



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANGELICA HAYLEEN PEÑA AYALA**

**“GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA LÚPICA. COMPARACIÓN  
CLÍNICOPATOLÓGICA CON LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA  
IDIOPÁTICA”**

**TUTORES: DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA  
DR. ULISES ANGELES GARAY**



**MEXICO DF.**

**MAYO 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA LÚPICA. COMPARACIÓN  
CLÍNICOPATOLÓGICA CON LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA  
IDIOPÁTICA”**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO:  
ESPECIALISTA EN:**

**REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. ANGÉLICA HAYLEEN PEÑA AYALA**

**TUTORES DE TESIS:  
DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA  
DR. ULISES ANGELES GARAY**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Ana y Manuel, mis padres  
Por sus enseñanzas de vida y apoyo, porque sin ustedes no hubiera sido  
posible mi historia**

**A todos mis maestros,  
Por enseñarme lo que quiero llegar a ser y lo que no**

**Al Dr. Jara  
Por su confianza incondicional en mí**

**A todos mis amigos, Mona, Luis, Vargas, Noé, las Gabys, Yadis,  
Sagrario, Miriam, Edmundo, Lety  
Por dejarme disfrutar de su compañía, de incontables buenos  
momentos y por darme fuerzas para seguir adelante**

**A todos aquellos que fueron importantes para mí en algún momento  
Pero lo dejaron de ser...por lo que pude aprender de ustedes**

**A Popper  
Por formar parte de mi vida**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>6</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>9</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>12</b>

## RESUMEN

### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA LÚPICA. COMPARACIÓN CLÍNICOPATOLÓGICA CON LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA.

**Objetivo:** Analizar las características clínicas, histológicas y de respuesta terapéutica de los pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica Va, Vb e idiopática.

**Pacientes y métodos:** De Enero del 2000 a Diciembre del 2004, 25 pacientes con GML Va o Vb y 15 con GMI fueron revisados. Los pacientes tenían evidencia de afección renal definida por proteinuria ( $\geq 0.5$  g/día), hematuria, leucocituria y cilindruria con o sin falla renal y hallazgos característicos en la biopsia. Se analizaron los niveles de creatinina y albúmina sérica, proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 hr pre y post-tratamiento; se analizó las dosis de esteroide e inmunosupresores. Análisis estadístico estadística descriptiva y T Student.

**Resultados:** No existieron diferencias significativas en cuanto a la edad, creatinina sérica y depuración de creatinina tanto al inicio como al final del tratamiento entre los tres grupos. La creatinina sérica disminuyó significativamente después del tratamiento en la clase Vb ( $p=0.02$ ), así como la proteinuria ( $p<0.05$ ). Todos los pacientes con GML clase Va experimentaron remisión renal en comparación con el 59% de la subclase Vb. Los pacientes de la subclase Vb recibieron un tratamiento más agresivo: 8.93 pulsos de ciclofosfamida (14 pacientes) vs. 5.67 (en 3 pacientes) para la clase Va.

**Conclusión:** Este estudio sugiere que la GML Vb tiene una evolución mas agresiva que la Va y GMI y amerita tratamiento intensivo.

**Palabras clave:** Glomerulonefritis membranosa lúpica, glomerulonefritis membranosa idiopática.

## **ABSTRACT**

### **MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS: A CLINICOPATHOLOGICAL COMPARISON WITH IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHRITIS**

**Objective:** The aim of the study was to analyze the clinical, histological, and therapeutic response of patients with class Va, Vb LN, and IMN.

**Patients and methods:** From January 2000 to December 2004, 25 patients with biopsy-proven class Va or Vb LN and 15 with IMN were reviewed. Patients had evidence of renal disease defined by proteinuria ( $\geq 0.5$  g/day), hematuria, leucocyturia, cellular casts with or without renal failure. The following laboratory values were analysed: serum creatinine, albumine, 24-h proteinuria, and creatinine clearance pre and post-treatment. For therapeutical approaches we analyzed prednisone and immunosuppressive doses. Remission was defined as: a) absence of hematuria, leucocyturia or cellular casts, b) reduction in proteinuria  $>30\%$ , or c) serum creatinine normal or stable.

**Results:** There were not observed significant differences in age, serum creatinine, 24-h creatinine clearance at biopsy and post-treatment among the three groups. The serum creatinine decreased significantly after treatment in class Vb ( $p=0.02$ ), as well as 24-h proteinuria ( $p<0.05$ ). All patients with class Va LN experienced renal remission in comparison with 59% of class Vb LN ( $p=NS$ ). Of interest, Class Vb LN group received more aggressive treatment: 8.93 cyclophosphamide pulses (14 patients) vs 5.67 (3 patients) for class Va.

**Conclusions:** This study suggests that class Vb LN has an aggressive clinical course and requires intensive treatment.

