



---

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Centro Médico Nacional “La Raza”**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**“Etiologías y síndromes glomerulares más frecuentes en  
glomerulonefritis con patrón morfológico membranoproliferativo  
en biopsias renales”**

**Tesis:**

**Para obtener el grado de especialista en**

**NEFROLOGÍA**

**Presenta:**

**Dra. Ariana María Martínez Sánchez**

**Asesor:**

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**



**Ciudad de México, a febrero de 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN**

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**

Profesor Titular del Curso Universitario de  
Nefrología Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**

Asesor de Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario de  
Nefrología Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dra. Ariana Ma. Martínez Sánchez**

Residente de Tercer año de Nefrología  
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de  
Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro  
Médico Nacional “La Raza”

---

Número de registro de protocolo: R-2023-3501-068

## ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y Métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	23

## RESUMEN

**Introducción:** La glomerulonefritis membranoproliferativa es la cuarta glomerulopatía primaria más frecuente en México. Su progresión a enfermedad renal crónica terminal es común. La mayoría de los casos son secundarios a enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias. Sin embargo, poco se conoce su epidemiología en población mexicana. Realizamos un estudio con el objetivo de identificar las etiologías más frecuentes del patrón membranoproliferativo en biopsias renales de nuestro hospital.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes con glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo confirmada por biopsia renal. Se identificaron etiologías y síndromes glomerulares más frecuentes asociados a la glomerulonefritis membranoproliferativa. Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

**Resultados:** Se revisaron un total de 1489 biopsias renales, en 125 biopsias (13.8%) se observó un patrón membranoproliferativo. En 119 pacientes (95.2%) se identificaron causas secundarias. La nefritis lúpica fue la más frecuente con 115 pacientes (92.0%). En 6 pacientes (4.8%) no se encontró la etiología, catalogándose como idiopática. Se identificó al síndrome nefrótico como la presentación clínica más frecuente en 64 casos (51.2%). El patrón de inmunofluorescencia más comúnmente observado fue el mediado por complejos inmunes con 30 casos (24%).

**Conclusiones:** La etiología más frecuente de glomerulonefritis membranoproliferativa fue la nefritis lúpica y el síndrome nefrótico fue la presentación clínica más común.

**Palabras clave:** glomerulonefritis membranoproliferativa, etiología.

## **ABSTRACT**

**Background:** Membranoproliferative glomerulonephritis is the fourth most common primary glomerulopathy in Mexico. Its progression to end-stage chronic kidney disease is common. Most cases are secondary to autoimmune diseases, infections, or neoplasms. However, little is known about its epidemiology in the Mexican population. We carried out a study with the objective of identifying the most frequent etiologies of the membranoproliferative pattern in renal biopsies from our hospital.

**Material and methods:** Retrospective study in patients with glomerulonephritis with a membranoproliferative pattern confirmed by renal biopsy. The most frequent etiologies and glomerular syndromes associated with membranoproliferative glomerulonephritis were identified. Quantitative variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Categorical variables were presented as simple frequencies and proportions.

**Results:** A total of 1489 renal biopsies were reviewed, in 125 biopsies (13.8%) a membranoproliferative pattern was observed. Secondary causes were identified in 119 patients (95.2%). Lupus nephritis was the most frequent with 115 patients (92.0%). In 6 patients (4.8%) the etiology was not found, being classified as idiopathic. Nephrotic syndrome was identified as the most frequent clinical presentation in 64 cases (51.2%). The most observed immunofluorescence pattern was mediated by immune complexes with 30 cases (24%).

**Conclusions:** The most frequent etiology of membranoproliferative glomerulonephritis was lupus nephritis and nephrotic syndrome was the most common clinical presentation.

**Key words:** membranoproliferative glomerulonephritis, etiology.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades glomerulares constituyen un amplio espectro de patologías que presentan distintas etiologías, mecanismo de daño y hallazgos histopatológicos (1). Sin embargo, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden llegar a sobreponerse, por lo que es habitual que se agrupen de acuerdo al síndrome glomerular de presentación (1).

La glomerulonefritis membranoproliferativa, también denominada glomerulonefritis mesangiocapilar, es un grupo de entidades morfológicas (2,3) que se caracterizan por la presencia hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar, remodelación de la pared capilar con formación de dobles contornos, observados en la microscopía óptica. Representan del 7 al 10% de todas las glomerulopatías confirmadas por biopsias (2,4) siendo más frecuentes durante la infancia, aunque puede presentarse en cualquier grupo de edad (5).

