



11227  
10

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**EXPERIENCIA EN EL I.N.C.M.N.S.Z. EN LA  
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA  
PREVALENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

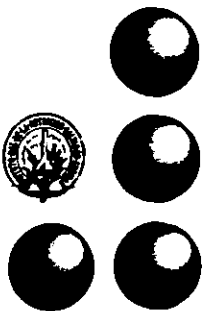
**ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. ANTONIO TZILACATZIN CARREÑO DUARTE**

**TUTOR:**

**DR. LUIS GONZALEZ MICHACA**



**INCMNSZ**

**MEXICO, D.F.**

**2000**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN**

**SALVADOR ZUBIRÁN**

**Departamento de Medicina Interna**

**EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ EN LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA.**

**PREVALENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS**

**Tesis para obtener el grado de:**

**Especialista en**

**M E D I C I N A   I N T E R N A**

**Presenta el**

**Dr. Antonio Tzillacatzin Carreño Duarte**

**Tutor:**

**Dr. Luis González Michaca**



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

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**

**SubDirector General de Enseñanza y**

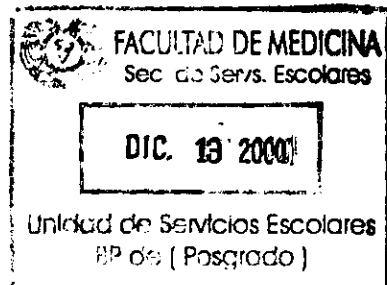
**Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna**

**IN.C.M.N.S.Z**

**Dr. Luis González Michaca**

**Médico Adscrito Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral**

**Tutor de Tesis**



**A mis padres y hermanos por su amor .**

**Erandi por tu entrega y apoyo perenes .**

**Antonio y Andrei por el tiempo robado de su infancia .**

**A mi Tutor por su dedicación y entrega .**

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
<b>PATOLOGÍA</b> .....	<b>6</b>
<b>TIPO I</b> .....	<b>6</b>
<b>TIPO II</b> .....	<b>7</b>
<b>TIPO III</b> .....	<b>8</b>
<b>GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA SECUNDARIA</b> .....	<b>9</b>
<b>PATOGENESIS</b> .....	<b>10</b>
<b>CURSO CLINICO</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>16</b>
<b>DEFINICIONES</b> .....	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>FACTORES PRONOSTICOS</b> .....	<b>21</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>28</b>
<b>APÉNDICE</b> .....	<b>30</b>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La glomerulonefritis membranoproliferativa (GMN-MP), constituye en la literatura mundial una proporción del 10% de las biopsias renales efectuadas por cualquier razón; y 12% de las glomerulonefritis primarias crónicas. Es más común en niños y/o adultos jóvenes. No existe predominio de género, pues la relación hombre: mujer es de 1.2: 1. Por las características de la microscopía electrónica, se han reportado tres subtipos I, II y III. Otra forma de clasificarla, es en primaria y secundaria. Su forma de presentación es variada, pues el 50% puede iniciar como síndrome nefrótico, el 25% como síndrome nefrítico y el 25% como proteinuria no nefrótica. La hipertensión arterial, es generalmente moderada. Dentro de las alteraciones de laboratorio, reportadas en esta glomerulonefritis, se encuentra la coexistencia de hipocomplementemia. El pronóstico a largo plazo es malo; pues cerca del 35-50% a 10 años de seguimiento, han perdido la función renal; los factores reportados como indicadores de mal pronóstico, son hipertensión arterial, disminución en la tasa de filtración renal  $< 80$  mL/min- evolución nefrótica, y medias lunas celulares en el material histopatológico. En lo referente al tratamiento en las formas primarias; actualmente se encuentra recomendado el empleo de antiagregantes plaquetarios, del tipo del ácido acetil salicílico o dipyridamol.

**JUSTIFICACION:** Desconocemos la prevalencia de la GMN-MP, las características de presentación y los predictores de pérdida de la función renal; en nuestro medio. **OBJETIVO GENERAL:** Conocer la prevalencia de la GMN-MP en el INCMNSZ. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** 1.- Conocer las características de presentación, curso y variables no morfológicas, en los pacientes con GMN-MP del INCMNSZ. 2.- Conocer las características predictoras de pérdida de la función renal en los pacientes con GMN-MP del INCMNSZ.

**HIPÓTESIS GENERAL:** La prevalencia de la GMN-MP en el INCMNSZ es semejante a lo reportado en la literatura mundial (10-12%). **HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:** La presentación, curso y variables no morfológicas de la GMN-MP en el INCMNSZ es igual a los pacientes con esta entidad en otras series. Las características predictoras de pérdida de la función renal en los pacientes con GMN-MP del INCMNSZ son las mismas que las reportadas anteriormente. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, revisando los expedientes de los pacientes, a los que se les practicó una biopsia de riñón nativo, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, desde enero de 1970 al mes de julio de 1999. Se recolectaron de cada expediente, al momento de la biopsia renal, los datos mencionados en la hoja de "Captación de datos" (Apéndice). **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Se incluyeron a todos los pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulonefritis lobulillar. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Se excluyeron del estudio los siguientes casos de biopsia renal: Trasplante, obtenida mediante necropsia, realizada postmortem, hecha en otro hospital. Diagnóstico histopatológico diferente al criterio de inclusión. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** De los diversos factores de riesgo reportado en la literatura, realizamos determinación de razón de momios en forma univariada, las variables obtenidas como significativas fueron utilizadas para construir un modelo de análisis multivariado de regresión logística verificado hacia delante y hacia atrás. En todos los casos se consideró significativa la  $p < 0.05$ . Las pruebas estadísticas fueron realizadas en el programa de cómputo Stata 5.0.