**Keywords:** Membranous lupus glomerulonephritis, idiopathic membranous glomerulonephritis

## INTRODUCCION.

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más graves del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) <sup>1</sup>. Hasta 2/3 partes de los pacientes desarrollarán afección renal en algún momento de la evolución de la enfermedad. El espectro de las manifestaciones de la NL es muy variado y oscila desde la proteinuria asintomática hasta la glomerulonefritis rápidamente progresiva <sup>2</sup>. En los últimos 50 años ha mejorado la sobrevida renal de los pacientes con LES incrementándose desde un 44% a 5 años a un 82% en la última década<sup>3,4</sup>. Esta mejoría se atribuye a varios factores clínicos y patológicos entre ellos el empleo racional de los glucocorticoides, el uso de inmunosupresores, el mejor manejo de la hipertensión arterial sistémica o enfermedad cardiovascular, y la mayor disponibilidad de terapias sustitutivas incluyendo al trasplante renal <sup>2</sup>.

Los hallazgos histológicos de la nefritis lúpica se agrupan en 6 clases de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud realizada en 1982: clase I, glomérulo normal, clase II alteraciones mesangiales puras, clase III glomerulonefritis proliferativa focal, clase IV glomerulonefritis proliferativa difusa, clase V glomerulonefritis membranosa (GML), clase VI glomerulonefritis esclerosante. Cada una de estas clases tiene subdivisiones de acuerdo a otros hallazgos asociados, como las características del mesangio o la presencia o ausencia de esclerosis <sup>5</sup>. Las NLs III y IV tienen el peor pronóstico de tal forma que del 11 al 48% progresan a insuficiencia renal crónica a 5 años <sup>6</sup>. En contraste, la sobrevida renal de la GML a 5 y 10 años se ha reportado hasta de 97 y 88% respectivamente<sup>7</sup>. Inicialmente se consideraron cuatro variedades histológicas de la GML: la clase Va con lesión membranosa pura, la clase Vb con presencia de proliferación mesangial, la clase Vc con sobreposición de lesión proliferativa segmentaria y la clase Vd con sobreposición de lesión proliferativa difusa. En 1995 Churg y colaboradores<sup>8</sup>, modificaron esta clasificación, incluyendo a las subclases Vc y Vd por su peor pronóstico en las clases III o IV dependiendo de las lesiones activas y necrotizantes. En la actualidad, la clase V sólo incluye a las subclases Va y Vb de acuerdo a la ausencia o presencia de proliferación mesangial. Sin embargo, poco se conoce acerca de las características clínicas y pronóstico renal de éstas formas histológicas.



La decisión de la terapéutica actual se basa en la identificación de factores de mal pronóstico como hipoalbuminemia severa, anemia al diagnóstico de la nefropatía, y proteinuria severa persistente<sup>9</sup>. Sin embargo, el tratamiento específico de la GML no está del todo establecido. Los esquemas empleados con mayor frecuencia incluyen esteroides, usualmente prednisona o metilprednisolona, sugiriéndose el empleo de terapia inmunosupresora concomitante<sup>10</sup>. Se ha descrito en la literatura terapia inmunosupresora que incluye ciclofosfamida, Azatioprina, Ciclosporina y Micofenolato de Mofetilo, pero, no existe hasta el momento evidencia contundente de su utilidad en el manejo de la GMN lúpica clase V.

Durante mucho tiempo se consideró que la GMN lúpica Va y Vb tenían un comportamiento similar. Recientemente Mercadal y colaboradores<sup>11</sup> en un estudio de 66 pacientes con GML observaron la transición a formas proliferativas de nefropatía lúpica (clase III y IV) en 14 pacientes (21%), lo cual sugiere que el pronóstico no es tan benigno como se pensaba. Más aún, se han sugerido diferencias entre las subclases Va y Vb; Chen y colaboradores<sup>12</sup>, estudiaron a 152 pacientes con GML, demostrando que la subclase Vb se asocia a una mayor incidencia de síndrome nefrótico, hipertensión, anemia y hematuria, observando que hasta un 30% de los pacientes que fueron refractarios a tratamiento y que se sometieron a una nueva biopsia renal, habían virado a una clase IV.

La glomerulonefritis membranosa idiopática (GMI), constituye una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en adultos. Tiene una evolución variable que va desde la remisión espontánea hasta la rápida evolución a insuficiencia renal crónica, aunque en general se considera de buen pronóstico<sup>13</sup>. El tratamiento inmunosupresor ha sido motivo de controversia en las pasadas 2 décadas<sup>14</sup> y se sugiere su empleo sólo ante la presencia de factores de mal pronóstico tales como creatinina elevada, proteinuria en rangos nefróticos persistente e hipertensión arterial<sup>15</sup>.

Por lo tanto, las diferencias en el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica entre la GMI y la GML han sido poco exploradas y en México no existen estudios que aborden estas diferencias.

## **PACIENTES Y METODOS**

En el periodo comprendido de Enero del 2000 a Diciembre del 2004 se estudiaron retrospectivamente a 25 pacientes con GML, de los cuales 7 eran subclase Va y 18 subclase Vb, y 15 pacientes se diagnosticaron como GMI.

Todos los pacientes con LES cumplieron los criterios de clasificación del American Collage of Rheumatology (1982) ( ) y tenían evidencia de afección renal manifestada por proteinuria ( $\geq 0.5$  g/d), hematuria ( $> 10$  eritrocitos/campo), leucocituria ( $> 10$  leucocitos/campo) y presencia de cilindros granulosos y/o leucocitarios en el sedimento urinario con o sin falla renal.