Es la tercer o cuarta causa de enfermedad renal terminal entre las glomerulopatías primarias con una incidencia aproximada de 0.33% a nivel mundial (5,6). La mayoría de los casos se asocian con causas secundarias, entre ellas la etiología de tipo infecciosa, y por enfermedades autoinmunes se reportan como las más frecuentes. (5)

La infección por hepatitis C (2), que se reconoció en 1990 como una causa común de GNMP mediada por complejos inmunes, ahora se considera la principal infección viral que causa GNMP (5). Las infecciones bacterianas crónicas, las fúngicas y las parasitarias también son una causa importante de GNMP sobre todo en los países en vías de desarrollo como el nuestro (7).

Las enfermedades autoinmunes, se reportan como etiologías frecuentes de la glomerulonefritis membranoproliferativa, especialmente el Lupus Eritematoso Sistémico. Otra de las causas mencionadas dentro de la series de casos reportadas a nivel mundial son las gammapatías o disproteinemias monoclonales, aunque estas tienen una frecuencia menor (2,4,6).

Por otro lado, la GNMP también puede deberse al depósito subendotelial y mesangial de C3 y C4, por desregulación de la vía alterna del complemento (8).

Tanto la presentación clínica como el curso de la patología son extremadamente variables. En ocasiones de curso benigno con evolución lenta, presentando proteinuria asintomática o síndrome hematuria proteinuria. No obstante, puede presentarse como un síndrome rápidamente progresivo con hematuria glomerular. En la literatura internacional el síndrome glomerular que más asocia a esta entidad es el síndrome nefrótico, observándose en más del 60% de los casos de GNMP (5,8).

Históricamente la lesión fue descrita por primera vez entre los años 1961-1962 por Royer et al. Los informes iniciales que describían la GNMP eran predominantemente en niños sin enfermedad subyacente conocida (9). A partir de estas primeras descripciones y con la mejora en los análisis de la biopsia se propuso una primera clasificación en la cual se agrupaba esta entidad en tres tipos, en función de la ubicación y de la apariencia de los depósitos inmunes observados bajo el microscopio electrónico (5), clasificándolas como GNMP tipo I, GNMP tipo II, GNMP tipo III y GNMP secundaria (4).

La MPGN tipo I es, con mucho, la forma más común y se caracteriza por depósitos subendoteliales y mesangiales (5). La GNMP tipo II, también conocida como enfermedad de depósitos densos, caracterizada como su nombre lo menciona por depósitos electrondensos, dentro de la lámina densa de la membrana basal glomerular (5). La MPGN tipo III es rara, se caracteriza por depósitos subepiteliales y subendoteliales (5).

En el 2011 se propuso una clasificación que se basa en el mecanismo de daño de la membrana basal glomerular y a los hallazgos en la inmunofluorescencia, donde se divide a la GNMP en 2 grupos: 1) mediada por inmunocomplejos y 2) mediada por desregulación de la vía alterna del complemento (9). La primera se caracteriza por positividad para inmunoglobulinas o factores del complemento en la inmunofluorescencia. En cambio, en la GNMP mediada por complemento



solamente se observa positividad para factores del complemento en la inmunofluorescencia (especialmente dominancia o codominancia de C3), no encontrando positividad para inmunoglobulinas. Es el resultado de la disregulación de la vía alterna del complemento y se relaciona con causas de tipo genéticas (9).

Un tercer grupo es la no mediado por complejos inmunes o complemento donde no se observan depósitos de inmunoglobulina o complemento en la inmunofluorescencia. A este grupo pertenecen patologías como la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, microangiopatía trombótica inducida por fármacos, nefropatía asociado con trasplante de médula ósea, nefritis por radiación, hipertensión maligna y trastornos del tejido conectivo (5,9).

En 2015 en base a la propuesta realizada en 2011 se llevó a cabo un consenso donde se reclasificó este patrón basado en el mecanismo de daño, pero sobre todo en la etiología subdividiendo al GNMP en 5 categorías GN por inmunocomplejos, GN paucimune, GN anti-membrana basal glomerular, GN monoclonal Ig y glomerulopatía por C3 (10).