**DEFINICIONES:** Consideramos *falla renal*, a la presencia de creatinina sérica  $\geq 1.8$  mg/dL en cualquier momento del seguimiento o a la realización de trasplante renal. **RESULTADOS:** Se identificaron un total de 85 biopsias de riñón nativo que fueron diagnosticadas como GMN-MP, con una prevalencia del 6.47%. Encontramos una relación inversa entre el número de biopsias realizadas y la prevalencia de GMN-MP. No encontramos diferencias en el género de los pacientes estudiados, pues esta glomerulopatía se presentó en el 47.7% en varones y en el 52.3% en mujeres ( $P=NS$ ). La edad promedio de presentación fue de  $28.58 \pm 14$  años. En lo referente a las causas, no se encontró causa primaria en el 83% de los casos. Del pequeño porcentaje de causas secundarias, las encontradas con mayor frecuencia fueron: Lupus Eritematoso Generalizado en el 7.7% de los casos, e infección por el virus C de hepatitis en el 3%. Encontramos que más de la mitad de nuestra población (54%), se presentaron con hipertensión arterial ( $T/A \geq 140/90$ ) al momento de la biopsia renal. Encontramos criterios de falla renal (Cr. sérica  $\geq 1.8$  mg/dL) en 16 pacientes (24.6%). Se determinó la fracción C3 del complemento sérico; encontrándose por debajo de los valores de referencia en el 76.7% de los pacientes, al momento de la biopsia. El 57% presentó proteinuria en valores nefróticos ( $> 3.0$  g/día). El tiempo promedio de seguimiento fue de  $36.3 \pm 41.4$  meses (intervalo de 2 a 120). Encontramos en el análisis multivariado, que creatininas séricas al momento de la biopsia mayores a 1.5 mg/dL, y niveles bajos de la fracción C3 del complemento, son factores de riesgo para desarrollar falla renal.

**CONCLUSIONES:** La glomerulonefritis membranoproliferativa se presenta con una menor frecuencia en nuestro Instituto; y esta muestra un descenso en la última década. En nuestro hospital, predomina la GMN-MP primaria, con una edad de presentación semejante a la referida por la literatura. La mayoría de nuestros pacientes se presentan con proteinuria nefrótica e hipertensión arterial sistémica; con disminución en la fracción C3 del complemento sérico. Encontramos como factores pronósticos para el desarrollo de falla renal, creatinina sérica  $\geq 1.8$  mg/dL, valores de creatinina sérica al momento de la biopsia renal  $\geq 1.5$  mg/dL ( $P < 0.0001$ ) e hipocomplementemia ( $P = 0.023$ ).

## ANTECEDENTES

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GMN-MP), ha recibido diversas denominaciones durante su estudio, en los pasados 20 años, incluyendo glomerulonefritis lobular, glomerulonefritis mesangiocapilar, y glomerulonefritis crónica con hipocomplementemia. (1)

Esta glomerulonefritis, constituye en la literatura mundial una proporción del 10 % de las biopsias renales efectuadas por cualquier razón (10) y 12 % de las glomerulonefritis primarias crónicas (2). Es más común en niños y/o adultos jóvenes, pues en este grupo de edad se ha reportado una incidencia del 90% en el tipo I, y del 70% en el tipo II. No existe predominio de género, pues la relación hombre: mujer es del 1.2: 1

Por las características de la microscopía electrónica, se han reportado tres subtipos I, II y III

## PATOLOGÍA

### TIPO I

La característica histológica más común, es un engrosamiento difuso de la pared capilar con hiper celularidad endocapilar, la cual se ve favorecida por infiltración de leucocitos y polimorfonucleares. Estos cambios llevan a una consolidación de segmentos glomerulares, lo cual es referido como hipersegmentación o lobulación, que llevó en un inicio a la denominación de esta glomerulopatía como glomerulonefritis lobular. En ocasiones la marcada expansión mesangial con zonas de esclerosis central, apreciada a la microscopía de luz, puede presentar cierto parecido con la glomeruloesclerosis diabética o la enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

Probablemente la característica patognomónica, de la GMN-MP, a la microscopía de luz, es la presencia de asas capilares glomerulares con doble contorno en sus membranas basales, que son mejor apreciadas con la tinción de plata y con ácido periódico de Schiff (PAS).



Este doble contorno o riel, es debido a la presencia de prolongaciones del citoplasma de las células mesangiales. Estas proyecciones citoplásmicas son rodeadas por material de la membrana basal, probablemente dichas migraciones mesangiales, sean en respuesta a la presencia de complejos Inmunes subendoteliales (3). Una minoría de los pacientes pueden cursar con la presencia de medias lunas (4), sin embargo estas no llegan a abarcar más del 50% de los glomérulos, y al igual que en otras glomérulonefritis, su presencia correlaciona con una evolución aguda.

#### Inmunofluorescencia

Las tinciones son positivas para complemento, especialmente la fracción C3; e inmunoglobulinas, particularmente IgG e IgM; con un patrón lineal o en banda; en el ovillo glomerular y rara vez en túbulos o vasos sanguíneos extraglomerulares. (5)

#### Microscopía electrónica

El marcador ultraestructural del tipo I, lo constituye la interposición mesangial, en una zona subendotelial expandida por depósitos electrodensos de complejos inmunes.

Una nueva membrana basal es sintetizada alrededor de los complejos inmunes subendoteliales y de las prolongaciones citoplasmáticas de las células mesangiales.

#### TIPO II

También denominada enfermedad por depósitos densos, se caracteriza estructuralmente, por la presencia de bandas electrodensas (microscopía electrónica) no continuas, dentro de la membrana basal glomerular, acompañadas por depósitos densos mesangiales, de forma esférica o irregular.

Las alteraciones apreciadas a la microscopía de luz, son menos uniformes que en el tipo I, sin mostrar siempre un patrón membranoproliferativo, y sí mostrando engrosamiento de las asas capilares glomerulares, sin expansión mesangial; o bien, con un franco patrón de expansión mesangial, sin un componente membranoso.

#### Inmunofluorescencia

Este tipo de microscopía muestra una intensa toma del colorante, para la fracción C3 del complemento, con disposición lineal, en la pared capilar, y generalmente nula ó escasa para inmunoglobulinas (6).

