendan uso de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), en caso de que el empleo de agentes alquilantes este contraindicado [8].

En caso con proteinuria no nefrótica, no se recomienda tratamiento inmunosupresor, el tratamiento en éstos casos consiste en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de

receptor de aldosterona tipo 2 (ARA2) en dosis apropiadas para mantener una TA <130/80mmHg y ejercer un efecto antiproteinúrico [8].

### **1.5. PRONÓSTICO**

El pronóstico de la glomerulopatía membranosa primaria es variable, debido a que se ha observado que hasta el 30% de los pacientes desarrollan remisión parcial o completa de manera espontánea uno o dos años después del diagnóstico; mientras que, 50% de pacientes después de un seguimiento de 5 a 10 años presenta remisión espontánea. El otro 50% presenta progresión de la enfermedad con deterioro de la función renal, proteinuria persistente y grados variables de enfermedad renal crónica [2]. Recientemente, se publicó en Cochrane, que con la instauración de tratamiento inmunosupresor se presentó reducción de mortalidad y riesgo de progresión a enfermedad renal crónica en un 42% de los pacientes, y una disminución del 45% para enfermedad renal crónica, mientras que la remisión completa o parcial se presentó en el 31%. [12].

### **1.6. DEFINICIÓN DE REMISIÓN.**

El desenlace clínico de los pacientes que cursan con glomerulopatía membranosa primaria se define en base a los criterios de remisión, que actualmente se establecen por las guías KDIGO y son:

- a) Remisión completa: concentración urinaria de proteínas < 0.3 gr/día, con determinación de albúmina sérica normal y nivel de creatinina sérica normal.
- b) Remisión parcial: concentración urinaria de proteínas < 3.5 gr/día o reducción de excreción urinaria de proteínas del 50% o mayor, acompañada de mejoría o normalización de albúmina sérica y creatinina sérica estable [8].
- c) Sin respuesta: sin reducción de excreción urinaria de proteínas menor a 3.5 gr/día o al menos del 50% del valor de proteinuria inicial.

### **1.7. FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS**

Los casos con proteinuria masiva (>8 gramos/día), pueden presentar un deterioro progresivo de función renal en los primeros meses de curso clínico hasta en un 80%. La asociación proteinuria masiva e hipoalbuminemia grave (<1.5 gr/dl) son indicadores de mal pronóstico con un valor predictivo positivo

(VPP) del 66% [1]. Otros factores asociados a mal pronóstico es la presencia de excreción urinaria de complejo de ataque de membrana (C5b-9) >7 U/ml, con un VPP de 67% [14].

### **1.8. DEFINICIÓN HISTOLÓGICA**

El término *membranoso* se refiere al engrosamiento de la membrana basal glomerular observado por microscopía de luz en una muestra de tejido renal; la definición de glomerulopatía membranosa primaria definida por inmunofluorescencia (IF) revela la presencia de depósitos de inmunocomplejos de aspecto granular en el espacio subepitelial, casi exclusivamente IgG y C3c, los cambios histológicos no se acompañan de cambios inflamatorios. En microscopia electrónica se observan depósitos electrón densos en el espacio subepitelial, correspondientes a éstos complejos inmunes. Por tanto la *glomerulopatía membranosa primaria* se caracteriza por un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada y la presencia de depósitos de inmunocomplejos subepiteliales de IgG y C3c.

Con tinciones especiales (plata) se observan imágenes muy características de la enfermedad, llamadas “espículas”, las cuales son prolongaciones de la membrana basal hacia el exterior que tratan de englobar los depósitos inmunes [14]. Se distinguen cuatro estadios anatomopatológicos de la glomerulopatía membranosa:

- a) Estadio I: se observan depósitos de inmunocomplejos, la pared capilar es aún normal.
- b) Estadio II: hay engrosamiento de la pared capilar glomerular y “espículas”.
- c) Estadio III: las prolongaciones de la membrana basal rodean los inmunocomplejos y las paredes capilares muestran un claro engrosamiento.
- d) Estadio IV: se observa esclerosis avanzada en los glomérulos y en el túbulo intersticio. Los estadios anatomopatológicos tienen una pobre correlación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento, a excepción de la fibrosis túbulointersticial [15].

En años recientes se ha agregado la determinación receptor de fosfolipasa A2 (PLRA2) de tejido renal como marcador de glomerulopatía membranosa primaria [16], con una sensibilidad del 88% y especificidad de 99.6%, sin embargo el no encontrar este marcador no excluye el diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria [17].

### **1.9. PATOGÉNESIS**

El estudio de la patogénesis de la glomerulopatía membranosa se remonta a los modelos experimentales de nefritis de Heymann, realizados en modelos experimentales en ratones, quien en la década de los '70s estableció que los depósitos subepiteliales de complejos inmunes se forman *in situ* (a nivel subepitelial). Éstos complejos inmunes son resistentes a la degradación y ocasionan proteinuria por alteración de los mecanismos de regulación y activación del complemento *in situ*. Así la activación del complemento ocasiona activación del complejo de ataque de membrana (C5b-9) lo que desencadena cambios estructurales y funcionales, como la lesión oxidativa, activación de la fosfolipasa A2 citosólica, la producción de metabolitos del ácido araquidónico y citosinas, ocasionando disrupción en el citoesqueleto de actina del podocito y por tanto borramiento de los pedicelos de podocitos con la subsecuente pérdida de la integridad del diafragma de filtración de la membrana basal glomerular, que clínicamente se refleja como proteinuria [18].

### **1.10. COMPLEJO DE ATAQUE DE MEMBRANA**

El sistema del complemento es un componente importante tanto de la inmunidad innata como la adaptativa, que consta de la vía clásica, alterna, y la vía de lectina, que contiene en total aproximadamente 35 proteínas implicadas en su activación y regulación. Bajo circunstancias normales, la activación del complemento se produce sobre los patógenos y materiales no deseados propios (por ejemplo, los restos apoptóticos de células). La vía clásica se inicia en superficies biológicas por la unión del componente del complemento C1q para complementar la fijación de isotipos de IgG, así como IgM. C1 atrae y activa a C4 y C2 en secuencia, formando de ese modo la convertasa C3, que cataliza la escisión en curso de C3 a C3a anafilatoxina y C3b, que se convierte transitoriamente en reactiva, permitiendo que se convierta en un complejo inmune. La convertasa C5 (C4b2a3b) se escinde a su vez en C5a y C5b; C5a

tiene actividad como anafilatoxina, mientras que C5b permanece asociada como complejo inmune reclutando a C6, C7, C8, C9; la asociación con éste último forma el complejo de ataque de membrana (C5b-9) [20].