El diagnóstico de GML y GMI se realizó mediante microscopía de luz e inmunofluorescencia, caracterizados básicamente por adelgazamiento de la membrana basal glomerular con la presencia de depósitos inmunes subepiteliales para el primer caso. Se analizaron los siguientes parámetros de laboratorio: creatinina sérica, albúmina sérica, proteinuria en orina de 24 hr y depuración de creatinina pre y post-tratamiento. En cuanto a la terapéutica empleada se analizó el uso de esteroides e inmunosupresores. Se definió remisión completa (RC) como la presencia de proteinuria  $\leq 0.3$  gr/día, remisión parcial (RP) como proteinuria  $< 3.5$  g/día con un 50% de disminución sobre el valor pico basal y ausencia de remisión como persistencia de proteinuria  $\geq 3.5$  g/día o disminución  $\leq 50\%$  sobre el valor pico basal<sup>16</sup>. Las medidas de desenlace evaluadas fueron muerte o progresión a insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina  $\leq 15$  ml/min al final del seguimiento). El estudio fue aceptado previamente por el comité de investigación del hospital.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATA versión 5.0. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias simples y relativas para variables nominales y medidas de tendencia central y dispersión para variables escalares. Se aplicó T de Student para la comparación de variables.



## RESULTADOS

El grupo de GML consistió de 25 pacientes (24 mujeres). Siete pacientes del sexo femenino fueron del grupo Va. En el grupo de GML Vb 17/18 eran del sexo femenino. El grupo de GMI consistió de 15 pacientes, 8 eran del sexo masculino y 7 del sexo femenino (47.7%). La edad promedio fue de  $38.86 \pm 12.66$ ,  $35.56 \pm 14.64$  y  $43 \pm 15.52$  años para los grupos GML Va, Vb y la forma idiopática respectivamente. La duración promedio del LES fue de  $70.71 \pm 59.53$  y  $90.56 \pm 84.74$  meses para la subclase Va y Vb respectivamente. La duración promedio de la GML fue de  $39.86 \pm 33.88$ ,  $34.94 \pm 19.82$  para las subclases Va, Vb y  $25.27 \pm 12.80$  meses para la GMI (Tabla 1). El seguimiento promedio de todos los pacientes fue de 25.8 meses.

Al inicio de la afección renal el 71.43% de GML Va, 66.67% de la GML Vb y 86.67% GMI presentan síndrome nefrótico. El 52,38% de los pacientes con GMI presentan cilindros leucocitarios y/o granuloso en el sedimento urinario versus el 14.29% de las GML Va y 33.33% GML Vb (Gráfica 1) En cuanto a la presencia de hematuria, ésta es más frecuente en la GML Va con un 85.71% en comparación con la Vb (61.11%) y la GMI (40%) (Tabla 2).

Los valores de creatinina inicial fueron para el grupo GML Va  $0.9 \pm 0.07$  mg/dl (0.8-1.0), para el grupo GML Vb  $1.2 \pm 0.6$  mg/dl (0.6-3.1) y para el grupo de las GMI  $1.4 \pm 0.4$  mg/dl (0.7-2.2). En cuanto a la creatinina final los valores fueron los siguientes: GML Va  $0.71 \pm 0.229$  mg/dl (0.5-1.1), GML Vb  $0.873 \pm 0.221$  mg/dl (0.53-1.3), sin diferencias significativas entre los tres grupos (Gráfica 2). Sin embargo, al comparar los niveles séricos de creatinina inicial y final en la GML Vb existió una diferencia significativa ( $p=0.02$ ) (Gráfica 3).

Los valores de la depuración de creatinina inicial para cada subgrupo fueron los siguientes: GML Va  $70.012 \pm 35.08$  ml/24 hr (19.97-113), GML Vb  $54.040 \pm 23.62$  ml/24 hr (19-106), GMI  $62.388 \pm 31.69$  ml/24 hr (15.5-139). La depuración de creatinina posterior al término del tratamiento fue de  $96.098 \pm 40.53$  ml/24 hr (40-154) para GML Va,  $80.967 \pm 31.19$  ml/24 hr (10.03-146) para GML Vb y para GMI  $89.511 \pm 34.84$  ml/24 hr (36.18-167). No se encontraron diferencias significativas al comparar la depuración de creatinina al inicio y al final en los 3 grupos (Gráfica 4).

La albuminuria inicial y final para cada subgrupo mostró lo siguiente: GML Va inicial  $4.594 \pm 1.482$  gr/24 hr (1.77-6.0), GML Va final  $0.458 \pm 0.402$  gr/24 hr (0-1.06); GML Vb inicial  $3.757 \pm 2.861$  gr/24 hr (0.25-11) y GML Vb final  $1.801 \pm 2.143$  (0.15-6.08); GMI inicial  $6.697 \pm 4.266$  gr/24 hr (0.3-14.21), GMI final  $2.060 \pm 2.100$  gr/24 hr (0.047-6.9) (Gráfica 5). Se observó diferencia significativa para cada uno de los tres grupos ( $p=0.01$ ). (Tabla 3).