Dado, que este tipo puede presentarse con una gran variedad de alteraciones a la microscopía de luz, es menester efectuar inmunofluorescencia y microscopía electrónica, para poder obtener el diagnóstico de certeza.

#### TIPO III

Es una variante poco común, cuya existencia no es aceptada universalmente, y que con la microscopía de luz, muestra un patrón de expansión mesangial, con engrosamiento de las asas capilares y "spikes" en ellas, es decir, con manifestaciones propias de la glomerulonefritis membranosa. (3)

## **GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA SECUNDARIA**

Existen diversas condiciones sistémicas, que pueden dar daño glomerular, con un patrón que asemeja a la GMN-MP primaria, estas entidades se mencionan en la Tabla 1(7).

### **IDIOPATICA O PRIMARIA**

Tipo I

Tipo II

Tipo III

### **SECUNDARIAS**

#### **Infecciones**

Hepatitis C y B

Endocarditis infecciosa

Abscesos viscerales

Otras

#### **Enfermedades reumáticas**

Lupus eritematoso generalizado

Síndrome de Sjögren

Críoglobulinemia esencial mixta

#### **Neoplasias**

Linfoma

Leucemia

Carcinomas

#### **Enfermedades hereditarias**

Deficiencia de alfa 1 antitripsina

Tabla 1. Clasificación de la glomerulonefritis membranoproliferativa.

Aún cuando comparten morfológicamente la misma alteración glomerular, que las formas idiopáticas, se pueden separar de las primarias, por la presencia de un cuadro clínico, por marcadores serológicos propios de las entidades referidas, o bien por la microscopía electrónica.

## **PATOGÉNESIS**

El mecanismo de inicio de la lesión renal es aún desconocido, sin embargo es evidente la participación de procesos inmunológicos.

El depósito de complejos inmunes, en el mesangio y pared de las asas capilares glomerulares, seguido por activación del complemento, quimiotaxis de leucocitos, activación plaquetaria y liberación de citoquinas mitogénicas para las células mesangiales, parece tener un papel central en la fisiopatología de la GMN-MP tipo I. (3)

La participación inmunológica, se pone de manifiesto por la hipocomplementemia encontrada en la mayoría de los pacientes, la inmunofluorescencia positiva, y la presencia de complejos inmunes en la microscopía electrónica.

Por su parte la GMN-MP tipo II, parece tener un mecanismo fisiopatológico diferente, pues no se han identificado complejos inmunes circulantes, y la inmunofluorescencia es positiva únicamente para C3, sin inmunoglobulinas(3). En el modelo experimental porcino de GMN-MP (enfermedad porcina por depósitos densos), existe un depósito importante de C3 y el complejo terminal del complemento C5b-9 (complejo de ataque a la membrana); así pues, en este modelo, por lo menos, existe evidencia de otras vías de activación del complemento, diferentes a la vía clásica (8).

## **CURSO CLINICO**

Su forma de presentación es variada, pues el 50% puede iniciar como síndrome nefrótico, el 25% con síndrome nefrítico y el 25% como proteinuria no nefrítica.(10)

La hipertensión arterial, es generalmente moderada, sin embargo algunos pacientes pueden cursar con hipertensión arterial de difícil control, especialmente en los pacientes que cursan con el tipo II.

La tabla 2 muestra un comparativo en el cuadro clínico al momento del diagnóstico, entre los tipos I y II.

Manifestación	TIPO I	TIPO II
Síndrome nefrítico	16%	20%
Hematuria recurrente	7%	11%
Proteinuria persistente	27%	14%
Síndrome nefrótico	48%	55%

Tabla 2. Manifestaciones clínicas (14).

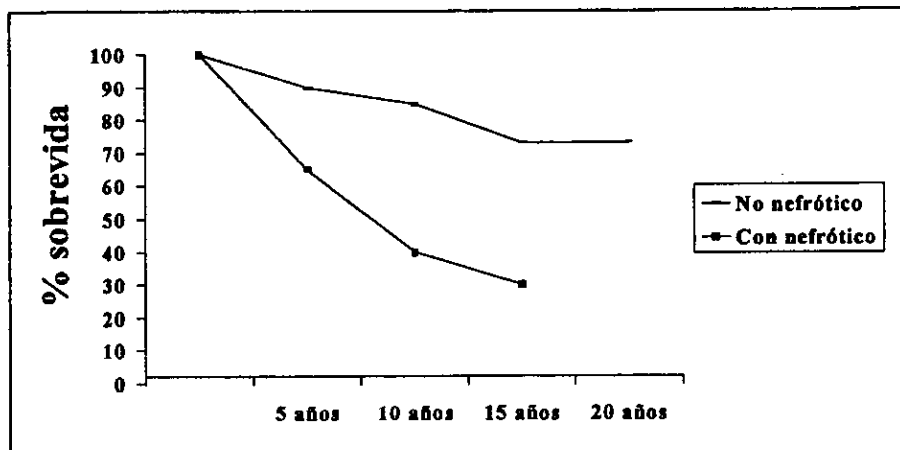
Dentro de las alteraciones de laboratorio, reportadas en esta glomerulonefritis, se encuentra la coexistencia de hipocomplementemia. Su activación en el tipo I, se da por ambas vías, iniciando con la formación de complejos inmunes, encontrándose disminución en C3 y CH50. Por su parte en el tipo II, el complemento se ve activado por la vía alterna, con valores disminuidos de C3 y normales de C1q y C4. (9)

Esta disminución de la fracción C3, parece ser mediada por el factor nefrítico C3 (FaN), el cual es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción C3bBb del complemento (convertasa C3 de la vía alterna), el cual se encuentra presente en más del 70% de los pacientes con GMN-MP tipo II. Al unirse el FaN a la convertasa de C3, evita la acción del inactivador de C3b, perpetuando el estado activo de la convertasa de C3, con la continua degradación de la fracción C3.(3)

Por su parte en los pacientes con GMN-MP tipo III, cursan con valores bajos de C3 en el 50% de los casos, los valores de C4 son usualmente normales, y el FaN, está ausente.

