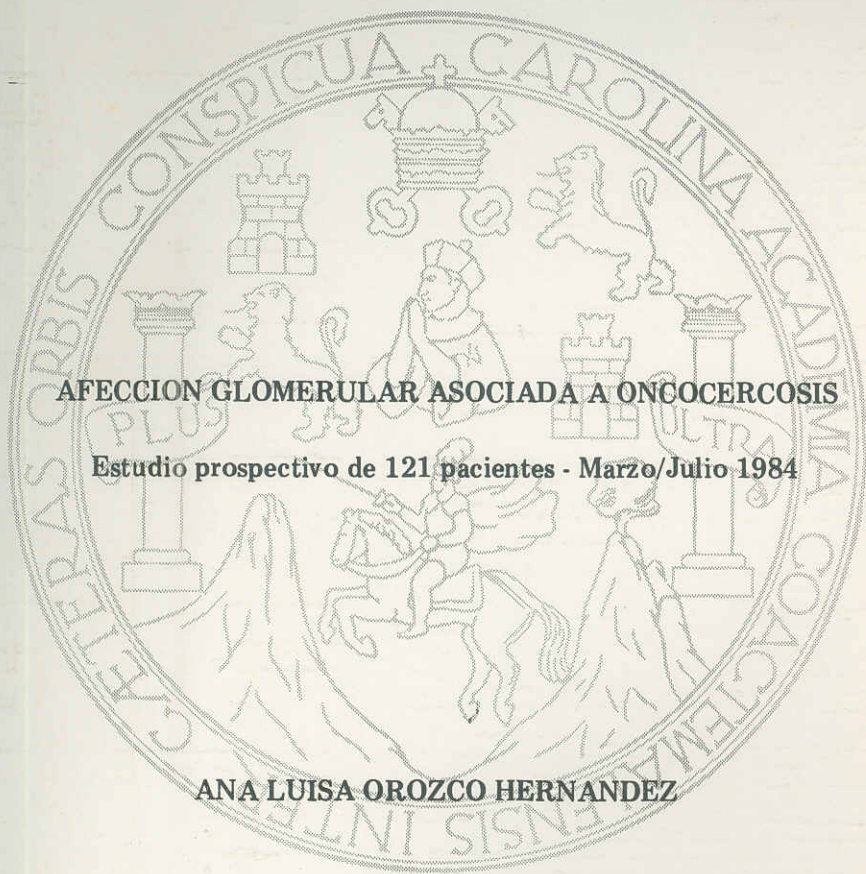


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



AFECCION GLOMERULAR ASOCIADA A ONCOCERCOSIS

Estudio prospectivo de 121 pacientes - Marzo/Julio 1984

ANA LUISA OROZCO HERNANDEZ

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1984

INDICE

	PAG.
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. JUSTIFICACION	5
4. OBJETIVOS	7
5. REVISION BIBLIOGRAFICA	9
6. MATERIAL Y METODOS	23
7. HIPOTESIS	27
8. PRESENTACION DE RESULTADOS	29
9. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	43
10. CONCLUSIONES	47
11. RECOMENDACIONES	49
12. RESUMEN	51
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	53

INTRODUCCION

La Oncocercosis es una enfermedad endémica en Guatemala que afecta a una población estimada de 31,000 habitantes.

Debido a la gran población que es afectada se hace necesario e importante el investigar la afección de órganos no descritos originalmente.

En algunas de las manifestaciones clínicas de la oncocercosis (por ejemplo la ceguera) se menciona como parte de su fisiopatología a los complejos inmunes circulantes, razón por la cual nos interesamos para realizar éste estudio; de tal manera que nos propusimos investigar si algún órgano de choque para los complejos inmunes como lo es el riñón pudiera estar afectado en algún grado.

Al revisar la literatura no encontramos ningún estudio previo sobre este tema, por lo que el nuestro se constituye en uno de carácter original.

Fue realizado en forma prospectiva durante los meses de marzo-julio en áreas endémicas de oncocercosis (fincas cafetaleras de Escuintla, Suchitepequez y Chimaltenango); se estudiaron 121 pacientes con diagnóstico comprobado de oncocercosis (el diagnóstico fue hecho por el personal del departamento de Oncocercosis, adscrito al SNEM por biopsia de piel). 5 de ellos presentaron alteraciones significativas del sedimento urinario por lo que fueron estudiados en el Hospital Roosevelt no habiéndose encontrado afección glomerular como resultado de los estudios efectuados.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La Oncocercosis es una enfermedad producida por la infección del verme de la filaria, *Onchocerca volvulus*, transmitida por la mosca negra del género *Simulium*, de la especie *ochraceum*. Tiene la característica de afectar principalmente tejido celular subcutáneo, piel y ojos. -- (18, 22)

En Guatemala, es considerada una enfermedad endémica (18).

Varios autores han descrito microfilaruria, habiéndolo relacionado con la intensidad de la infección de microfilarias en piel. Además han sido reportadas alteraciones del sedimento urinario tales como leucocituria y hematuria microscópica. (3)

Estando la afección glomerular asociada a procesos infecciosos tales como paludismo, fiebre tifoidea, etc., en los cuales se mencionan mecanismos inmunológicos en la fisiopatología (13), nos propusimos investigar la probable relación de este tipo de alteración en la Oncocercosis.

En la literatura disponible no encontramos algún estudio que relacionara las alteraciones del sedimento urinario asociado a niveles del complemento y hallazgos de biopsia renal que probaran la afección glomerular.

Siendo éste probablemente el primer estudio que investigue esta posibilidad, creo por ello que se está aportando información importante y de utilidad médica ya que éste estudio se constituye en un antecedente importante para futuras investigaciones referentes a este aspecto de la Oncocercosis.

JUSTIFICACION

Creo que es importante llevar a cabo investigaciones de enfermedades que son endémicas en nuestro país y determinar la probable afección sistémica de las mismas, con lo cual al mejorar nuestro conocimiento general de las mismas nos permite obtener mejores parámetros de diagnóstico, tratamiento y prevención de secuelas de las mismas.

Siendo la Oncocercosis una enfermedad endémica en nuestro país es importante continuar la investigación de la afección de órganos no descritos originalmente y en este caso mi propósito fue detectar evidencias que indicaran afección renal en algún grado.