En cuanto al tratamiento utilizado, la dosis inicial, al momento de la biopsia, de prednisona fue mayor para el grupo de GMI,  $51 \pm 16.27$  mg/día (0-75), que para el subgrupo con GML Va,  $34.28 \pm 18.12$  mg/día (10-50) y Vb de  $35.83 \pm 15.74$  mg/día (5-60) ( $p=0.002$ ). La dosis utilizada al final del seguimiento también fue mayor para el grupo GMI con  $18.16 \pm 17.48$  mg/día (0-50), y para el GML Va  $3.57 \pm 2.83$  mg/día (0-7.5), para el GML Vb  $9.72 \pm 12.21$  mg/día (0-50) (Gráfica 6). El uso concomitante de otros inmunosupresores se realiza en el 100% de los pacientes con lupus, en comparación con el 33% de los pacientes con la forma idiopática (Tabla 4, Gráfica 7).

El porcentaje de remisión renal posterior al tratamiento fue de 100%, 59% y 75% respectivamente para los grupos Va, Vb e idiopáticas (Tabla 5).

Los pacientes con GML recibieron con mayor frecuencia pulsos de ciclofosfamida dentro de su manejo. Tres pacientes de la clase GML Va recibieron un promedio de  $5.66 \pm 3.05$  pulsos (3-9), comparado con 14 pacientes de la clase Vb que recibieron un promedio de  $8.92 \pm 4.21$  pulsos (2-15), 8 de estos 14 pacientes recibieron entre 9 y 12 pulsos mensuales ( $p=NS$ ). En contraste, en el grupo de las GMI, sólo un paciente recibió este manejo con un total de 2 pulsos ( $p=NS$ ), 17/25 vs. 1/15 (Gráfica 8).

## DISCUSION

Este estudio sugiere que la GML tiene un comportamiento diferente a la GMI, y además que existen diferencias entre los subtipos de GML Va y Vb. Esta diferencia está dada básicamente por el porcentaje de pacientes que alcanzan algún grado de remisión (parcial o total). La subclase Vb parece ser más agresiva, porque presenta tendencia a deterioro de la función renal medida por el porcentaje de pacientes que no alcanzan remisión a pesar del tratamiento. Estos pacientes fueron tratados con dosis mayores de esteroides y mayor número de pulsos de ciclofosfamida. Llama la atención que el grupo de GMI, recibió significativamente menos inmunosupresores en comparación con las pacientes con GML. Al final del seguimiento, el grupo Vb alcanzó un menor porcentaje de algún grado de remisión, comparado con los otros 2 grupos (Va y GMI). No se encontraron diferencias significativas en el sedimento urinario y la hipertensión arterial entre los 3 grupos analizados antes y después del tratamiento.

Se ha demostrado previamente que los cambios morfológicos de la nefropatía lúpica membranosa son variados y se relacionan estrechamente con la evolución clínica y el pronóstico de la función renal. Por esta razón, la clasificación de la OMS de 1982 sufrió cambios en 1995, quedando lo que anteriormente eran las clases Vc y Vd (con componente proliferativo endocapilar) ahora comprendidas dentro de las clases III y IV, sugiriendo entonces un tratamiento agresivo con el fin de mejorar el pronóstico.<sup>8</sup> La clase V se dividió entonces en 2 subgrupos: Va y Vb de acuerdo a la presencia o ausencia de proliferación mesangial. Nuestro estudio indica que las diferencias clínicas entre los grupos Vb en comparación con Va y GMI se debe a los cambios morfológicos, principalmente a la presencia de proliferación mesangial. Este es el primer estudio que compara los subgrupos de GML con la GMI.

La patogénesis de la GML y de la GMI tiene algunas diferencias. La GML se caracteriza por el depósito de complejos inmunes subepiteliales y mesangiales. El daño glomerular en ambas está dado por la activación del complejo de ataque de membrana (MAC) del complemento C5b-9, que aunque es insuficiente para causar lisis a nivel de la membrana glomerular, induce la activación celular y transducción de señal con el aumento en la producción de múltiples moléculas nefrogénicas incluyendo oxidantes, proteasas, citocinas, factores de crecimiento, moléculas vasoactivas y matriz

extracelular.<sup>16</sup> La activación del MAC en la GML y GMI está dada por diferentes mecanismos; mientras para el caso del LES está dada por la presencia de autoanticuerpos, en la forma idiopática se han documentado una larga serie de agentes capaces de iniciar este proceso en individuos genéticamente susceptibles, como la hepatitis B o C, diversos medicamentos o toxinas (referencias y ampliar el concepto de lesión membranosa en GMI).

Este estudio confirma en parte los resultados de Chen y col <sup>12</sup> Quienes encontraron un comportamiento mas agresivo de la GML Vb en comparación con la Va. Sin embargo, ellos no compararon estas alteraciones con la GMI. En nuestro análisis, no encontramos pacientes que ameritaran una nueva biopsia, por lo que no es posible documentar el viraje a formas mas graves de GNL (tipo III o tipo IV). Este viraje encontrado en el estudio de Chan y col a expensas del subgrupo de Vb apoya la idea de que la proliferación mesangial de la GML Vb podría influir en el daño glomerular resultando en menores índices de remisión, y por lo tanto debe ser tratada en forma mas agresiva, similar a las formas proliferativas.

Al final del seguimiento se confirma que la GML generalmente tiene un buen pronóstico por la ausencia de pacientes con insuficiencia renal crónica y muertes, similar a la GMI, atribuido por nuestra parte al uso de un tratamiento más agresivo en el subgrupo Vb.