El pronóstico a largo plazo, es malo, pues cerca del 35-50% a 10 años de seguimiento, han perdido la función renal(10,11); los factores reportados como indicadores de mal pronóstico, son hipertensión arterial (12), disminución en la tasa de filtración renal <80 mL/min-(14), evolución nefrótica (13), y medias lunas celulares en el material histopatológico.

En la gráfica 1 se muestra la sobrevida de la función renal, de acuerdo con la presencia ó no de proteinuria nefrótica. (14)



Gráfica 1. Probabilidad de sobrevida renal, de acuerdo a la presencia de proteinuria nefrótica.

En los pacientes trasplantados, existe una elevada tasa de recidiva histopatológica de la glomerulopatía, principalmente en el primer año post-trasplante; reportándose pérdidas de injertos hasta en el 10-20%(3).

El tratamiento en las formas primarias, a diferencia de otras glomerulopatías primarias, no parece ser primordialmente Inmunesupresor, pues estos esquemas de tratamiento, no han sido contundentes en la literatura, sobre su beneficio en modificar el curso natural de la enfermedad, y actualmente se encuentra recomendado el empleo de antiagregantes plaquetarios, del tipo del ácido acetil salicílico o dipiridamol(15).

## **JUSTIFICACION**

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, se brinda atención médica a un número importante de pacientes, de edad adulta; con diferentes patologías renales, dentro de ellas, las glomerulopatías ocupan un papel primordial.

Desconocemos la prevalencia de la Glomerulonefritis Membranoproliferativa, en nuestro medio, las características de presentación y los predictores de pérdida de la función renal.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa en el INCMNSZ

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer las características de presentación, curso y variables no morfológicas, en los pacientes con glomerulonefritis membrano proliferativa de INCMNSZ.
2. Conocer las características predictoras de pérdida de la función renal en los pacientes con GMN MP del INCMNSZ.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS GENERAL**

La prevalencia de la glomerulonefritis membrano proliferativa en el INCMNSZ es semejante a lo reportado en la literatura mundial (5-10%).

### **HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. La presentación, curso y variables no morfológicas de la glomerulonefritis membrano proliferativa en el INCMNSZ es igual a los pacientes con esta entidad en otras series.
2. Las características predictoras de pérdida de la función renal en los pacientes con GMN MP del INCMNSZ son las mismas que las reportadas anteriormente.



## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se revisaron los expedientes de los pacientes, a los que se les practicó una biopsia de riñón nativo, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, desde enero de 1970 al mes de julio de 1999. La identificación de los pacientes, se efectuó utilizando los reportes histopatológicos del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se recolectaron de cada expediente, al momento de la biopsia renal, los datos mencionados en la hoja de "Captación de datos" (Apéndice).

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron sometidos a una biopsia de riñón nativo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre enero de 1970 y julio de 1999; en quienes se estableció el diagnóstico de *glomérulonefritis membranoproliferativa* o *glomérulonefritis lobular*.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio los siguientes casos de biopsia renal:

- Biopsia de riñón trasplantado.
- Biopsia renal obtenida mediante necropsia.
- Biopsia renal percutánea realizada *postmortem*.
- Biopsia renal percutánea hecha en otro hospital.
- Diagnóstico histopatológico diferente a *glomérulonefritis membranoproliferativa* o *glomérulonefritis lobular*.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Todas las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. El análisis de riesgo de progresión se realizó con determinación de razón de momios en forma univariada, las variables obtenidas como significativas fueron utilizadas para construir un modelo de análisis multivariado de regresión logística verificado hacia delante y hacia atrás. En todos los casos se consideró significativa la  $p < 0.05$ . Las pruebas estadísticas fueron realizadas en el programa de cómputo Stata 5.0.

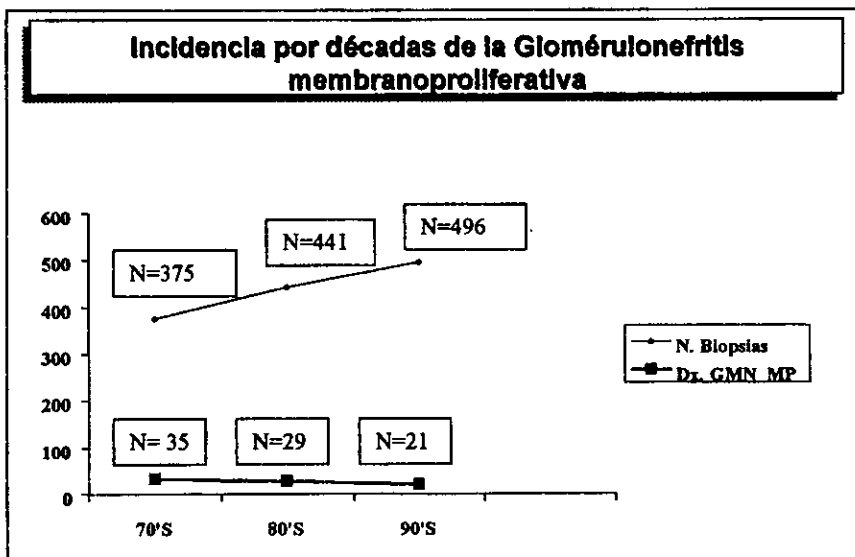
## **DEFINICIONES**

Consideramos *falla renal*, a la presencia de creatinina sérica  $\geq 1.8$  mg/dL en cualquier momento del seguimiento o a realización de trasplante renal.