El sistema del complemento ejerce un papel patogénico importante en la glomerulopatía membranosa primaria. Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan dicho sistema. Los factores terminales del complemento (complejo de ataque de membrana C5b-9) alteran la estructura podocitaria y distorsionan sus diafragmas de hendidura, provocando la aparición de proteinuria masiva. Evidencia científica muestra que el sistema del complemento se activa a nivel de los podocitos (*in situ*) y el ensamblaje del complejo de ataque de membrana C5b-9 conduce a lesiones de éstos mismos podocitos, esta activación de sistema de complemento se atribuye a la formación de complejos inmunes por anticuerpos dirigidos contra el receptor de fosfolipasa A2 [31].

#### **1.11. RECEPTOR DE FOSFOLIPASA A2 (PLA2R)**

La búsqueda del antígeno responsable de los casos de glomerulopatía membranosa primaria ha sido infructuosa durante muchos años. Recientemente, se ha demostrado que la proteína podocitaria, receptor de la fosfolipasa A2 del tipo M (PLA2R) constituye el antígeno responsable de un 70-80%. El PLA2R, es una proteína transmembrana localizada en los podocitos; Los anticuerpos formados contra esta proteína (IgG4 principalmente) atraviesan el capilar glomerular y se unen a la proteína a lo largo de la vertiente externa, o subepitelial, de la pared capilar, formando los típicos depósitos subepiteliales. Los mecanismos que ponen en marcha estos procesos de autoinmunidad son desconocidos. Estudios recientes han mostrado una base genética, asociada a determinados alelos HLA y a los genes que codifican PLA2R, que predispone a la enfermedad [16].

La determinación sérica de anti-PLA2R ha supuesto un gran avance en el rápido diagnóstico diferencial de la glomerulopatía membranosa, ya que permite distinguir las formas primarias hasta en un 70% de casos, sin embargo la determinación de PLA2R por técnica de inmunohistoquímica en tejido renal tiene sensibilidad del 76.6 %, especificidad de 94.2 %, VPP de 97.3% y valor predictivo negativo (VPN) de 59.3% para determinar formas primarias [17]. Los

casos de glomerulopatía membranosa PLA2R negativos probablemente son debidos a otros antígenos específicos contra los que se desencadena un proceso similar, pero aún no han sido identificados. Recientemente en niños se ha encontrado la asociación de nefropatía membranosa primaria debido a albúmina catiónica de suero bovino [19].

Segarra et. al. describe el perfil clínico basal en función de la positividad inicial del receptor de fosfolipasa A2, los resultados de éste estudio concuerdan con el resto de publicaciones en cuanto a utilidad de PLA2R para diagnóstico de formas primarias de la glomerulopatía membranosa primaria [17]. En éste estudio publicado en 2014, se encontró mayor grado de proteinuria en enfermos con positividad para PLA2R comparado con los que presentaron negatividad a éste receptor el resto de las variables clínicas resultaron sin diferencia estadística significativa [17].

No existen estudios en los cuales se haya reportado el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria en función del receptor de fosfolipasa A2.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Estudios previos han descrito las características clínicas basales de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria, la mayoría estudios compara el perfil clínico de presentación de los enfermos entre formas primarias y formas secundarias de la enfermedad. La GMP se considera una enfermedad autoinmune, actualmente existe evidencia de la activación del sistema de complemento secundario a la presencia de depósitos de complejos ocasionados por anticuerpos dirigidos contra PLA2R. La identificación de PLA2R, actualmente permite diagnosticar pacientes con formas primarias de la enfermedad, sin embargo existe un grupo de pacientes en el cual el PLA2R es negativo a pesar de tener criterios clínicos e histológicos de GMP, a los cuales además no es posible identificar causa secundaria de la enfermedad (enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias), por lo que se consideran formas primaria de glomerulopatía membranosa con negatividad para PLA2R; así pues, existen pacientes con GMP con positividad y negatividad para PLA2R. Existen estudios en los que ha descrito el perfil clínico de pacientes con positividad o negatividad para PLA2R, en general el espectro clínico de presentación es muy similar y con escasa relevancia clínica, la única diferencia reportada en la literatura es el grado de proteinuria más elevado en pacientes con PLA2R positivo. Por otro, lado un mayor grado de proteinuria se considera factor de mal pronóstico con respecto al curso clínico de la enfermedad. En la actualidad no existen estudios en los cuales se haya reportado el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria en función del receptor de fosfolipasa A2.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La glomerulopatía membranosa actualmente se apoya de la presencia de PLA2R para diferenciar formas primarias de las secundarias, sin embargo, dado que existen un grupo de pacientes con diagnóstico de GMP con negatividad para PLA2R se han realizado estudios en los que ha descrito el perfil clínico basal de pacientes con positividad o negatividad para PLA2R, en los que se reporta un espectro clínico de presentación muy similar, sin embargo, no existen estudios en los cuales se haya reportado el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria en función del receptor de fosfolipasa A2, por lo que se consideró importante realizar un estudio de cohorte para reportar el curso clínico de éstos pacientes, el cual se consideró será diferente ya que existe diferencia en el nivel de proteinuria inicial, considerando el nivel de proteinuria como marcador de mal pronóstico.

## **V. HIPÓTESIS**

Los pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión de PLA2R a pesar de tener perfil clínico basal similar al momento de diagnóstico, el curso clínico será peor en pacientes con positividad para PLA2R, ya que presentan mayor grado de proteinuria inicial.

## **VI. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Análisis del curso clínico de pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria de acuerdo la expresión histológica de PLA2R, en el servicio de Nefrología del Hospital General de México.

### **ESPECÍFICOS**

- 1) Describir y comparar las características demográficas basales de los pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión histológica de PLA2R.
- 2) Describir y comparar las características clínicas basales de los pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión histológica de PLA2R.
- 3) Describir y comparar las características bioquímicas basales de los pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión histológica de PLA2R.
- 4) Describir y comparar las características bioquímicas finales de los pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión histológica de PLA2R.
- 5) Describir y comparar las características bioquímicas basales y finales de los pacientes con diagnóstico de GMP con histológica de PLA2R.
- 6) Describir y comparar las características bioquímicas basales y finales de los pacientes con diagnóstico de GMP sin histológica de PLA2R.
- 7) Analizar el curso clínico de la enfermedad por medio de tasa de filtrado glomerular en pacientes con diagnóstico de GMP con y sin expresión histológica de PLA2R.

## **VII. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO.**

Estudio cohorte. Se consideró todos los casos que fueron diagnosticados con GMP a los que se realizó determinación de receptor de fosfolipasa A2 en tejido renal en el servicio de Nefrología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” de agosto 2012 a marzo 2016 ( $n=22$ ).