Como ya se ha mencionado anteriormente la GNMP representan del 7% al 10% de todas las glomerulopatías confirmadas por biopsias (2,4) siendo su incidencia de 1.4 y 9.3 casos por millón de habitantes (9). Una revisión retrospectiva de biopsias realizada en Australia realizada de 1995-1997 donde se calcularon las tasas de incidencia anuales reportó 2 a 3 casos por millón de habitantes por año en niños de 5-14 años, la mayor incidencia se encontró a edades de 55 a 75 años con 1 a 10 casos por millón de habitantes, siendo la causa más frecuente la etiología primaria (11).

En series de casos realizadas en diferentes países, se presenta a la etiología primaria como la causa más frecuente de glomerulonefritis membranoproliferativa (4,12). En 2015 se publicó un estudio retrospectivo donde se analizaron 10 472 biopsias realizadas en la República Checa de 1994-2011 evaluando datos histológicos de biopsias de riñones nativos realizadas en 31 centros donde las

glomerulonefritis primarias se encontraron en 55.7% y las secundarias en 29.1%. La glomerulonefritis membranoproliferativa representó una incidencia anual de 1.9 casos por millón de habitantes siendo más frecuente en pacientes con edades de 16 a 60 años (12).

Japón es otro de los países que cuenta con registro de biopsias renales, en donde se realizó una encuesta trasversal con un total de 593 pacientes registrados entre el periodo de 2007 y 2015 con el objetivo de conocer la etiología de la glomerulonefritis membranoproliferativa. En los resultados del análisis por grupo se observó que la edad media de los pacientes en general fue de 59 años para ambos sexos, siendo el pico máximo de incidencia en la séptima década de la vida. En cuanto a la patogenia de los 539 el 56% se clasificó como GNMP primaria y el 44% se clasificó como GNMP secundaria. La nefritis lúpica fue la causa más frecuente reportada en el grupo de GNMP secundarias con un 12.5%, seguida de la GNMP secundaria a infecciones con un 12.1%, la glomerulopatía por C3 fue la causa de menor incidencia reportada dentro de este grupo con sólo 0.3% (4). Cabe mencionar que en esta serie también se reportaron los síndromes glomerulares que más se presentaron en esta entidad, reportando una mayor prevalencia del síndrome nefrótico con un 40.4%, seguida del síndrome nefrítico con un 37% (4).

Si bien en las series previamente descritas se menciona a la etiología primaria como la causa más frecuente de la glomerulonefritis membranoproliferativa, también existen series de otras nacionalidades donde se menciona a la etiología secundaria como la causa principal de glomerulonefritis membranoproliferativa. Tal es el caso Lituania, donde se llevó a cabo un análisis retrospectivo entre el 2000 y 2014 con un total de 81 pacientes con diagnóstico de GNMP corroborada por biopsia renal. Dentro de la población de estudio el 32.10% de los casos se reportó como GNMP idiopática y el 67.9% como GNMP secundaria. las infecciones fueron la etiología más frecuente observándose en el 44.44% de los casos, seguida de las enfermedades autoinmunes con un 13.8%, causadas en su mayoría por Lupus Eritematoso Sistémico el cual se reportó en 9.8% (13).

En Rusia también se analizaron los reportes de 241 biopsias renales con glomerulonefritis membranoproliferativa en el periodo de 2000 a 2017, donde se reportó como etiología principal a las causas secundarias con un 69.6%, siendo las enfermedades autoinmunes las más frecuentes dentro de este grupo reportándose en un 34.1%. La etiología idiopática fue la segunda casusa más frecuente de GNMP con un 30.4% (14). En cuanto a la presentación clínica, el síndrome nefrótico fue asociado a la glomerulonefritis membranoproliferativa en el 48.12% de los pacientes (14).

En nuestro país, si bien la información que tenemos acerca de esta entidad es escasa, en el año 2018 se publicó un estudio descriptivo transversal que se llevó a cabo en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" donde se incluyeron un total de 133 pacientes con diagnóstico de GMNP mediante biopsia entre los años 2011-2016. Se reportó una prevalencia nacional de 3.37% de presentación por año siendo la etiología más frecuente las causas autoinmunes presentándose en un 77% de los casos (15). El síndrome nefrótico fue la presentación clínica más frecuente en los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa con un 48.12% de los casos (15).

Basados en datos epidemiológicos se han observado disminución tanto en la incidencia como en la prevalencia de esta entidad, sin embargo, aún no se tiene información suficiente acerca de las etiologías de esta patología (13).

