

**EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE  
BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARANQUILLA 2007 – 2008.**

**EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE  
BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARRANQUILLA 2007 – 2008.**

**INFORME FINAL**

**Dr. JUAN CAMILO CASTILLO**

**Dr. TOMAS MARTINEZ**

**Dr. MARGARITA AHUMADA**

**Dr. FRANKLIN SARABIA**

**Asesor Metodológico**

**DR. GUSTAVO DE LA HOZ**

**Especialista en salud pública, magíster en educación, Doctor en educación  
medica**

**Asesor Clínico**

**DR. ARIEL POLO**

**Nefrólogo Pediatra.**

**UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA**

**POSTGRADO EN PEDIATRIA**

**BARRANQUILLA**

**2008**

## TABLA DE CONTENIDO

	Págs.
INTRODUCCION	5
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA	10
2. JUSTIFICACION	11
3. PROPOSITO	12
4. OBJETIVOS	13
4.1 OBJETIVO GENERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	13
5. MARCO TEORICO	14
5.1 ANATOMIA RENAL	14
5.2 FISIOLOGIA RENAL	20
5.3 ENFERMEDAD DE BERGER	33
5.4 OMEGA 3	46
6. GLOSARIO	55
7. METODOLOGIA	57
7.1 TIPO DE ESTUDIO	57
7.2 POBLACION A ESTUDIAR	57
7.3 FUENTE DE DATOS	58
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÒN Y EXCLUSIÒN	58
7.5 PROCESAMIENTO Y TABULACION	59
7.6 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	60
8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	61
8.1 RECURSOS HUMANOS	61
8.2 RECURSOS FISICOS	61
8.3 RECURSOS ECONOMICOS	62
9. ASPECTOS ETICOLEGALES	63

10. RESULTADOS	65
11. CONCLUSIONES	74
12. RECOMENDACIONES	76
BIBLIOGRAFIA	77
ANEXOS	79

## INTRODUCCIÒN

La nefropatía por IgA, llamada también enfermedad de Berger en honor del patólogo francés que describió por primera vez su cuadro histopatológico, quizá sea la glomerulonefritis crónica mas común a nivel mundial. Ataca con mayor frecuencia a varones que a mujeres, y es rara en poblaciones de raza negra, en las que se invierte la proporción por sexos. En niños, el cuadro inicial más común es el de los episodios recurrentes de hematuria macroscópica indolora que surge en término de uno a tres días después de una infección de vías respiratorias superiores. La hematuria mencionada por lo común desaparece en los siguientes días; este cuadro inicial de la nefropatía se diferencia de la glomerulonefritis posinfecciosa por el lapso de latencia breve entre la infección y el comienzo de la hematuria y la ausencia de manifestaciones del síndrome nefrítico agudo. Entre uno y otro episodios da hematuria macroscópica puede haber hematuria microscópica con proteinuria o sin ella.

La enfermedad de Berger puede surgir inicialmente en la forma de hematuria microscópica asintomática con proteinuria o sin ella. El nivel de proteinuria es un signo clínico importante que guarda correlación con la intensidad de los hallazgos histopatológicos. Un porcentaje pequeño de niños con enfermedad de Berger tiene como cuadro inicial hipertensión, síndrome nefrítico o glomerulonefritis de evolución rápida.

Cuando se describió originalmente la enfermedad de Berger, se pensó que se trataba de una glomerulonefritis benigna; sin embargo, la vigilancia a largo plazo ha indicado con toda claridad que muchos enfermos terminan por mostrar

insuficiencia renal crónica. Se ha calculado que 20 a 40% de los niños y los adultos con la nefropatía mencionada terminan por presentar glomeruloesclerosis progresiva, fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica.

Los centros en la ciudad de Barranquilla, donde se presentan el mayor número de casos de glomerulopatías en la población pediátrica, los son el Hospital Pediátrico de Barranquilla, la Clínica Reina Catalina y Cirujanos Pediatras y asociados, sitios referentes en la costa atlántica para el manejo especializado nefrológico.

## 1. PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los riñones son dos órganos que forman parte del sistema urinario, son los encargados de eliminar de la sangre los productos nocivos y, junto al resto de órganos del sistema urinario, eliminarlos del cuerpo mediante la orina. Los riñones actúan como filtro de productos de desecho, productos químicos nocivos, líquidos innecesarios para el organismo; además de lo anterior, los riñones también elaboran sustancias que ayudan al control de la presión arterial y que regulan la formación de los glóbulos rojos. Son múltiples las patologías que pueden afectarlo, y por ser este un órgano de vital importancia, estas se ven reflejadas en el estado general del paciente.

La enfermedad de Berger no es una enfermedad benigna. En un grupo de pacientes, tanto niños como adultos, la enfermedad progresa hasta alcanzar la insuficiencia renal terminal. En otro grupo de pacientes se observa remisión prolongada de todos los signos clínicos, incluso sin tratamiento.

Los depósitos de IgA en el mesangio están presentes en cerca de 1.3% de la población general. La enfermedad de Berger es la forma más común de glomerulonefritis en el mundo, es mediada por complejos inmunes y definida por la presencia de depósitos glomerulares de IgA, acompañados por una variedad de lesiones histopatológicas.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Revista Asociación Argentina de Nefrología, Vol. 23. Buenos Aires. 2005.

En los últimos años se ha destacado la importancia de esta glomerulopatía porque se ha observado un aumento de su frecuencia, además de haberse comprobado que su evolución no siempre es benigna y que puede ser causa de insuficiencia renal crónica. En la última década, tres simposios internacionales (Milán 1997, Bari 1999, Washington 2001) y varias revisiones clínicas la han considerado la glomerulonefritis más frecuente.

*Egido J y Ortiz A* señalan que esta nefropatía crónica representa entre el 20 al 40% de los pacientes con glomerulonefritis primarias biopsiadas en Europa occidental, Asia y Australia. Ellos plantean además, que en los últimos años se ha reconocido de manera clara que la enfermedad de Berger es una enfermedad en muchos casos progresiva y es responsable del 10 al 20 % de enfermos con insuficiencia renal terminal en espera de trasplante.<sup>2</sup>

En Latinoamérica es poco frecuente. Dicha variabilidad se ha atribuido a condiciones genéticas, o a diferencias en la indicación de biopsia renal. En nuestro país la prevalencia descrita ha sido del 1%.

La enfermedad de Berger se agrupa entre las glomerulopatías primarias (GNP) son causa importante de enfermedad renal crónica. El Registro Latinoamericano de Nefrología reporta que la prevalencia de GNP como causa de insuficiencia renal crónica en programa de reemplazo renal es de 19.3%, cifras que varían a nivel mundial: 35% en Australia y Nueva Zelanda, 12.4% en Europa y 15.5% en Estados Unidos.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> CORES, Ed. Nefrología Pediátrica. Madrid: Edi medicas. 2006.

<sup>3</sup> Revista Asociación Argentina de Nefrología, Vol. 23. Buenos Aires. 2005.

Las glomerulopatías primarias en Colombia han sido catalogadas como factor disparador para la insuficiencia renal crónica especialmente en niños. El Sistema General de Seguridad Social en Salud la cataloga como patologías de alto costo, por generar un fuerte impacto económico sobre las finanzas del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por causar un dramático efecto en la calidad de vida del paciente y su familia.

Se estima que el manejo de la enfermedad renal crónica ha comprometido en los últimos años aproximadamente el 2% del gasto en salud del país y 4% del gasto en Seguridad Social en Salud.<sup>4</sup>

Actualmente los estudios a nivel mundial, en cuanto a la enfermedad de Berger, están encaminados a diferentes terapéuticas que lleven a disminuir el porcentaje de aparición de enfermedad renal crónica, muchos ensayos clínicos se han realizado y vienen realizándose con diferentes terapéuticas. La utilización del Omega 3, es hoy por hoy la piedra angular de las investigaciones en este sentido.

En la ciudad de Barranquilla, no se encuentra datos en la literatura, sobre la real incidencia de esta enfermedad, ni se ha realizado un seguimiento científico a su evolución.

---

<sup>4</sup> FEDESALUD, Estudios de enfermedades de Alto Costo y Cuentas Nacionales de Salud MPS y DNP.

## **1.1 FORMULACION DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Berger en tratamiento con Omega 3. Barranquilla, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2007 al 30 de junio de 2008?

## 2. JUSTIFICACION

En la población pediátrica la frecuencia de esta enfermedad no es bien conocida, posiblemente por las diferencias de criterios para el empleo de las biopsias renales. Es más común en la segunda y tercera décadas de la vida, pero en un pequeño porcentaje de los casos es diagnosticado antes de los 15 años de edad.

Aunque se pensaba que la enfermedad de Berger se trataba de una afección benigna, un porcentaje importante de los pacientes seguidos a 10 años pueden evolucionar a falla renal crónica. Tanto su presentación clínica como su evolución pueden ser variables, debido a ello los pacientes requieren una evaluación, tratamiento y pronóstico individualizado.

Es de gran importancia la realización de una investigación que profundice en la enfermedad de Berger, bajo esquema de mantenimiento con omega 3, de igual forma realizar un seguimiento a su evolución.

Este tipo de investigaciones puede ser punto el punto de partida para la ampliación de investigaciones científicas en el área de la nefrología pediátrica, de la misma manera se brindaran pautas de conocimiento acerca de esta patología su evolución y terapéutica.

#### **4. PROPOSITO**

La investigación propuesta acerca de la enfermedad de Berger, tiene como propósito dar a conocer al profesional de la medicina las diferentes formas de presentación clínica de esta enfermedad, la eficacia del esquema terapéutico con omega 3 y su evolución clínica; de esta manera brindar herramientas para tomar medidas encaminadas a una evolución favorable en los pacientes que padecen esta patología.

Esta investigación brindara un aporte fundamental, en el conocimiento acerca de esta enfermedad, cuya incidencia en la consulta pediátrica, va en aumento; y es de vital importancia el diagnostico temprano, sumado a una adecuada terapéutica, ya que sumadas estas dos, son la piedra angular en la preservación de la función renal adecuada en los pacientes que la padecen.

De igual forma ser punto de partida para la ampliación de investigaciones científicas en el área de la nefrología pediátrica, brindando pautas que encaminen la ampliación del conocimiento científico.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia del esquema de mantenimiento con Omega 3 y la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Berger, Barranquilla, enero de 2007 a junio de 2008.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la incidencia de la enfermedad de Berger en la población menor de 18 años, Barranquilla, enero de 2007 a junio de 2008.
- Determinar la distribución de frecuencia de los sujetos en estudio según las variables de: sexo, edad, clasificación anatomopatológica, factores de riesgo, formas de presentación y evolución.
- Categorizar los pacientes según reporte de biopsia renal.
- Evaluar la eficacia del Omega 3 en la evolución de los pacientes.

## **5. MARCO TEORICO**

### **5.1 ANATOMÍA RENAL**

El aparato urinario normal está compuesto por dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra. El tracto urinario es esencialmente igual en el hombre que en la mujer, excepto por lo que se refiere a la uretra. La función del aparato urinario es la de mantener el balance de fluidos y electrólitos, mediante la excreción de agua y varios productos de desecho. Un cierto número de sustancias son conservadas en el organismo por su reabsorción en el riñón. Otras son excretadas y el producto final, la orina, es liberada hacia el sistema colector correspondiente.<sup>5</sup>

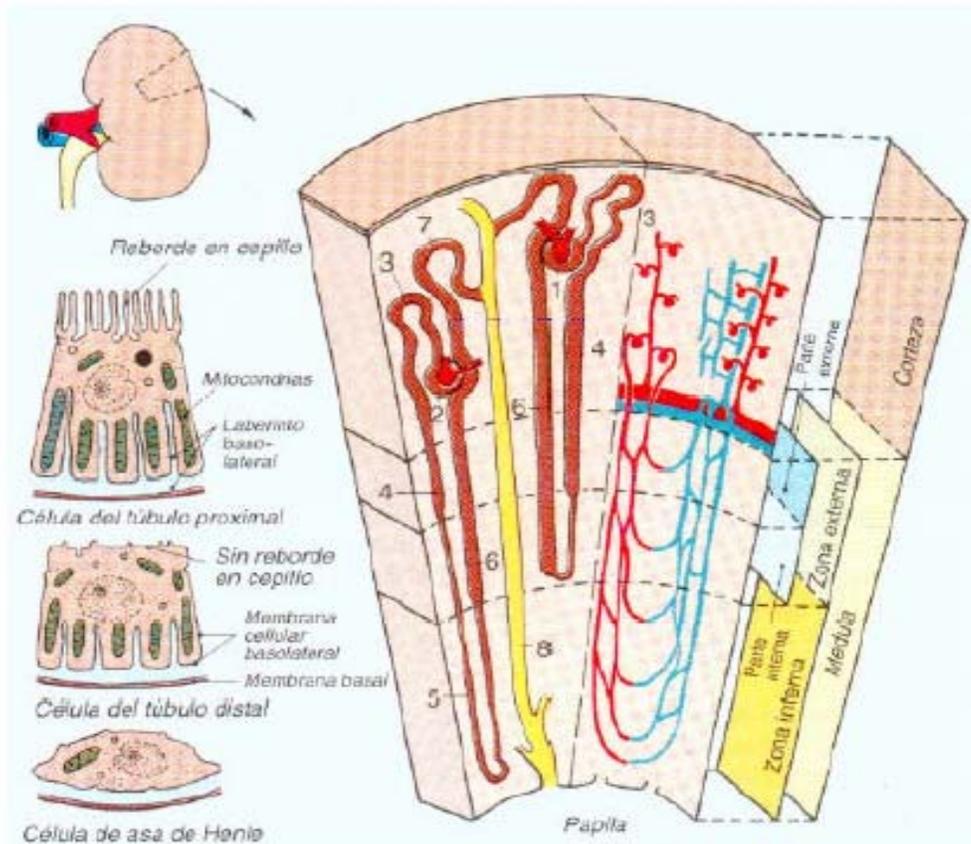
#### **5.1.1 RIÑÓN, ESTRUCTURA Y VASCULARIZACIÓN**

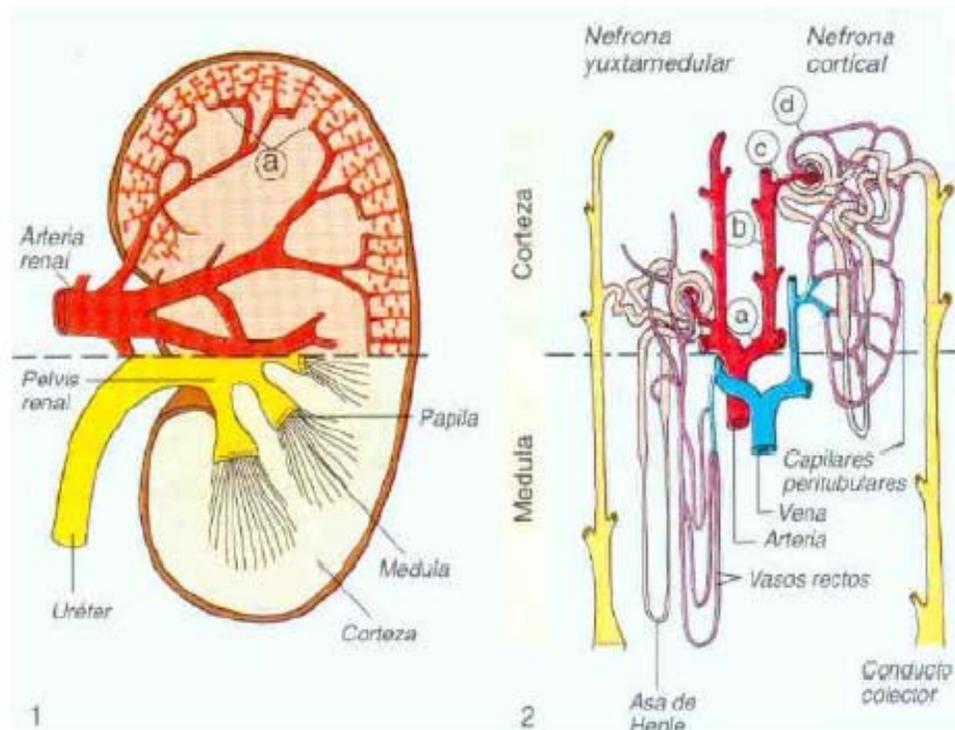
El riñón es un órgano par, cada uno aproximadamente de 12 a 13 cm de longitud según su eje mayor y unos 6 cm. de anchura, 4 de grosor, siendo su peso entre 130 y 170 gr ; apreciándose dos áreas bien diferenciadas : una más externa, pálida, de 1 cm de grosor denominada cortical que se proyecta hacia el hilio renal formando unas columnas, denominadas de Bertin, que delimitan unas estructuras cónicas en número de 12 a 18 con la base apoyada en la corteza y el vértice dirigido al seno renal, denominadas pirámides de Malpighi, y que constituyen la médula renal, en situación retroperitoneal, al nivel de la última vértebra torácica y primera vértebra lumbar. El riñón derecho está normalmente algo más bajo que el izquierdo. El polo superior toca el diafragma y su porción inferior se extiende sobre el músculo iliopsoas. La cara posterior es protegida en su zona superior por