OBJETIVOS

-).- Determinar la incidencia de anomalías del sedimento urinario en pacientes con Oncocercosis.
-).- Relacionar las alteraciones del sedimento urinario - con niveles de complemento en pacientes con Oncocercosis.
-).- Detectar la relación de alteraciones del sedimento - urinario, niveles de complemento con hallazgos de - biopsia renal.
-).- Determinar la incidencia de microfilaruria en pacientes con Oncocercosis.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La Oncocercosis humana es la enfermedad producida por la infección del verme de la filaria *Onchocerca volvulus*. Los huéspedes intermediarios se limitan al *Simulium ochraceum* (en Guatemala). Los vermes adultos se localizan principalmente en tejido celular subcutáneo y las microfilarias se distribuyen en la piel, su manifestación más severa incluye la ceguera. (23)

La Oncocercosis está extensamente distribuida en África cubriendo unos 17 países. Tienen una pequeña área en Yemen, Arabia del Sur. En el hemisferio occidental está distribuida en México, Guatemala y también en 4 países sudamericanos. Se estima que más o menos 20 millones de personas del mundo son afectados por la Oncocercosis. (23)

La presencia de Oncocercosis en el Nuevo Mundo fue reportada la primera vez en Guatemala, en el año de 1915 por el Dr. Rodolfo Robles Valverde, por lo que la Oncocercosis ha sido llamada en Centro América "Enfermedad de Robles". (18, 23)

Las áreas endémicas desde el punto de vista administrativo de la Oncocercosis en Guatemala está distribuida en 7 departamentos: Huehuetenango, Suchitepequez, Sololá, Chimaltenango, Escuintla y Santa Rosa. En total hay 24 municipios involucrados en tales áreas. Las áreas son divididas en 4 zonas así:

1).- Zona Noroccidental

Departamento de Huehuetenango (5 municipios)

a) sub-zona Cuilco

b) sub-zona La Providencia

2).- Zona Central - 1

Departamentos de Suchitepequez, Sololá, Chimaltenango (11 municipios)

3).- Zona Central - 2
Departamentos de Escuintla, Guatemala (5 municipios)

4).- Zona Oriental
Departamento de Santa Rosa (3 municipios)

El total de áreas endémicas se estima en 4,708 Km² y una población de 442,279 hab., aunque se considera que de ésta población son afectados aproximadamente 31,000 habitantes.

Todas las áreas endémicas están situadas en la línea de los 500-1,500 metros, las áreas endémicas coinciden con aquellas áreas donde existen plantaciones de café. (18,23)

Por lo anterior, la Oncocercosis, sin ser una enfermedad fatal provoca un impacto socio-económico sobre los focos endémicos debido a sus manifestaciones más desastrosas que son las lesiones ópticas, incluyendo la ceguera. (23)

Es común en las filariasis que las microfilarias estén en el cuerpo del hospedero y solamente pueden llegar a la etapa infectiva cuando son ingeridas por un huésped intermedio apropiado. (23)

En el caso de Onchocerca vólulus en Guatemala, el huésped intermedio es la mosca negra, Simulium ochraceum.

Una persona puede hospedar unas 50-200 millones de microfilarias en la piel. Cuando una mosca negra transmisora pica a una persona con microfilarias, las mismas son ingeridas por la mosca y emigran al torax de la misma. En los músculos torácicos se transforman para la 1a. etapa, luego se mudan a la 2a. etapa y finalmente llegan a la 3a. etapa que es la infectiva o metacíclica. (18, 23)

Si esta filaria infectiva es transmitida a un ser hu

mano, ésta puede crecer hasta adulto llegando a medir el macho de 1 a 5.2 cm., en cambio la hembra mide de 16.8 a 69.7 cm. de largo con un período de vida que puede llegar de 15-16 años y producir hasta un millón de microfilarias al año. (18, 23)

Aparentemente las lesiones oculares por la Oncocercosis son causadas por la invasión de microfilarias a los tejidos oculares. En realidad estas lesiones pueden no haber sido causadas por microfilarias vivas, sino por microfilarias muertas y la reacción inmuno-alérgica de los tejidos. (22, 23)

Se ha encontrado una significativa correlación entre la presencia de nódulos en la cabeza y lesiones oculares. (23)

Entre las manifestaciones dermatológicas están el prurito secundario a microfilarias muertas, cambios pigmentarios, atrofia de piel y los nódulos. La formación de éstos últimos es característica peculiar de las especies de Onchocerca, en especial O. vólulus.

Los nódulos en la cabeza son peligrosos pues las microfilarias producidas por las hembras que se encuentran en ellos, pueden invadir el ojo y causar las lesiones oculares ya conocidas.

En Guatemala la mitad de los nódulos se encuentran en la cabeza, siguiendo el tronco y raramente en extremidades. Hay predominio de nódulo-positivo en el sexo masculino. (23)

Las microfilarias se distribuyen principalmente en la dermis. En Guatemala la densidad es alta en la piel de escápula y pelvis particularmente la derecha, por lo que son las áreas de donde se toma la biopsia de piel. (23)

Las microfilarias han sido encontradas ocasionalmente en líquidos corporales y secreciones: sangre, orina, LCR, esputo, secreción vaginal y líquido ascítico y en otros órganos como hígado, riñón, bazo, pulmón y páncreas.

Es bien sabido que existe microfilaruria secundaria a tratamiento con dietilcarbamazina (DEC). (7, 23). Sin embargo varios autores han reportado microfilaruria en pacientes sin tratamiento y como manifestación frecuente en Oncocercosis. (1, 3, 7, 19)

Se menciona un 29.7% de microfilarias en orina en un estudio hecho en 3 plantaciones de café en Guatemala. (1)

La microfilaruria está asociada con la intensidad de infección de microfilarias en piel (3) y con la presencia de nódulos por arriba de la cresta ilíaca. (1)

La microfilaruria se ha observado en asociación de episodios de pirexia, durante horas de actividad normal más que durante el sueño y con una aumentada ingesta de líquidos. (7)

El hecho de que pacientes con microfilaruria tengan microfilarias vivas en muestras de orina colectada de ureteres evidencia que entran en el tracto urinario por alguna parte del riñón. (3)

La presencia de un número masivo de microfilarias en el glomérulo y en los túbulos sugiere que las microfilarias probablemente penetran a la nefrona a través de la pared capilar glomerular y son excretados en la orina. (7, 19)

En un estudio a pacientes con microfilaruria se les realizó pielograma IV en el cual los hallazgos consistieron en distorsión de cálices sin evidencia de obstrucción

los cambios radiológicos fueron compatibles con infección crónica y sugieren necrosis papilar focal. (3)

Exámenes de orina para proteínas y componentes celulares en el sedimento revelan que muchos de los individuos con microfilaruria tienen leve albuminuria que no excede de 30 mg/100 ml, además tienen leucocitos en el sedimento y la mayor parte tienen eritrocitos. También se ha reportado células epiteliales incluyendo epitelio renal. La presión sistólica y diastólica fue normal en pacientes con microfilaruria, los hallazgos en este estudio fueron consistentes con pielitis crónica y no proveen evidencia que se produzca nefritis. (3)

Los adultos de *O. volvulus* no están confinados sólo a tejidos subcutáneo sino que han sido encontrados en otros órganos por lo que se podría especular que las microfilarias en orina podrían ser relacionadas a tener su origen en filarias adultas localizadas atípicamente en otros órganos. (3, 19)