A la microscopia óptica los hallazgos histopatológicos son (3) el engrosamiento difuso y global de la pared capilar, así como el aumento de la matriz mesangial, la hiper celular mesangial (16). La consolidación de segmentos glomerulares que resultan de estos cambios a veces causa una acentuación de la segmentación, referida como hipersegmentación o lobulación (3), estos cambios histológicos suelen ser asincrónicos. Las regiones mesangiales marcadamente expandidas pueden desarrollar una apariencia nodular con una zona central de esclerosis que puede recordar a la de la glomeruloesclerosis diabética o la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (3).

Otra de las características distintivas de la glomerulonefritis membranoproliferativa es la presencia de dobles contornos de la membrana basal glomerular que se puede observar con la tinción de plata metamina de Jones o a la tinción de ácido periódico de Schiff (17), y la interposición celular que se define como la migración de células para posicionarse entre la pared del capilar y la membrana basal glomerular. En el 20% de los casos se pueden observar la presencia de semilunas (18).

En la inmunofluorescencia el patrón característico es periférico granular a una tinción en banda para el complemento, especialmente C3. Pudiendo ser negativo en los GNMP negativa para inmunocomplejo (17,18).

En la microscopía electrónica se observan depósitos subendoteliales y mesangiales con células interpuestas a lo largo de la membrana basal glomerular, borramiento extenso de los procesos podocitarios así, como, la neoformación de la membrana basal glomerular dándole ese aspecto de doble contorno (3, 17,18).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, longitudinal y unicéntrico en expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo confirmado por biopsia renal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre 2022

Se incluyeron pacientes con diagnóstico glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo confirmado por biopsia renal. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica previa en estadio 5 de acuerdo con la clasificación de KDIGO, pacientes con pérdida de expediente clínico o expediente clínico incompleto, pacientes que no contaran con recolección de orina en 24 horas, dismorfia eritrocitaria o inmunológicos.

En todos los casos se recabaron datos demográficos (género, edad, peso, talla, IMC, año del diagnóstico, superficie corporal), datos de laboratorios (proteinuria de 24 horas, albúmina sérica, creatinina sérica, depuración de creatinina en 24 horas), datos clínicos (síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, hematuria glomerular, proteinuria aislada, síndrome hematuria-proteinuria, síndrome rápidamente progresivo). Se identificaron las patologías que se asocian al patrón membranoproliferativo: lupus eritematoso sistémico, nefropatía fibrilar, gammapatía monoclonal, glomerulonefritis por C3, enfermedad por depósitos densos, síndrome urémico hemolítico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hepatitis C, glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática. Finalmente se determinó en cada caso el patrón de inmunofluorescencia en la biopsia renal: glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunes (positividad para inmunoglobulinas y/o complemento), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complemento (dominancia o codominancia de C3), y glomerulonefritis membranoproliferativa negativa a complejos inmunes o complemento.

El análisis se realizó mediante estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar en caso de tener distribución normal de los datos o como medianas con rango intercuartilar en caso de libre distribución de los datos. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias simples y proporciones. Se calculó odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para evaluar la asociación de los diferentes síndromes glomerulares con las etiologías más frecuentes de glomerulonefritis membranoproliferativa.

## RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2022 en la UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” se realizaron un total de 1489 biopsias renales que fueron revisadas en el departamento de Anatomía Patológica y analizadas en el departamento de Nefrología. Entre ellas, 1290 (86.6%) se registraron como primeras biopsias y 199 (13.4%) como rebiopsias. Con respecto al tipo de riñón biopsiado, entre los pacientes biopsiados por primera vez, 44.7% (577 casos) corresponden a riñones nativos y 55.3% (713 casos) a injertos.

El patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa se identificó en 125 casos (21.7% de los riñones nativos). De los 125 pacientes, la mayor proporción se observó en el género femenino (104 casos, 83.2%). En contraste, sólo se observaron 21 casos (16.8%) en el género masculino. La edad media al momento de la biopsia fue de  $31.78 \pm 13.46$  años. En cuanto al grupo de etario, se observó mayor prevalencia en el grupo de 15 a 65 años con 117 pacientes (93.6%), seguido del grupo con edad <15 años con 5 pacientes (4.0%), y el grupo de >65 años con sólo 3 pacientes (2.4%). (Tabla 1)