---

<sup>5</sup> URIS, S. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. San Francisco: McGraw – Hill. 1995.

las últimas costillas. El tejido renal está cubierto por la cápsula renal y por la fascia de Gerota, que es de tal consistencia que es capaz de contener las extravasaciones sanguíneas y de orina, así como los procesos supurativos. Medialmente, los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios penetran en cada riñón a nivel de su zona medida, por el hilio. Detrás de los vasos sanguíneos, la pelvis renal, con el uréter, abandonan el riñón. La sangre es suministrada por medio de la arteria renal, que normalmente es única, y que se ramifica en pequeños vasos que irrigan los diferentes lóbulos del riñón. Los riñones reciben por minuto aproximadamente una cuarta parte del flujo cardiaco. Una vez la arteria ha penetrado en el riñón, se ramifica a nivel del límite entre corteza y médula del riñón, desde donde se distribuye a modo de radios en el parénquima. No existen comunicaciones entre los capilares ni entre los grandes vasos del riñón. Las arterias arciformes irrigan la corteza y dan lugar a numerosas pequeñas arteriolas, que forman múltiples pelotones sanguíneos, los glomérulos.





A partir de cada glomérulo, la arteriola eferente da lugar a una fina red que irriga al correspondiente túbulo que surge de la zona del glomérulo. Estas arterias, dispuestas peritubularmente, drenan hacia pequeñas vénulas en venas colectoras más anchas y, finalmente, hacia la vena renal y hacia la vena cava. La vena renal izquierda es más larga que la derecha, ya que tiene que cruzar la aorta para alcanzar la vena cava, y recibe además la vena gonadal izquierda. La vena gonadal derecha (ovárica o espermática) desemboca independientemente, por debajo de la vena renal, en la vena cava inferior.

El riñón posee numerosos linfáticos, que drenan en ganglios hiliares, los cuales comunican con los ganglios periaórticos, craneal y caudalmente a la zona del

hilio. Se ha demostrado la existencia de comunicaciones linfáticas cruzadas con el lado contralateral.<sup>6</sup>

### **5.1.2 UNIDAD FUNCIONAL: NEFRONA**

La Nefrona es la unidad funcional del riñón. Se trata de una estructura microscópica, en número de aproximadamente 1.200.000 unidades en cada riñón, compuesta por el glomérulo y su cápsula de Bowman y el túbulo. Existen dos tipos de nefronas, unas superficiales, ubicadas en la parte externa de la cortical (85%), y otras profundas, cercanas a la unión corticomedular, llamadas yuxtamedulares caracterizadas por un túbulo que penetra profundamente en la médula renal.

### **5.1.3 GLOMÉRULO**

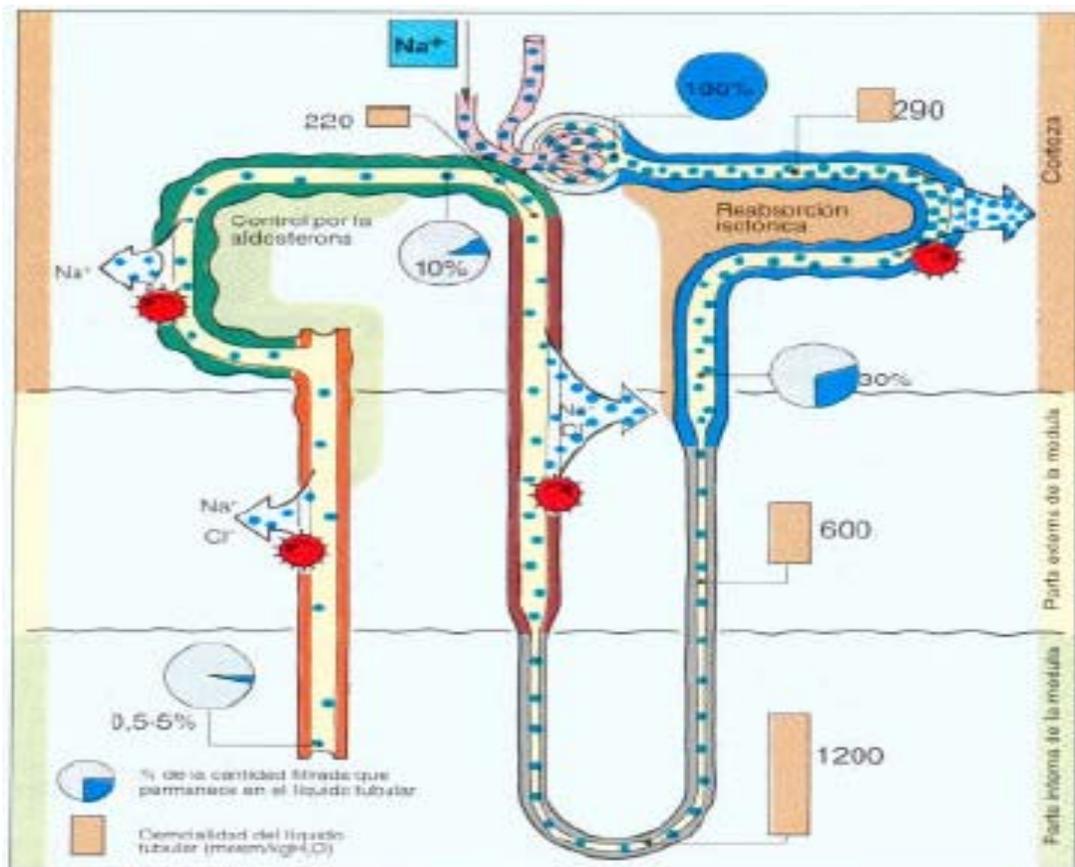
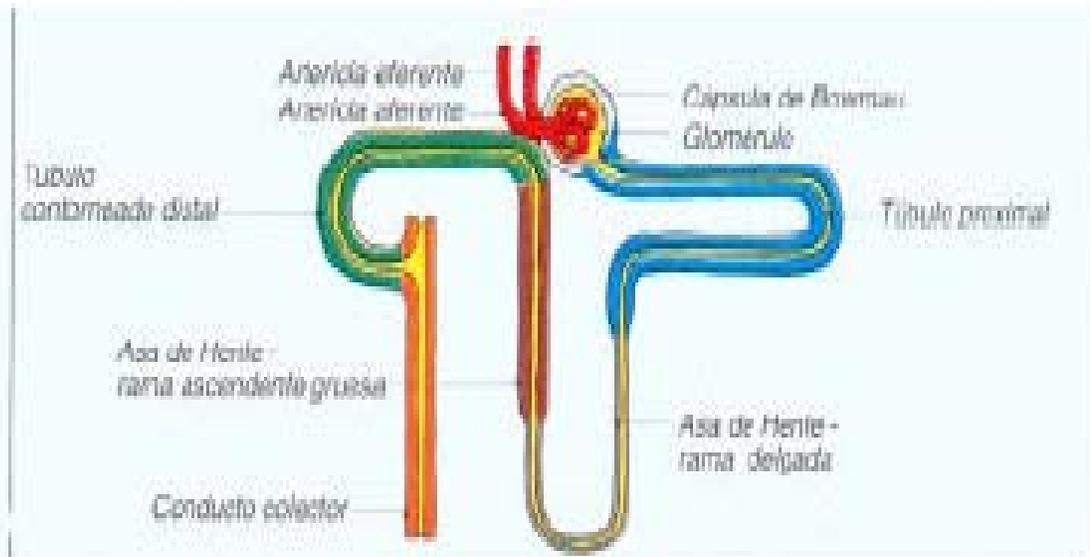
Es una estructura compuesta por un ovillo de capilares, originados a partir de la arteriola aferente, que tras formar varios lobulillos se reúnen nuevamente para formar la arteriola eferente. Ambas entran y salen, respectivamente, por el polo vascular del glomérulo. La pared de estos capilares está constituida, de dentro a fuera de la luz, por la célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial. A través de esta pared se filtra la sangre que pasa por el interior de los capilares para formar la orina primitiva.

Los capilares glomerulares están sujetos entre sí por una estructura formada por células y material fibrilar llamada mesangio, y el ovillo que forman está recubierto por una cubierta esférica, cápsula de Bowman, que actúa como recipiente del

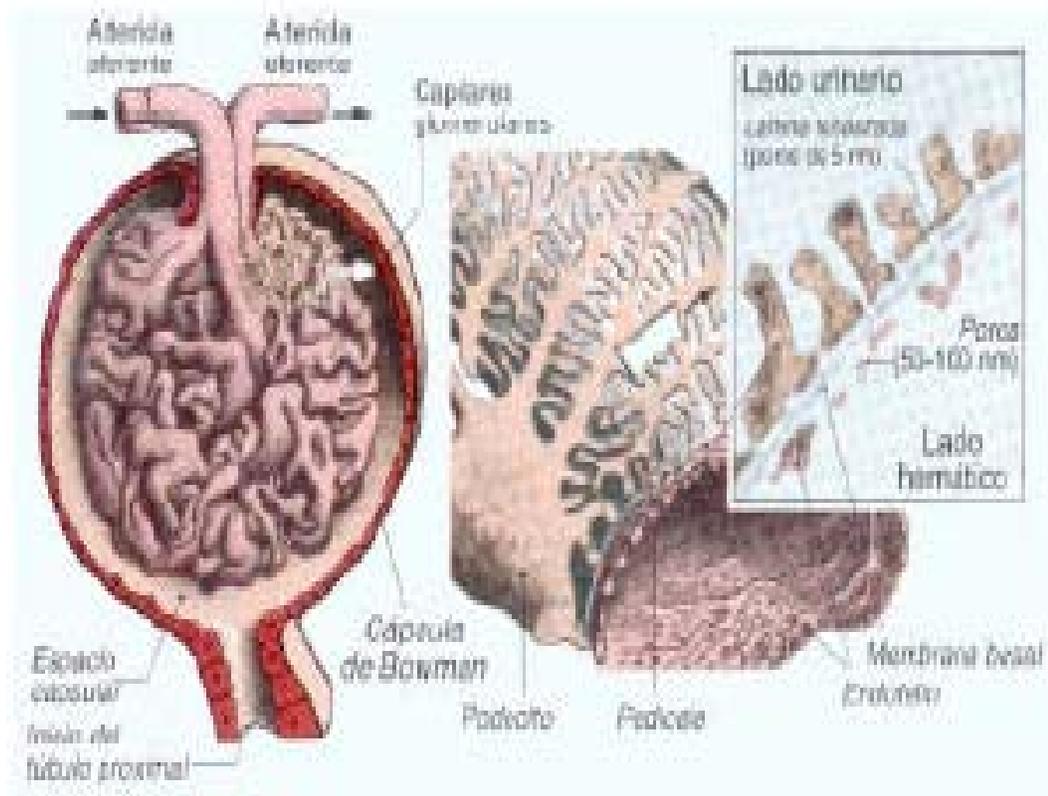
---

<sup>6</sup> Ibíd., p.781

filtrado del plasma y que da origen, en el polo opuesto al vascular, al túbulo proximal.<sup>7</sup>



<sup>7</sup> *Ibíd.*, p.783



#### 5.1.4 TÚBULO RENAL

Del glomérulo, por el polo opuesto a la entrada y salida de las arteriolas, sale el túbulo contorneado proximal que discurre un trayecto tortuoso por la cortical. Posteriormente el túbulo adopta un trayecto rectilíneo en dirección al seno renal y se introduce en la médula hasta una profundidad variable según el tipo de nefrona (superficial o yuxtamedular); finalmente, se incurva sobre sí mismo y asciende de nuevo a la corteza. A este segmento se le denomina asa de Henle. En una zona próxima al glomérulo sigue nuevamente un trayecto tortuoso, denominado túbulo contorneado distal, antes de desembocar en el túbulo colector

que va recogiendo la orina formada por otras nefronas, y que desemboca finalmente en el cáliz a través de la papila.<sup>8</sup>

## 5.2 FISIOLÓGÍA RENAL

Las funciones básicas del riñón son de tres tipos:

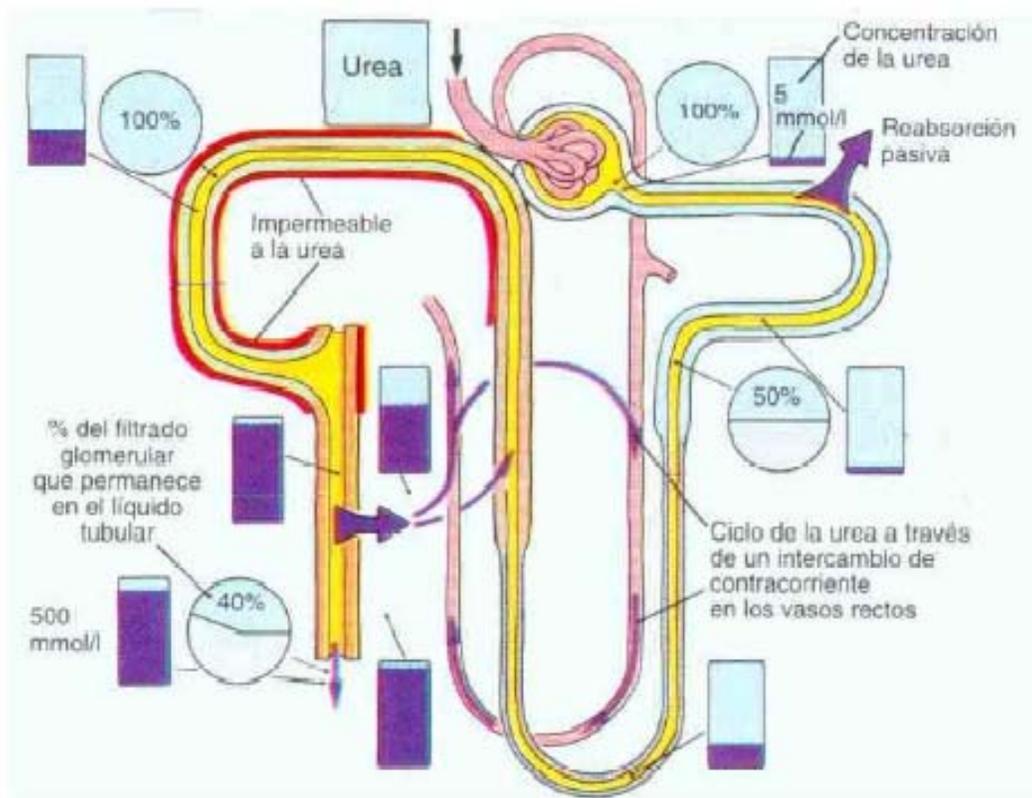
- Excreción de productos de desecho del metabolismo. Por ejemplo, urea, creatinina, fósforo, etc.
- Regulación del medio interno cuya estabilidad es imprescindible para la vida. Equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico.
- Función endocrina. Síntesis de metabolitos activos de la vitamina D, sistema Reninaangiotensina, síntesis de eritropoyetina, quininas y prostaglandinas.