La elevación de SGOT es frecuentemente asociado con lesiones del parénquima, predominantemente del hígado, -- sin embargo en pacientes con Oncocercosis se estudió a un grupo con y sin hepatomegalia, ambos con microfilaruria. En éste estudio no hubo evidencia que la presencia de hepatomegalia haya contribuido a la elevación de aminotransferasa sérica. Esta observación apoya la suposición de que la fuente de la liberación de aminotransferasa en la sangre puede ser de origen extrahepático, posiblemente daño del parénquima renal. (3)

Los pacientes con oncocercosis se caracterizan por presentar eosinofilia y relativa linfocitosis. (3)

El diagnóstico de oncocercosis se hace por palpación de nódulos, biopsia de piel, prueba de Mazzoti e inmunodiagnóstico. (23)

El inmunodiagnóstico está basado en la reacción inmunológica del anticuerpo en la sangre de pacientes con oncocercosis con antígeno preparado de los parásitos. (23)

Se ha reportado que cerca del 75% de pacientes con infección con *O. volvulus* tienen antígenos solubles de *O. volvulus* en el suero y esto es sugerido indirectamente por la presencia de complejos inmunes unidos a C1q e indica infección activa. (21)

Se encontró una reactividad cruzada entre antígenos de *O. volvulus* y antígenos circulantes de otras filarias humanas (*W. bancrofti*, *L. loa*, *B. malayi*) pero no con otros nematodos o parásitos tremátodos (*ascaris*, *Schistosoma mansoni*, *Faschiola hepática*). (21)

En un estudio hecho en Guatemala se encontró en el suero de pacientes con Oncocercosis niveles bajos de C'3 y C'4 y en pacientes con valores aumentados de microfilarias en biopsia de piel tienen títulos de anticuerpos bajos de IgM, IgG e IgA que aquellos pacientes con microfilarias en menor número en piel. (14)

44% de pacientes tuvieron complejos inmunes circulantes anormalmente elevados en el suero. El aumento de anticuerpos en respuesta a inmunizaciones estuvo más suprimido en pacientes con niveles anormales de complejos inmunes circulantes. (14)

Una relación directa entre anticuerpos anti *O. volvulus* y la circulación de complejos inmunes circulantes y una relación inversa entre el número de microfilarias en biopsia de piel y niveles de complejos inmunes circulantes en suero apoyan la posible participación de antígenos parasitarios y su correspondiente anticuerpo en la formación de complejos inmunes circulantes. (14)

La activación de células B polyclonales que ocurre durante el curso de infecciones parasitarias produciría casi exclusivamente anticuerpos de IgM tales como anti-DNA, anti glóbulos rojos, anticuerpos anti timocitos y factor reumatoideo. Por lo tanto uno no podría excluir que algunos de los complejos inmunes circulantes encontrados en pacientes con Oncocercosis contengan antígenos no derivados de parásitos. (14)

Es claro que hay una significativa depresión de inmunidad humoral e inmunidad mediada por células en pacientes con Oncocercosis en Guatemala. La supresión de la respuesta inmune humoral puede en parte estar relacionada a los niveles aumentados de complejos inmunes circulantes. (14)

Se ha sugerido que los complejos inmunes circulantes median una variedad de efectos inmunosupresores tales como modulación de la activación y efectos o funciones de linfocitos T y B y la presentación de antígenos en la superficie de macrófagos. (14)

Queda por determinar si la presencia de complejos inmunes circulantes y la supresión de la función inmune está relacionada a la patogénesis de lesiones tisulares en particular lesiones oculares que llevan a la ceguera. (14)

"Pacientes con manifestaciones generalizadas tienen niveles más elevados de complejos inmunes circulantes con reacción retardada deprimida a antígenos de *O. volvulus* comparada con aquellas que presentan formas localizadas". (14)

Pacientes con microfilaruria presentan deficiencias en la respuesta de anticuerpos. (3, 15)

Hay general depresión de los títulos de fijación -

de complemento con antígenos de *O. volvulus* en pacientes que tienen gran número de microfilarias de *O. volvulus* - en piel. (15)

En Guatemala se pensaría que los elevados niveles de complejos inmunes circulantes pueden jugar cierto papel en el mecanismo para la inducción de la inmunosupresión que puede eventualmente contribuir a la persistencia de parásitos. (14.)

Hasta hoy existen 2 medicamentos quimioterapéuticos utilizados para el tratamiento de la Oncocercosis: Dietilcarbamazina (DEC) y Suramina.

La dietilcarbamazina es efectiva sólo para las microfilarias y la Suramina sobre el verme adulto.

La DEC causa con frecuencia severas reacciones colaterales tales como prurito de piel y ojos, fiebre, fotofobia, lagrimeo, eritema y edema, además se ha encontrado caída de C3 y C4.

Además pacientes tratados con Dietilcarbamazina se reporta que presentan microfilarias en orina, sangre y esputo. (23)

Otro tratamiento consiste en la Nodulectomía la cual en Guatemala fue puesta en marcha en campañas periódicas desde 1935, habiéndose notado hasta el presente una declinación en el índice del nódulo. (23)

En las enfermedades glomerulares el cambio básico es la proliferación celular, desorganización de membrana basal y finalmente sustitución fibrosa con atrofia del resto de la nefrona. Tanto las lesiones agudas como las crónicas disminuyen mucho la depuración de creatinina y la fracción de filtración. El poder de concentración está disminuido en proporción de la pérdida de

función global.

La lesión glomerular tiene por consecuencia proteinuria incluyendo albúmina y globulina (25) que puede ser muy intensa y generalmente excede de los valores que se observan en la hipertensión grave o en la pielonefritis crónica. Ello se acompaña de hematuria y aumento cuantitativo en el sedimento de células epiteliales renales y leucocitos que tienden a ser persistentes, no episódicos como en la pielonefritis. (28)

La lesión tubular se expresa por el paso a la orina de cilindros eritrocitarios, leucocitarios, granulados y cerosos. Al iniciarse el desfallecimiento funcional renal se produce la poliuria compensadora con hipostenuria por la pérdida del poder de reabsorción tubular, que incluye líquidos, solutos minerales y algunos orgánicos, iniciándose la retención nitrogenada sanguínea. (25)

Muchos pacientes con glomerulonefritis son asintomáticos. (16)

La biopsia renal es necesaria para un diagnóstico definitivo en muchos pacientes. Test inicial de C3 y de complemento hemolítico deberá ser hecho antes de la biopsia renal. (16, 20) La pielografía IV no es de valor diagnóstico en pacientes con nefritis aguda. (16)

Todas las nefritis tienen una patogenia autoinmune, ya que las que reconocen otros mecanismos constituyen una pequeña proporción. En éste grupo minoritario tenemos las secundarias a algunos procesos infecciosos bacterianos como la fiebre tifoidea y el grupo secundario a la actividad de sustancias tóxicas y algunas medicamentosas. (25)