Entre los resultados de laboratorio, observados en la Tabla 1, la media de proteinuria al momento de la biopsia fue total  $4.68 \pm 3.92$  g/24 horas, se presentaron mayores niveles de proteinuria en los pacientes de 15 a 65 años con una media de  $4.80 \pm 3.97$  g/24 horas, seguidos de los pacientes >65 años ( $4.63 \pm 3.27$  g/24 horas). En contraste, se observó proteinuria subnefrótica ( $1.99 \pm 2.00$  g/24 horas) en los pacientes <15 años. La creatinina medida al momento de la biopsia fue de  $1.66 \pm 1.73$  mg/dL; el grupo de 15 a 65 años presentó un mayor nivel de creatinina sérica ( $1.70 \pm 1.77$  mg/dL), en contraste con los pacientes >65 años ( $1.16 \pm 0.60$  mg/dL) y los pacientes <15 años ( $0.94 \pm 1.01$  mg/dL).

Con respecto a la presentación clínica al momento de la biopsia, los resultados se muestran en la figura 1 y la tabla 3. El síndrome glomerular más frecuente fue el nefrótico con 64 casos (51.2%), seguido por la proteinuria aislada con 37 casos (29.6%), el síndrome rápidamente progresivo con 13 casos (10.4%), el síndrome hematuria proteinuria con 9 casos (7.2%), y el síndrome nefrítico con 7 casos (5.6%). No se identificaron casos de hematuria glomerular aislada como presentación clínica inicial de la glomerulonefritis membranoproliferativa.

En cuanto a la etiología de los 125 casos de glomerulonefritis membranoproliferativa, sólo 6 pacientes (4.8%) fueron catalogados como glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, mientras que 119 pacientes (95.2%), se registraron como glomerulonefritis membranoproliferativa secundarias. La nefritis lúpica fue observada en 115 pacientes (92.0%), el diagnóstico de hepatitis C sólo fue realizado en un paciente (0.8%), el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en un paciente (0.8%), la glomerulonefritis por C3 en un paciente (0.8%), y la enfermedad por depósitos densos en un paciente más (0.8%). (Figura 1 y Tabla 3).

La nefritis lúpica fue la causa más frecuente de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria en todos los grupos etarios. En el grupo de pacientes de 15 a 65 años (110 pacientes, 94%), en el grupo de <15 años (4 pacientes, 80%) y en el grupo >65 años (1 paciente, 33.3%).

De los 115 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, 57 (49.6%) presentaron síndrome nefrótico, 2 pacientes (1.7%) síndrome nefrítico, 36 pacientes (31.3%) presentaron proteinuria aislada, y 7 pacientes (6.1%) con síndrome hematuria-proteinuria y 13 pacientes (11.3%) presentaron síndrome rápidamente progresivo. Ningún paciente se presentó con hematuria glomerular aislada. No se observó asociación de ninguno de los síndromes glomerulares con el diagnóstico de nefritis lúpica. (Tabla 3)

En los hallazgos histopatológicos se describen en la tabla 2, la media de fibrosis intersticial fue de  $24.73 \pm 20.27\%$  y la media de atrofia tubular fue de  $24.31 \pm$



18.45%. Entre las 125 biopsias solo se identificó 36 reportes (28.8%) con inmunofluorescencia directa. El patrón mediado por complejos inmunes o inmunoglobulinas fue el más frecuente con 30 de casos (24.0%), la dominancia por C3 se observó en 2 casos (1.6%) y en 4 casos (3.2%) se observó inmunofluorescencia negativa a complejos inmunes y complemento. Solo a un paciente (0.8%) se le realizó microscopía electrónica, con el que se realizó diagnóstico de enfermedad por depósitos densos.

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, la glomerulonefritis membranoproliferativa se acepta como la tercera o cuarta causa de enfermedad renal crónica terminal entre las glomerulopatías primarias. Independientemente de la etiología que genere este patrón de daño glomerular, disminuye la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida. La glomerulonefritis membranoproliferativa ha disminuido en su incidencia con el paso del tiempo, pasando del 10% en 1970 hasta el 2% de acuerdo con lo publicado en series de casos desde el 2011 hasta la fecha.

Es una entidad que se presenta comúnmente en la infancia, aunque se puede presentar en todos los grupos etarios. Esto es congruente con lo observado en nuestro estudio donde se observó mayor incidencia en los pacientes de 15 a 65 años. Resultados similares en cuanto a los grupos de edad han sido reportados en el registro ANZDATA de Nueva Zelanda y Australia (6,11).