Estas funciones se llevan a cabo en diferentes zonas del riñón. Las dos primeras, es decir, la excretora y reguladora del medio interno, se consiguen con la formación y eliminación de una orina de composición adecuada a la situación y necesidades del organismo. Tras formarse en el glomérulo un ultrafiltrado del plasma, el túbulo se encarga, en sus diferentes porciones, de modificar la composición de dicho ultrafiltrado hasta formar orina de composición definitiva, que se elimina a través de la vía excretora al exterior.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> Ibíd., p.786

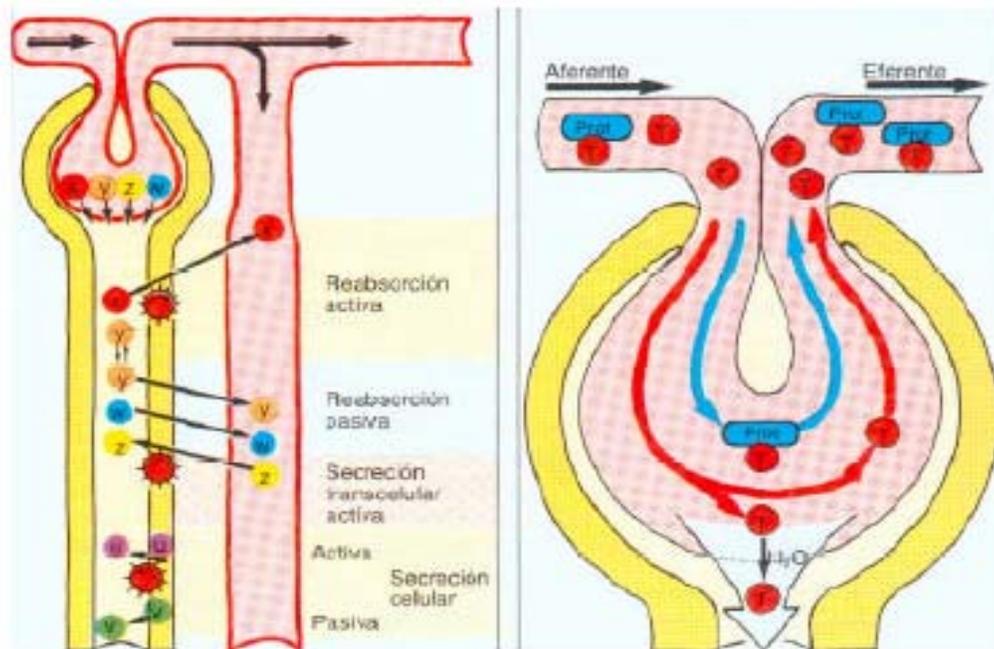
<sup>9</sup> Ibíd., p.790



### 5.2.1 FILTRACIÓN GLOMERULAR

Consiste en la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares. Se denomina ultrafiltrado, pues sólo contiene solutos de pequeño tamaño capaces de atravesar la membrana semipermeable que constituye la pared de los capilares. Ésta permite libremente el paso de agua y de sustancias disueltas, con peso molecular inferior de 15000; es totalmente impermeable, en condiciones normales, a solutos con peso molecular superior a 70000 y deja pasar en cantidad variable los de peso molecular entre 15000 y 70000. La orina primitiva, que se recoge en el espacio urinario del glomérulo, y que a continuación pasa al túbulo proximal, está constituida, pues, por agua y

pequeños solutos en una concentración idéntica a la del plasma; carece no obstante, de células, proteínas y otras sustancias de peso molecular elevado.<sup>10</sup>



El filtrado es producto únicamente de fuerzas físicas. La presión sanguínea en el interior del capilar favorece la filtración glomerular, la presión oncótica ejercida por las proteínas del plasma y la presión hidrostática del espacio urinario actúan en contra de la filtración. La resultante del conjunto de dichas fuerzas es la que condicionará la mayor o menor cantidad de filtrado producido por cada glomérulo.

En el adulto sano, la superficie de capilar glomerular total capacitada para la filtración es de aproximadamente de 1 m<sup>2</sup>.

**Pf: Phc- (Poc+Phu)**

<sup>10</sup> Ibíd., p.793

Donde:

Pf: presión de filtración (habitualmente 45 mmHg).

Phc: presión hidrostática capilar.

Poc: presión oncótica capilar.

Phu: presión hidrostática de espacio urinario.

Como se deduce de la fórmula anterior, si la Phc disminuye considerablemente, como en casos de hipotensión severa, la Pf puede llegar a cero y cesar el filtrado glomerular.

Para la medición del filtrado glomerular existen diferentes métodos. El aclaramiento de inulina es el método más exacto pero tiene el inconveniente de tratarse de una sustancia no endógena y que, por tanto, debe infundirse durante la prueba. La concentración de urea plasmática es un índice poco fiable dado que, además de filtrarse por el glomérulo, la urea es también reabsorbible y secretada por el túbulo renal en cantidad considerable en determinadas circunstancias. El método más utilizado es la concentración plasmática de creatinina y el cálculo de su aclaramiento. La creatinina es una sustancia producida en el organismo que se filtra en el glomérulo y que no sufre grandes modificaciones a lo largo del túbulo renal. El cálculo del aclaramiento renal de cualquier sustancia, incluida la creatinina, se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{CIS. (So). Vol(Sp)}$$

Donde:

CIS: Aclaramiento de una sustancia S.

So: Concentración urinaria de esa sustancia.

Vo: Volumen de orina medio en ml/mm.

Sp: Concentración plasmática de la sustancia.

Es fundamental para obtener un resultado fiable la correcta recogida de la orina de 24 horas. En un adulto, el valor normal del aclaramiento de creatinina oscila entre 90 y 110 ml/mm.

### **5.2.2 FUNCIÓN TUBULAR**

Gran parte del volumen de agua y solutos filtrados por el glomérulo son reabsorbidos en el túbulo renal. Si no fuera así, y teniendo en cuenta el filtrado glomerular normal, el volumen diario de orina excretada podría llegar a 160 l. En lugar del litro y medio habitual.

En las células tubulares, como en la mayoría de las del organismo, el transporte de sustancias puede efectuarse por mecanismos activos o pasivos. En el primer caso el proceso consume energía, en el segundo no y el transporte se efectúa gracias a la existencia de un gradiente de potencial químico o electroquímico. No obstante la creación de este gradiente, puede precisar un transporte activo previo. Por ejemplo, la reabsorción activa de sodio por las células del túbulo renal, crea un gradiente osmótico que induce la reabsorción pasiva de agua y también de urea. Por uno u otro de estos mecanismos, la mayor parte del agua y sustancias disueltas que se filtran por el glomérulo son reabsorbidas y pasan a los capilares peritubulares y de esta forma nuevamente al torrente sanguíneo.<sup>11</sup>

Así como existe la capacidad de reabsorber sustancias, el túbulo renal también es capaz de secretarlas pasando desde el torrente sanguíneo a la luz tubular.

---

<sup>11</sup> *Ibíd.*, p.795

Mediante estas funciones, reguladas por mecanismos hemodinámicos y hormonales, el riñón produce orina en un volumen que oscila entre 500 y 2.000 cc. Al día, con un pH habitualmente ácido pero que puede oscilar entre 5 y 8, y con una densidad entre 1.010 y 1.030. Estas variables, así como la concentración de los diversos solutos, variarán en función de las necesidades del organismo en ese momento.

En el túbulo proximal se reabsorbe del 65 al 70% del filtrado glomerular. Esto se produce gracias a una reabsorción activa de sodio en este segmento, que arrastra de forma pasiva el agua. Además de sodio y agua, en este segmento se reabsorbe gran parte del bicarbonato, de la glucosa y aminoácidos filtrados por el glomérulo. El asa de Henle tiene como función, por sus características específicas, el crear un intersticio medular con una osmolaridad creciente a medida que nos acercamos a la papila renal; en este segmento se reabsorbe un 25% del cloruro sódico y un 15% del agua filtrados, de tal forma que el contenido tubular a la salida de este segmento es hipoosmótico respecto al plasma (contiene menos concentración de solutos). Finalmente, en el túbulo distal, además de secretarse potasio e hidrogeniones (estos últimos contribuyen a la acidificación de la orina), se reabsorben fracciones variables del 10% de sodio y 15% de agua restantes del filtrado glomerular.<sup>12</sup>

### **5.2.3 REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE AGUA**

En función del estado de hidratación del individuo, el riñón es capaz de eliminar orina más o menos concentrada, es decir, la misma cantidad de solutos, disueltos en menor o mayor cantidad de agua.

---

<sup>12</sup> *Ibíd.*, p.795

Esta es una función básicamente del túbulo renal. Además de la variable fracción de sodio u agua reabsorbidos en el túbulo proximal, la acción de la hormona antidiurética en el túbulo colector hace a éste más o menos permeable al agua, condicionando una mayor o menor reabsorción del 15% de ésta que llega a ese segmento y, por tanto, una orina más o menos diluida.<sup>13</sup>

La hormona antidiurética (HAD) es sintetizada por células nerviosas del hipotálamo y es segregada por la hipófisis. El principal estímulo para su secreción es el aumento de la osmolaridad plasmática, aunque también la estimula la disminución del volumen del líquido extracelular. La HAD actúa sobre el túbulo colector, haciéndolo permeable al agua, con lo que la reabsorción de ésta aumenta, disminuye la osmolaridad plasmática y se excreta una orina más concentrada. En situaciones de disminución de la osmolaridad o expansión del volumen extracelular se inhibe la secreción de HAD y se absorbe menos agua excretándose orina más diluida.

#### **5.2.4 REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE SODIO**

En condiciones normales, menos de un 1% del sodio filtrado por el glomérulo es excretado en la orina. El principal factor que determina la reabsorción tubular de sodio es el volumen extracelular. Si el aporte de sodio disminuye y se produce una contracción de este espacio, se estimula la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. Este enzima facilita la conversión de Angiotensinógeno en Angiotensina I; el enzima de conversión, a su vez, el paso de Angiotensina I a Angiotensina II, y ésta, además de producir vasoconstricción, estimula la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal. La aldosterona actúa sobre

---

<sup>13</sup> *Ibíd.*, p.797

el túbulo distal provocando un aumento de la reabsorción de sodio, restableciendo así la homeostasis.

### **5.2.5 REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO**

El potasio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en su totalidad por el túbulo proximal (70%) y el asa de Henle (30%), el balance entre secreción y reabsorción en el túbulo distal es el que determina la cantidad excretada en la orina. En una dieta normal conteniendo 100 mEq de potasio, los riñones excretan 90 mEq. Ante una sobrecarga oral, la excreción urinaria aumenta de forma rápida, eliminando en 12 horas el 50% de esa sobrecarga. En situaciones de privación el riñón reacciona de forma más lenta, pudiéndose provocar una depleción del "pool" total del potasio del organismo. Los mineralcorticoides, un contenido alto de sodio en la orina y la mayoría de los diuréticos inducen un aumento de la excreción de este ión.

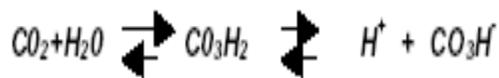
### **5.2.6 REGULACIÓN RENAL DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE**

Las alteraciones del pH del líquido extracelular condicionan disfunciones en todos los procesos biológicos y producen una alteración del pH intracelular, con lo que se modifica la actividad de los diferentes sistemas enzimáticos responsables del metabolismo celular. Por dicho motivo el pH del líquido extracelular debe mantenerse entre límites estrechos de 7,35 y 7,45. Esto se consigue a través de sistemas tampones que contienen una forma ácida y otra básica que participan en la siguiente reacción genérica.



La adición de hidrogeniones a una solución de tampón conduce a la aceptación de éstos por las moléculas de la base, disminuyendo así la concentración libre de hidrogeniones y por tanto la acidez del medio.<sup>14</sup>

El sistema tampón más importante del organismo en el líquido extracelular es el bicarbonato - ac. Carbónico dióxido de carbono.



La concentración de CO<sub>2</sub> es mantenida constante a través del proceso respiratorio. Al añadir hidrogeniones al medio, se combinan con el ión bicarbonato, formándose ácido carbónico, que a su vez se disocia en agua y anhídrido carbónico, siendo éste eliminado con la respiración.

El riñón colabora en el mantenimiento del equilibrio ácido-base a través de tres mecanismos básicos tubulares, que tienen como denominador común la eliminación de hidrogeniones y la reabsorción y regeneración de bicarbonato:

*-Reabsorción de la casi totalidad del bicarbonato filtrado por el glomérulo:*  
Diariamente se filtran unos 4.300 mEq de bicarbonato. La pérdida urinaria de tan sólo una pequeña fracción de esta cantidad conduciría a una severa acidosis metabólica. Tan sólo en casos de alcalosis metabólica, cuando la concentración plasmática y del ultrafiltrado glomerular de bicarbonato excede de 28 mEq/l, parte del bicarbonato filtrado se excreta en la orina para revertir así la situación. La reabsorción de bicarbonato se efectúa mayoritariamente en el túbulo proximal.

---

<sup>14</sup> Ibíd., p.799

*-Excreción de acidez titulable:* Se denomina así a un conjunto de sistemas tampón que se filtran por el glomérulo y son capaces de aceptar hidrogeniones en la luz tubular, excretándolos después con la orina. El más importante es el del fosfato:



En condiciones normales, 10 a 30 mEq de H<sup>+</sup>, se eliminan diariamente por este mecanismo.

*-Excreción de amonio:* Las células del túbulo proximal son capaces de sintetizar amoniaco (NH<sub>3</sub>) a partir de la glutamina. Esta base, muy difusible, pasa a la luz tubular, donde se combinan con H<sup>+</sup> formando el ión amonio, que es mucho menos difusible, y queda atrapado en la luz eliminándose por la orina. Este mecanismo asegura la excreción de 30 a 50 mEq de H<sup>+</sup> diariamente y es capaz de incrementar esta excreción hasta 5-10 veces en condiciones de acidosis.

### **5.2.7 EXCRECIÓN DE LOS PRODUCTOS DEL METABOLISMO NITROGENADO**

La urea constituye aproximadamente, en condiciones normales, la mitad del soluto urinario. Es en la especie humana la principal forma de eliminación de los desechos del metabolismo nitrogenado. La urea filtrada por los glomérulos sufre procesos de reabsorción y secreción tubular, dependiendo la fracción excretada en la orina del mayor o menor flujo urinario. Así, en situaciones de antidiuresis, cuando la ADH induce una importante reabsorción de agua, el aclaramiento de urea disminuye, ocurriendo lo contrario cuando la diuresis es importante.

El ácido úrico proveniente del metabolismo de las purinas también es reabsorbido y secretado en el túbulo renal. Su eliminación diaria por orina oscila entre 700 y 900 mg. La creatinina, cuya excreción urinaria es de aproximadamente 1 gr./día, sufre pocas alteraciones durante su paso por el túbulo, dependiendo básicamente la cantidad eliminada del filtrado glomerular.<sup>15</sup>

### **5.2.8 METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO**

Aunque el aporte de calcio al organismo depende básicamente de la absorción intestinal y la mayor cantidad de esta sustancia en el organismo se encuentra en el hueso, el riñón también juega un importante papel en su metabolismo. Además de su papel en la síntesis de la forma activa de vitamina D, el riñón puede excretar más o menos calcio. La mayor cantidad del calcio filtrado en el glomérulo es reabsorbido en su trayecto tubular, tan sólo un 1 % se excreta con al orina (en condiciones normales la calciuria oscila entre 100 y 300 mg/día).