Las limitaciones de nuestro estudio son: el número de pacientes incluidos sobre todo en el subgrupo Va y el carácter retrospectivo del mismo.

## **CONCLUSIONES.**

Este estudio demuestra que los pacientes con GML deben ser clasificados en los subgrupos Va y Vb debido a que la GML Vb tiene un comportamiento diferente a la forma Va y a la GMI y por lo tanto debe ser tratada en forma mas agresiva.. Es necesario realizar estudios prospectivos, con mayor número de pacientes debidamente estratificados para confirmar estos hallazgos.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thi L, Papo Thomas, Beaufils H, et al. Renal involvement in systemic lupus erithematosus. *Medicine* 1999;78:148-66.
2. Mok C, Wong R, Lai K. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003;62:799-804.
3. Najafi C, Korvet S, Lewis E, et al. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-63.
4. Johnson R, Feehaly J. Lupus nephritis. *Comprehensive clinical nephrology*. Mosby, 2003, 2ª edición. pp 357-71.
5. Churg J, Sobin LH. *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease*, Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
6. Medscape. Treal lupus nephritis according to disease presentation. *Drug Ther Perspect* 1999; 14:6-9.
7. Mok C, Wong R, Lau C. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathological findings and long term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:315-23.
8. Churg J, Bernstein J, Glassock R, et al. *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease (2nd edition)* New York, Tokio: Igaku-Shoin, 1995; 151-6.
9. Chan T, Keung F, Tang C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1156-1161.
10. Illei G, Austin H, Crane M, et al. Combination therapy with pulses cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
11. Mercadal L, Tézenas S, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis en membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771-8.

12. Chen Q, Liu Z, Hu W, et al. Class V lupus nephritis : a clinicopathologic study in 152 patients. *J Nephrol* 2003; 16: 126-32
13. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65:1400-7.
14. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 5):8-10.
15. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy : A systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385-401.
16. Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy. *J Nephrol* 2000;13(Suppl. 3):S96-100.



## ANEXOS

**Tabla 1. Características de los pacientes**

	<b>GML Va</b>	<b>GML Vb</b>	<b>GMI</b>
<b>Sexo (M/H)</b>	7/0	17/1	8/7
<b>Edad, años</b>	38.86±12.66 (27-63)	35.56±14.64 (16-64)	43±15.52 (17-70)
<b>Duración enfermedad (m)</b>	70.71±59.53 (8-168)	90.56±84.74(10-336)	NA
<b>Duración nefropatía (m)</b>	39.86±33.88 (6-108)	34.94±19.82 (8-81)	25.27±12.8 (9-60)

**Tabla 2. Características clínicas y en el EGO al inicio de la afección renal**

	<b>GML Va</b>	<b>GML Vb</b>	<b>GMI</b>
<b>Síndrome nefrótico</b>	5 (71.43%)	12 (66.67%)	13 (71.43%)
<b>Cilindruria</b>	3 (42.86%)	7 (38.89%)	11 (73.33%)
<b>Hematuria</b>	6 (85.71%)	11 (61.11%)	6 (40%)
<b>Leucocituria</b>	5 (71.4%)	4 (22.2%)	7 (46.4%)
<b>Hipertensión</b>	4 (57.14%)	12 (66.67%)	10 (66.67%)

**Tabla 3. Pruebas de función renal pre y post-tratamiento**

	<b>GML Va</b>	<b>GML Vb</b>	<b>GMI</b>
<b>Creatinina inicial (mg%)</b>	0.914±0.069 (0.8-1.0)	1.21±0.58 (0.6-3.1)	1.41±0.43 (0.7-2.22)
<b>Creatinina final (mg%)</b>	0.71±0.22 (0.5-1.1)	0.87±0.22 (0.53-1.3)	0.99±0.34 (0.32-1.74)
<b>Depuración inicial (ml/24 hr)</b>	70.01±35.08 (19.97-113)	54.04±23.62 (19-106)	62.38±31.69(15.5-139)
<b>Depuración final (ml/24 hr)</b>	96.06±40.53 (40-154)	80.96±31.19 (10.3-146)	89.51 ± 34.84 (36.18-167)
<b>Albuminuria inicial (gr/24 hr)</b>	4.59±1.48 (1.77-6.0)	3.75±2.86 (0.25-11)	6.6±4.26 (0.3-14.21)
<b>Albuminuria final (gr/24 hr)</b>	0.45±0.40 (0-1.06)	1.80±2.14 (0.15-6.08)	2.06±2.10 (0.047-6.9)