## RESULTADOS

Durante el periodo revisado se efectuaron un total de 1,312 biopsias de riñón nativo; de las cuales 85 fueron diagnosticadas por el Departamento de Patología de nuestro Instituto, como glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulonefritis lobular, con una prevalencia del 6.47%. Se excluyeron 16 pacientes, por no contar con el expediente correspondiente, 4 por haber sido reclasificadas en biopsias posteriores con diagnósticos diferentes (2 como glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa, 1 como glomeruloesclerosis focal y segmentaria y 1 como glomeruloesclerosis diabética). Los datos presentados a continuación corresponden a los 65 pacientes estudiados.

En la gráfica 2, podemos apreciar una relación inversa, entre el número de biopsias renales efectuadas cada década y la prevalencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa.



Gráfica 2. Prevalencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa por décadas (1970-1999), en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

No encontramos diferencias en el género de los pacientes estudiados, pues esta glomerulopatía se presentó en el 47.7% en varones y en el 52.3% en mujeres (P=NS). La edad promedio de presentación fue de  $28.58 \pm 14$  años.

En lo referente a las causas, no se encontró causa primaria en el 83% de los casos. Del pequeño porcentaje de causas secundarias, las encontradas con mayor frecuencia fueron: Lupus Eritematoso Generalizado en el 7.7% de los casos, e infección por el virus C de hepatitis en el 3%.

<b>Características generales de los pacientes</b>	
<b>n</b>	65
<b>Género [n (%)]</b>	
<b>Masculino</b>	31 (47.7)
<b>Femenino</b>	34(52.3)
<b>Edad (años <math>\pm</math> DE)</b>	28.58 $\pm$ 14
<b>Etiología de la GMN MP</b>	
<b>GMN 1ria. (%)</b>	54 (83)
<b>LEG (%)</b>	5 (7.7)
<b>Otras (%)</b>	6 (9.2)
<b>TA sistólica (mmHg <math>\pm</math> DE)</b>	143 $\pm$ 27
<b>TA diastólica (mmHg <math>\pm</math> DE)</b>	92.8 $\pm$ 15
<b>Uso de prednisona al inicio (%)</b>	21 (32.3)
<b>Uso de ácido acetil salicílico (%)</b>	3 (4.6)
<b>Tiempo de seguimiento [meses <math>\pm</math> DE (Intervalo)]</b>	36.3 $\pm$ 41.4 (2-120)

Tabla 3. Características generales de la población estudiada.

Encontramos que más de la mitad de nuestra población (54%), se presentaron con hipertensión arterial (T/A  $\geq$  140/90) al momento de la biopsia renal. La creatinina sérica y la depuración de creatinina promedio, al momento del estudio histopatológico, nos muestran que nuestra población se presenta con afección moderada de la función renal, encontrándose criterios de falla renal (Cr. sérica  $\geq$  1.8 mg/dL) en 16 pacientes (24.6%). Tabla 4.

### Resultados de laboratorio de los pacientes al inicio del seguimiento

<b>Creatinina sérica</b> [meses $\pm$ DE (Intervalo)]	2.14 $\pm$ 4.22 (0.5-32)
<b>Colesterol sérico</b> (mg/dL $\pm$ DE)	312.5 $\pm$ 156.2
<b>Depuración de creatinina</b> (mL/min $\pm$ DE)	57.25 $\pm$ 36.75
<b>Albuminuria</b> (g/d $\pm$ DE)	6.26 $\pm$ 4.84
<b>Albuminuria &gt; 3 g/d</b> (%)	37 (57)
<b>Eritrocituria</b> (%)	32 (52.4)
<b>Cilindruria</b> (%)	14 (21.53)
<b>C3 bajo</b> (%)	33 (76.7)

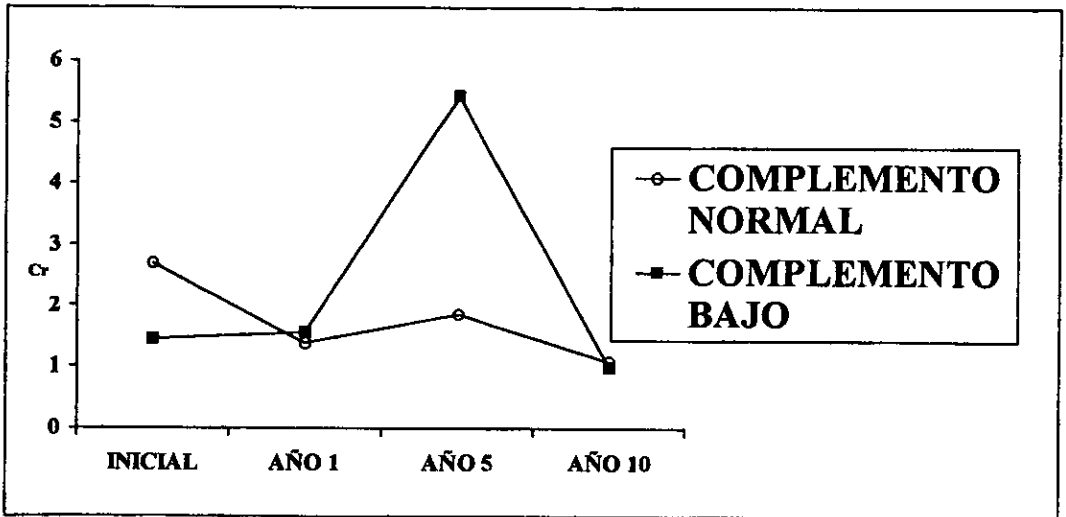
TABLA 4. Variables bioquímicas al momento de la biopsia.

El 57% presentó proteinuria en valores nefróticos (>3.0 g./día). El tiempo promedio de seguimiento fue de 36.3  $\pm$  41.4 meses (intervalo de 2 a 120).

Solamente en el 66% (43 pacientes) de la población estudiada, se determinó la fracción C3 del complemento sérico; encontrándose por debajo de los valores de referencia en 33 pacientes (76.7%) al momento de la biopsia; desafortunadamente pocos pacientes fueron seguidos con complemento sérico.