La Parathormona y el aumento de la reabsorción proximal de sodio, proceso al cual está íntimamente unida la reabsorción de calcio, disminuyen la calciuria. Contrariamente al calcio, la excreción de fosfatos depende básicamente del riñón. La reabsorción tubular de fosfatos, que tiene lugar predominantemente en el túbulo proximal, está regulada por la parathormona. Cuando la fosforemia aumenta, se estimula la secreción de ésta, que inhibe la reabsorción e incrementa la excreción de orina, restableciendo así la situación basal.

---

<sup>15</sup> *Ibíd.*, p.803

### 5.2.9 FUNCIONES ENDOCRINAS DEL RIÑÓN

El riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal:

- *Eicosanoides*: Se trata de un grupo de compuestos derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen las prostaglandinas E2 y F2, prostaciclina y tromboxano. Se sintetizan en diferentes estructuras renales (glomérulo, túbulo colector, asa de Henle, células intersticiales y arterias y arteriolas). Determinadas sustancias o situaciones aumentan su producción, como la angiotensina II, hormona antidiurética, catecolaminas o isquemia renal, mientras que otras inhiben su producción, como los antiinflamatorios no esteroideos.

Actúan sobre el mismo riñón de varias formas:

- Control del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular: en general producen vasodilatación.
  - Ejercen un efecto natriurético, inhibiendo la reabsorción tubular de cloruro sódico.
  - Aumentan la excreción de agua, interfiriendo con la acción de la HAD.
  - Estimulan la secreción de renina.
- 
- *Eritropoyetina*: Esta sustancia que actúa sobre células precursoras de la serie roja en la médula ósea, favoreciendo su multiplicación y diferenciación, se sintetiza en un 90% en el riñón, probablemente en células endoteliales de los capilares periglomerulares. El principal estímulo para su síntesis y secreción es la hipoxia.

- *Sistema renina-angiotensina:* La renina es un enzima que escinde la molécula de angiotensinógeno, dando lugar a la angiotensina I. En el pulmón, riñón y lechos vasculares, ésta es convertida en angiotensina II, forma activa de este sistema, por acción de conversión de la angiotensina. La renina se sintetiza en las células del aparato yuxtaglomerular (agrupación de células con características distintivas situada en la arteriola aferente del glomérulo), en respuesta a diferentes estímulos como la hipoperfusión.

La angiotensina II actúa a diferentes niveles, estimulando la sed en el sistema nervioso central, provocando vasoconstricción del sistema arteriolar y aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo renal al estimular la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal.

- *Metabolismo de la vitamina D:* El metabolito activo de la vitamina D, denominado 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol, se forma por acción de un enzima existente en la porción cortical del túbulo renal, que hidroxila el 25(OH) colecalciferol formado en el hígado.

La producción de este metabolito, también denominado calcitriol, es estimulada por la hipocalcemia, hipofosforemia y parathormona. La hipercalcemia, en cambio, inhibe su síntesis. El calcitriol, por su parte, actúa sobre el riñón aumentando la reabsorción de calcio y fósforo, sobre el intestino favoreciendo la reabsorción de calcio y sobre el hueso permitiendo la acción de la parathormona. Su déficit puede producir miopatía y exige unos niveles mayores de calcemia para que se inhiba la secreción de parathormona por las glándulas paratiroides.<sup>16</sup>

---

<sup>16</sup> *Ibíd.*, p.1485

## **5.3 ENFERMEDAD DE BERGER**

### **5.3.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La frecuencia de esta enfermedad en la edad pediátrica no es bien conocida, ya que depende en buena medida de la aceptación para practicar biopsia renal en casos de hematuria aislada. No obstante, se reporta que en Francia tiene una frecuencia del 10 % de las glomerulopatías que requieren biopsia renal, al igual que en Europa occidental y en Japón. En Estados Unidos de Norteamérica se encuentra el 9,5 % de las biopsias practicadas por glomerulopatías en un sólo centro. Es más común en la segunda y tercera décadas de la vida, pero se describe que también puede presentarse en niños, con mayor frecuencia entre los 7 y 13 años de edad, y es excepcional antes de los 3 años de vida.<sup>17</sup>

### **5.3.2 PATOGENIA**

El conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Berger ha progresado mucho en los últimos años y aunque aún quedan muchos aspectos sin responder, es probable que un conocimiento más profundo de los mecanismos patogénicos permitan un mejor abordaje terapéutico.

Existen datos de importancia que indican que la nefropatía por IgA es mediada por depósitos mesangiales de IgA, que contienen complejos inmunes de la circulación. La presencia de depósitos granulares hallados en el mesangio, son característicos de una enfermedad por inmunocomplejos. Esto está apoyado por la presencia ocasional de depósitos de IgA en otros órganos y la recidiva de la enfermedad en el riñón trasplantado, lo cual sugiere el atrapamiento de

---

<sup>17</sup> *Ibíd.*, p.1489

complejos inmunes de la circulación. Éstos se han detectado en el 30 al 60 % de los casos en los que se han utilizado técnicas radioinmunológicas de fase sólida de C<sub>1q</sub> modificada. Estos complejos inmunes se encuentran en los pacientes con un cuadro clínico activo.

Existe correlación entre la presencia y niveles de complejos y la existencia de hematuria. En esta enfermedad los complejos circulantes son heterogéneos y están compuestos por IgA, IgG y diversos antígenos. Estudios experimentales han sugerido que pudiera existir una alteración de la eliminación hepática de los complejos de IgA. Los niveles séricos de IgA, especialmente los de la IgA polimérica, se encuentran elevados de una manera significativa en más de la mitad de los enfermos con enfermedad de Berger.

Los estudios buscando alteraciones de la inmunorregulación de la IgA, que pudieran ser responsables de los niveles séricos elevados de éstas, han sido contradictorios al parecer por la heterogeneidad de los grupos que se han estudiado y de los períodos de actividad o remisión de la enfermedad; sin embargo, se ha demostrado que un porcentaje elevado de pacientes tienen una producción aumentada de IgA por las células mononucleares de sangre periférica, tanto de forma espontánea como después de la estimulación con mitógenos, como Pokeweed o el virus de Epstein Barr, en relación con los controles normales.<sup>18</sup>

Aunque un subgrupo de pacientes producen simultáneamente más IgG e IgM, estudios a largo plazo no han demostrado una peor evolución en estos enfermos, en relación con los que tienen una producción normal.

---

<sup>18</sup> Ibíd., p.1492

La íntima asociación de enfermedad renal activa con infecciones respiratorias o gastrointestinales, sugiere la interacción de antígenos virales o bacterianos con anticuerpos preformados para formar complejos inmunes nefrilogénicos. El agente infeccioso ha sido en pocos pacientes (por ejemplo, herpes simple, *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa) y no se ha logrado demostrar estos antígenos ni en el suero ni en los complejos inmunes glomerulares. Por lo tanto, la naturaleza del antígeno parece ser menos importante que los mecanismos de entrada y remoción de estos antígenos. Defectos primarios o secundarios de la permeabilidad de las mucosas para los antígenos o trastornos en la remoción de antígenos por parte del sistema reticuloendotelial, pueden predisponer a la formación de complejos inmunes capaces de localizarse en el mesangio y de provocar lesión glomerular.

El hígado parece ser importante en el secuestro de antígenos provenientes del intestino y de complejos inmunes de la categoría de las IgA. Por lo tanto, los antígenos de la dieta pueden contribuir a la continua formación de complejos inmunes y los antígenos de la flora intestinal pueden formar parte de la carga de complejos inmunes. Dado que estos pacientes poseen títulos elevados en suero de anticuerpos para la *Escherichia coli*, se ha observado bacteriemia o infecciones urinarias por este organismo en varios pacientes con nefropatía IgA o Púrpura Shönlein Henoch clínicamente activas.<sup>19</sup>

Diversos autores han mostrado una serie de anomalías de los linfocitos B, los cuales presentan una respuesta humoral anormalmente elevada hacia antígenos involucrados en fenómenos infecciosos e intolerancia alimentaria. Además se demostró en un subgrupo de pacientes, una disfunción de las células T, es decir, linfocitos T con elevada capacidad cooperadora (aumento de células CD<sub>4</sub><sup>+</sup> y

---

<sup>19</sup> *Ibíd.*, p.1499

células CD<sub>25</sub><sup>+</sup>, células T activadas) que condicionaría un aumento de la síntesis de IgA por los linfocitos B.

Los estudios de la IgA depositada en el mesangio han demostrado que en su mayoría se trata de una IgA polimérica de la subclase IgA. Aunque la función patogénica exacta de ella no está claramente establecida, se plantea que ésta posee una mayor afinidad por el antígeno, que la IgA monomérica, y que por tanto origina unos inmunocomplejos más estables, de mayor talla y eficiencia para activar el complemento por la vía alterna. Esto sugiere que los complejos que contienen IgA polimérica poseen una mayor capacidad para inducir inflamación glomerular. Estas alteraciones fueron confirmadas en varios modelos experimentales de nefropatía IgA, en los cuales sólo la IgA polimérica era capaz de provocar hematuria.

La asociación en el tiempo de infecciones no específicas de las vías aéreas superiores y la aparición de hematuria microscópica han estimulado a diferentes grupos de investigadores a estudiar el posible papel de los antígenos virales en las exacerbaciones de la nefropatía IgA, y se plantea que existe mayor experiencia en el papel de los antígenos alimenticios, pues publicaciones recientes han demostrado una cierta relación entre los regímenes ricos en gluten y el aumento de los niveles de los complejos del IgA. Algunos investigadores han observado una producción elevada de pacientes con títulos altos de IgA antigliadina, pero este hecho no ha sido confirmado por otros. Recientemente se ha demostrado que estos pacientes tienen anti-anticuerpos frente a diversos antígenos endógenos como las porciones Fc y Fab de las inmunoglobulinas. El grupo de *Ejido J* y *Ortiz A*, ha demostrado una buena correlación entre la existencia de idiotipos elevados en sangre y hematuria y sugieren que los anticuerpos antidiotipos podrían unirse a los idiotipos presentes en el mesangio,

para contribuir a aumentar la talla de los depósitos inmunes y a ampliar la lesión glomerular.<sup>20</sup>

Mucha atención se está presentando en los últimos años a los mecanismos de la lesión mesangial. Se ha especulado mucho sobre la posibilidad de que los complejos de IgA depositados en el mesangio sean capaces por sí mismos de activar el proceso inflamatorio. Algunos autores han hallado una cierta asociación entre la hematuria y los depósitos de IgG, IgM o complemento. De hecho, en el modelo murino de nefropatía IgA originado por inmunización oral, sólo los animales que son estimulados ulteriormente por vía parenteral forman complejos inmunes de IgG capaces de fijar el complemento y tienen hematuria. Coincidiendo con los episodios de exacerbación de la nefritis, existe en los pacientes una elevación temporal de la síntesis de la IgG y de la IgM.

Estudios realizados por *Ejido J* y otros sugieren sin embargo, que las células mesangiales estimuladas con inmunocomplejos de IgA son capaces de liberar mediadores de la inflamación como PAF, prostaglandinas y TNF en cantidades similares a las de los complejos de IgG y que con la adición de suero fresco, como fuente de complemento, incrementó la producción de mediadores cuando se incubaba con complejos de IgG y no con los de IgA. Estos datos confirmaban la mayor capacidad de la IgG de inducir la activación del complemento y, por tanto, la posibilidad de que el daño mesangial aumente cuando existen simultáneamente complejos de IgA, de IgG y complemento; a similares conclusiones llegaron *Lai KN, Leong JC* y otros.

---

<sup>20</sup> *Ibíd.*, p.1501

*Gala JH*, sugiere como dato importante en la patogenia, que la estimulación policlonal de inmonoglobulinas, quizás relacionada con una función anormal de las células T, provoquen que los linfocitos de sangre periférica de estos pacientes sintetizen grandes cantidades de IgA polimérica.

Más recientemente, algunos investigadores han señalado los efectos de las interleucinas y otros mediadores de la proliferación mesangial, en una complicada red con múltiples interacciones que intervienen en la patogénesis de esta enfermedad. Se plantea que existe un aumento de la síntesis de interleucina 2 por las células mononucleares y niveles séricos elevados de su receptor, y se destaca que ésta participa en la regulación de la respuesta inmune celular. El papel de la interleucina 8 - 13 y 18 está aún bajo investigación, se piensa que éstas actúan regulando la secreción del TNF.<sup>21</sup>

La relación entre mesangiopatía por IgA y nefropatía de la púrpura anafilactoide no ha sido aclarada. Se ha propuesto y algunos investigadores apoyan esta idea, que sean variaciones de una misma enfermedad, pues comparten la presentación de hematuria recurrente que aparece 1 ó 2 días después de una infección de vías respiratorias altas, la elevación de la concentración sérica de IgA, la morfología segmentaria y focal de la glomerulopatía que coincide con los depósitos mesangiales difusos de IgA, la recurrencia de la enfermedad en el riñón postrasplante y la presencia de IgA en biopsias de piel y en los complejos inmunológicos circulantes.

Existen estudios que plantean que la interleucina 1 y su receptor antagonista (Il-1ra.) juegan un papel importante en la patogénesis tanto de la nefropatía por IgA

---

<sup>21</sup> *Ibíd.*, p.1503

como en la púrpura Shönlein Henoch, ya que se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* que la interleucina I participa en la proliferación de las células mesangiales, en la remodelación de la matriz, la formación de crecientes y en la activación de células endoteliales que provocan coagulación intravascular y adhesión leococitaria. El gen receptor antagonista de la interleucina I se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 humano. En un estudio actualizado del polimorfismo del gen (II 1ra.), se determinó que éste puede ser un marcador genético entre ambas enfermedades, las cuales están muy asociadas y que todo parece indicar que se trata de una enfermedad en diferentes estadios evolutivos: nefropatía IgA idiopática afectación exclusivamente renal y la Púrpura Shönlein Henoch la forma sistémica, más grave o severa de la enfermedad de Berger.

Estudios recientes plantean que el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno generados por las células sanguíneas periféricas (polimorfonucleares), juegan una función clave en la patogénesis de esta enfermedad. Existen estudios al respecto, que ponen de manifiesto que el metabolismo oxidativo exagerado en el nivel de dichas células, es más acentuado mientras más severo sea el daño renal.

A pesar de todas las hipótesis sugeridas por los diferentes investigadores al tratar de buscar una luz en la patogenia de esta enfermedad, aún quedan muchos elementos por esclarecer.

### **5.3.3 PATOLOGÍA**

El diagnóstico de la enfermedad de Berger se realiza con la biopsia renal; sólo mediante inmunofluorescencia se puede demostrar la especificidad de los

depósitos granulares de IgA de distribución irregular en todos los glomérulos y este patrón predomina sobre el depósito de otras inmunoglobulinas. Los depósitos se encuentran en los ejes mesangiales dispuestos como ramas de árbol, su abundancia varía desde depósitos masivos, sobre todo al inicio de la enfermedad, hasta escasos filamentos cuando la biopsia se hace en pacientes con recaídas muy espaciadas después de varios años de evolución.

La microscopia óptica muestra alteraciones específicas que pueden variar desde lesiones glomerulares mínimas con aumento de la matriz mesangial, hasta una forma con proliferación segmentaria y focal o a una proliferación mesangial difusa, y por último, a proliferación extracapilar crecética. Esta última puede ser focal o difusa (más del 50 % de los glomérulos), que de ordinario se asocia con fibrosis intersticial y alteraciones tubulares. En estadios más avanzados se encuentra esclerosis glomerular difusa.<sup>22</sup>

La microscopia electrónica no agrega información importante, confirma la presencia de los depósitos en los ejes mesangiales y en la vertiente endotelial de las membranas basales glomerulares.