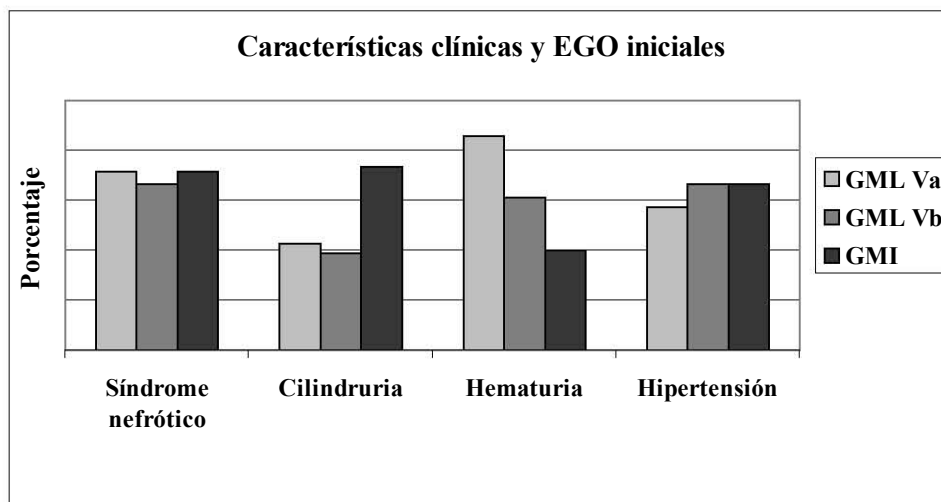
**Tabla 4. Características del tratamiento utilizado**

	<b>GML Va</b>	<b>GML Vb</b>	<b>GMI</b>
<b>Dosis promedio PDN inicial</b>	34.28±18.12 (10-50)	35.83±15.74 (5-60)	51±16.27 (0-75)
<b>Dosis promedio PDN final</b>	3.57±2.83 (0-7.5)	9.72±12.21 (0-50)	18.16±17.48 (0-50)
<b>Uso de citotóxico</b>	7 (100%)	18 (100%)	5 (33%)
<b>Pacientes con pulsos CFM</b>	3	14	1
<b>Número pulsos CFM</b>	5.66 ± 3.05 (3-9)	8.92 ± 4.21 (2-15)	2

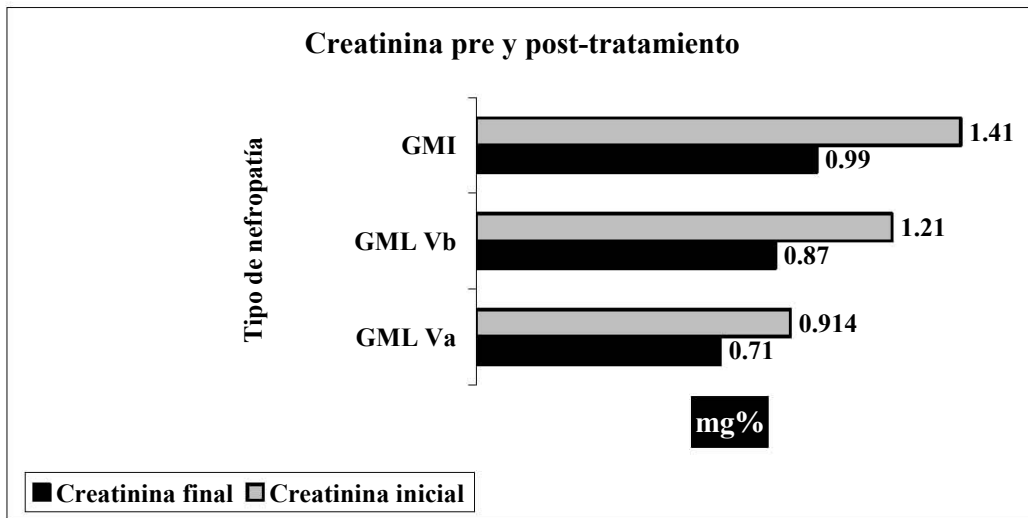
**Tabla 5. Porcentajes de remisión renal y extra-renal de acuerdo al tipo de nefropatía**

	<b>GML Va</b>	<b>GML Vb</b>	<b>GMI</b>
<b>Remisión renal completa</b>	57.14%	44.44%	10%
<b>Remisión renal parcial</b>	42.85%	22.22%	33.33%
<b>Ausencia de remisión</b>	0%	33.33%	26.67%
<b>Remisión extra-renal</b>	100%	72.2%	NA