Los mecanismos de lesión glomerular inmune incluyen 2 categorías bien definidas:

- a).- Lesión por complejos inmunes que involucran la interacción de antígenos propios o extraños circulantes con anticuerpos resultando en la formación de complejos solubles que se localizan en el glomérulo produciendo lesión. (12, 17)
- b).- Involucra la fijación de anticuerpos circulantes a la membrana basal glomerular después de la administración pasiva de anticuerpos heterólogos anti-MBG (nefritis nefrotóxica) o después de la inmunización con heterólogos y homólogos MBG resultando en la producción de anticuerpos autólogos anti MBG -- (anti membrana basal glomerular). (17)

El proceso de formación de complejos inmunes puede ser acentuado durante el curso de varias enfermedades - para producir un amplio espectro de lesiones microvasculares particularmente en áreas blancas tales como el glomérulo sinovial, plexo coroideo u otra localización arteriolar periférica. (33)

Varias enfermedades parasitarias claramente llegan a ser un ejemplo práctico de liberación de complejos inmunes en pacientes infectados y subsecuentemente producir lesión vascular o una sutil modulación del sistema inmune completo. (33)

Ha sido reconocido que muchos tejidos normales contienen aparentes receptores para componentes presentes en complejos inmunes. Así, el glomérulo normal humano - tejido de el plexo coroideo o sinovial muestran una dotación natural con receptores para C3 activado (C3b) o receptores Fc reaccionando con componentes de inmunoglobulinas. (11, 33)

La exacta localización del receptor de C3 en el glomérulo humano no es bien conocido; sin embargo observaciones preliminares sugieren una localización en -

la superficie de las células endoteliales. (11)

Los anticuerpos son inmunogénicos en el sistema inmune y estimulan la producción de nuevos anticuerpos -- con especificidad para determinantes antigénicos (idiotipos) únicos. Varios experimentos muestran que los anticuerpos anti-idiotipos (anti-id) son producidos durante la respuesta inmune convencional.

Idiotipos solos o complejos de idiotipos con el antígeno estimularía la producción de anti-id. Los anticuerpos anti-id interactuarían con idiotipos como una molécula libre o como complejos con el antígeno.

En vista del hecho que la formación de complejos inmunes y su depósito en los tejidos está sujeto a variaciones que dependen de la concentración sérica de antígenos y anticuerpos es razonable que los 2 sitios de interacción, torrente vascular o tejidos, no están mutuamente excluidos. Así la posible aposición de anti-id libre a idiotipos unidos al glomérulo constituiría un nuevo camino para explicar el mecanismo de aumento o perpetuación de depósitos inmunes. (34)

Complejos inmunes urinarios pueden ser detectados en pacientes con ciertas formas de enfermedad glomerular. Determinación de complejos inmunes urinarios puede proveer un método adicional no invasivo para la estimación clínica de pacientes con desordenes glomerulares mediados inmunológicamente. (29)

Mecanismos inmunes humorales y celulares son importantes en el desarrollo de glomerulonefritis. (9)

Un aumento en la celularidad del glomérulo de pacientes con glomerulonefritis está bien establecido. La proliferación celular intrínseca del glomérulo y la in-

varion extrínseca de células mononucleares parecen favorecer la hiper celularidad glomerular.

La hiper celularidad glomerular está asociada con la proteinuria, eliminación inmune de antígenos y los depósitos de IgG y C3 en el glomérulo. La hiper celularidad también muestra ser debida a la presencia de macrófagos y parecen jugar un papel en el aclaramiento de complejos inmunes del glomérulo.

Mecanismos humorales juegan un papel en el desarrollo de ciertas formas de glomerulonefritis, se podría especular en base de datos recientes que la expresión anormal de inmunidad humoral puede ser el resultado de anomalías primarias en el sistema inmune celular, el cual regula la producción de anticuerpos. (9)

Recientemente se ha hecho la clasificación de nefritis aguda en base a niveles disminuidos de complemento y niveles normales de complemento. (16)

La activación del complemento por presencia de complejos inmunes circulantes es la causa del consumo del complemento en pacientes con nefritis. El consumo del complemento en el riñón y en otros órganos en enfermedades sistémicas, excede a la producción de los precursores del complemento y resulta en una depresión de los niveles séricos. (16)

En otros pacientes, anticuerpos directos contra componentes del complemento (por ejemplo el Factor Nefrítico C3 en glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II) puede ser asociado con deficiencia de complemento y nefritis. (16, 4)

Pacientes con deficiencias genéticas de componentes individuales del sistema de complemento y depresión crónica de los niveles séricos son conocidos por tener una

incidencia más alta de glomerulonefritis que pacientes con niveles de complemento normal. (16, 24)

La nefropatía infecciosa ocurre en una amplia variedad de enfermedades virales, bacterianas y parasitarias incluyendo malaria, sífilis, shunt arteriovenoso infectado, endocarditis infecciosa, sepsis gonocócica, mononucleosis infecciosa y mycoplasma. Estas enfermedades parecen ser causadas por depósitos de complejos inmunes en el glomérulo. (8, 12, 33)

Se cree que el antígeno del gusano adulto de *Schistosoma mansoni* provoca una respuesta inmune humoral llevando a la formación de complejos inmunes solubles. Estos complejos inmunes son atrapados en la membrana basal glomerular y el mesangio, activando el complemento y produciendo lesión glomerular con proteinuria. Se ha visto en estos pacientes nefropatía membranosa, similar a la notada en la nefritis de malaria - cuartana. (8)

Se ha reportado glomerulonefritis proliferativa - difusa con antígeno de mycoplasma localizado a lo largo de la pared capilar glomerular en pacientes con infección a mycoplasma. (31)

Las virosis parecen jugar un papel importante en la patogénesis de glomerulonefritis. Los virus involucrados incluyen adenovirus, citomegalovirus, echo, coxsackie, virus de la parotiditis, influenza, varicela, rubeola y particularmente de la hepatitis B. (5, 13, 26, 30, 32)

Además de los virus antes mencionados se relacionan también los enterovirus, virus de Epstein Bar. Se ha sugerido la etiología entre infecciones respirato-

rias superiores no estreptocólicas y glomerulonefritis. (27)

En varios estudios se sugiere que la glomerulonefritis viral sea del tipo proliferativo. Los hallazgos de inmunofluorescencia evidencian depósitos de IgG, C3, C4 y antígenos virales específicos a lo largo de la pared capilar glomerular. Este cuadro es sugestivo de GMN por complejos inmunes. (5, 26, 27, 30, 32)

Se describe GMN secundaria a infección por la bacteria gramnegativa *Yersinia enterocolitica* O serotipo 3. Al hacer inmunofluorescencia de biopsia renal se muestran depósitos de IgG, IgA, IgM y C3, característicos de nefritis por complejos inmunes. (2, 6, 10)

MATERIALES Y METODOS

MATERIALES:

- 121 pacientes con diagnóstico de Oncocercosis
- Fincas cafetaleras de areas endémicas:
 - Suchitepequez: a) Finca Valle de Oro, Chicacao
 - Escuintla: a) Finca la Colina, Palín
 - b) Finca Medio Montillo, Palín
 - c) Finca el Caracol, SVP
 - d) Finca el Rodeo, SVP
 - e) Finca Rabón, SVP
 - f) Finca San José Guachipilin, Escuintla
- Chimaltenango: a) Finca el Pacayal, San Miguel Pochuta
- b) Finca Sibajá, Yepocapa
- Departamento de Oncocercosis, adscrito al SNEM
- Hospital Roosevelt
- Laboratorio multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas.