#### **5.3.4 ANATOMIA PATOLOGICA**

La alteración que define la enfermedad es la presencia de depósitos granulares de IgA (subclase IgA1) en el mesangio, detectados con técnica de inmunofluorescencia en la biopsia renal.

---

<sup>22</sup> *Ibíd.*, p.1506

En microscopia óptica las lesiones son muy variables y han sido clasificadas en grados:

- Grado I. Glomérulos normales o con mínima proliferación mesangial.
- Grado II. Proliferación mesangial pura en menos del 50 % de los glomérulos.
- Grado III. Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria.
- Grado IV. Proliferación mesangial difusa.
- Grado V. Glomerulonefritis difusa esclerosante, con más del 50 % de semilunas.

Los hallazgos de sinequias, semilunas, fibrosis intersticial, zonas de atrofia tubular y alteraciones vasculares son elementos de mal pronóstico.

### **5.3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, de tal manera que pueden abarcar todas las formas de nefropatía glomerular. No obstante, la característica fundamental de la enfermedad es la hematuria recurrente, que aparece en el 75 % de los enfermos, y coincide con una infección respiratoria (faringoamigdalitis), digestivas (gastroenteritis) o urinaria. Los traumatismos y el ejercicio físico también pueden preceder la hematuria. El intervalo entre el episodio infeccioso y la emisión de orina oscura es mínimo y no sobrepasa las 72 horas, hechos que la diferencian de la glomerulonefritis postinfecciosa. La hematuria cede a los 2 ó 3 días y también se asocia con fiebre, astenia, mialgias y dolor lumbar. Estos

episodios son recidivantes a intervalos variables, pero en los períodos asintomáticos es constante la detección de microhematuria en el 25 % de los casos y proteinuria moderada. Alrededor del 10 % es diagnosticado por presentar alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria y microhematuria) halladas en exámenes rutinarios.<sup>23</sup>

Algunos pacientes pueden tener una proteinuria aislada, en general inferior a 1,5 g/24 h y estas alteraciones suelen ser constantes aunque en algunos pacientes remiten espontáneamente. El síndrome nefrótico es muy raro como manifestación inicial, pero puede aparecer en el 20 % de los enfermos a lo largo de la evolución de la nefropatía. Algunos pacientes desarrollan un fracaso renal agudo que coincide con un brote de hematuria macroscópica y que se atribuye a la lesión tubular inducida por la hemoglobinuria; es reversible, aunque a veces es necesario el tratamiento con diálisis.

Las formas de presentación clínica varían con la edad, puesto que en niños y adolescentes predomina la hematuria macroscópica recidivante, mientras que en adultos son más frecuentes las alteraciones urinarias asintomáticas con hipertensión arterial e insuficiencia renal.

### **5.3.6 HALLAZGOS DE LABORATORIO**

No existen anormalidades serológicas, bioquímicas o hematológicas características. Las concentraciones séricas de complemento suelen ser normales a pesar de la existencia de depósitos de complemento en el glomérulo.<sup>1</sup> La concentración sérica de IgA se encuentra aumentada en más de 50 % de los

---

<sup>23</sup> *Ibíd.*, p.1510

pacientes, mientras que los valores de IgG e IgM son habitualmente normales. Se ha detectado una asociación de IgA con HLA VW 35 y DR4. En los pacientes con nefropatía por IgA se ha detectado un anticuerpo antinuclear reactivo en frío IgM; sin embargo, otros autores plantean que los anticuerpos antinucleares y anti-DNA son negativos.<sup>24</sup>

### **5.3.7 TRATAMIENTO**

La complejidad de la patogenia hace que no exista un tratamiento uniforme y eficaz para modificar esta enfermedad. El tratamiento es conservador y sintomático, dirigido al control, de la insuficiencia renal y de la hipertensión arterial que es clave para alargar la supervivencia, pues incide sobre los mecanismos no inmunológicos de progresión de esta enfermedad, a ello también contribuye la restricción proteica y el control de la fosforemia. Cada episodio de hematuria es un impacto para la familia, por lo que los padres y pacientes requieren apoyo psicológico y una correcta explicación del significado de la hematuria y sus consecuencias.

En algunos trabajos donde se evalúa la eficacia de la terapéutica esteroidea en la nefropatía IgA, la mayoría termina concluyendo que el uso aislado o combinado de los corticosteroides, ciclofosfamida o anticoagulantes no han dado resultados satisfactorios definitivos, puesto que no logran disminuir la progresión de la enfermedad, no obstante, algunos autores plantean que sí tienen efecto sobre la proteinuria.

---

<sup>24</sup> *Ibíd.*, p.1514

*Tsunoda* realizó un estudio retrospectivo donde evaluó el efecto de la plasmaféresis en el tratamiento de esta entidad, y coincide con otros autores en señalar que si bien no es del todo útil, puede estar indicada en aquellos casos con proliferación extracapilar severa e insuficiencia renal rápidamente progresiva y que no es un método adecuado en casos de glomeruloesclerosis avanzada. Sin embargo, su pretendido efecto beneficioso podría ser a causa de la eliminación de los inmunocomplejos de la circulación o a la disminución de mediadores proinflamatorios.<sup>25</sup> Se señala que la difenilhidantoína es un tratamiento eficaz, ya que es el único fármaco conocido capaz de reducir la síntesis de IgA y logra disminuir los brotes de hematuria macroscópica, aunque no influye sobre las alteraciones hísticas.

Recientemente, *Rostoker G* y otros demostraron que la terapia de inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg mensual por 3 meses, seguido de 6 meses de inmunoglobulina intramuscular al 16,5 % a 0,35 mL/kg cada 15 días, fue capaz de retardar la declinación de la función renal, reducir la proteinuria, la hematuria y el índice histológico de actividad en biopsia renal en pacientes con formas severas de nefropatía por IgA y Púrpura Shönlein Henoch.

No existen bases definitivas para aconsejar amigdalectomía en estos enfermos y sólo podría considerarse en aquéllos que tuviesen brotes de hematuria macroscópica recidivante y focos infecciosos en amígdalas, y tampoco se recomienda la aplicación prolongada de antibióticos para prevenir las infecciones precipitantes del episodio hematúrico; sin embargo, algunos lo aconsejan al menos durante unos días siguiendo a la infección faringoamigdalal.

---

<sup>25</sup> *Ibíd.*, p.1514

A pesar de que esta nefropatía recidiva en el injerto, los pacientes son buenos candidatos para el trasplante renal, puesto que el deterioro del filtrado glomerular es muy lento. Se ha observado que la enfermedad recidiva en el trasplante, sobre todo en los que tienen una IgA sérica más elevada en el momento de él.

Un grupo pequeño de pacientes fueron tratados con cromoglicato disódico y tuvieron disminución de la proteinuria a corto plazo, pero no se lograron cambios en la función renal en los niveles de IgA ni tampoco de los inmunocomplejos de IgA.

Tratamiento con fibronectina en modelo experimental durante 15 días disminuyó la proteinuria y las lesiones hícticas. Se plantea que ésta es una proteína con alta capacidad opsonica, que podría facilitar el aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes y probablemente de los depósitos en el nivel renal.<sup>2</sup> La inhibición de la inflamación en el nivel glomerular es compleja; los inmunocomplejos de IgA e IgG son capaces de estimular a las células mesangiales a liberar mediadores proinflamatorio; teóricamente los fármacos que modulasen esa acción podrían ser eficaces. El empleo experimental de inhibidores de la tromboxano sintetasa ha sido beneficioso en el modelo experimental de la enfermedad de Berger.

La utilización de antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico y dipiridamol no han sido de utilidad en esta enfermedad. Los resultados obtenidos con dosis farmacológicas de ácidos grasos poliinsaturados Omega - 3 son discordantes; algunos plantean que podrían retardar el deterioro de la función renal. Otros no encuentran beneficios en este sentido.

En adición, la biología molecular ofrece una oportunidad única de estudiar el tejido del riñón obtenido de pacientes y animales con enfermedad de Berger.

Estos avances posibilitarán la identificación de la secuencia crítica de los eventos que resultan en un daño renal y dan nueva luz en la patogénesis y progresión de la enfermedad de Berger. Esto ayudará a aclarar el papel de la liberación de radicales de O<sub>2</sub> libre en la progresión de la enfermedad y una mejor comprensión de los mecanismos de los antioxidantes, tales como la vitamina E en la prevención del daño renal.<sup>26</sup>

#### **5.4 OMEGA 3**

Los seres humanos no pueden sintetizar los ácidos grasos cuyos enlaces dobles están más allá del noveno átomo de carbono, a partir del extremo carboxilo del ácido graso. Los omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que se denominan «esenciales».

Cumplen una importante función vasodilatadora y reguladora de la pared de los vasos sanguíneos, favoreciendo el funcionamiento de los mismos. Además, son precursores de las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, por lo que juegan un rol fundamental en el organismo ya que están implicados en el desarrollo del sistema nervioso, la regulación de la presión sanguínea, la acción de otras hormonas, algunas reacciones inflamatorias y ciertos mecanismos de defensa.

Los omega 3 son una clase de ácidos grasos poliinsaturados que se hallan principalmente en el pescado azul y actualmente en alimentos enriquecidos o en presentaciones farmacológicas.

---

<sup>26</sup> *Ibíd.*, p.1518

En la familia de estos ácidos grasos omega 3 se destacan el ácido alfa-linolénico y sus metabolitos: el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA).<sup>27</sup>

El presunto beneficio atribuido al aceite de pescado radica en su contenido de omega 3, particularmente en ácido eicosapentanoico (AE) (del inglés EPA) y docosahexanoico (ADH) (del inglés DHA). Ambos se incorporan a la membrana celular donde ejercen influencia sobre la fluidez, función receptora, actividad enzimática y producción de eicosanoides. Estos últimos desempeñan un papel importante en los controles de respuestas inflamatorias e inmunológicas.

#### **5.4.1 OTROS EFECTOS BIOLÓGICOS**

Goode y colaboradores, mostraron que la relajación de las pequeñas arterias inducida por la acetilcolina, mejoraba en los pacientes con hipercolesterolemia que habían recibido por tres meses un suplemento de 3 gramos de EPA + DHA. El consumo de aceite de pescado ha mostrado mejorar la función endotelial (revisado por Chin y Dart) incrementando la relajación arterial. Estos efectos pueden ser secundarios a la capacidad del aceite de pescado sobre la producción de óxido nítrico y además ésta podría ser la explicación del pequeño efecto hipotensor arterial sistémico que se ha encontrado.

Los mecanismos para explicar los efectos antiaterogénicos (inhibición de formación de placas nuevas) de los ácidos omega 3, han sido recientemente propuestos. Por ejemplo, el EPA y el DHA parecen alterar el metabolismo de las

---

<sup>27</sup> CACERES, DT. Omega 3 y beneficios nefrológicos. Madrid: Rev Esp de nefrología. 2005.

moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-I), la selectina-E y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-I).<sup>28</sup>

En 1998, Abe y colaboradores, informaron un 9% de reducción en el ICAM-1 soluble y una reducción del 16% en la selectina-E soluble, pero no en el CAM-I, en sujetos con hipertrigliceridemia que recibieron 3.4 gramos/día de ésteres etílicos de ácidos grasos omega 3 altamente purificado entre 7 a 12 meses. Hay también evidencia *in vitro* que el DHA reduce la expresión endotelial del VCAM-I, de la selectina-E, del ICAM-I, de la interleuquina (IL)6 y de la IL-8 en células estimuladas. Por otra parte, un estudio en fumadores hombres, con hiperlipemia, mostró que después de un suplemento oral de 4.8 gramos al día por 6 semanas, se incrementaron las formas solubles de VCAM-I y selectina-E.

Otro estudio en pacientes con enfermedad coronaria que recibieron suplemento de omega 3 de 5.1 gramos al día por 6 meses, encontró iguales resultados. Los omega 3 también han mostrado efectos sobre los mediadores inflamatorios, similares a las interleuquinas y sobre el factor de necrosis tumoral alfa, moléculas que se cree juegan un papel importante en la aterogenesis y la estabilidad de la placa.

Otro mecanismo potencialmente anti-aterogénico, lo constituye, según Uauy y colaboradores, la acción del omega 3 sobre la cascada del ácido araquidónico que genera una amplia variedad de eicosanoides; el EPA no solamente puede reemplazar al ácido araquidónico en las membranas fosfolipídicas sino que también es un inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa reduciendo la

---

<sup>28</sup> *Ibíd.*, p.142

producción de prostaglandinas de segunda serie, tromboxanos y prostaciclina y leucotrienos de la serie 4.

Las series 3 y 5 producidas por el EPA, son biológicamente menos activas. Aunque el DHA, no es un inhibidor directo del metabolismo del ácido araquidónico, puede inhibir la agregación plaquetaria reduciendo la afinidad del receptor TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> a su ligando. Interacción entre los AGP del tipo omega 3, la vitamina E y el sistema inmunológico.<sup>29</sup>

Los estudios inmunológicos indican que el consumo de omega 3, abundante en el pescado de mar, se encuentra asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria. Varios de estos estudios han sido enfocados con respecto al beneficio que brinda la suplementación de omega 3 en la prevención de la recurrencia de reestenosis coronaria post-angioplastia.

Como se mencionó, el presunto beneficio atribuido al aceite de pescado radica en su contenido de omega 3, particularmente en ácido eicosapentanoico (AE) y docosahexanoico (ADH). Ambos se incorporan a la membrana celular donde ejercen influencia sobre la fluidez, función receptora, actividad enzimática y producción de eicosanoides. Estos últimos desempeñan un papel importante en los controles de respuestas inflamatorias e inmunológicas. Sin embargo, la incorporación de AET y ADH en la membrana celular también potencia su peroxidación, lo que requiere un aumento de antioxidantes, particularmente de la vitamina E; previos estudios ya habrán observado un aumento de requerimiento de vitamina E cuando se aumenta el consumo de omega 3.

---

<sup>29</sup> *Ibíd.*, p.146

A un reducido grupo de mujeres jóvenes se les administró durante 12 semanas, 1,68 g de ADP y 0,72 g de ADH y se determinaron los siguientes parámetros: niveles plasmáticos de AA y de AEP, proliferación mitogénica de linfocitos, inducción de citoquinas y formación de PGE. Se observó un aumento significativo de AEP en plasma y una disminución de la relación AA/AEP. También se produjo una caída significativa de las citoquinas: interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina-6. Otra observación relacionada con la perturbación del sistema inmunológico por parte de los omega 3, fue la reducción de las funciones de las células T dependientes.<sup>30</sup>

Otra experiencia clínica realizada con voluntarios mayores de 40 años de edad a quienes se les suministró por 6 semanas una dieta enriquecida con omega 3, confirmó los hallazgos del estudio anterior: disminución del porcentaje de las células T «helper», de la producción de citoquinas (IL-1 betacaroteno, factor de necrosis tumoral, e IL-6) por parte de las células mononucleares y de los test RCHR. Entonces, los ácidos grasos omega 3 tienen efectos sobre los procesos inflamatorios y sobre la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, todos estos conocidos como anti-aterogénicos.