La existencia de valores bajos de la fracción C3 del complemento, nos permitió dividir a nuestra población en dos grupos. En el grupo de valores bajos de complemento (33 pacientes -76.7%-) el 45.5% de ellos, reunió criterios de falla renal; por su parte en el grupo de valores normales del complemento solamente el 28.13% desarrolló falla renal.

Al momento del diagnóstico los pacientes con complemento sérico bajo, mostraron valores de creatinina menores (1.4 mg/dL vs 2.7 mg /dL), sin embargo durante el seguimiento esta relación se invirtió (Gráfica 3).



GRAFICA 3. Evolución de la creatinina sérica de acuerdo al complemento sérico.

## FACTORES PRONOSTICOS

Con la finalidad de conocer que variables pueden estar relacionadas con una mala evolución de la función renal, expresada como el desarrollo de falla renal (Cr. Sérica  $\geq 1.8\text{mg/dL}$  o trasplante renal), realizamos un análisis de riesgo univariado, en el que se obtuvo la razón de momios de las variables consideradas como de riesgo. Posteriormente, efectuamos un análisis multivariado de regresión logística, con corrección hacia delante (forward) y hacia atrás (backward). Las variables analizadas fueron:

- Género masculino.
- Edad  $\geq 20$  años.
- Albuminuria en valores nefróticos ( $> 3.0$  /día).
- Creatinina sérica al momento de la biopsia  $\geq 1.5\text{mg/dL}$ .
- Hipertensión arterial sistólica  $> 135$  mmHg.
- Complemento sérico (C3) bajo.
- Tratamiento con prednisona.

En la tabla 5, se muestra el resultado del análisis univariado.

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	I.C. 95%	P
Género masculino	2.6	0.93 - 7.24	0.06
Edad $>20$ años	1.92	0.64 - 5.69	0.24
Creatinina sérica $>1.5$	13.51	4.03 - 45.03	0.000
Albuminuria $>3.0$ g/día	1.22	0.37 - 3.95	0.74
T/Asistólica $>135$ mmHg	1.30	0.47 - 3.59	0.61
C3 bajo	2.12	0.76 - 5.88	0.14
Tratamiento con PDN	1.07	0.37 - 3.09	0.89

Tabla 5. Resultados del análisis univariado.

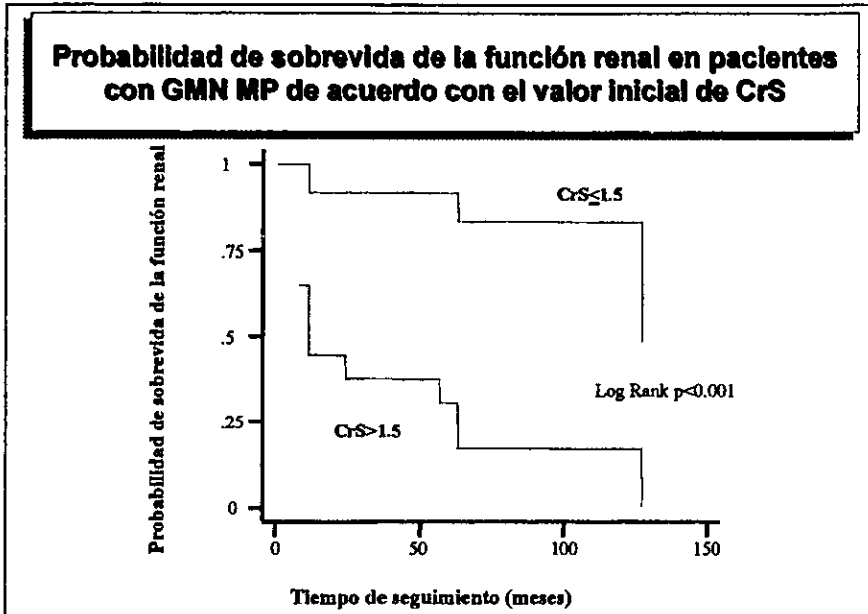
En la tabla 6, se muestra el resultado del análisis multivariado de regresión logística.

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	I.C. 95%	P
Género masculino	1.35	0.328 – 5.61	0.872
Edad >20 años	0.83	0.117 – 3.48	0.605
Creatinina sérica >1.5	37.13	5.47 – 251.84	0.000
Albuminuria >3.0 g/día	3.25	0.43 – 24.34	0.250
T/Asistólica >135 mmHg	1.02	0.22 – 4.70	0.975
C3 bajo	7.68	1.31 – 44.77	0.023
Tratamiento con PDN	2.51	0.52 – 12.12	0.251

Tabla 6. Resultados del análisis multivariado



En la gráfica 4, se muestra un análisis de Kaplan-Meier, sobre la probabilidad de presentar falla renal (creatinina sérica  $\geq 1.8$  mg/dL) o trasplante renal, de acuerdo al valor de creatinina sérica inicial ( $\geq 1.5$  mg/dL).



## DISCUSION

La prevalencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa en nuestro Instituto (6.47%) es menor a la reportada en la literatura (10%)(10), sin embargo esto puede ser debido, al hecho de que nuestro hospital atiende únicamente a pacientes adultos, y como es conocido, el grupo de edad con mayor incidencia son los niños y adultos jóvenes.

En las tres décadas revisadas, notamos una disminución en el número de casos reportados como GMN-MP (35,29 y 21 pacientes respectivamente, gráfica 2), lo cual ha sido reportado en la literatura (1), sin tener una explicación precisa para este hecho interesante. Consideramos que esta disminución puede estar relacionada con la gran variedad de términos histopatológicos, empleados para denominar la misma entidad.

La edad de presentación es semejante a lo referido en las publicaciones,  $28.58 \pm 14$  años vs. 29 años, en el estudio de Di Belgiojoso (13) y 31 en el estudio de Donadio (18); sin predominio significativo por algún género, ya que 47.7% fueron hombres y 52.3% mujeres  $P= NS$ , como se encuentra referido en la literatura (12,13,14).