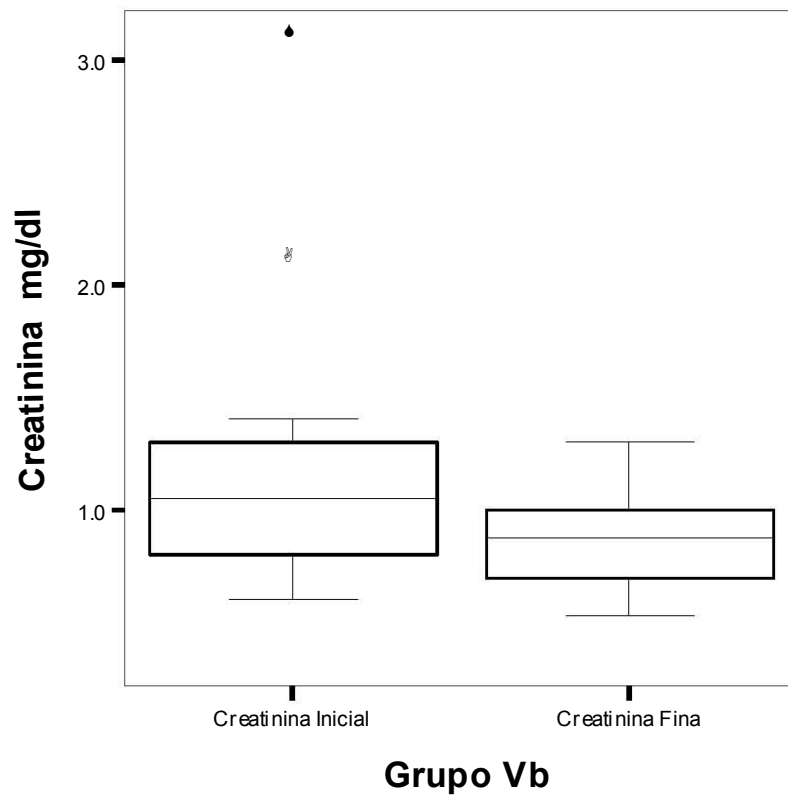




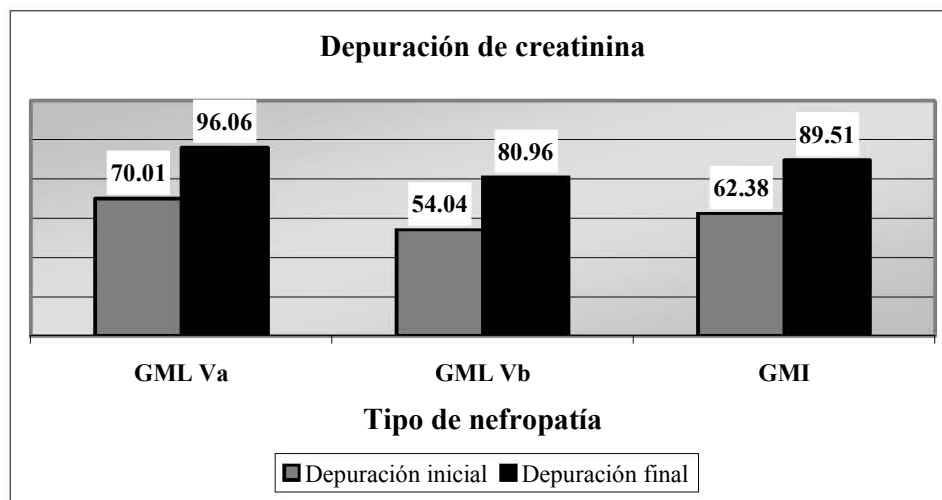
**Gráfica 1. Manifestaciones clínicas y EGO iniciales**



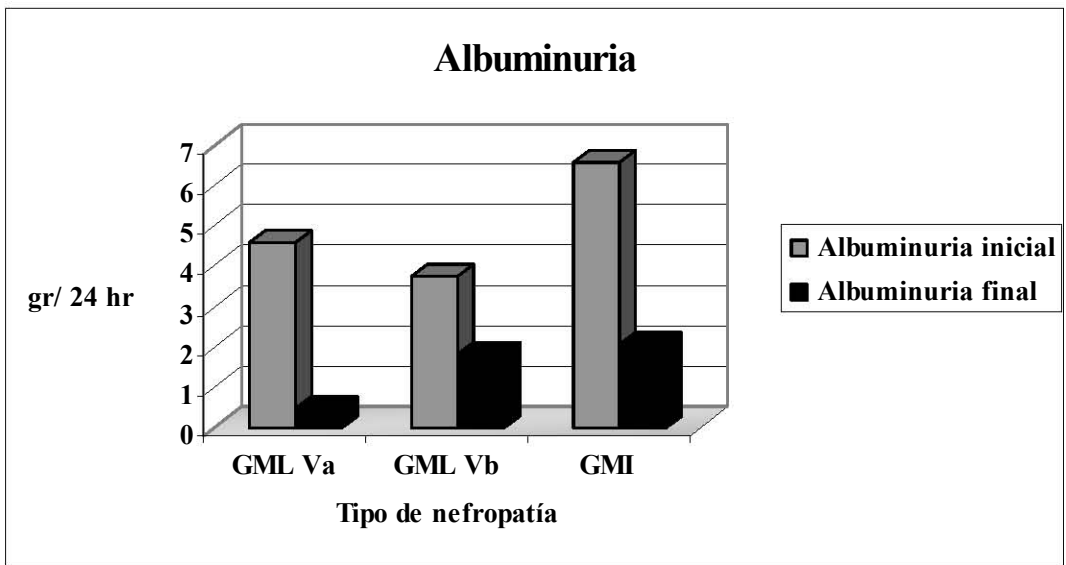
**Gráfica 2. Creatinina sérica al momento de la biopsia y post-tratamiento**