### **TAMAÑO DE MUESTRA**

Debido a que se trata de una enfermedad de baja incidencia, se utilizó un tamaño de muestra por conveniencia, se incluyó a todos los casos con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria que se realizó determinación de PLA2R al momento del diagnóstico, de un promedio de 97 biopsias renales realizadas por año en el servicio de Nefrología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, se diagnostica en promedio de 6 casos por año de glomerulopatía membranosa primaria.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria, del Hospital General de México, “Eduardo Liceaga”.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria con o sin determinación de PLA2R.
- b) Pacientes que contaron con expediente completo.
- c) Pacientes que con citas subsecuentes reportadas en expediente clínico (por lo menos 1 cita subsecuente posterior a diagnóstico).
- d) Pacientes con edad de 18 años o más.
- e) Pacientes que aceptaron participar en el estudio.
- f) Pacientes que firmaron consentimiento informado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

a) Pacientes embarazadas.

c) Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

e) Pacientes con diagnóstico glomerulopatía membranosa secundaria definida por alteraciones en marcadores de etiología inmunológica (C3 bajo, C4 bajo, Anti-DNA positivo, ANA positivo), evidencia neoplasias a cualquier nivel o panel viral para hepatitis B o C reactivo.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

a) Pacientes que revocaron consentimiento informado.

## DEFINICION DE VARIABLES

### a) VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	TIPO DE VARIABLE.	ESCALA DE MEDICIÓN.	INDICADOR.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se establecerá su medición en años, en base a la edad recabada en el expediente clínico al momento del estudio.	Cualitativa, discreta.	Años.	Se considerará 2 grupos de edad de acuerdo a los picos de incidencia reportados en la literatura como sigue:  1. 30 a 50 años 2. Mayor a 50 años. 3. Media de edad
Género.	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Se establecerá en base a lo reportado en el expediente.	Cualitativa, dicotómica.	Hombre, mujer.	Porcentaje de la población en 2 categorías género (hombre y mujer).
Creatinina sérica	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, que es un nutriente útil para los músculos. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la función de los riñones.	Se recabaran del expediente clínico las mediciones realizadas al momento del diagnóstico de la enfermedad y al cumplir 6 meses de seguimiento.	Cuantitativa continua.	mg/dl.	Frecuencia, porcentaje, promedio en relación a los diferentes grupos de subanálisis.
Albúmina	La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, una de las más abundantes en el ser humano.	Se recabaran del expediente clínico las mediciones realizadas al momento del diagnóstico de la enfermedad y al cumplir 6 meses de seguimiento.	Cuantitativa, continua.	gr/dl.	Frecuencia, porcentaje, promedio en relación a las diferentes grupos de subanálisis

Tasa de filtrado glomerular.	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman: este índice es para medir la función renal.	Se recabaran del expediente clínico las mediciones realizadas al momento del diagnóstico de la enfermedad y al cumplir 6 meses de seguimiento.	Cuantitativa, continua	ml/min	Frecuencia, porcentaje, promedio en relación a las diferentes grupos de subanálisis
Proteinuria.	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.	Se tomará en cuenta los valores reportadas en el expediente clínico en base a recolección de orina de 24 horas. Se recabaran las mediciones realizadas al momento del diagnóstico de la enfermedad y al cumplir 6 meses de seguimiento.	Cuantitativa, continua.	mg/24 horas.	Frecuencia, porcentaje, promedio en relación a las diferentes grupos de subanálisis de acuerdo al riesgo determinado por proteinuria:  Bajo: menos de 4 gr/24 horas.  Mediano: 4-8gr/24 horas.  Alto: mayor a 8gr/24 horas
Expresión de PLRA2.	Antígeno diana de la respuesta autoinmune en la nefropatía membranosa primaria.	Se recabará del expediente clínico en base a lo reportado en la histología renal.	Cualitativa, dicotómica.	PLRA2 positivo.  PLRA2 negativo	Frecuencias absolutas Razón hombre-mujer Porcentaje de la población por edad y sexo.
Fibrosis en histología renal.	Formación patológica de tejido fibroso en un órgano del cuerpo	Grado de fibrosis reportado en histología renal expresado en 3 grados de acuerdo a porcentaje de fibrosis reportado.	Cuantitativa, continua.	Porcentaje (%)	Frecuencias absolutas Razón hombre-mujer Porcentaje de la población por edad y sexo, en base al grado de fibrosis:  Grado I: menor a 25%.  Grado II: entre 25 a 50%.  Grado III: mayor al 50%.

<p>Estatus a 6 meses de seguimiento.</p>	<p>Estado clínico del paciente en base a criterios de remisión descritos en guías KDIGO 2012.</p>	<p>Se clasificará a pacientes de acuerdo al estado clínico que presenten a 6 meses o más de acuerdo a lo reportado en expediente clínico considerando los criterios de remisión descritos en guías KDIGO.</p>	<p>Cualitativa, discreta.</p>	<p>Remisión parcial.  Remisión completa.  Recaída.</p>	<p>Remisión parcial.  Remisión completa.  Recaída.</p>
--	---	---	-------------------------------	--	--

## **VIII. PROCEDIMIENTO**

### **OBTENCIÓN DE DATOS**

Se revisó la base de biopsias realizadas en el servicio de Nefrología del hospital General de México “Eduardo Liceaga” para identificar pacientes con glomerulopatía membranosa, de acuerdo a los criterios previamente definidos se tomaron en cuenta pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria con determinación histológica de PLA2R. Una vez identificados los pacientes se llamaron y citaron para gráficos, clínicos y paraclínicos. Se recabaron datos del expediente clínico de cada paciente, a partir de la fecha de diagnóstico, posteriormente se revisó los expedientes con al menos 1 cita de seguimiento y hasta la más reciente de revisión de cada caso.

### **LUGAR DE TRABAJO**

La revisión de expedientes así como citas con pacientes se realizó en el servicio de Nefrología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.

### **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

El estudio se consideró de bajo riesgo para el paciente, ya que no se realizó ninguna intervención, dado que solo se obtuvo datos a partir del expediente clínico. A pesar de lo anterior todos los pacientes que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado donde se describió el objetivo del estudio y en qué consistió su participación.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una base de datos en Excel, la cual se analizó para la identificación de valores plausibles, posteriormente la información se exportó al programa estadístico SPSS v.22

Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se aplicó promedio y desviación estándar para variables continuas, con prueba de t de Student, y prueba de  $X^2$  para variables nominales, considerando un valor de  $p < 0.05$ , con IC 95% como estadísticamente significativa.

## X. RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo analizado se realizaron 372 biopsias renales, de las cuales, 47 (12.6%) pacientes presentaron un reporte histológico de glomerulopatía membranosa, sin embargo únicamente 22 (5.9%) cumplían criterios clínicos de glomerulopatía membranosa primaria. De los pacientes con GM primario 16 pacientes tuvieron el receptor PLA2R positivo (72.7%) y 6 pacientes (27.3%) con receptor PLA2R negativo. Fueron excluidos 25 casos de glomerulopatía membranosa debido a causas secundarias: catorce por nefropatía lúpica, tres por proliferación extracapilar (dos ANCA negativo y uno con ANCA positivo), uno por presencia de C1q, uno por muestra insuficiente y seis por expediente clínico incompleto (Ver Gráfico 1).