En la gran mayoría de los pacientes estudiados (83%), no se encontró causa sistémica alguna para ser catalogados como glomerulonefritis secundaria; esto pudiera ser debido al sesgo en la selección de los pacientes a quienes se les realizó biopsia, ya que se conoce una fuerte asociación entre infección por el virus C de hepatitis y la GMN-MP (60%)(16). Este sesgo puede ser explicado por el hecho de que en nuestra serie efectuamos biopsia renal a pocos pacientes con infección por este virus de hepatitis (3%). Por otra parte, los pacientes con L.E.G. presentan en su gran mayoría, patrones histológicos de afección renal diferentes al de la glomerulonefritis membranoproliferativa, sin embargo esta asociación se encuentra referida en la literatura (10,17); y en el presente trabajo encontramos una frecuencia del 7.7% de los casos, todos ellos corroborados por la presencia de anticuerpos antinucleares y/o captación de DNA en sangre periférica.

El porcentaje de pacientes que se presentan con proteinuria en valores nefróticos en nuestra población es discretamente mayor (57%) a lo referido por Donadio et al. (50%) (12), Di Belgiojoso et al. (51%) (13) y Cameron et al. (50%) (14); así mismo en nuestra serie, es mayor la frecuencia de hipertensión arterial (T/A > 140/90) 54%, a la referida por el mismo Donadio et al. 37%, y por Di Belgiojoso et al. en Italia 38% (13).

El porcentaje de pacientes con falla renal, al momento de la biopsia es menor a lo referido en la literatura 24.6% vs. 38% (12,13); sin embargo tanto la serie de Donadio et al. (12) como la de Di Belgiojoso et al. (13), definieron falla renal, con valores de creatinina sérica menor (1.3 y 1.5 mg/dL respectivamente); probablemente utilizando estos valores de creatinina sérica, el porcentaje de pacientes con falla renal, en nuestro Instituto sea mayor a lo referido por estos dos autores, lo cual explicaría el elevado número de pacientes con hipertensión arterial.

El 76.7% de nuestros pacientes se presentó con niveles séricos de la fracción C3 del complemento, por debajo de los valores de referencia; este porcentaje es semejante a lo referido por Donadio et al. ~ 75% (12).

Al analizar los factores de riesgo de progresión a falla renal publicados por otros autores, observamos que se menciona a la presencia de proteinuria en valores nefróticos >3g/día en la serie de Di Belgiojoso et al. (P 0.05) (13), y en la de Cameron (P =0.003) (14); hipertensión arterial (P< 0.001) (13) y elevación de creatinina (P< 0.001) (13). Por ello en el presente trabajo evaluamos mediante análisis univariado y posteriormente multivariado, su participación como tal.

De dichos factores de riesgo, solamente encontramos significancia estadística en el análisis univariado a la presencia de creatinina sérica al momento de la biopsia  $\geq 1.5$  mg/dL (RM 13.51 IC 95% 4.03–45.03); mientras que en el análisis multivariado, se agregó la presencia de valores bajos de la fracción C3 del complemento (RM 7.88 IC95% 1.31–44.77 P 0.023) y nuevamente valores iguales/mayores a 1.5 mg/dL de creatinina sérica (RM 37.13 IC 95% 5.47–251.84 P 0.000).

En ambos análisis, la presencia de proteinuria en valores nefróticos ( $\geq 3$ g/día), no mostró significancia estadística; univariado RM 1.22 IC 95% 0.37–3.95, multivariado RM 3.25 IC 95% 0.43–24.34. Por su parte la presencia de hipertensión sistólica ( $\geq 135$  mm Hg), tampoco mostró significancia estadística; pues en el análisis univariado mostró una razón de momios de 1.3 (IC 95% 0.47 – 3.59) P = 0.61, y en el análisis multivariado se encontró una RM de 1.02 (IC 95% 0.22–4.70) P 0.975.

En los trabajos reportados en la literatura, no encontramos como factor de mal pronóstico, desarrollo de insuficiencia renal crónica o inicio de terapia substitutiva, a la presencia de hipocomplementemia (fracción C3); pues Di Belgiojoso et al. reporta una P  $>0.05$  para la presencia de hipocomplementemia (C3, C4 y C1q); sin embargo Donadio et al. y Cameron et al. no analizan la participación de este parámetro bioquímico.

## **CONCLUSIONES**

La glomerulonefritis membranoproliferativa se presenta con una menor frecuencia en nuestro Instituto; y esta frecuencia muestra un descenso en la última década.

En nuestro hospital, predomina la GMN-MP primaria, con una edad de presentación semejante a la referida por la literatura. La mayoría de nuestros pacientes se presentan con proteinuria nefrótica e hipertensión arterial sistémica; con disminución en la fracción C3 del complemento sérico.

Encontramos como factores pronósticos para el desarrollo de falla renal, creatinina sérica  $\geq 1.8$  mg/dL, valores de creatinina sérica al momento de la biopsia renal  $\geq 1.5$  mg/dL e hipocomplementemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cattran D.; En Glasscock R. Current therapy in nephrology and hypertension. Membranoproliferative glomerulonephritis; Mosby 1998 pags. 213 -216.
2. Barbiano di Belgiojoso G.,Aroni M.,Pagliari B. : Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing ? A multicenter study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis (letter) Nephron 40: 380-381, 1985.
3. D'agati V.; En Greenberg A. Primer on kidney diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis; Academic Press 1998 pags. 153-160.
4. Korzets Z., Bernheim J: Rapidly progressive glomerulonephritis (crescentic glomerulonephritis) in the course of type I idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Am J. Kidney Dis.10:56-61, 1987.
5. Silva FG: Membranoproliferative glomerulonephritis. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds.): Heptinstall's Pathology of the kidney. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, pp 309-368.
6. Sibley RK, Kim Y: Dense intramembranous deposit disease: New pathologic features. Kidney Int. 25:660 – 670, 1984.
7. Rennhe HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int.47: 643, 1995.
8. Jansen JH, Hogasen K, Mollnes TE: Extensive complement activation in hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II (porcine dense deposit disease). Am. J. Pathol. 143: 1356-1365, 1993
9. Varade WS, Forstal J,West CD: Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis types I, II, and III. Am. J. Kidney Dis. 16: 196 – 206, 1990.
10. Falk R.J., Jennette J.,Nachman P: In Brenner Barry M. The Kidney 6ª. Edición. Saunders Co. 2000, 1292-1297.
11. D'amico G.,Ferrario F.:Mesangiocapillary glomerulonephritis.(Review). J. Am. Soc. Nephrol. 2 Suppl. 10 : S159 –S 166, 1992.