METODOS:

10. Se tomó una muestra al azar de 121 pacientes con diagnóstico de Oncocercosis por biopsia de piel y sin tratamiento con DEC de las areas endémicas ya mencionadas.
20. El diagnóstico de oncocercosis fué efectuado por el personal de las brigadas del departamento de Oncocercosis, por el siguiente método:
 - A un porta objetos se le vierte 0.2 ml (3-4) gotas de solución salina
 - Se frota con algodón y alcohol la superficie de la piel de la región de donde se va a tomar la biopsia
 - Se utiliza el "Corneoscleral punch" tipo Holth, el que se debe mantener en etanol al 70%
 - Se apoya perpendicularmente sobre la piel
 - Con el corneoscleral punch se toma una biopsia de

piel de la región escapular izquierda y con una pinza o lanceta se traslada la muestra a la solución sa lina en el porta-objetos

- Se limpia la punta del punch y del alfiler con algodón empapado en alcohol y mantener el punch en la solución de etanol al 70 %
- Tomar la 2a. biopsia de la pelvis izquierda en el hombre o de la escápula derecha en la mujer y hacer el mismo procedimiento
- El método de incubación puede ser de 1 hora y de 24 horas (en nuestro caso se utilizó el de 1 hora)
- Después de 1 hora de incubación se pone a la muestra 1 ó 2 gotas de formalina
- Se observa con microscopio de luz usando contador manual para el conteo.

30. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes:

- menores de 12 años
- mujeres embarazadas
- historia previa o familiar de trastornos de coagulación
- hipertensos crónicos
- diabéticos
- antecedentes de nefropatía previa

40. A cada uno de estos pacientes se les efectuó exámen de orina.

- Cada muestra de orina se transportó al laboratorio multidisciplinario para su análisis preservada con 1 gota de formol al 30% por cada 15 ml de orina
- Se les realizó el exámen físico-químico con tiras de N-Multistix
- Se vertió en tubos de ensayo 5 cc de orina y se centrifugó a 3,000 RPM durante 5 minutos
- Se descartó el sobrenadante y se colocó una gota del sedimento urinario en un porta-objetos cubierto por un cubre-objetos y fué visto con el microscopio de luz.

50. Para la búsqueda de microfilaruria se utilizó el mismo método anterior y también el siguiente:

- Se vertió orina y solución salina a partes iguales en un tubo de 50 cc
- Se centrifugó en frío a 5,000 RPM durante 10 minutos
- Se procedió al exámen del sedimento en la misma forma como se explicó en el inciso 4

60. De los pacientes examinados se seleccionó a 5 que presentaron alteraciones del sedimento urinario y se les estudió en el Hospital Roosevelt:

- Creatinina, se repitió el exámen de orina, pruebas de coagulación, niveles de complemento sérico, hematología, radiografía de abdomen, (placa simple)
- No se les realizó biopsia renal por haber sido normales los resultados de los estudios anteriores.

70. Se midió niveles de complemento sérico a 29 pacientes seleccionados al azar y sin alteraciones del sedimento urinario con el siguiente método:

- Técnica de Mancini por Inmunodifusión Radial como sigue:
- Se preparó 3 ml de agar purificado a temperatura de 40°
- Se añadió 0.05 ml de reactivo para complemento (C3 ó C4)
- Se agitó suavemente
- Se depositó en un porta objetos corriente. (Con solución adhesiva)
- Se dejó que se solidificara el agar
- Se refrigeró por 24 horas
- En el porta objetos se colocan los 3 estándares comerciales para cada muestra
- Se colocó en cada pozo el estándar correspondiente empezando desde el más alto y luego las muestras de pacientes a investigar

- Se colocó en una cámara húmeda y se refrigeró - por 24 horas
- Se leyó con regla adecuada el diámetro de los - standares y muestras
- Se trazó en papel semilogarítmico la curva para luego leer las muestras
- El resultado de reportó en mg %

HIPOTESIS

La Oncocercosis se asocia frecuentemente con glomeru**u** bnefritis.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

ALTERACIONES QUIMICAS DE ORINA RELACIONADA CON GRUPOS ETARIOS EN ONCOCERCOSIS

EDAD	DENSIDAD URINARIA		HEMATURIA				PROTEINURIA			
	< 1.007	> 1.007	Neg.	+	++	+++	Neg.	30 mg	100 mg	300 mg
12-20	2	28	30				27	2		1
21-30	6	24	28	2			30			
31-40	1	21	20	2			21	1		
41-50		19	19				19			
51 y. +	3	17	19	1			19	1		
Total	12	109	116	5			116	4		1

CUADRO No. 2

RELACION DE SEDIMENTO URINARIO Y EDAD EN PACIENTES CON ONCOCERCOSIS

SEDI- MENTO EDAD	LEUCOCITOS		ERITROCITOS		CILINDROS	
	Neg	5-9 >10	Neg	5-9 >10	Neg	5-9 >10
12 - 20	28	2	30		30	
21 - 30	29	1	30		30	
31 - 40	21	1	22		22	
41 - 50	17	2	19		19	
51 y +	17	1	20		20	
Total	112	5	121		121	

CUADRO No. 3

RELACION DE MICROFILARIAS EN BIOPSIA DE
PIEL Y DENSIDAD URINARIA EN 121
PACIENTES

+ No. DE Mfs	DENSIDAD URINARIA	
	< 1.007	> 1.007
< 50	10	96
50 - 100	2	13
> 100		
Total	12	109

+ Los valores de Mfs son el resultado del promedio de las biopsias de piel de escápula y pelvis.
<50 baja positividad; 50-100 mediana positividad; >100 alta positividad.

CUADRO No. 4

RELACION DE MICROFILARIAS EN BIOPSIA DE PIEL,
HEMATURIA Y PROTEINURIA EN 121 PTES.