Las características demográficas basales de los pacientes con GMP analizados se muestran en la tabla 1. En todos los pacientes la indicación de biopsia fue el síndrome nefrótico. Con una edad promedio  $52.22 \pm 14.92$  años, el 50.1% de la población eran hombres. De las comorbilidades, solo uno padecía diabetes mellitus y otro eritroplasia benigna de Queyrat. Con un peso promedio de  $74.27 \pm 15.55$  kg, el índice de masa corporal fue de  $27.96 \pm 5.04$  kg/m<sup>2</sup>. La tensión arterial sistólica media fue  $111.81 \pm 9.45$  mmHg, la tensión arterial diastólica media fue  $67.27 \pm 7.51$  mmHg. Con una media de seguimiento de  $16.4 \pm 6.88$  meses el 72.7% (16 pacientes) recibió tratamiento con ciclosporina y prednisona y 27.3% (6 pacientes) únicamente prednisona. Con esto, 11 pacientes tuvieron remisión parcial (50%), dos pacientes remisión completa (9%) y el resto de pacientes no presento datos clínicos de remisión (41%) (Tabla 1).

Posteriormente, la población se analizó de acuerdo con la expresión de receptor PLA2R en tejido renal (Tabla 2). Con una distribución de 8/5 hombres y 8/1 mujeres, se observó un predominio de mujeres en el grupo de pacientes con GMP receptor PLA2R positivo (50% vs. 12.7%,  $p = 0.01$ ). Otras comparaciones revelaron diferencias estadísticas significativas en la edad (PLA2R positivo:  $48.06 \pm 15.24$  vs. PLA2R negativo:  $63 \pm 5.9$  años,  $p = 0.04$ ); y la tensión arterial diastólica (PLA2R positivo:  $69.37 \pm 7.71$  vs. PLA2R negativo:  $61.67 \pm 2.58$  mmHg,  $p = 0.02$ ). Sin embargo, el resto de variables clínicas no mostraron diferencias estadísticas significativas. La comparación del

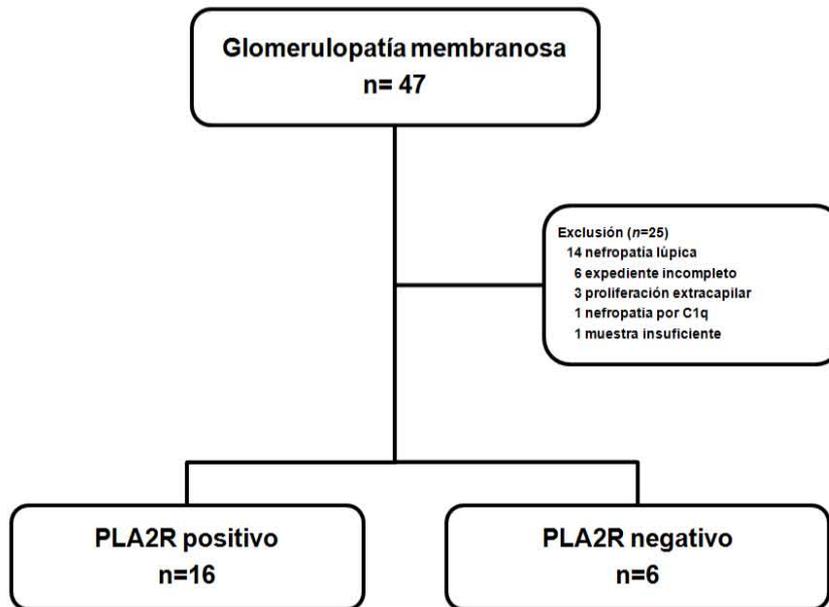
tratamiento recibido entre grupos mostro diferencias estadísticas significativas en donde un 81% de los pacientes PLA2R positivo recibieron ciclosporina y prednisona contra solo un 50% de pacientes PLA2R negativo que lo recibieron ( $p < 0.01$ ).

Se realizó comparación intragrupo e intergrupo de acuerdo a PLA2R de las variables bioquímicas al inicio y al final del seguimiento. Los niveles de creatinina y la TFG no mostraron diferencia estadística significativa (Gráfico 2 y 3), sin embargo cabe mencionar que los pacientes del grupo PLA2R positivo presentaron TFG inicial mayor (PLA2R positivo  $78.24 \pm 27.18$  vs  $65.15 \pm 11.78$  PLA2R negativo,  $p=0.07$ ). Con respecto a la proteinuria se encontró diferencia con significancia estadística al inicio vs final en la comparación intragrupo (PLA2R positivo  $p < 0.001$  y PLA2R negativo  $p = 0.009$ ), sin embargo en la comparación intergrupo no hubo diferencia alguna (Gráfico 4 y 5).

Por último se realizó análisis de sobrevida de los pacientes con GMP en base al receptor de fosfolipasa A2, se encontró que en pacientes con PLA2R- tuvieron un incremento en el deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular menor a  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ ) en el seguimiento, sin diferencia estadística al compararlo con pacientes PLA2R+ (Long-Rank= 0.511) (Gráfico 6). Un análisis multivariado utilizando un modelo proporcional de Cox, evaluó la probabilidad de remisión de la enfermedad en función de la expresión del receptor PLA2R y considerando la edad, el grado de proteinuria, el tipo de tratamiento, sin encontrar diferencias estadísticas significativas al comparar los ambos grupos (PLA2R positivo vs. negativo) ( $p=0.757$ ) (Gráfico 7).

## XI. TABLAS Y GRÁFICOS.

Grafico 1. Diagrama de población analizada



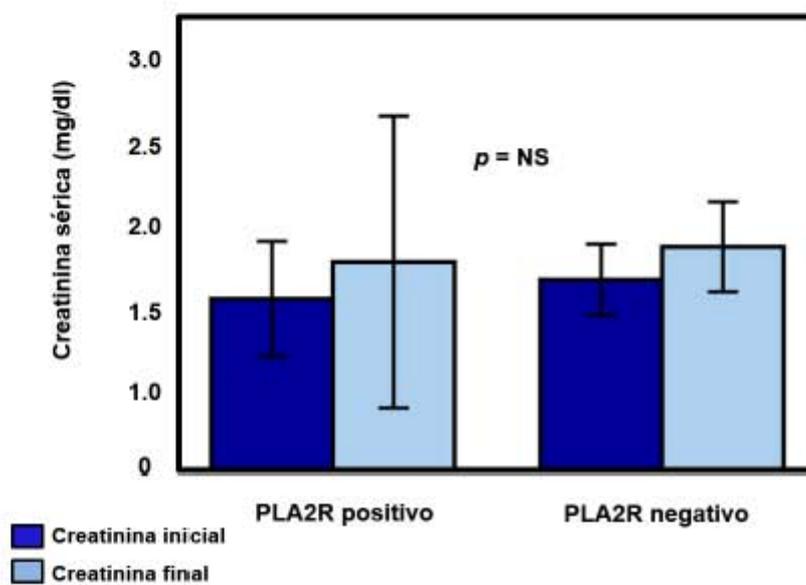
**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria (GMP)