Existen algunos estudios que han mostrado que los ácidos grasos omega 3 pueden incrementar la susceptibilidad a la oxidación de la LDL. Permanece aún por esclarecer si existe un cambio en el estado oxidativo del LDL y si éste es afectado o no, y cuáles serían sus implicaciones clínicas especialmente por la dificultad *in vivo* de cuantificar este daño oxidativo.<sup>31</sup>

---

<sup>30</sup> *Ibíd.*, p.147

<sup>31</sup> *Ibíd.*, p.147

En resumen, es importante recordar que:

- Los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, que se caracterizan por tener una primera doble unión en la posición omega 3.
- Después de la ingestión los ácidos grasos son incorporados a la membrana fosfolipídica.
- Existe una reserva de ácidos grasos libres en el miocardio normal.
- La isquemia produce su liberación a través de la acción de la fosfolipasa y de las lipasas.
- Es importante recordar que la lipasa lipoproteica es particularmente activa con la ingestión de EPA-DHA.
- Los ácidos grasos omega 3: docosahexaenoico (DHA) y el eicosapentaenoico (EPA) reducen los niveles elevados de triglicéridos cuando se administran a altas dosis.
- Las altas dosis de aceite de pescado incrementan la degradación intracelular de apo b-100 y disminuyen su síntesis, lo que consecuentemente tiene que ver con la menor producción de las VLDL y la síntesis endógena de triglicéridos.

En resumen existen dos ácidos grasos resultan esenciales para la salud humana (los peces requieren sólo un ácido graso y las plantas ninguno, pues los producen).

El primero es el ácido graso esencial omega 6, llamado ácido linoleico (AL). El AL es abundante en los aceites poliinsaturados de cártamo, girasol y maíz. El segundo, conocido como el ácido graso esencial omega 3, es llamado ácido alfa-linolénico (ALN). A veces referido como superinsaturado. El ALN se encuentra en abundancia en las semillas de lino y de cáñamo.

El AL y sus derivados corresponden a la familia omega 6 de poliinsaturados. Además del ácido linoleico (AL), esta familia incluye el ácido gamma-linolénico (AGL), el ácido dihomogamma-linolénico (ADGL) y el ácido araquidónico (AA).<sup>32</sup>

Si el AL es provisto por los alimentos, las células fabrican AGL, ADGL y AA. Las grasas perjudiciales (margarinas, grasas para pastelería, ácidos grasos trans, grasas pesadas, azúcar y colesterol), la falta de minerales (magnesio, selenio, zinc) y de vitaminas (B3, B6, C, E), virus, obesidad, diabetes, envejecimiento y algunas raras mutaciones genéticas pueden inhibir la conversión de omega 6. En tales casos, puede resultar beneficioso un aceite que contenga derivados de omega 6. El AGL está presente en las semillas de la hierba del asno, la borraja y el casís. El ADGL se encuentra en la leche materna. El AA se encuentra en carnes, huevos y productos lácteos.

El ALN y sus derivados corresponden a una familia omega 3 de superinsaturados. Además del ácido alfa-linoleico (ALN), esta familia incluye el ácido estearidónico (ASD), el ácido eicosapentanoico (AEP) y el ácido docosahexanoico (ADH). Si el ALN es provisto por los alimentos, nuestras células producen ASD, AEP y ADH.

---

<sup>32</sup> *Ibíd.*, p.148

Cuando la conversión de los ácidos grasos esenciales en sus derivados es inhibida por los factores antes mencionados, pueden suministrarse ADH mediante aceite de casís y AEP y ADH mediante aceites de pescado y algas del océano nórdico.

Puesto que los ácidos grasos omega 6 y omega 3 compiten por las mismas enzimas pero tienen roles biológicos diferentes, el equilibrio entre ellos en la alimentación debe ser tenido en cuenta. Las recomendaciones sobre la relación según FAO-OMS son: omega 6: omega 3 = 5:1 a 10:1. Esto quiere decir que por cada unidad de ácidos omega 3 que se ingiera, deberían consumirse entre 5 y 10 unidades de ácidos omega 6 como máximo.

En la historia de la civilización el desarrollo de la actividad agrícola y luego la revolución industrial modificaron los hábitos alimenticios pasando de una dieta baja en ácidos grasos saturados y equilibrada en ácidos grasos omega 6 y omega 3 a una más rica en los primeros y desbalanceada respecto a los segundos. El balance de ácidos grasos omega 6:omega 3 se perdió en las dietas occidentales. La dieta griega tiene una relación omega 6:omega 3 de 2-1:1 y la japonesa de 4:1. En cambio, la dieta actual de los Estados Unidos tiene una razón de 16:1; y la del Reino Unido y Europa del Norte de 15:1.<sup>33</sup>

Por otra parte, la agricultura moderna ha aumentado la producción de granos (trigo, cebada, girasol, entre otros) para la alimentación de animales, y su carne contiene altas cantidades de ácidos grasos omega 6, contrario a lo que ocurre con los animales silvestres y los criados con pasto. Por ejemplo, la carne de vacas alimentadas con pastos tiene una razón omega 6: omega 3 de

---

<sup>33</sup> *Ibíd.*, p.148

aproximadamente 3-2:1, sin embargo, si son alimentadas con granos puede llegar a 20:1. La mejor forma de aumentar el aporte de ácidos grasos omega 3 a la dieta es consumiendo pescados, mariscos y aceites vegetales o semillas ricas en ácido alfa-linolénico (precursor de omega 3) como lino, cáñola y soya. Así, es posible balancear los ácidos grasos de nuestro organismo.

## 6. GLOSARIO

**BIOPSIA:** procedimiento en el que se sacan muestras de tejido (con una aguja o durante una cirugía) para examinarlas bajo un microscopio para determinar si existen células cancerosas o anormales.

**CONGÉNITO:** presente al nacer.

**ENURESIS:** derrame involuntario de orina generalmente durante el sueño nocturno, orinarse en la cama después de la edad cuando el control de la vejiga debería haberse establecido.

**GLOMERULOESCLEROSIS:** es el término usado para describir las cicatrices que ocurren dentro del riñón en las bolas pequeñas de vasos sanguíneos diminutos llamados glomérulos. Los glomérulos ayudan a los riñones en la filtración de orina de la sangre.

**GLOMERULONEFRITIS:** es un tipo de enfermedad glomerular del riñón en la cual los filtros del riñón se inflaman, forman cicatrices y poco a poco pierden su capacidad para producir orina, para eliminar los desechos y el exceso de líquido de la sangre.

**HORMONA:** sustancia sintetizada por alguna glándula de secreción interna (llamada endocrina) que se vierte a la sangre para ser transportada a algún órgano o tejido donde estimulará alguna actividad orgánica

**METABOLISMO:** conjunto de reacciones anabólicas (biosíntesis), reacciones catabólicas (degradación) y reacciones anfibólicas (que valen tanto para lo uno como para lo otro, dependiendo del estado fisiológico de la célula).

**PH:** la cantidad de hydrogeniones  $H^+$  presentes en cierto ambiente.

**PROTEINURIA:** cantidades abundantes de proteína en la orina.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Ensayo clínico controlado, multicéntrico: Ya que está diseñado para realizarle un seguimiento a la evolución de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Berger, bajo esquema de mantenimiento con omega 3, en las instituciones Hospital Pediátrico de Barranquilla, Clínica Reina Catalina y Cirujanos pediatras y asociados.

### **7.2 POBLACION A ESTUDIAR**

Universo:

El total de la población infantil con algún tipo de glomerulopatía crónica, en Barranquilla, 2007 – 2008.

Muestra:

El total de la población con diagnóstico de enfermedad de Berger, bajo esquema de mantenimiento con dosis diaria de Omega 3, que cumplan con los criterios de inclusión. Barranquilla, 1 de enero de 2007 a 30 de junio de 2008. 13 pacientes en total.

### **7.3 FUENTE DE DATOS**

Primaria, examen clínico a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Berger.

Secundaria, exámenes de laboratorio.

### **7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Berger por biopsia renal.
- Paciente que este reciba dosis diaria de omega 3.
- Que la persona responsable a cargo del menor acepte, que este sea incluido en la investigación.

#### **7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Glomerulopatías asociadas.
- Que la persona responsable a cargo del menor no acepte, que este sea incluido en la investigación.

## 7.5 PROCESAMIENTO Y TABULACIÓN

Se seleccionaron los pacientes en consulta medica con Nefrología (Dr. Ariel Polo), con diagnostico confirmado de enfermedad de Berger; se le explico a la persona responsable del menor, los aspectos de la investigación y la utilización de los resultados obtenidos. Se practicaron exámenes de laboratorio previos al inicio de la dosis de omega 3 (dosis estándar de capsulas de 1000 mgs) día y control a los 3 y 6 meses; posteriormente se realiza un tercer control a los 12 meses de tratamiento, y un ultimo control a los 18 meses de iniciada la terapéutica. Se utilizo un formulario de recolección de la información prediseñado, para la obtención de los datos acerca de las variables, y se ingresaran los reportes de paraclínicos, en cada uno de los controles.

Los se procesan en el software conocido Epi-Info 6.04, teniendo en cuenta los indicadores estadísticos y epidemiológicos.

Los resultados son presentados de la siguiente manera:

Primer informe: Se entrega un informe preliminar, del primer y segundo control evolutivo, que se realizo a los tres y seis meses de iniciado el esquema terapéutico; este fue entregado en el mes de septiembre de 2007, por parte de los Drs. Margarita Ahumada y Tomas Martínez.

Informe final: Iniciando con un reporte al inicio del tratamiento, se procederá a valorar el control a los seis, doce y dieciocho meses. Este será presentado en el mes de septiembre de 2008, por parte del Dr. Franklin Sarabia.

## 7.6 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

<b>Cód</b>	<b>IDENTIFICACIÓN DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>CLASE</b>	<b>NIVEL DE MEDICIÓN</b>	<b>ESCALA</b>
<b>01</b>	<b>SEXO</b>	Diferencia fenotípica de los órganos genitales externos	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
<b>02</b>	<b>EDAD</b>	Número de años vividos transcurridos a partir de la fecha de nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio	Cuantitativa	Interval	< 1 año 1 - 5 años 6 – 10 años 11 – 15 años > 16 años
<b>03</b>	<b>FACTORES DE RIESGO</b>	Factor de riesgo involucrado en la patogenia de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal	Si No Cual?
<b>04</b>	<b>FORMAS DE PRESENTACION</b>	Forma de presentación clínica de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal	Macrohematuria Microhematuria Otro. Cual?
<b>05</b>	<b>CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA</b>	Clasificación anatomopatológica de la enfermedad de Berger.	Cualitativa	Ordinal	Grado I Grado II Grado III Grado IV Grado V
<b>06</b>	<b>EVOLUCION</b>	Evolución del estado clínico del paciente.	Cualitativa	Nominal	Satisfactoria Estable No satisfactoria

## **8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **8.1 RECURSOS HUMANOS**

#### **INVESTIGADORES:**

Dr. JUAN CAMILO CASTILLO A.

Dr. TOMAS MARTINEZ.

Dr. MARGARITA AHUMADA.

Dr. FRANKLIN SARABIA.

#### **ASESOR CIENTIFICO:**

Dr. ARIEL POLO.

Nefrólogo Pediatra.

#### **ASESOR METODOLOGICO:**

Dr. GUSTAVO DE LA HOZ.

Especialista en salud pública, magíster en educación, Doctor en educación médica.

### **8.2 RECURSOS FISICOS**

Reporte de biopsias renales.

Historias clínicas.

Libros y revistas en el área de nefrología pediátrica.

Servicio de Internet.

Encuestas.

Registros de evolución.

Computadores.

### 8.3 RECURSOS ECONOMICOS

	Unidad medida	Costo unitario	Cantidad	Total	Investigador
					Cantidad
1. R. HUMANOS					
Asesorías	Días	_____	30	_____	
Subtotal				_____	_____
2. MATERIALES					
Libros				900000	900000
Papelería general				500000	500000
Útiles de oficina				100000	100000
Publicación y divulgación				200000	200000
Medicamentos		30000	26	780000	780000
Subtotal				2380000	2380000
3. GASTOS VARIOS					
Transporte				70000	700000
Subtotal				70000	700000
GRAN TOTAL				3080000	3080000

## 9. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

Ética en la investigación con poblaciones especiales:

El enfoque de la ciencia y la fundamentación humanista del trabajo científico conduce a la necesidad de elaborar una ética adecuada en la investigación con seres humanos y en particular en poblaciones especiales. Con el objetivo de delimitar las normas morales a tener en cuenta en investigaciones en niños, ancianos y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, se realizó un análisis de fuentes importantes y actualizadas de la literatura internacional. Se ofrecieron algunas recomendaciones y precauciones a seguir en investigaciones con este tipo de población.

Dentro de la ética médica hay que prestar singular interés a las investigaciones en niños, el consentimiento informado tiene una connotación especial, pues se debe solicitar autorización al padre o tutor legal, esto se justificado por el hecho de que las investigaciones con adultos no son fácilmente extrapolables a los niños.

Parece lógico entonces, plantear la condición que debe ser cumplida para que una investigación clínica se considere ética, esta se refiere a la duda razonable en la relación beneficio/riesgo, a tener en cuenta en cada uno de los tratamiento evaluados; de igual forma se deberá tener presente la existencia de una serie de bases legales y éticas, como son, entre otras el Código de Nuremberg, elaborado a partir de las Actas del Tribunal Internacional de Nuremberg (1947). Los

principios implícitos en el Código de Nuremberg fueron ampliados en la Declaración de Helsinki y el Informe Belmont.

Es importante de igual manera que esta investigación realizada en menores, respeta todas las bases legales establecidas en la nueva ley del niño.

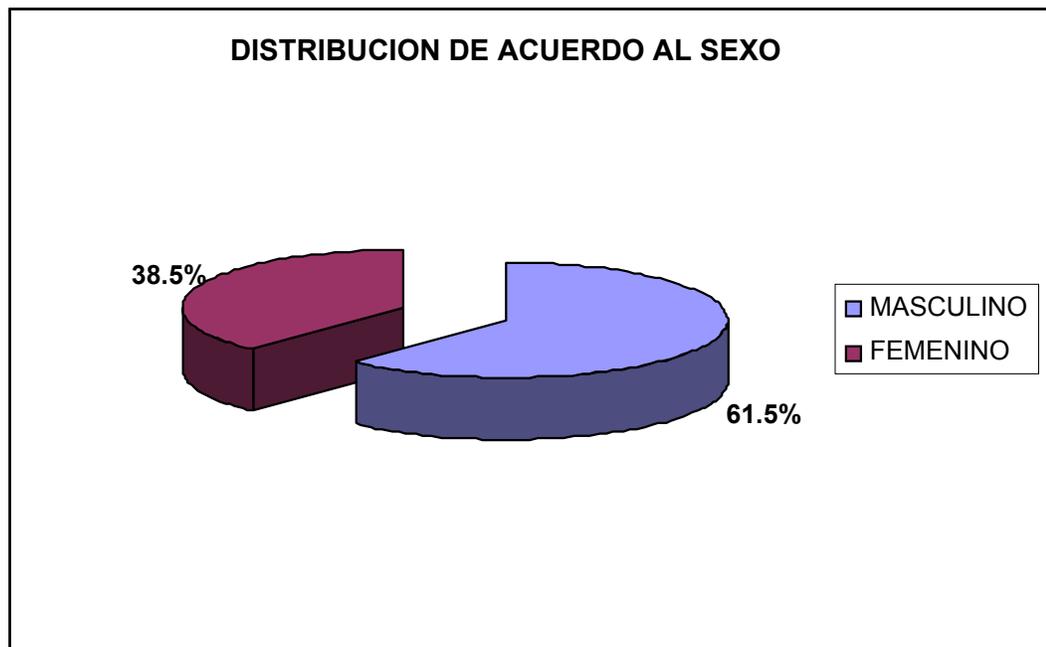
La información de este estudio fue obtenida con la debida autorización de la persona responsable del menor, quien por medio de un formato de consentimiento informado, acepto la utilización de la información para la realización de esta investigación.