12. Donadio JV Jr., Slack TK, Holley KE: Idiopathic membranoproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis : A clinicopathologic study. Mayo Clin. Proc. 54: 141 – 150,1979.
13. Di Belgiojoso B., Tarantino A., Colasanti G., y cols.: The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN): Report of 112 cases: Nephron 19:250 – 258, 1977.
14. Cameron J.S, Turner D., y cols.: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types I and II in children and adults and long term prognosis. Am. J. Med. 74: 175 –192, 1983.
15. Levin Adeera: Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. Kidney Int. Vol. 55 Supl. 70 : S41-S46, 1999.
16. Yamabe H. Johnson R.J., y cols.: Hepatitis C virus infection and Membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. J. Am. Soc. Nephrol. 1995; 6: 220-223.
17. Rennke H.: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 47: 643-656, 1995.
18. Donadio JV Jr., Anderson CF., et al : Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. N. Engl. J. Med.; 310: 1421-6; 1984

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## APÉNDICE

### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ.

REGISTRO: \_\_\_\_\_ NUMERO DE BIOPSIA: \_\_\_\_\_

Fecha de realización de la biopsia: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ Femenino=0 Masculino =1 Edad: \_\_\_\_\_

Creatinina sérica: \_\_\_\_\_ mg/dL Erítrocituria: \_\_\_\_\_ Ausente=0 Presente = 1

Cilindros granulados: \_\_\_\_\_ Ausente=0 Presente = 1

Albuminuria: \_\_\_\_\_ g/día Depuración de creatinina: \_\_\_\_\_ mL/min

Presión arterial sistólica: \_\_\_\_\_ mm Hg Presión arterial diastólica: \_\_\_\_\_ mm Hg

Colesterol sérico: \_\_\_\_\_ mg/dL Complemento fracción C3: \_\_\_\_\_ C4: \_\_\_\_\_ Bajo=1 Normal =0

Enfermedad de base: \_\_\_\_\_

Anticuerpos contra el virus de hepatitis B: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ Ausente=0 Presente = 1

Anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): \_\_\_\_\_ Ausente=0 Presente = 1

Prescripción de prednisona (PDN): \_\_\_\_\_ Ácid acetil-salicílico: \_\_\_\_\_ Ausente=0 Presente = 1

#### SEGUIMIENTO 1 AÑO.

Creatinina sérica: \_\_\_\_\_ mg/dL Albuminuria: \_\_\_\_\_ g/día Depuración: \_\_\_\_\_ mL/min.

Presión arterial sistólica: \_\_\_\_\_ mm Hg Presión arterial diastólica: \_\_\_\_\_ mm Hg.

Colesterol sérico: \_\_\_\_\_ mg/dL

Prescripción (Ausente=0 Presente = 1) de PDN: \_\_\_\_\_ A.A.S: \_\_\_\_\_ IECA: \_\_\_\_\_

Hipolipemiante: \_\_\_\_\_

Fecha de última consulta: \_\_\_\_\_ Tiempo de seguimiento: \_\_\_\_\_ meses

Inicio de diálisis peritoneal: \_\_\_\_\_ Hemodiálisis: \_\_\_\_\_ No=0 Sí = 1

Realización de trasplante renal: \_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0

Muerte: \_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0 Causa de muerte: \_\_\_\_\_

Perdido: \_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0.



**SEGUIMIENTO 5 AÑO.**

Creatinina sérica:\_\_\_\_\_mg/dL Albuminuria:\_\_\_\_\_g/día Depuración:\_\_\_\_\_mL/min.

Presión arterial sistólica:\_\_\_\_\_mm Hg Presión arterial diastólica:\_\_\_\_\_mm Hg.

Colesterol sérico:\_\_\_\_\_mg/dL

Prescripción (Ausente=0 Presente = 1) de PDN:\_\_\_\_\_ A.A.S:\_\_\_\_\_ IECA:\_\_\_\_\_

Hipolipemiente:\_\_\_\_\_

Fecha de última consulta:\_\_\_\_\_ Tiempo de seguimiento:\_\_\_\_\_meses

Inicio de diálisis peritoneal:\_\_\_\_\_ Hemodiálisis:\_\_\_\_\_ No=0 Sí = 1

Realización de trasplante renal:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0

Muerte:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0 Causa de muerte:\_\_\_\_\_

Perdido:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0.

**SEGUIMIENTO 10 AÑO.**

Creatinina sérica:\_\_\_\_\_mg/dL Albuminuria:\_\_\_\_\_g/día Depuración:\_\_\_\_\_mL/min.

Presión arterial sistólica:\_\_\_\_\_mm Hg Presión arterial diastólica:\_\_\_\_\_mm Hg.

Colesterol sérico:\_\_\_\_\_mg/dL

Prescripción (Ausente=0 Presente = 1) de PDN:\_\_\_\_\_ A.A.S:\_\_\_\_\_ IECA:\_\_\_\_\_

Hipolipemiente:\_\_\_\_\_

Fecha de última consulta:\_\_\_\_\_ Tiempo de seguimiento:\_\_\_\_\_meses

Inicio de diálisis peritoneal:\_\_\_\_\_ Hemodiálisis:\_\_\_\_\_ No=0 Sí = 1

Realización de trasplante renal:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0

Muerte:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0 Causa de muerte:\_\_\_\_\_

Perdido:\_\_\_\_\_ Sí = 1 No = 0.