<b>Variables</b>	<b>% (n= 22)</b>
<b>Genero</b>	
Hombre	50.1 (13)
Mujer	40.9 (9)
<b>Edad en años</b>	52.22 ±14.92
<b>Peso (kg)</b>	74.27 ±15.55
<b>Talla (cm)</b>	162.90 ±10.22
<b>IMC</b>	27.96 ±5.04
<b>Tensión arterial sistólica (mmHg)</b>	111.81 ±9.45
<b>Tensión arterial diastólica (mmHg)</b>	67.27 ±7.51
<b>Comorbilidades</b>	
Diabetes Mellitus tipo 2	4.5 (1)
Eritoplasia de Queyrat	4.5 (1)
<b>Indicación de biopsia</b>	
Síndrome nefrótico	100 (22)
<b>Tratamiento</b>	
Ciclosporina+prednisona	59 (16)
Prednisona	41 (6)
<b>Respuesta a tratamiento</b>	
Con respuesta (parcial o completa)	72.7 (13)
Sin respuesta	27.3 (9)
<b>Meses de seguimiento</b>	16.4 ±6.88

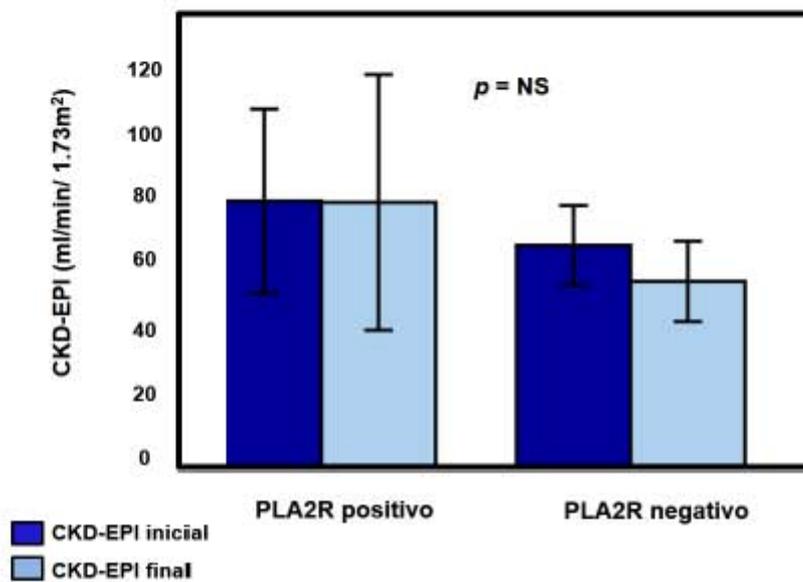
**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas basales de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria con y sin expresión de PLA2R.

<b>Variab</b> les	<b>GMP PLR2AR+ % (n= 16)</b>	<b>GMP PLA2R- % (n= 6)</b>	<b>p</b>
<b>Genero</b>			
Hombre	50.0 (8)	83.3 (5)	0.43
Mujer	50.0 (8)	12.7 (1)	<0.01
<b>Edad en años</b>	48.06 ±15.24	63 ± 5.90	0.04
<b>Peso (kg)</b>	74.25 ±13.06	74.33 ±22.75	0.86
<b>Talla (cm)</b>	161.93 ±10.38	166.00±10.00	1.01
<b>IMC</b>	28.03 ±4.19	27.00 ±7.27	0.08
<b>Tensión arterial sistólica (mmHg)</b>	113.13 ±9.28	108.30 ±9.83	0.78
<b>Tensión arterial diastólica (mmHg)</b>	69.37 ±7.71	61.67 ±2.58	0.02
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes Mellitus tipo 2	6.2 (1)	0	NA
Eritroplasia de Queyrat	0	6.2 (1)	NA
<b>Indicación de biopsia</b>			
Síndrome nefrótico	100 (16)	100 (6)	NA
<b>Tratamiento</b>			
Ciclosporina+prednisona	81 (13)	50 (3)	<0.01
Prednisona	19 (3)	50 (3)	0.56
<b>Respuesta a tratamiento</b>			
Con respuesta (parcial o completa)	68.7 (11)	33.3 (2)	<0.01
Sin respuesta	21.3 (5)	66.7 (4)	1
<b>Meses de seguimiento</b>	15.9 ± 6.68	14.3 ± 7.91	0.61
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1.05 ±0.35	1.16 ±0.21	0.26
<b>TFG inicial estimada por CKD- EPI (ml/min)</b>	78.24 ± 27.18	65.15 ±11.78	0.07
<b>Albúmina (gr/dl)</b>	1.16 ±0.17	1.54 ±0.33	NS

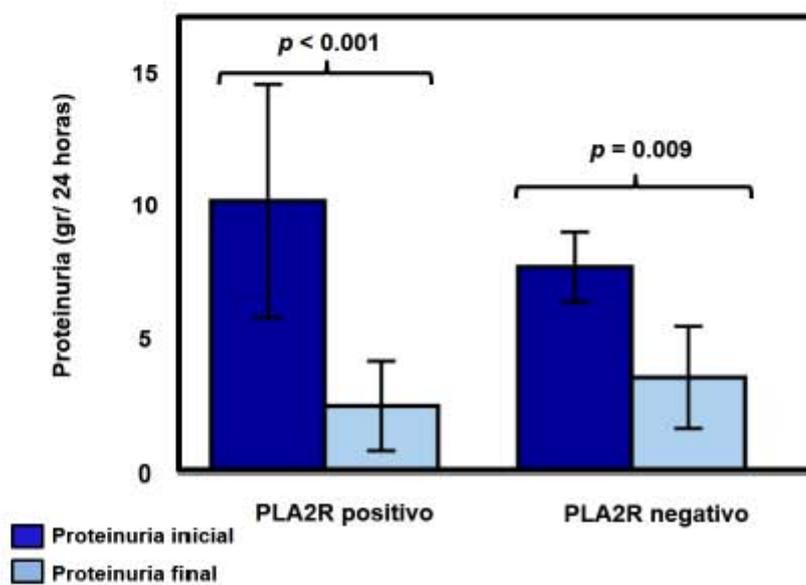
**Gráfico 2:** Comparación de niveles de creatinina sérica inicial y final intragrupo e intergrupo PLA2R.