## 10. RESULTADOS

**TABLA No 1. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO AL SEXO. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

SEXO	No.	%
MASCULINO	8	61.5
FEMENINO	5	38.5
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 1. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO AL SEXO. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

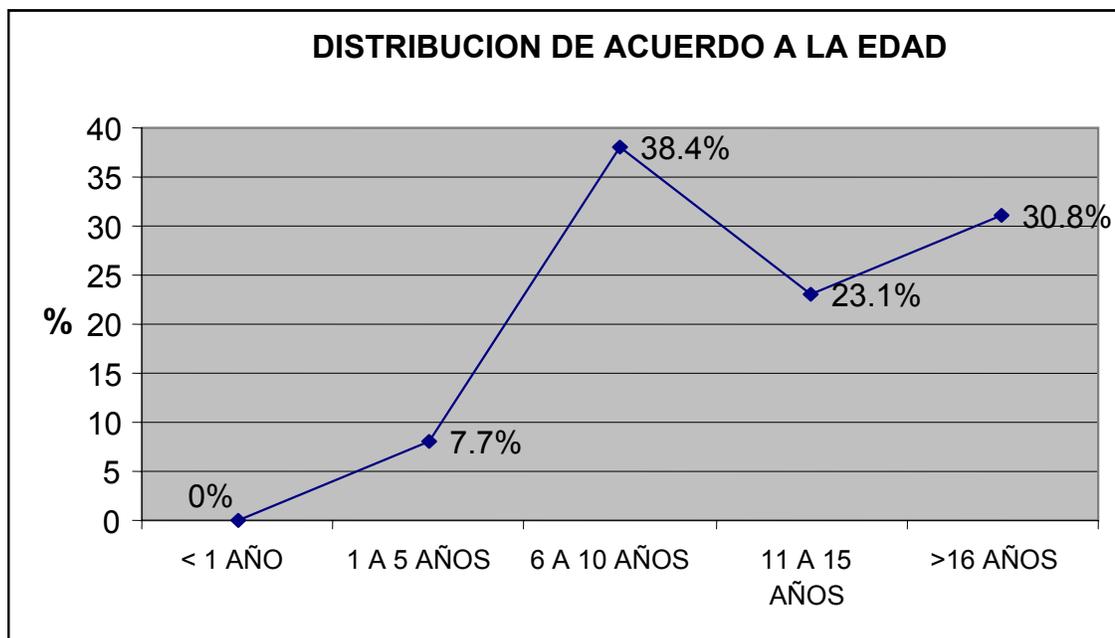


La distribución de frecuencia de la variable sexo, en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Berger fue la siguiente: sexo masculino 61.5% (n=8), sexo femenino 38.5% (n=5).

**TABLA No 2. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A LA EDAD. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

<b>EDAD</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
< 1 AÑO	0	0
1 A 5 AÑOS	1	7.7
6 A 10 AÑOS	5	38.4
11 A 15 AÑOS	3	23.1
>16 AÑOS	4	30.8
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 2. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A LA EDAD. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



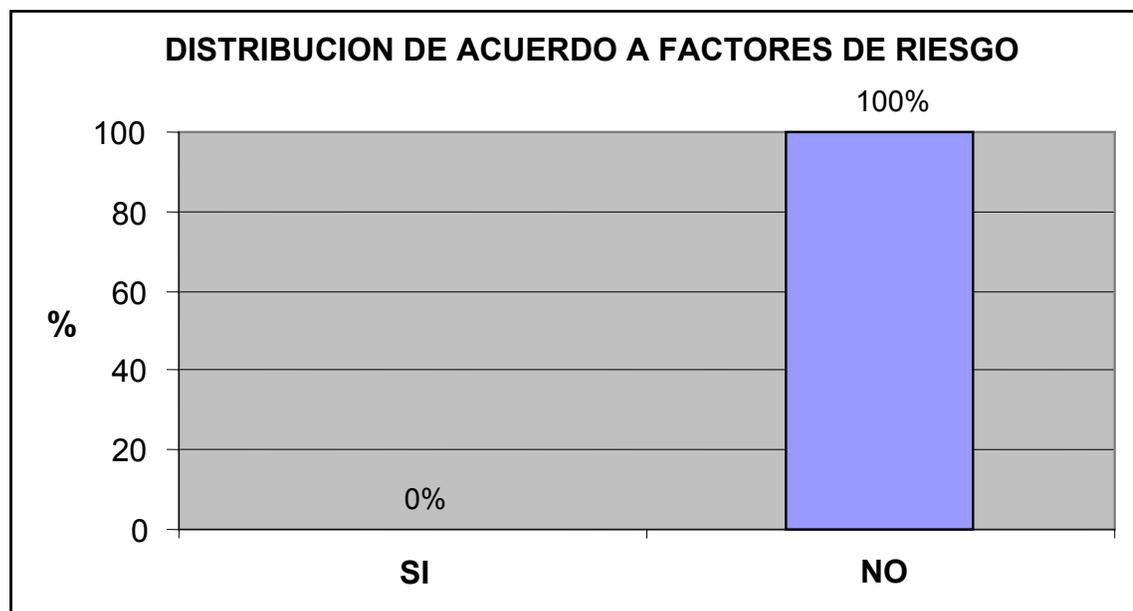
Media:  $9.1 \pm 1.8$  años.

La distribución de la variable edad, presento la siguiente frecuencia: no se presentaron casos en menores de 1 año, de 1 a 5 años 7.7% (n=1), de 6 a 10 años 38.4% (n=5), de 11 a 15 años 23.1% (n=3), y para los mayores de 16 años 30.8% (n=4).

**TABLA No 3. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A FACTORES DE RIESGO. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

FACTORES DE RIESGO	No.	%
SI	0	0
NO	13	100
TOTAL	13	100

**GRAFICO No 3. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A FACTORES DE RIESGO. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

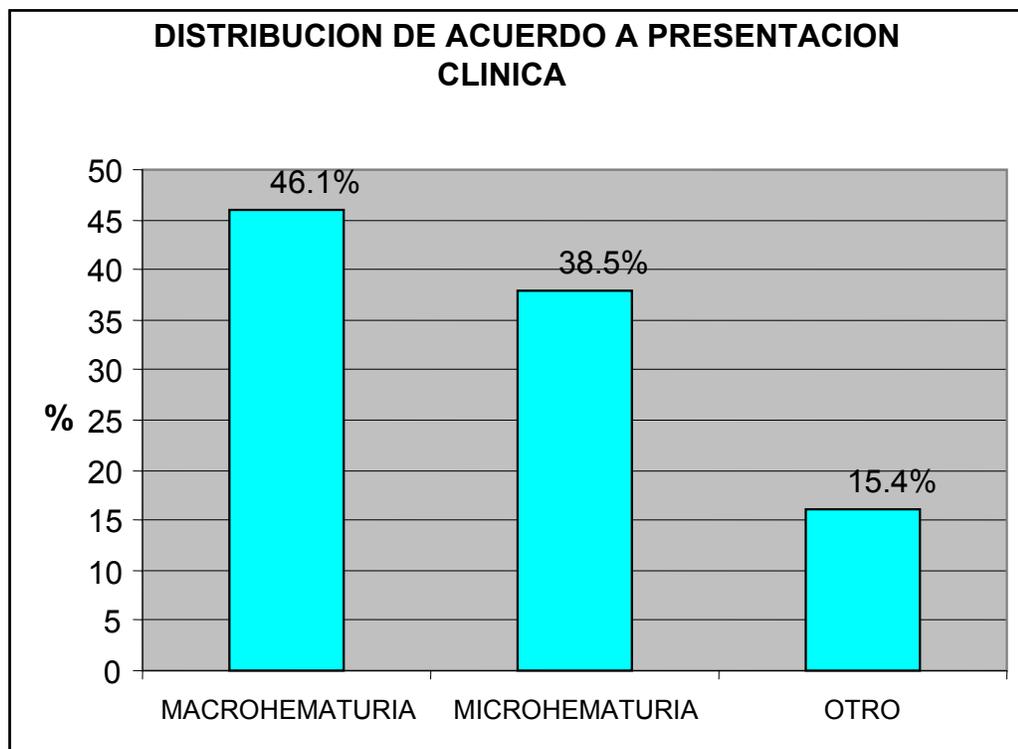


El 100% (n=13), de los pacientes no presento ningún tipo de factor de riesgo.

**TABLA No 4. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A FORMA DE PRESENTACIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

<b>FORMA DE PRESENTACION</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
MACROHEMATURIA	6	46.1
MICROHEMATURIA	5	38.5
OTRO	2	15.4
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 4. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A FORMA DE PRESENTACIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. ENERO – JUNIO 2007.**

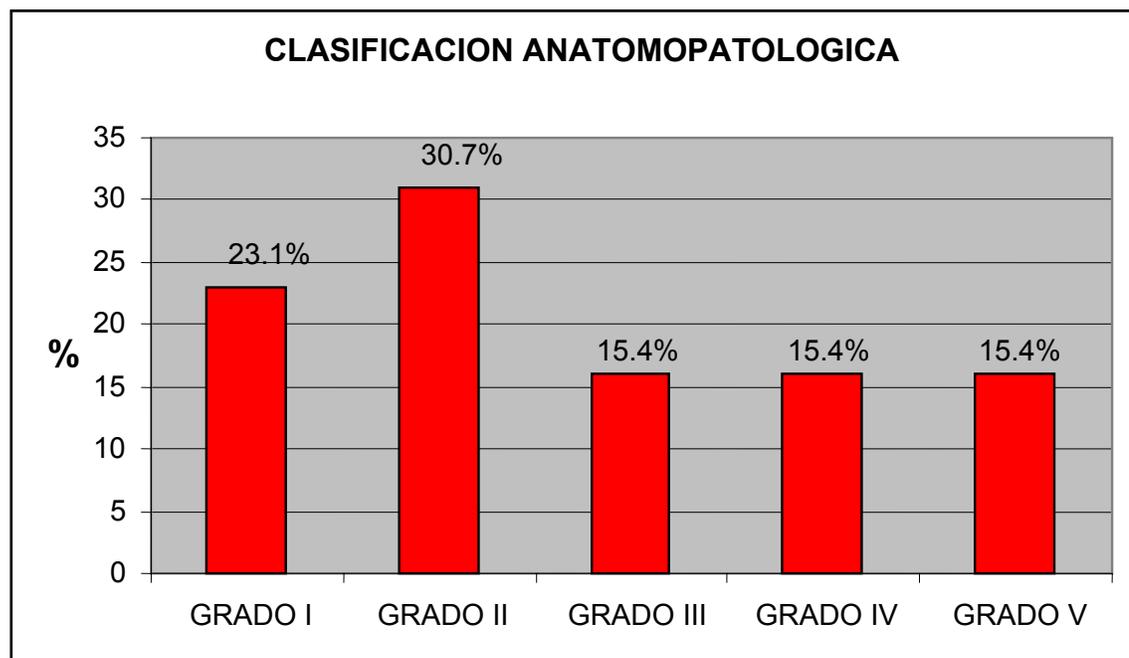


La macrohematuria fue la forma de presentación clínica mas común 46.1% (n=6), la microhematuria le siguió en orden con un 38.5% (n=5), el 15.4% (n=2) se presento en formas clínicas diferentes (un caso como síndrome nefrótico, y uno en falla renal aguda).

**TABLA No 5. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

<b>CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
GRADO I	3	23.1
GRADO II	4	30.7
GRADO III	2	15.4
GRADO IV	2	15.4
GRADO V	2	15.4
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 5. ENFERMEDAD DE BERGER DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



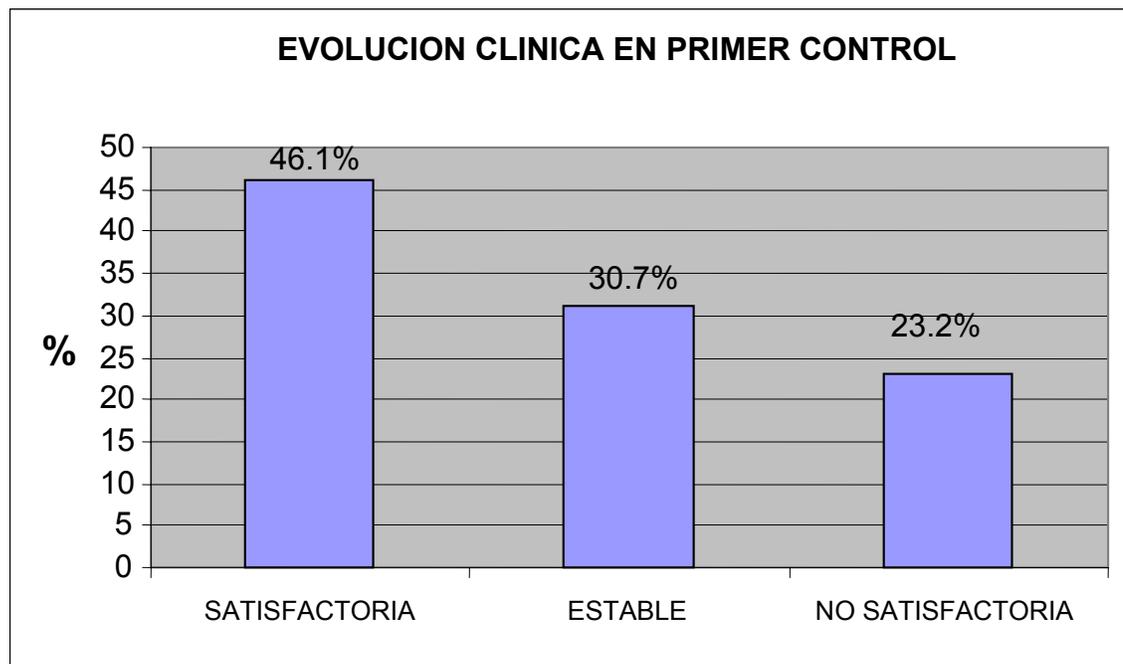
La distribución de frecuencias de la clasificación anatomopatológica reportada en las biopsias renales, se presento de la siguiente manera: grado I 23.1% (n=3), grado II 30.7% (n=4), grado III 15.4% (n=2), grado IV 15.4% (n=2), y grado V 15.4% (n=2).

**TABLA No 6. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLÍNICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

**PRIMER CONTROL (3 MESES)**

<b>EVOLUCIÓN</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SATISFACTORIA	6	46.1
ESTABLE	4	30.7
NO SATISFACTORIA	3	23.2
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 6. ENFERMEDAD DE BERGER DE TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLÍNICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



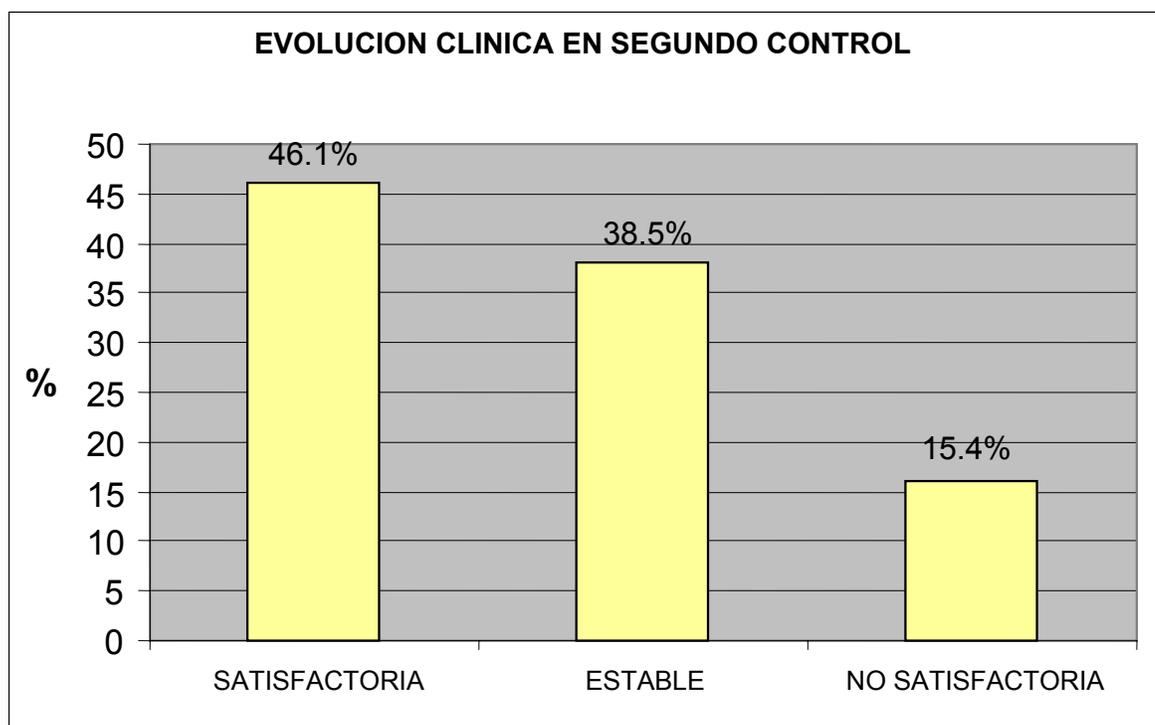
Los pacientes con esquema terapéutico de omega 3, como tratamiento de la enfermedad de Berger, presentaron en el primer control la siguiente evolución: satisfactoria 46.1% (n=6), estable 30.7% (n=4), no satisfactoria 23.2% (n=3).

