



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA EN EL
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN EL
PERÍODO DE 2000 A 2015”

Nombre del Autor: Tania Marisel Moreno Escobedo

Nombre del Asesor: Abdías Hurtado Arestegui

LIMA-PERU

2019

TITULO:

CARACTERISTICAS CLINICA EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA PRIMARIA EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN EL PERIODO DE 2000 A 2015

RESUMEN:

La nefropatía membranosa (NM) constituye una de las causas mas frecuentes de síndrome nefrótico en sujetos adultos y en ancianos no diabéticos, mientras que en niños y adolescentes es rara. La incidencia es de 5-10 casos por millón de población y año. Es una enfermedad causada por antígeno específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en cara externa de la membrana basal glomerular.

El objetivo del presente estudio es evaluar las características epidemiológicas de nefropatía membranosa en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, ya que como se describe párrafos arriba, existe un aumento progresivo en el transcurso del tiempo de casos clínicos de nefropatía membranosa. Por lo cual se realizara un estudio retrospectivo, serie de casos, en el que se revisara las historias clínicas de todos los pacientes con diagnostico por anatomía patológica de nefropatía membranosa.

Palabras claves: nefropatía membranosa primaria, características epidemiológicas

1.-INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa (NM) constituye una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en sujetos adultos y ancianos, mientras que en niños y adolescentes es rara. La incidencia se sitúa en unos 5-10 casos por millón de población y año. Es una enfermedad causada por antígenos específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en la cara externa de la membrana basal glomerular. Dos grandes subtipos de NM han sido clásicamente diferenciados, las NM primarias ó idiopáticas (NMI) y las NM secundarias. En las primeras, el antígeno responsable era desconocido y no existía una enfermedad ó fármaco relacionado con el desencadenamiento del cuadro, mientras que en las segundas el proceso era causado por enfermedades sistémicas, tumores, infecciones ó fármacos diversos. En los últimos años se han logrado identificar antígenos podocitarios responsables de la mayor parte de los casos de NMI.

1.1.-ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

A) Nefropatía Membranosa primaria

La búsqueda del antígeno responsable de los casos primarios o idiopáticos ha sido infructuosa durante muchos años. El grupo de Ronco fué el primeros en demostrar la participación decisiva de un antígeno podocitario (neutral-endopeptidasa) en un caso de NM infantil [1] aunque los casos de NMI atribuibles a este mecanismo son muy raros. Posteriormente se demostró que otra proteína podocitaria, el receptor de la fosfolipasa A2 del tipo M (PLA2R en sus siglas en inglés), constituye el antígeno responsable de un

70-80% de las NMI [2]. 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 [2]. Dado que el PLA2R es un constituyente normal del podocito, podemos considerar la NMI como una enfermedad autoinmune, al menos en los casos debidos a la formación de anticuerpos anti-PLA2R (anti-PLA2R). 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 [3]. Más recientemente, se ha podido identificar otro antígeno podocitario, la “Thrombospondin type-1 domain-containing 7A” (THSD7A) contra el que se desencadena un proceso autoinmune similar y que puede ser responsable de un 10% de los casos de NMI negativos para anti-PLA2R [4].

Se ha sugerido un papel patogénico de aldosa reductasa y superóxido-dismutasa podocitaria en algunos casos de NMI [5] y la participación de antígenos procedentes de la leche de vaca, plantados en la vertiente externa de la pared capilar, se ha demostrado en casos de NMI del niño [6]. A pesar de este continuo avance en la identificación de antígenos patogénicos en la NMI, persisten casos en los que no se logra identificar anticuerpos responsables ni causas secundarias de la enfermedad.

La determinación de anti-PLA2R ha supuesto un gran avance el diagnóstico diferencial rápido de las NM, para diferenciar las formas primarias de las secundarias. Diversos autores consideran que la positividad de anti-PLA2R es siempre diagnóstica de NMI, aunque coexistan en el paciente otras condiciones (por ejemplo tumores o enfermedades infecciosas) que teóricamente podrían ser las responsables del proceso. Se necesita más información en este sentido, pero la respuesta de la proteinuria a intervenciones terapéuticas diversas arroja luz sobre las posibles implicaciones patogénicas. Así, se han descrito casos de NMI anti-PLA2R positivo en pacientes con tumores diversos en los que la proteinuria no se modifica tras la extirpación del tumor, reflejando que éste no era la causa de la enfermedad renal.

La determinación de anticuerpos anti- THSD(7)A aún no se ha generalizado en la práctica clínica pero cabe adelantar su uso rutinario en los próximos años, al igual que ha ocurrido con la determinación de anti-PLA2R.