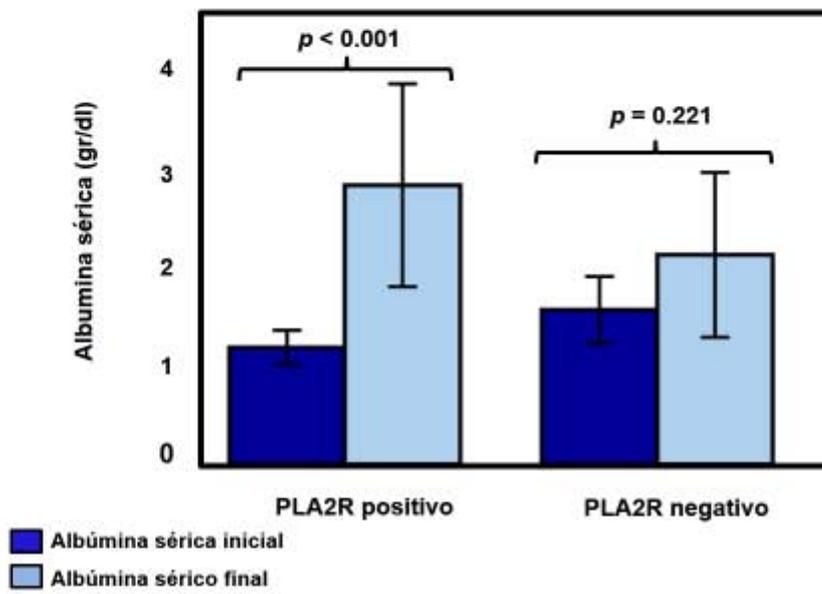
**Gráfico 3:** Comparación de la TFG (CKD-EPI) inicial y final intragrupo e intergrupo PLA2R.



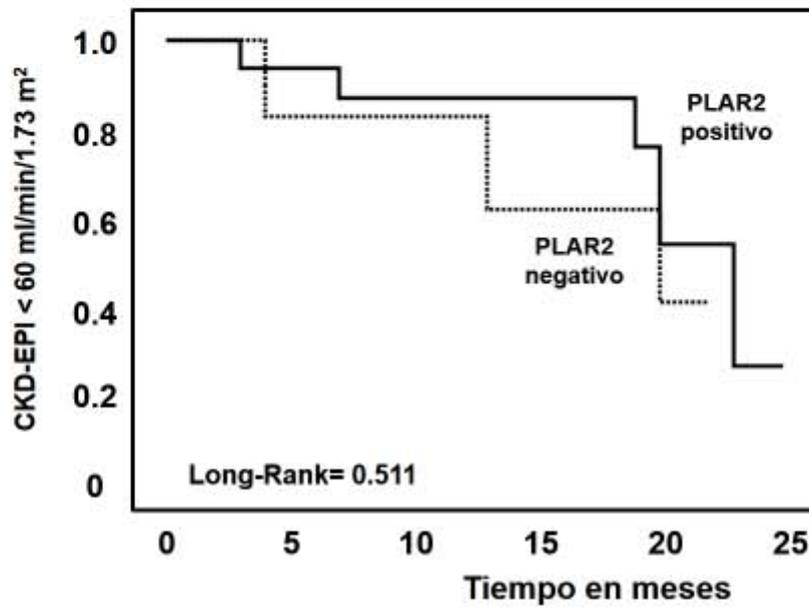
**Gráfico 4:** Comparación de niveles de proteinuria en 24 horas inicial y final intragrupo e intergrupo PLA2R.



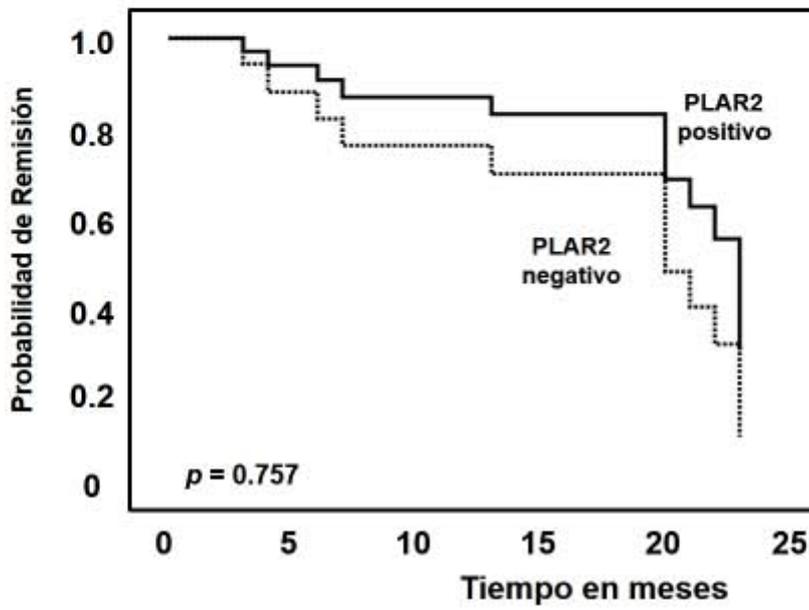
**Gráfico 5:** Comparación de niveles de albúmina sérica inicial y final intragrupo e intergrupo PLA2R.



**Gráfico 6:** Kaplan Meier en función del receptor de PLA2R.



**Gráfico 7:** Probabilidad de remisión en Modelo de Cox.



## **XII. DISCUSIÓN**

El objetivo planteado en el presente estudio fue analizar el curso clínico de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria con base a la expresión del receptor de fosfolipasa A 2 a nivel histológico. Se consideró como criterio de glomerulopatía membranosa primaria a los casos en los que en la histología renal se encontraban hallazgos de alteraciones de tipo membranoso (ausencia de células inflamatorias con depósitos de IgG y C3c) y que además no presentaran alteraciones de enfermedades autoinmunes como lupus, panel viral negativo y sin neoplasia demostrada. Además los pacientes con GMP deberían tener marcación por inmunohistoquímica del receptor de fosfolipasa A2 positiva o negativa, para poder establecer dos grupos: pacientes con glomerulopatía membranosa primaria con presencia de PLA2R positivo y pacientes con glomerulopatía membranosa primaria con ausencia de PLA2R en el tejido.

Los resultados de nuestro trabajo se encontró una relación de 3:1 de pacientes con GMP PLA2R+ vs PLA2R-. Se documentó más casos de pacientes hombres con respecto a mujeres en ambos grupos (8/5 hombres y 8/1 mujeres), diferente a lo reportado en la literatura (2). Así mismo, se demostró una mayor presencia de GMP con ausencia de receptor PLA2R a mayor edad respecto a pacientes jóvenes quienes presentaban GMP con receptor positivo. También se documentó cifras más altas de presión arterial diastólica en los pacientes con receptor positivo, aunque los valores no son clínicamente significativos. En el resto de variables analizadas no se encontró diferencias clínicas significativas.

Se consideró variables de interés la función renal los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimada con fórmula de CKD-EPI. Consideramos usar la fórmula CKD-EPI para fines de nuestro estudio debido a que esta fórmula está ajustada para edad, género, etnia y niveles de creatinina sérica y considerando la recomendación de la National Kidney Foundation. Al comparar los grupos se encontró que al momento del diagnóstico los pacientes con PLA2R negativo tuvieron tasa de filtrado glomerular menor respecto a los pacientes con PLA2R positivo, con tendencia estadística

significativa, lo que quizás tenga relación a que los pacientes con PLA2R negativo tenía en promedio mayor edad.