**TABLA No 7. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

**SEGUNDO CONTROL (6 MESES)**

<b>EVOLUCIÓN</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SATISFACTORIA	6	46.1
ESTABLE	5	38.5
NO SATISFACTORIA	2	15.4
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 7. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



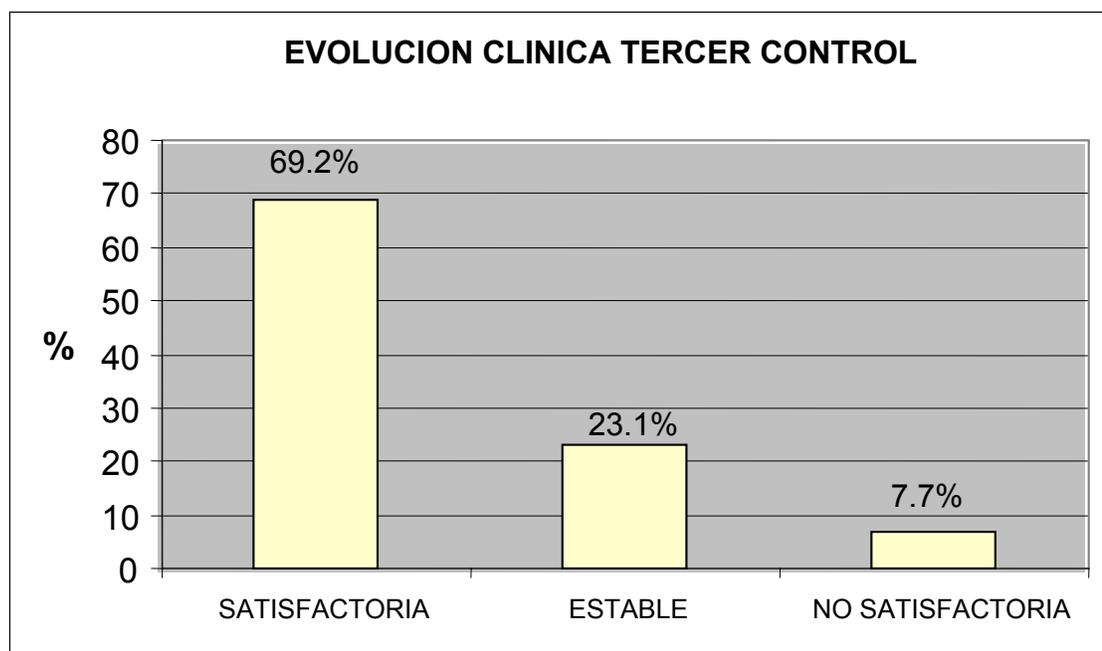
Los pacientes con esquema terapéutico de omega 3, como tratamiento de la enfermedad de Berger, presentaron en el segundo control la siguiente evolución: satisfactoria 46.1% (n=6), estable 38.5% (n=5), no satisfactoria 15.4% (n=2).

**TABLA No 8. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÒN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

**TERCER CONTROL (12 MESES)**

<b>EVOLUCIÒN</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SATISFACTORIA	9	69.2
ESTABLE	3	23.1
NO SATISFACTORIA	1	7.7
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 8. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÒN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



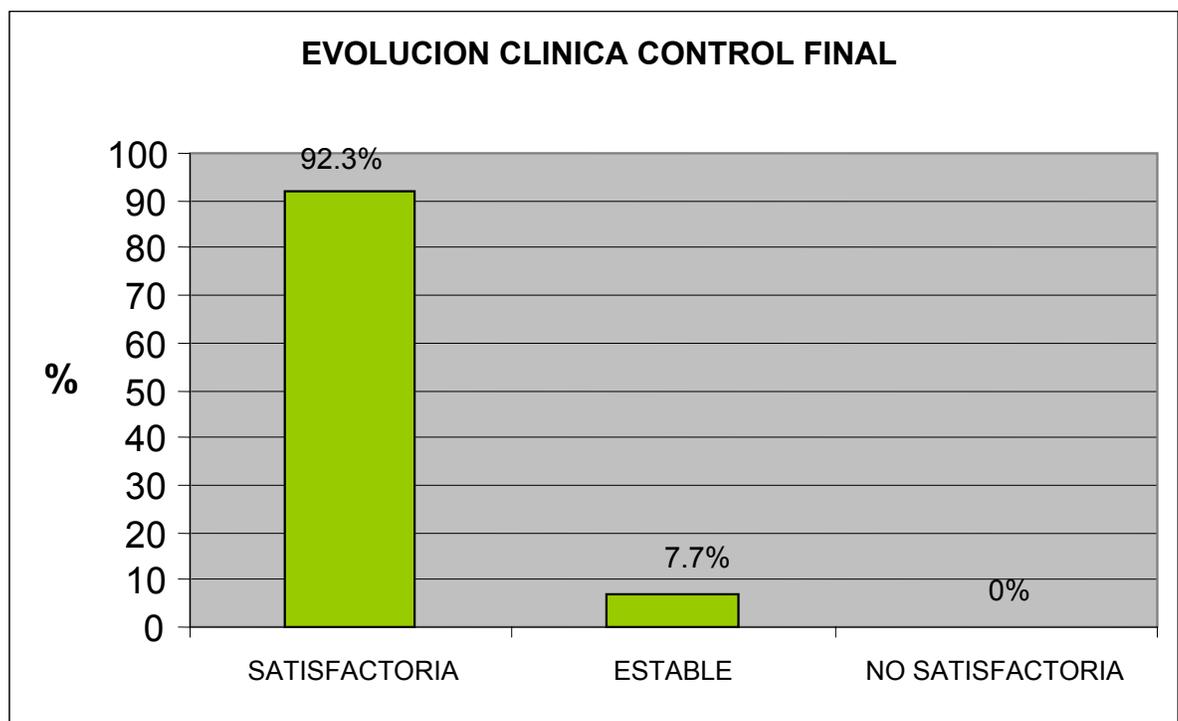
Los pacientes con esquema terapéutico de omega 3, como tratamiento de la enfermedad de Berger, presentaron en el tercer control la siguiente evolución: satisfactoria 69.2% (n=9), estable 23.1% (n=3), no satisfactoria 7.7% (n=1).

**TABLA No 9. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**

**ULTIMO CONTROL (18 MESES)**

<b>EVOLUCIÓN</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SATISFACTORIA	12	92.3
ESTABLE	1	7.7
NO SATISFACTORIA	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**GRAFICO No 9. ENFERMEDAD DE BERGER TRATADA CON DOSIS DIARIA DE OMEGA 3, DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN CLINICA. BARRANQUILLA. 2007 - 2008.**



Los pacientes con esquema terapéutico de omega 3, como tratamiento de la enfermedad de Berger, presentaron la siguiente evolución en el ultimo control realizado a los 18 meses de iniciado el esquema: satisfactoria 92.3% (n=12), estable 7.7% (n=1), no satisfactoria 0%.

## 11. CONCLUSIONES

La nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente. Se caracteriza por la presencia de depósitos mesangiales de IgA de forma aislada o de forma predominante sobre otras inmunoglobulinas. La apariencia más frecuente en microscopía óptica es la expansión de la matriz mesangial con aumento de la celularidad mesangial, pero puede oscilar desde los cambios mínimos a la presencia de semilunas.

La etiología suele ser desconocida, aunque puede ser familiar y se ha asociado a una larga lista de enfermedades y pueden existir brotes de hematuria macroscópica después de infecciones.

De acuerdo a los datos obtenidos, se encontró que el sexo más afectado fue el sexo masculino 61.5%. Estos datos concuerdan con literatura internacional, que describe una mayor incidencia de la enfermedad de Berger, en el sexo masculino; algunos autores describen una relación 2:1 para los varones.

El intervalo de edad, donde se encuentran encasillados el mayor número de pacientes pertenecientes a la muestra, está entre los 6 y 10 años 38.4%. Cabe anotar que no se encontraron casos en pacientes menores de un año, y solo un caso en menores de 5 años, lo que en la literatura es descrito como casos excepcionales a esta edad. El 100% de los pacientes, no presentaron factores de riesgo asociados.

En cuanto a la forma de presentación clínica, la hematuria persistente se presentó en un 84.6%, encontrándose macrohematuria en un 46.1%, mientras que microhematuria, en un 38.5%. Dentro de otras formas de presentación mencionamos, el síndrome nefrótico y el síndrome nefrítico. De acuerdo con el reporte anatomopatológico, en el grado II se encontró el 30.7% de la muestra.

A pesar de que los resultados obtenidos con dosis farmacológicas de ácidos grasos poliinsaturados Omega - 3 son discordantes; algunos autores plantean que podría retardar el deterioro de la función renal, mientras que otros no encuentran beneficios en este sentido; esta investigación encontró datos relevantes, que orientan hacia un retardo del deterioro de la función renal, ya que en el primer control, realizado a los tres meses de instaurado el tratamiento con Omega 3 (dosis estándar de 1000 mg/día) se encontró que el 46.1% presentaban una evolución satisfactoria, con relación a la clínica y pruebas de función renal al inicio del tratamiento.

En el segundo control realizado a los seis meses de iniciado el esquema, la evolución satisfactoria se mantuvo en un 46.1%, sin embargo el porcentaje de pacientes que presentó evolución satisfactoria, aumentó para el tercer control al 69.2%, este control fue realizado a los 12 meses de tratamiento.

En el control final realizado a los 18 meses de iniciado el tratamiento, y que valorara los resultados finales de esta investigación, el 92.3% evolucionó satisfactoriamente, tomando como base diferentes parámetros clínicos y paraclínicos. Por lo tanto la conclusión principal de esta investigación, radica en el efecto beneficiosa del Omega 3, en el manejo y control de la enfermedad de Berger.

### 13. RECOMENDACIONES

Los datos arrojados sugieren una evolución satisfactoria de los pacientes con enfermedad de Berger, lo que lleva a recomendar la inclusión en la terapéutica del Omega 3 a dosis de 1000 mg/día, ya que los pacientes incluidos en esta investigación, muestran datos evolutivos muy favorables hacia el mantenimiento de la función renal.

Igualmente es importante realizar recomendaciones nutricionales a los pacientes o en su defecto a los adultos a cargo, para la inclusión dentro de la dieta de fuentes naturales del Omega 3.

En adición, la biología molecular ofrece una oportunidad única de estudiar el tejido del riñón obtenido de pacientes y animales con enfermedad de Berger. Estos avances posibilitarán la identificación de la secuencia crítica de los eventos que resultan en un daño renal y dan nueva luz en la patogénesis y progresión de la nefropatía IgA. Esto ayudará a aclarar el papel de la liberación de radicales de O<sub>2</sub> libre en la progresión de la enfermedad y una mejor comprensión de los mecanismos de los antioxidantes, en la prevención del daño renal.

## BIBLIOGRAFIA

BARKER DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science*. 1990.

CACERES, DT. Omega 3 y beneficios nefrológicos. Madrid: Rev Esp de nefrología. 2005.

CORES, Ed. Nefrología Pediátrica. Madrid: Edi medicas. 2006.

FEDESALUD, Estudios de enfermedades de Alto Costo y Cuentas Nacionales de Salud MPS y DNP.

FEINGOLD J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grunfeld JP: Genetic glomerulopathy *Kidney Int* .1985.

GRUNFELD J-P, Noel LH, Hafez S, Droz D: Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin Nephrol* . 1995.

GUNWAR, s y Cols. Glomerular basement membrane: Identification of a novel disulfide-cross-linked network of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *J Biol Chem*. 1998.

GUTHRIE LG: "Idiopathic," or congenital, hereditary and familial hematuria. *Lancet* 1902.

JANSEN B, Thorner P, Baumal R, Valli V, Maxie MG, Singh A: Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG): Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *Am J Pathol* . 1986.

JEFFERSON JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, Maxwell AP: Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant*. 1997.

KASHTAN C, Fish AJ, Kleppel M, Yoshioka K, Michael AF: Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with nephritis IgA. *J Clin Invest*. 2000.

KASHTAN CE, Kleppel MM, Gubler MC: Immunohistologic findings in nephritis IgA. *Contrib Nephrol* . 1999.

Revista Asociación Argentina de Nefrología, Vol. 23. Buenos Aires. 2005.

URIS, S. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. San Francisco: McGraw – Hill. 1995.

# ANEXOS

Anexo N° 1.

**EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE  
BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARANQUILLA. 2007 – 2008.**

**FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION**

Fecha: \_\_\_\_\_ HC# \_\_\_\_\_

Nombres: \_\_\_\_\_

Apellidos: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnostico: \_\_\_\_\_

Responsable del Menor: \_\_\_\_\_

Factores de riesgo: \_\_\_\_\_

**Formas de presentación:**

Hematuria Macroscópica recurrente: \_\_\_\_\_ Síndrome nefrítico agudo: \_\_\_\_\_

Microhematuria: \_\_\_\_\_ Síndrome Nefrítico: \_\_\_\_\_

Hematuria asociado a proteinuria: \_\_\_\_\_ Otro – Cual: \_\_\_\_\_

**Patrón Histológico:** \_\_\_\_\_

**Tratamiento:** \_\_\_\_\_

**Omega 3 – Dosificación:** \_\_\_\_\_

**Evolucion:** \_\_\_\_\_

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

**Responsable:** \_\_\_\_\_

**Anexo N° 2.**

**EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARANQUILLA. 2007 – 2008.**

**CONTROL DE EVOLUCION**

FECHA			
PARACLINICO			
PARCIAL DE ORINA			
CREATININA			
BUN			
PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS			

EVOLUCION: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Responsable: \_\_\_\_\_

**Anexo N° 3.**

**EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARRANQUILLA. 2007 – 2008.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ con \_\_\_\_\_ identificación  
No \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en mi calidad de responsable de el  
menor: \_\_\_\_\_, autorizo a los médicos del Hospital  
Pediátrico de Barranquilla, a que el menor a mi cargo sea vinculado a la  
investigación "EFICACIA DEL OMEGA 3 COMO TRATAMIENTO DE LA  
ENFERMEDAD DE BERGER EN MENORES DE 18 AÑOS. BARRANQUILLA.  
2007 - 2008." Explicándoseme de antemano que la inclusión en dicho estudio no  
presentara, complicaciones sobre la salud del menor.

Firma: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_