En el presente estudio se observó que los niveles de proteinuria fueron mayores en mujeres y pacientes de 15 a 65 años. Sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de creatinina sérica entre los grupos de 15 a 65 años y los >65 años. En contraste, los niveles de creatinina sérica fueron sensiblemente más bajos en pacientes <15 años. Datos similares se han observado en otras series, como en el registro de biopsias renales de Japón publicado en 2017, así como en el estudio de realizado en el Hospital General de México (4,15). El síndrome nefrótico fue la presentación clínica más frecuente en nuestro estudio, observándose en el 51.2%, lo que concuerda con lo reportado a nivel mundial.

Sólo en 6 pacientes (4.8%) de 125, se concluyó el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática y en 119 pacientes (95.2%) se encontraron causas secundarias. La de mayor frecuencia fue la nefritis lúpica, observándose en 115 pacientes (92.0%).

Al hablar de las etiologías, se han observado diferencias entre los resultados obtenidos en nuestro estudio y los resultados de algunas cohortes o series de casos reportadas a nivel mundial, donde se menciona a la etiología idiopática como la

causa más frecuente del patrón de daño glomerular membranoproliferativo. Una de las principales series de casos con reporte de estos resultados, es la publicada por República Checa que se realizó entre 1994 y 2011, que incluyó biopsias renales de 10 472 pacientes, entre ellos, 5832 pacientes (55.7%) presentaron glomerulopatías primarias. La glomerulonefritis membranoproliferativa fue la séptima glomerulopatía más frecuente. Entre las etiologías de la glomerulonefritis membranoproliferativa, la más frecuente fue la nefritis lúpica (12). En el registro de Japón publicado en el 2018, la etiología idiopática fue la más frecuente asociada al patrón membranoproliferativo, reportándose en 332 pacientes (56%), seguida de la nefritis lúpica observada en 253 pacientes, 42.7% (4).

En contraste con los resultados de las cohortes ya mencionadas, tenemos a los estudios que muestran resultados muy parecidos los que presentamos en nuestro estudio. En el registro de biopsias renales de Lituania con resultados publicados en 2014, incluyó 81 pacientes, se observó que las causas secundarias fueron las más frecuentes en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa. Las infecciones y el lupus eritematoso sistémico fueron las causas más comunes en orden de frecuencia (13). Otro estudio realizado en población rusa en 2017 observó la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática en 241 pacientes (30.4% de los casos), mientras que la glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria se documentó en el 69.6% de los pacientes, asociándose principalmente las enfermedades autoinmunes (34.1%) e infecciosas (16.4%) (14).

Uno de los estudios más relevantes y el único que se ha hecho en nuestro país acerca de este tema es el publicado por el Hospital General de México en el año 2018 con resultados muy parecidos a los encontrados en este estudio. Se observó que el patrón membranoproliferativo se asoció principalmente a las causas secundarias, especialmente al lupus eritematoso sistémico y las gammapatías monoclonales (15).

De los 125 pacientes con glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo confirmados por biopsia en nuestro estudio, sólo en 36 casos (28.8%), se localizó el reporte de inmunofluorescencia directa. Entre los casos con inmunofluorescencia

directa, fueron clasificados como daño mediado por complejos inmunes o inmunoglobulinas en 30 casos (24%). Solo a un paciente (0.8%) se le realizó microscopía electrónica, corroborándose el diagnóstico de enfermedad por depósitos densos. Nuestros resultados son similares con el resto de la literatura, en donde el patrón de inmunofluorescencia mediado por complejos inmunes es el más frecuente.

Nuestro estudio tiene como limitaciones el diseño retrospectivo y el número reducido de glomerulonefritis membranoproliferativa de etiología no lúpica. De igual forma, la falta de inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica limitan el diagnóstico etiológico, especialmente en los casos de Glomerulonefritis por C3 y Enfermedad de Depósitos Densos. A pesar de ello, es uno de los pocos estudios que intentan definir la frecuencia de las diferentes etiologías en glomerulonefritis membranoproliferativa.

## **CONCLUSIÓN**

En nuestro estudio, la etiología más frecuente de glomerulonefritis membranoproliferativa fue la nefritis lúpica y el síndrome nefrótico fue la presentación clínica más común.