Con respecto a los creatinina sérica y la TFG se documentaron cifras similares de creatinina sérica al inicio y final del seguimiento del estudio en ambos grupos. La TFG fue más alta en el grupo con receptor PLA2R positivo al inicio y al final del seguimiento; por otro lado en el grupo con receptor PLA2R negativo las cifras de TFG fueron menores al inicio del estudio y se observó un descenso en la tasa de filtrado glomerular al final del estudio, sin embargo no se encontró diferencia con significancia estadística.

Por otro lado al analizar las variables que reflejan el estado clínico del pacientes encontramos que en los niveles de albúmina sérica y proteinuria se documentaron cifras más bajas de albumina sérica y más altas de proteinuria en los pacientes con receptor positivo lo que podría favorecer a ellos un incremento del riesgo para presentar trombosis sin que en nuestra población se hubieran registrado casos.

El tratamiento inmunosupresor, en general es recomendado para pacientes con GMP, de acuerdo a Chen et.al. en un metanálisis de Cochrane 2014, la inmunosupresión reduce todas las causas de mortalidad, riesgo de enfermedad renal crónica, incrementa la tasa de remisión parcial o completa, reduce la proteinuria de manera significativa con impacto clínico favorable para el paciente, esto evidenciado en el seguimiento de pacientes que van desde 6 a 120 meses. La mayoría de los esquemas de tratamiento que ofrecen mejor perfil de respuesta son aquellos combinados con inmunosupresor y esteroide, en la mayoría de los esquemas se reporta el uso de agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil) por vía oral; por otro lado, y de acuerdo a guías KDIGO, el uso de ciclosporina se recomienda como tratamiento alternativo para pacientes con glomerulopatía membranosa. Dado que en nuestro medio hospitalario el uso de agentes alquilantes vía oral no es fácil de adquirir, los pacientes sometidos a régimen de inmunosupresión se indica ciclosporina. Así pues, encontramos que, de acuerdo a lo establecido en guías KDIGO para criterios de repuesta a tratamiento, independientemente de la expresión de PLA2R, los pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina en

combinación con prednisona tuvieron respuesta tratamiento parcial o completa en 72.7%, en comparación con los pacientes solo tratados con prednisona. Al revisar el tratamiento y respuesta de los pacientes diagnosticados de acuerdo a la expresión de PLA2R, encontramos que los pacientes PLA2R+, en su mayoría recibió tratamiento con ciclosporina y prednisona y éste mismo grupo de presentó el mejor estado clínico en el seguimiento a 16 meses, ya que se encontró respuesta parcial o completa el 62.5%, y en aquellos tratados con prednisona solo respuesta en el 6.2%; lo cual nos hace pensar que, si bien no se encontró una diferencia con significancia estadística, el uso de ciclosporina en combinación con prednisona ofrece mejor perfil aun en pacientes con falta de expresión de PLA2R. Es importante mencionar que la decisión de no iniciar uso de ciclosporina en este grupo de pacientes fue por la falta de expresión de PLA2R, dado que a ésta marcador se le ha dado peso importante para diferencias formas primarias, la falta de expresión obligó descartar etiologías secundarias de glomerulopatía membranosa antes de iniciar inmunosupresión, mismas que no se encontraron en ninguno de los casos.

Como ya se mencionó previamente no existen estudios en los cuales se documenten el curso clínico de los pacientes con GMP de acuerdo a la expresión el receptor de fosfolipasa A2 en histología renal; por tanto, en éste trabajo se realizó el análisis de sobrevida de los pacientes con GMP en base al receptor de fosfolipasa A2, se observó que los pacientes con receptor PLA2R negativo presentan mayor descenso de la TFG, sin diferencia con significancia estadística al compararlo con pacientes receptor PLA2R positivo, estos resultados quizá no logran significancia estadística dado el número de pacientes desproporcionado en ambos grupos. En el análisis multivariado para determinar la probabilidad de remisión tampoco se encontró diferencia con significancia estadística.

Por último, cabe mencionar que todos los pacientes, con y sin expresión de receptor PLA2R debutaron con un síndrome nefrótico. Un paciente con receptor PLA2R positivo cursaba con diabetes Mellitus tipo 2 controlada de 5 años de diagnóstico, en el reporte histológico no se encontraron alteración asociadas a nefropatía diabética; durante el seguimiento continuó con adecuado control metabólico. Por otra parte en el grupo receptor PLA2R

negativo, un paciente cursaba con Eritroplasia de Queyrat al momento del diagnóstico, si bien se considera una lesión con riesgo de evolución a carcinoma in situ, se realizó biopsia de región afectada, en el reporte histológico de la lesión no se reportó malignidad, durante el seguimiento no presentó nuevas alteraciones.

### XIII. CONCLUSIONES

El objetivo planteado en el presente estudio fue analizar si en los enfermos con glomerulopatía membranosa primaria se presenta diferencia en el perfil clínico y el desenlace de la enfermedad en función de la expresión del receptor PLA2R y del tipo de tratamiento empleado. Se observaron diferencias significativas en la edad, siendo el grupo con receptor PLA2R negativo mayor. Por otra parte se encontró que los pacientes con receptor PLA2R positivo debutaron con niveles de proteinuria más elevados y se observó disminución con significancia estadística, del rango de proteinuria al final del seguimiento, lo cual está en relación con el tratamiento inmunosupresor otorgado, ya que a éstos pacientes se otorgó de manera inicial tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y prednisona. En el análisis Kaplan Meier y modelo de Cox, no se encontraron diferencias con significancia estadística; sin embargo con los hallazgos de éste estudio consideramos que aquellos pacientes con características histológicas de forma primaria de glomerulopatía membranosa, sin expresión de receptor PLA2R se debe administrar tratamiento inmunosupresor de manera inicial, ya que el retraso del mismo sugiere menor disminución del grado de proteinuria, lo que a largo plazo pudiese deteriorar la función renal. Los resultados se ven limitados por el tamaño de la población analizada y el tiempo de seguimiento, por lo que es necesario incluir una población mayor de estudio y continuar con el seguimiento del curso clínico de éstos pacientes.

#### XIV. REFERENCIAS

1. Floege, J. et. al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th edition. Philadelphia. Saunders-Elsevier. 2015.
2. Taal, MW. Brenner & Rector's. *The Kidney*. 9th edition. Philadelphia. Saunders-Elsevier. 2012.
3. Pedraza Rojas, E. et. al. Análisis de un modelo de atención a pacientes con glomerulopatías en el Hospital General de México O.C. "Dr. Eduardo Liceaga" para médicos residentes en Nefrología: resultados y proyecciones hacia una clínica de glomerulopatías. LIX Reunión anual Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, IMIN. Cancún, México; 5 de diciembre de 2014.
4. Chávez Valencia, V. et. al. Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos. *Gac Med Mex*, 2014;150:403-8.
5. Ponticelli, C. et. al. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy - A Modern View. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013; 10: 15 -22.
6. Waldman, M. et. al. Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2012; 23: 1617–1630.
7. Polanco N, et. al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21: 697-704.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2012; 2: 139-274.
9. Ponticelli, C. et. al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International*, 1995; 48:1600-1604.
10. Ponticelli, C, Altieri, P, Scolari, F y cols. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9:444-450.