No. de Mfs	HEMATURIA				PROTEINURIA			
	Neg	+	++	+++	Neg	30 mg	100mg	300mg
< 50	101	5			101	4		1
50 - 100	15				15			
> 100								
Total	116	5			106	4		1

- 32 -

CUADRO No. 5

RELACION DE MICROFILARIAS EN PIEL Y SEDIMENTO URINARIO
DE 121 PACIENTES CON ONCOCERCOSIS

No. Mfs	LEUCOCITURIA			ERITROCITURIA			CILINDRURIA		
	Neg	5- 9	>10	Neg	5 - 9	>10	Neg	5-9	>10
< 50	88	6	2	106			106		
50-100	14	1		15			15		
> 100									
Total	112	7	2	121			121		

- 33 -

ANALISIS URINARIO DE 5 PACIENTES ESTUDIADOS

INTRAHOSPITALARIAMENTE

No.	ANALISIS URINARIO Mfs < 50	QUIMICO					SEDIMENTO			
		DENSIDAD		PROTEINURIA		HEMATURIA		LEUCOCITOS	ERITROCITOS	CILINDROS
		<1.007	>1.007	Neg	Posit.	Neg	Posit.			
1	1		1	1		1		nl	neg	neg
2	1		1		+	1		nl	neg	neg
3	1		1	1		1		nl	neg	neg
4	1		1		+	1		nl	neg	neg
5	1		1	1		1		nl	neg	neg
Tot	5		5	3	2	5		5	5	5

+ estos 2 pacientes presentaron proteínas de 30 mg/100 ml

ESTUDIOS EFECTUADOS INTRAHOSPITALARIAMENTE

5 PACIENTES.

No.	ESTU- Mfs < 50	CREATININA		COMPLEMENTO						TIEMPO PRO TROMBINA		Rx ABDOMEN		BIOPSIA RENAL		
		<1.5	>1.5	C3			C4			nl	anl	nl	anl	no	si	
		nl	↓	↑	nl	↓	↑	nl	↓	↑						
1	1		1	1				1			1		1			
2	1		1	1				1			1		1			
3	1		1	1				1			1		1			
4	1		1	1				1			1		1			
5	1		1	1				1			1		1			
Tot	5		2	3	5			3	2		5		5			

COMPLEMENTO SERICO EN 29 PACIENTES CON ONCOCERCOSIS SIN ALTERACIONES DEL SEDIMENTO URINARIO

COMPLEMENTO SERICO	C 3		C 4	
	NL	↓	NL	↓
EDAD		↑		↑
12 - 20	5	1		5
21 - 30	9	2	3	8
31 - 40	2	1		3
41 - 50	2		1	1
50 y +	3	4	3	4
Total	21	8	7	22

CUADRO No. 9

RELACION DE Mfs EN PIEL Y MICROFILARURIA EN 121 PACIENTES CON ONCOCERCOSIS

No. Mfs	Frecuencia	MICROFILARURIA
<50	106	
50-100	15	
>100		
Ninguna		121
Total	121	121

CUADRO No. 1

Al relacionar las alteraciones físico-químicas del exámen de orina con las edades de los pacientes con oncocercosis se observa que no hay predominio neto de ningún grupo etario con las alteraciones de la orina.

Se encontraron en total 12 pacientes hipostenúricos los cuales no tienen valor significativo pues no se correlacionaron directamente con leucocituria y solamente uno se correlacionó con proteinuria de 300 mg, la cual fué seleccionada para estudiarse intrahospitalariamente.

La hematuria detectada con N-Multistix evidenció a 5 pacientes con grado leve de hematuria, uno de estos pacientes presentó espermas en gran cantidad en su sedimento por lo que no fué seleccionado para estudio intrahospitalario, sí siéndolo los otros 4 pacientes.

CUADRO No. 2

Se observa que no hay hematuria microscópica significativa en ninguno de los grupos etarios, al igual que con los cilindros. Leucocituria se encontró en 9 pacientes, tampoco hubo correlación en grupos etarios para predominio de alguno. 5 de estos pacientes presentaron leucocitos 5-9 por campo y 4 de ellos leucocitos mayor de 10 por campo, pero parecían orientar más bien a procesos infecciosos de vías urinarias ya que no se correlacionaron con otros aspectos necesarios para evidenciar probable nefritis.

CUADRO No. 3

En este cuadro se hace relación de Mfs por biopsia de piel con la densidad urinaria y se aprecia que la mayor parte de los pacientes con hipostenuria (10 de ellos) presenta una baja positividad de Mfs y sólo 2 de

CUADRO No. 1

RELACION DE LAS ALTERACIONES FISICO-QUIMICAS DEL EXAMEN DE ORINA CON LAS EDADES DE LOS PACIENTES CON ONCOCERCOSIS

ALTERACIONES FISICO-QUIMICAS	EDADES	TOTAL
Leucocituria	10-14	5
Leucocituria	15-19	4
Leucocituria	20-24	0
Leucocituria	25-29	0
Leucocituria	30-34	0
Leucocituria	35-39	0
Leucocituria	40-44	0
Leucocituria	45-49	0
Leucocituria	50-54	0
Leucocituria	55-59	0
Leucocituria	60-64	0
Leucocituria	65-69	0
Leucocituria	70-74	0
Leucocituria	75-79	0
Leucocituria	80-84	0
Leucocituria	85-89	0
Leucocituria	90-94	0
Leucocituria	95-99	0
Leucocituria	Total	9

ellos tienen mediana positividad. El resto de los pacientes estudiados, 109, mostraron estar isostenúricos.

CUADRO No. 4

En la relación de Mfs y hematuria se observa que los 5 pacientes que presentan sangre + (leve) son de baja positividad, aunque como se indicó antes uno de ellos no se tomó en cuenta en los negativos incluimos a aquellos - que presentaron trazas de sangre los cuales pudieron haber sido falsos positivos dados por las tiras de N-Multis tix. La única paciente con proteinuria de 300 mg está en el rango de baja positividad, el resto tuvieron valores - normales de proteínas o no presentaron proteinuria.

CUADRO No. 5

En éste cuadro vemos que la leucocituria es también predominante en pacientes con baja positividad aunque no se correlacionó con ninguna otra alteración del sedimento urinario. En algunos pacientes se encontró eritrocitos o casuales por lo que no fueron tomados como significativos y cilindros muy ocasionales fueron encontrados.

CUADROS No. 6 y 7

Estos cuadros presentan a los 5 pacientes que fueron seleccionados para estudio intrahospitalario.

En ellos se observa que todos tienen baja positividad para Mfs en biopsia de piel. El análisis de orina - fué normal en todos sus aspectos: densidad, proteínas, no hematuria. El sedimento urinario tampoco evidenció alteraciones.