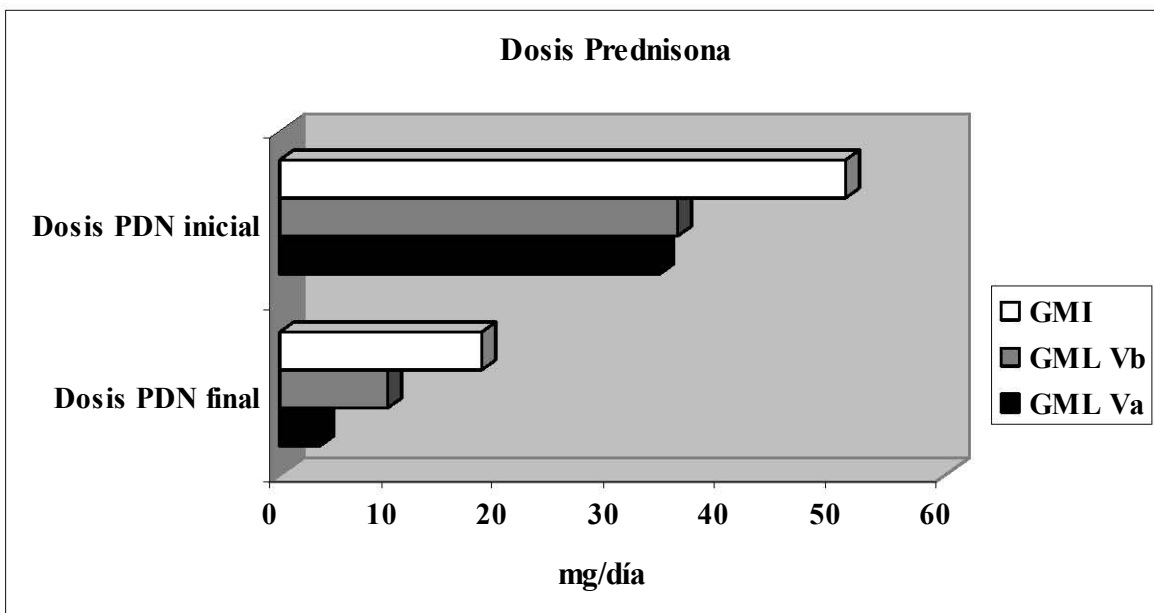
**Gráfica 3. Diferencia significativa entre los valores de creatinina inicial y al final del tratamiento en la GML Vb (p=0.02)**



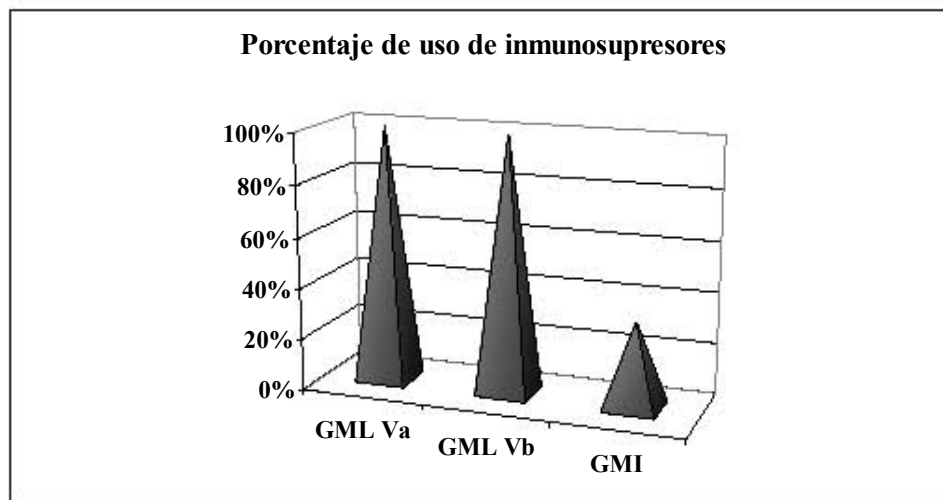
**Gráfica 4. Depuración de creatinina al momento de la biopsia y post-tratamiento**



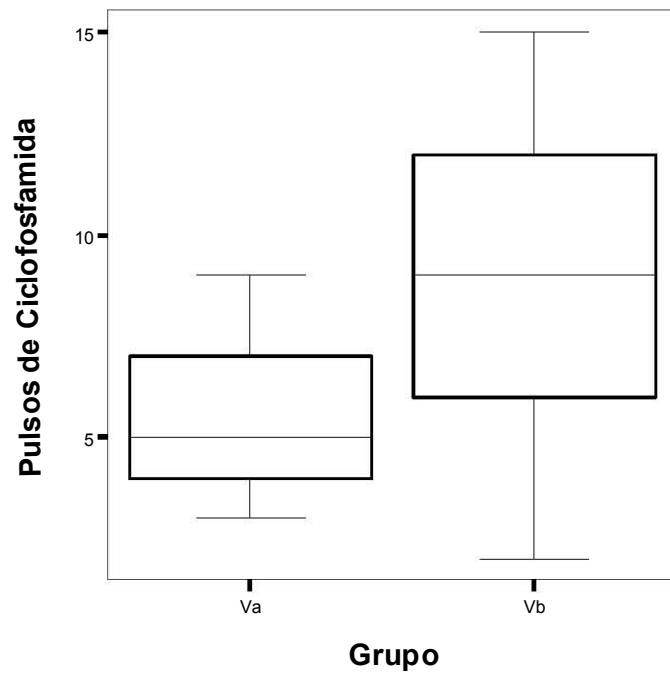
**Gráfica 5. Albuminuria en 24 hr al momento de la biopsia y post-tratamiento**



**Gráfica 6. Dosis promedio inicial y final de prednisona**



**Gráfica 7. Porcentaje de uso de inmunosupresores**



**Gráfica 8. Número de pulsos de Ciclofosfamida en GML**