El sistema del complemento ejerce un papel patogénico importante en esta entidad. Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan el sistema. Los factores terminales del complemento (C5-9) alteran la estructura podocitaria y distorsionan sus diafragmas de hendidura, provocando la aparición de proteinuria masiva

B) Factores Pronósticos:

Escala de riesgo de Toronto.

Bajo riesgo : función renal normal, proteinuria menor a 4gr, función renal

estable durante 6 meses de observación

Riesgo intermedio : función renal normal y estable durante 6 meses,

proteinuria entre 4 y 8gr en 24horas (50% de progresión a IRCT)

- Alto riesgo : proteinuria mayor a 8gr independientemente de su función renal (80% de progresión a insuficiencia renal progresiva)
- Niveles de β 2 Microglobulina e IgG en la orina.
- Nivel de anticuerpos anti receptor de la lipo proteina A.
- La remisión de la proteinuria fue precedida por la desaparición de Ac RLPA 2
- La remisión espontanea ocurrió con menos frecuencia en pacientes que tienen altos títulos de Ac RLPA 2.
- Se necesitan estudios prospectivos para determinar el verdadero valor pronostico de los niveles de Ac RLPA 2 en los pacientes con NMI.

II.- OBJETIVOS:

1.-GENERAL:

CARACTERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA PRIMARIA EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN EL PERIODO DE 2000-2015

2.- ESPECIFICOS:

- a) Identificar la edad más frecuente de la presentación inicial de la nefropatía membranosa
- b) Identificar la terapia usada más frecuente en nefropatía membranosa
- c) Identificar los rangos de proteinuria en nefropatía membranosa

III.- MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE INVESTIGACION: Tipo de estudio: Observacional- Serie de Casos- Descriptivo-Retrospectivo

POBLACION Y MUESTRA:

El presente trabajo es un estudio realizado en pacientes con diagnóstico clínico e histológico de GNMI, en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde Enero del 2000 hasta Diciembre de 2015

Se reviso fichas del cuaderno de biopsias del registro del Servicio de Nefrología, comprendidas de las fechas antes señaladas, recopilándose las características epidemiológicas: edad, características clínicas y patológicas, tratamiento.

I.- CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes mayores de 18 años al momento de realizarse la biopsia renal, siendo diagnosticados de GN Membranosa

II.- CRITERIOS DE EXCLUSION:

Presentar enfermedades concomitantes:

LES

Hepatitis B o C

Sífilis

Diabetes

Artritis Reumatoide

Malaria

Tiroiditis de Hashimoto

Lepra

Cualquier Neoplasia

Hidatidosis

Anemia Falciforme

Haber recibido tratamiento con drogas conocida que puede causar Nefropatía Membranosa: Captopril, AINES, Oro, Mercurio

Ausencia de datos clínicos en la historia clínica

Biopsia renal con una cantidad menor de 8 glomérulos (muestra ni representativa)

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

1. Edad:

>18 años y <40 años

>40 años

2. Sexo:

Masculino

Femenino

3. Tiempo de Enfermedad: Consignada como el tiempo del inicio de los síntomas hasta el momento de la toma de biopsia renal

4. Síndrome Nefrológicos:

1.-Síndrome Nefrótico: Definido como la presencia de proteinuria masiva y persistente (>3.5 gr en 24 horas/1.73m² de SCT en 2 o mas mediciones) el cual puede estar o no acompañado de hipoalbuminemia y/o hipercolesterolemia y/o edemas

2.-Síndrome Nefrítico: Definido como la presencia de hipertensión arterial, edema y hematuria glomerular

3.-Insuficiencia Renal Aguda: Definida como el aumento de creatinina que se resuelve en menos de 4 semanas con riñones de tamaño normal

4.-Insuficiencia Renal Crónica: definida como la presencia de creatinina anormal y persistente con riñones pequeños o normales con parénquima disminuido

5. Datos de Laboratorio:

Los valores de análisis de laboratorio se consignaron como un promedio de los 3 valores mas altos de los análisis tomados o el único valor si no hubieran otros.