De los otros estudios efectuados 3 tuvieron creatinina mayor de 1.5 mg pero ninguno mayor de 2.0 mg. 2 de es - tos pacientes tuvieron niveles séricos de C4 bajos y C3 -

normales. Sus pruebas de coagulación y Rx de abdomen fueron normales, aunque estas dos últimas no hubieran sido ú tiles en caso de proceder a biopsia renal, la cual por - los obvios resultados no se realizó

CUADRO No. 8

A los pacientes que se les efectuó determinación de complemento sérico sin tener alteraciones del sedimento u rinario evidenciaron que 8 de ellos presentan C3 bajo y - 22 con C4 bajo, tampoco hay predominio de algún grupo eta rio para ésta alteración.

CUADRO No. 9

De los 121 pacientes estudiados en total no se en - tró ninguno con microfilaruria, en éste cuadro se presenta nuevamente 106 de ellos son de baja positividad y 15 - de mediana positividad. No tuvimos ningún paciente que - fuera de alta positividad.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo con los datos presentados se puede considerar que no hay nefritis en los pacientes estudiados.

Al iniciar este estudio no teníamos algún estudio previo que nos orientara sobre ciertas normas a seguir para investigar la afección renal en pacientes con Oncocercosis, por lo que algunos aspectos no fueron tomados en cuenta, por ejemplo el tiempo transcurrido entre la detección de alteraciones en el exámen de orina y los estudios intrahospitalarios; y estudios inmunológicos específicos.

Se estudió a 121 pacientes con diagnóstico de Oncocercosis por biopsia de piel y se encontró que 5 pacientes presentaron hematuria leve en el exámen químico, excluyéndose a 1 de ellos de la 2a. etapa de estudio, el intrahospitalario, por presentar espermatozoides abundantes en su orina, sugiriendo que ésta hematuria haya sido postcoito. Los otros 4 pacientes fueron seleccionados para estudios posteriores en el Hospital Roosevelt, al igual que un 5o. paciente que presentó proteinuria de 300 mg de hipostenuria (cuadros 1, 3 y 4); éstos pacientes seleccionados por las alteraciones ya mencionadas bien se podían asociar con las enfermedades glomerulares en las que el poder de concentración y la fracción de filtración está disminuida, manifestándose con proteinuria y hematuria (25, 28). En estos 5 pacientes no se observó alteraciones del sedimento urinario al no evidenciarse cilindruuria, eritrocituria y leucocituria (cuadros 2 y 5) como se reporta en la literatura como hallazgo del cuadro de nefropatías (16, 25, 28) sin que por ello pierda significancia las alteraciones químicas encontradas pues esto podría expresar que no hay daño tubular. Hubo 2 pacientes que presentaron leucocituria pero al analizarlos individualmente orientaron a procesos de pielonefritis.

El que se hayan formado grupos etarios (cuadros 1 y 2) fué con el fin de establecer si determinado grupo pre-

dominaba en las alteraciones urinarias, no evidenciándose predominio por grupo alguno en los 121 pacientes estudiados.

En estudios preliminares se menciona que hay una relación inversa entre el número de microfilarias en biopsia de piel y la circulación de complejos inmunes en pacientes con Oncocercosis (14) y en los pacientes estudiados se observa que en su mayoría son de baja positividad, (menos de 50 microfilarias por biopsia de piel) incluyendo a los 5 pacientes seleccionados para estudio intrahospitalario (cuadros 3, 4, y 5); por lo que se presume que todos ellos pudieran tener complejos inmunes circulantes anormalmente elevados dando probablemente por resultado alteraciones generalizadas que podrían incluir nefritis, aunque sólo hayan sido 5 pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas, quizás haya sido porque los demás pacientes pudieron haber desarrollado tolerancia inmunológica.

En los estudios clínicos efectuados en el Hospital Roosevelt a los pacientes ya mencionados para investigar la probable nefritis encontramos que todos los análisis fueron normales incluyendo exámen de orina, creatinina, tiempo de protrombina, radiografía de abdomen, no justificándose proceder a la biopsia renal por lo que fué omitida (cuadros 6 y 7); no evidenciándose por lo tanto glomerulonefritis en los pacientes estudiados con Oncocercosis negándose la hipótesis propuesta en este estudio.

De estos 5 pacientes los niveles séricos de C4 se encontraron bajos en 2 pacientes. También se le realizó determinación de niveles de complemento sérico a 29 pacientes con Oncocercosis, sin alteraciones del exámen de orina, encontrándose en ellos 8 pacientes con C3 bajo y 22 con C4 bajo (cuadros 7 y 8); en estos pacientes se evidencia por lo tanto un proceso inflamatorio activo tal como es reportado en la literatura internacional y en un es

tudio hecho en Guatemala en el que encontraron C3 y C4 bajos en pacientes con Oncocercosis (14) sin correlacionarlos con exámenes de orina en ese estudio.

Por último de los resultados presentados en éste estudio se evidencia que ninguno de los 121 pacientes estudiados en total presentó microfilaruria (cuadro 9) probablemente debido a la baja positividad de los pacientes estudiados ya que se menciona que la ocurrencia de microfilaruria está asociada con la intensidad de la infección de microfilarias de *O. volvulus* en la piel. Mi resultado está en franca oposición a los hallazgos reportados en un estudio hecho en Guatemala en el cual se reporta microfilaruria en un 29.7% de 219 habitantes en 3 plantaciones de café, probablemente por lo expuesto anteriormente

De todo lo anterior se puede considerar que las alteraciones urinarias pudieran ser transitorias al ir desarrollándose la tolerancia inmunológica que tan peculiar es en ésta enfermedad endémica en Guatemala.

CONCLUSIONES

- 1o. Se necesita hacer un estudio de mayor tiempo de duración con exámenes seriados de orina y estudios inmunológicos específicos para afirmar categóricamente que no hay glomerulonefritis en pacientes con Oncocercosis.
- 2o. Fueron estudiados 121 pacientes con diagnóstico de Oncocercosis con exámen general de orina, habiéndodo sido seleccionados 5 de ellos por presentar alteraciones que podrían ser asociadas a afección glomerular para estudio intrahospitalario en el Hospital Roosevelt ; de los estudios clínicos efectuados no se evidenció afección glomerular asociada a Oncocercosis en los pacientes estudiados.
- 3o. Ninguno de los pacientes (121) presentó microfilaruria, probablemente secundaria a la baja positividad de microfilarias en biopsia de piel y por lo tanto tampoco se pudo correlacionar con alteraciones del exámen de orina.
- 4o. De 29 pacientes con Oncocercosis sin alteraciones del sedimento urinario, 8 (28%) presentaron C3 bajo y 22 (76%) presentaron C4 bajo indicando proceso inflamatorio activo.

RECOMENDACIONES

Es importante desarrollar un estudio de tipo longitudinal en el que se determine la relación de anomalías del sedimento urinario en muestras sucesivas de orina, lo cual nos podría ayudar a determinar si las anomalías urinarias: glomerulares o túbulo-intersticiales son transitorias y autolimitantes, así como detectar la participación del complemento en la patogénesis.