11. Jha, V.et.al. A randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18:1899-1904.
12. Chen, Y. et. al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Sys Rev*, 2014; 16;10.
13. Paul, E. et. Al. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney International*, 1992; 41: 933-937.
14. Glassock, R. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Sem Nephrol*, 2003;23: 324-32.
15. Cattran, D. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney International*, 2001;59:1983-1994.
16. Beck, L. et. al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New E J Med*, 2009;361:11-21.
17. Segarra, A. Prevalencia, valor diagnóstico y características clínicas asociadas a la presencia de niveles circulantes y depósitos renales de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 en nefropatía membranosa idiopática. *Nefrologia* 2014;34:2.
18. Ronco, P. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol*, 2012;8: 203–213.
19. Debiec, H. et. Al. Early-Childhood Membranous Nephropathy Due to Cationic Bovine Serum Albumin. *N Engl J Med*, 2011;364:2101-10.
20. Cunningham, P, et. al. Contrasting Roles of Complement Activation and Its Regulation in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1214–1222.
21. Cybulsky, A. et. al. Experimental membranous nephropathy redux. *Andrey V. Am J Physiol Renal Physiol*, 2005; 289: 660–671.
22. Pruchno, C. et. al. Urinary Excretion of the C5b-9 Membrane Attack Complex of Complement Is a Marker of Immune Disease Activity in Autologous Immune Complex Nephritis. *Am J Pathol*, 1991; 138: 203-211.
23. Schulze, M, et. al. Elevated urinary excretion of the C5b-9 complex in membranous nephropathy. *Kidney International*, 1991; 40: 533-538.

24. Churg, J. Idiopathic nephrotic syndrome in adults: A study and classification based on renal biopsies. *N Engl J of Med*, 1965; 272:165-174.
25. Sui, K. et. al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney International*, 1995; 48: 1953-1958.
26. Yoshicki, M. et. al. Complement Activation Products in the Urine from Proteinuric Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11: 700-707.
27. Nangaku, M. Cellular Response to Injury in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1195-1204.
28. Nangaku, M. Mediators of renal injury in membranous nephropathy. *Arch Med Sci*, 2009; 5, 451-458.
29. Glassock, R. The Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A 50-Year Odyssey. *Am J Kidney Dis*, 2010; 1: 157-167.
30. Caliskan, Yasar and Krzysztof Kiryluk. Novel Biomarkers in Glomerular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014; 21: 205-216.
31. Ronco, Piere and Hanna Debiec. Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Molecular Immunology*, 2015; 68: 57-62.

## XV. ANEXOS

A) Consentimiento informado.

B) Hoja de captura de datos de paciente.

**Anexo A:**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

**Título: Estudio de cohorte: curso clínico de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria de acuerdo a la expresión histológica del receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R).**

Hoja 1 de 4

**Investigador principal: Dr. Rafael Valdez Ortiz.**

**Sede donde se realizará el Estudio: Servicio de Nefrología, Unidad 105B, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga O.D.”**

**Identificación del participante (sólo anotar iniciales del nombre(s), primer apellido y segundo apellido):** \_\_\_\_\_

**ECU:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica, el cual es considerado sin riesgo para usted. Esta investigación tiene objetivo describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas e histológicas de su enfermedad llamada glomerulopatía membranosa.

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. **Justificación:** La glomerulopatía membranosa es una enfermedad renal. Existen diferentes causas de ésta enfermedad, las causas secundarias pueden ser por infecciones o neoplasia. Existe un grupo de pacientes en los cuales no es posible identificar una causa específica, a este grupo de pacientes se llama forma primaria, la cual se identifica con la presencia de una sustancia llamada PLA2R en tejido renal, sin embargo algunos casos de forma primaria no tiene PLA2R, por lo que se requiere información de la evolución de la enfermedad en pacientes con ésta enfermedad que tienen o no PLA2R en tejido renal.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

**Título: Estudio de cohorte: curso clínico de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria de acuerdo a la expresión histológica del receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R).**

**Hoja 2 de 4.**

2. **Objetivo del estudio:** usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo describir las características al inicio y a través del tiempo de la enfermedad llamada glomerulopatía membranosa que tienen o no PLA2R en tejido renal.
3. **Riesgos:** este estudio no tiene riesgo alguno, ya que solo se le pedirá autorización para revisar su expediente clínico, en ninguna momento se tomará muestras de sangre u orina, ni se le pedirá muestra de riñón (biopsia) ya que en éste caso, dicha biopsia ya se realizó al momento de diagnosticar su enfermedad, por tanto esos datos serán revisados de su expediente clínico.
4. **Beneficios:** con los resultados de este estudio esperamos encontrar cual es el curso clínico de la enfermedad de acuerdo a la presencia o ausencia del PLA2R en el tejido renal.
5. **Alternativas:** para este estudio no existen alternativas, ya que en este caso no se plantea realizar alguna intervención, es básicamente un estudio de investigación clínica sin ninguna maniobra de intervención en el paciente.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

**Título: Estudio de cohorte: curso clínico de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria de acuerdo a la expresión histológica del receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R).**

### **Hoja 3 de 4.**

6. Procedimiento: en caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán preguntas sobre usted (nombre completo y edad); además se le pedirá autorización para revisión del expediente clínico para recabar datos, y posteriormente realizar el análisis del estudio, cabe mencionar que en ningún momento se realizará toma de muestra de sangre, ya que los datos aportados por dichos estudios ya están documentados en su expediente clínico a través del seguimiento que se le ha dado en las consultas a la cuales ha acudido a lo largo de su tratamiento. Con respecto a los datos de la muestra de tejido renal (biopsia) tampoco será realizado dicho procedimiento, ya que la biopsia de tejido renal ya le fue realizada al momento del diagnóstico de su enfermedad, los datos de ésta biopsia se recabarán de su expediente clínico.
7. Aclaraciones: su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio, considere que puede retirarse en el momento que así lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

**Título: Estudio de cohorte: curso clínico de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria de acuerdo a la expresión histológica del receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R).**

**Hoja 4 de 4.**

Yo (anotar solo iniciales) \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Iniciales y firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_**

**Iniciales y firma de testigo 1: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_**

**Iniciales y firma de testigo 2: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_**

He explicado al participante (iniciales) \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

**Si tiene alguna duda favor de comunicarse con el investigador principal del estudio: Dr. Rafael Valdez Ortiz, teléfono 5521285063, el cual está disponible las 24 horas**