6. Proteinuria de 24 horas:

1.-Normal, si los valores consignados son menores de 200mg en 24 horas

2.-Significativa, si los valores están consignados entre 200mg y 3,5 gr en 24 horas

3.-Masiva, si los valores consignados son mayores de 3,5 gr en 24 horas

7. Creatinina Plasmática:

- 1.-Normal, si los valores se encuentran entre 0,5 y 1,2 md/dl en mujeres y entre 0,5 y 1,4 md/dl en varones
- 2.-Anormal: si los valores encontrados se encuentran fuera de ese rango

8. Albumina Serica:

- 1.-Normal:, si los valores se encuentran igual o por encima de 3,5 mg/dl
- 2.-Hipoalbuminemia, si los valores encontrados se encuentran debajo de 3,5 md/dl

9. Cambios en el análisis de laboratorio durante la evolución

- 1.-Remisión de la proteinuria:
- 2.-Parcial: definida como la disminución de la proteinuria masiva a proteinuria significativa al final del seguimiento
- 3.-Completa: definida como la normalización de la proteinuria al final del seguimiento
- 4.-No remisión: definida como la persistencia de los valores iniciales de la proteinuria al final del seguimiento

ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto será evaluado por el comité de ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Se revisara las historias clínicas de los pacientes seleccionados, según los criterios de inclusión, por lo cual se protegerá la identidad de estos, y solo se tomara en cuenta como identificación el número de historia clínicas.

PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

Se realizara revisión de historias clínicas, seleccionando a aquellos con nefropatía membranosa. Asi mismo se revisara las características epidemiológicas de esta.

PLAN DE ANALISIS

Se utilizara el programa estadístico SPSS 25.0 para el calculo de la media y moda del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS y cols.: Urinary excretion of B2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 16: 169-174, 2005
- 2.-Pendergraft WF, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 32.
- 3.-Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G y cols. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21.
- 4.-Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G y cols. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21
- 5.-Hoxha E, Wiech T, Stahl PR y cols. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1995-6
- 6.- Fulladosa X, Praga M, Segarra A y cols. Glomerulonefritis membranosa. *Nefrología* 2007; 27 (Supl 2): 70-86.
- 7.- Hoxha E, Wiech T, Stahl PR y cols. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1995-6

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto

CONCEPTO	CANTIDAD	DETALLE	TOTAL (S/.)
SALARIO			
Asesor del Proyecto	2	Trabajo Ad Honorem	S/. 0
Autor del Proyecto	1	Trabajo Ad Honorem	S/. 0
MATERIAL Y EQUIPO			
Computadoras	1	Acceso a la información, análisis y redacción de trabajos	S/. 500.00
Utiles de escritorio	12	Hojas bond (500 hojas), lapiceros (1 caja), folders (10 unidades)	S/. 50.00
TRANSPORTE			
Transporte	1	Combustible automovil	S/. 800.00
TOTAL			S/. 1350.00

b) Cronograma de Actividades:

Actividades	Juni o 2019	Juli o 2019	Agost o 2019	Setiembr e 2019	Octubr e 2019	Noviembr e 2019	Diciembr e 2019
Presentación del Protocolo	X						
Aceptación del Protocolo	X						
Recojo de datos		X	X	X	X		
Análisis de datos					X	X	
Análisis de los resultados						X	
Informe Final							X

ANEXO

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“CARACTERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA PRIMARIA EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN EL PERIODO 2000-2015”

FICHA DE REACOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: _____ HCL: _____

ANTECEDENTES COMORBIDOS: HTA() ECC() TBC()

EDEMAS: SI () NO ()

EXAMENES AUXILIARES:

	Inicial	Alta Hospitalaria	Final												
Fecha															
Proteinuria 24 hrs															
Creatinina															
Albumina															
FG estimada															
Colesterol Total															
LDL colesterol															
Ex. Orina: hematíes															
Ex orina: leucocitos															
Ex. Orina: cilindros H,L,G															
Ecografia renal: RD: L y P															
Ecografia renal: RI : L y P															

FECHA DE BX RENAL: _____ FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

Numero de glomerulos	
Numero de glomérulos esclerosados	
Fibrosis Intersticial	
Atrofia tubular	
IF IgG	
IgM	
IgA	
C3	

TRATAMIENTO RECIBIDO:

	INICIO								
Fecha									
Sd nefrótico: diureticos									
Sd. Nefrótico: IECAs/ARA2									
Pontichelli									
Holandes									
Dosis PRD									
CFM									
OTROS									

RESPUESTA A TRATAMIENTO:

Remisión completa: SI () NO ()

(excreción urinaria de proteinuria <0.3g/d, confirmado por dos valores separados por al menos 1 semana, acompañado por concentración de albumina normal y creatinina sérica normal)

Remisión parcial : SI () NO ()

(excreción de proteinuria <3.5g/d y una reducción del 50% o mas de los valores máximos confirmado por dos valores separados por al menos 1 semana acompañado por una mejora o normalización de la concentración de albumina y creatinina sérica)

No Remisión:

FUNCION RENAL:

FUNCION RENAL	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
Normal al inicio y elevada al último control									
Elevada al inicio y normal al último control									
Elevada al inicio y ultimo control									