RESUMEN

Debido a la importancia de estudiar a las enfermedades que son endémicas en Guatemala, nos propusimos estudiar la afección de órganos no descritos en la literatura en la Oncocercosis, como por ejemplo el Riñón, por ser un órgano blanco para los complejos inmunes circulantes, los cuales se han descrito en la fisiopatología de la Oncocercosis.

Se estudió a 121 pacientes de áreas endémicas con análisis de orina, de los cuales 5 evidenciaron alteraciones urinarias por lo que fueron estudiados intrahospitalariamente, siendo los resultados de los estudios normales por lo que no se les efectuó biopsia renal.

Al analizar los resultados concluimos que no hay afección glomerular asociada a Oncocercosis en los pacientes estudiados. No se encontró microfilaruria probablemente por la baja positividad de microfilarias en la piel de los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson, R.I. et al. Onchocerciasis: prevalence of microfilaruria and other manifestations in a village of Cameroon. Am J Trop Med Hyg 1975 24(1):66-70
2. Awybir-Renner, C. et al. Yersinia and chronic glomerulopathy in the savannah region of Nigeria. Br Med J 1982 Nov 20; 285(6353):1464
3. Buch, A. A. et al. Microfilaruria in onchocerciasis.- A clinical and epidemiological follow-up study in the republic of Chad. Bull WHO 1971 45(4):353-369
4. Cameron, J.S. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983 Feb; 74(2):175-192
5. Ching-Yuang, L. et al. Measles and acute glomerulonephritis. Pediatrics 1983 Mar; 71(3):398-401
6. Denneberg, T. et al. Glomerulonephritis in infections with yersinia enterocolitica 0-serotype 3. Evidence for glomerular involvement in acute cases of yersiniosis. Acta Med Scand 1981 209(1-2):97-101
7. Duke, B.O.L. et al. Factors influencing the passage of onchocerca volvulus microfilariae into the urine. Treponmed Parasitol 1975 Dec; 26(4):449-468
8. Falcao, H.A. et al. Immune complex nephropathy in schistosomiasis. Ann Intern Med 1975 Aug; 83(2):148-154
9. Fillit, H.M. et al. Cellular immunity in glomerulonephritis. Am J Pathol 1982 Nov; 109(2):227-243

10. Friedberg, M. et al. Yersinia enterocolitica and glomerulonephritis. Lancet 1978 Mar; 1(8062):498-499
11. Gelfand, M.C. et al. A receptor for the third component of complement in the human renal glomerulus. J Exp Med 1975 May; 142:1029-1033
12. Harrison, T.A. Medicina interna. 8a. ed. México, -- Prensa Médica, 1982 t.2 (pp 1710-1724)
13. Jensen, M.M. Viruses and kidney disease. Am J Med - 1967 Dec; 43(3):897-905
14. Kawata, M. et al. Circulating immunosuppression in Guatemalan onchocerciasis. Clin Exp Immunol 1982 4(15):1-25
15. MacRae, A.A. et al. Some observations on complement fixation in onchocerciasis in Guatemalans. Am J Trop Med Hyg 1977 26(4):658-662
16. Madaio, M.P. The diagnosis of acute glomerulonephritis. N Eng J Med 1983 Nov 24; 309(21):1299-1302
17. Maner, M. et al. The glomerular mesangium. III acute immune mesangial injury; a new model of glomerulonephritis. J Exp Med 1973 Mar; 137:553-570
18. Menegazzo, J.C. Le enfermedad de Robles (oncocercosis) Guatemala, Ministerio de salud pública y asistencia social, SNEM, 1980 27 p.
19. Meyers, W.M. et al. Onchocerciasis: invasion of deep organs by onchocerca volvulus. Am J Trop Med Hyg 1977 26(4):650-657

20. Orozco F., Roberto E. Biopsia renal percutánea. Tes (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias médicas. Guatemala, 1979 52
21. Ouaisi, A. et al. Detection of circulating antigen in onchocerciasis. Am J Trop Med Hyg 1981 30(6) 1211-1218
22. Proyecto de Cooperación Guatemala-Japón para investigación y Control de Oncocercosis. Manual del control de la enfermedad de Robles (oncocercosis) en Guatemala. Guatemala, Ediciones Superiores, 1983 168 p.
23. Proyecto de Cooperación Guatemala-Japón para Investigación y Control de Oncocercosis. Una guía para para la enfermedad de Robles (oncocercosis) en Guatemala con especial referencia al control de vector. Guatemala, Ediciones Superiores, 1983 168 p.
24. Pusell, B.A. et al. Complement deficiency and nephritis. Lancet 1980 Mar 29; 1(8170):675-677
25. Quintanilla, B. Glomerulonephritis. R I I M 1983 Oct 12(4):369-370
26. Shusterman, N. et al. Hepatitis B and immune complex disease. N Eng J Med 1984 Jan 5; 310(1):43-56
27. Smith, M.S. et al. Asymptomatic glomerulonephritis after nonstreptococcal upper respiratory infections. Ann Intern Med 1979 Nov; 91(5):697-702
28. Sodeman, W. Fisiopatología clínica 5a. ed. México, Intamericana, 1978 952 p. (pp 344-349)

29. Stachura, I. et al. Urinary immune complexes in patients with glomerular disease. Arch Pathol Lab Med 1983 Jun; 107(6):315-318
30. Sum, S.C. et al. Evolution of chronic glomerulonephritis induce in mice by echo-9 and coxsackie B, viruses. J Pathol 1971 May; 104(53):54-57
31. Waskowski, S. et al. Glomerulonephritis and mycoplasma infection. Ann Intern Med 1983 Jan; 97(1):112-113
32. Wiggelinkhuizen, J. et al. Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. Arch Dis Child 1983 Jan; 58(2):488-496
33. Williams, R.C. Immune complexes: a clinical perspective. Am J Med 1981 Nov; 71(5):743-745
34. Zanetti, M. et al. Participation of auto-antidiotypes in immune complex glomerulonephritis in rabbits. J Immunol 1983 Dec; 131(6):2781-2783

Bo Bo
Eduardo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

FORME:

Dr. MANUEL TOLEDO
ASESOR

Dr. MANUEL HUMBERTO TOLEDO S.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2495

Dr. CARLOS MEJIA V.
ASESOR

SATISFECHO:

Dr. OSCAR CORDON C.
REVISOR.

DR. OSCAR CORDON CASTAEDA
MEDICO
Y
CIRUJANO
Colegiado No. 637

ADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS,
U S A C .

Guatemala, 18 de Septiembre de 1984.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C
CIudad de Guatemala, 18 de Septiembre de 1984
Dr. Mario René Moreno Cambara
GUATEMALA