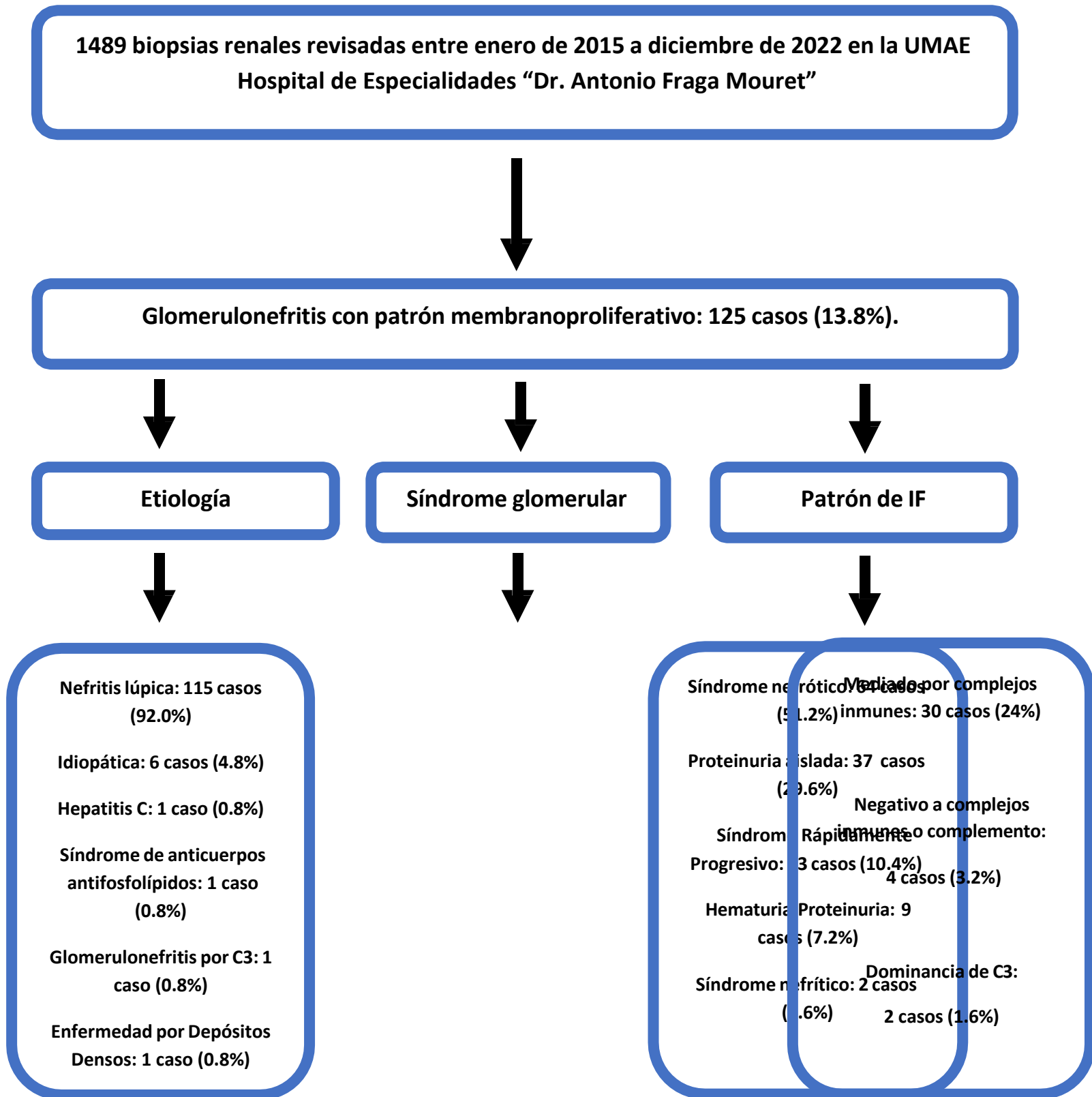
## BIBLIOGRAFÍA

1. Trachtman H, Herlitz LC, Lerma EV, Hogan JJ. Glomerulonephritis. Suízerland: Springer; 2019:43-58.
2. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(3):600-608.
3. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Maarten WT, Yu ASL et al. Brenner y Rector El Riñón. 11ªed. Barcelona: Elsevier: 2018.
4. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, et al. Clinical features, and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol 2018;22(4):797-807.
5. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med 2012;366(12):1119–1131.
6. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, Isbel N, Campbell S, Hawley C, et al. Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study. BMC Nephrol 2019;20(1):417.
7. Ohara S, Kawasaki Y, Takano K, Isome M, Nozawa R, Suzuki H, et al. Glomerulonephritis associated with chronic infection from long-term central venous catheterization. Pediatr Nephrol 2006;21(3):427-429.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol 2011;31(4):341-348.
9. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? Nephrol Dial Transplant 2012;27(12):4288-4294.
10. Salvadori M, Rosso G. Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN. World J Nephrol 2016;5(4):308-320.

11. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(7):1364-1367.
12. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J, Rysava R, Rychlik I, Viklicky O, et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011. *J Nephrol* 2015;28(1):39-49.
13. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015;19(4):314-318.
14. Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Ter Arkh* 2018;90(12):39-47.
15. Mendoza-Cerpa CA, Soto-Abraham MV. Prevalence of membranoproliferative glomerulonephritis at Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" over a 5-year period. *Rev Med HGM* 2017;80(4):197-203.
16. Zhou XJ, Silva FG. Membranoproliferative glomerulonephritis. En Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6°ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.254-306.
17. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranoproliferative Glomerulonephritis*. *AJKD* 2015;66(3):e19-20.
18. Farris III AB. "Membranoproliferative Glomerulonephritis with Immune Complexes". En *Kidney Diseases*. En Colvin RB, Chang A. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases*. 3°ed. Chicago: Elsevier; 2019.p120-127.
19. Robin BH, Adler SG, Barrat J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases*. *Kidney Int* 2021;100(4S): S1-S276.

# ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.





**Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas basales de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa**

	Total N=125	Hombres n=21	Mujeres n=104	<i>p</i>
	No. de casos (%)	No. de casos (%)	No. de casos (%)	
<b>Grupo Etario</b>				
<15 años	5 (4.0)	2 (9.5)	3 (2.9)	NS
15-64 años	117 (93.6)	19 (90.5)	98 (94.2)	NS
>65 años	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.9)	<0.05
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Peso (Kg)	60.70 ± 17.47	71.34 ± 21.71	58.55 ± 15.75	<0.05
Talla (cm)	1.55 ± 0.15	1.64 ± 0.14	1.53 ± 0.15	<0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.67 ± 33.38	26.14 ± 5.57	31.59 ± 36.48	NS
Proteinuria basal (g/24hrs)	4.68 ± 3.92	5.11 ± 3.73	4.60 ± 3.97	NS
Creatinina sérica basal (mg/dL)	1.66 ± 1.73	1.70 ± 2.43	1.65 ± 1.57	NS

.IMC: índice de masa corporal

\* Se realizó , t de student para variables con distribución normal y U-Mann Whitney para variables con libre distribución

**Tabla 2. Hallazgos histopatológicos en pacientes con Glomerulonefritis Membranoproliferativa**

n=125	
Hallazgos Tubulointersticiales	Media $\pm$ Desviación Estándar
Atrofia Tubular	24.73 $\pm$ 20.27
Fibrosis Intersticial	24.31 $\pm$ 18.45
Patrón de Inmunofluorescencia	No. de casos (%)
Mediado por Complejos Inmunes	30 (24.0)
Depósito donante o codominante de C3	2 (1.6)
Negativo a inmunoglobulinas y complemento	4 (3.2)
No clasificable	89 (71.2)

**Tabla 3. Presentación clínica de acuerdo con la etiología de la glomerulonefritis membranoproliferativa**

	<u>Total</u>	<u>Idiopática</u>	<u>Nefritis lúpica</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>SAAF</u>	<u>GN C3</u>	<u>EDD</u>
	<b>N = 125</b>	<b>n = 6</b>	<b>n = 115</b>	<b>n = 1</b>	<b>n = 1</b>	<b>n = 1</b>	<b>n = 1</b>
		<b>(4.8%)</b>	<b>(92.0%)</b>	<b>(0.8%)</b>	<b>(0.8%)</b>	<b>(0.8%)</b>	<b>(0.8%)</b>
	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>	<u>No. de casos (%)</u>
Síndrome Nefrótico	64 (51.2)	5 (83.3)	57 (49.6%)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Proteinuria Aislada	37 (29.6)	0 (0)	36 (31.3)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Síndrome Rápidamente Progresivo	13 (10.4)	0 (0)	13 (11.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome Hematuria Proteinuria	9 (7.2)	1 (16.6)	7 (6.1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Síndrome Nefrítico	2 (1.6)	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**SAAF:** Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, **GNC3:** Glomerulonefritis por C3, **DDD:** Enfermedad de Depósitos Densos.