



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
Centro Médico Nacional "La Raza"  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

**"Proteinuria como factor asociado a falla de  
tratamiento en pacientes con nefropatía membranosa  
idiopática"**

**T E S I S**

Para obtener el grado de Médico Especialista en:

**NEFROLOGÍA**

**Presenta**

Dr. Angel Cesar Ortiz Bello

**Asesor**

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Ciudad de México, 2019





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.

## Hoja de Autorización

Dr. Jesús Arena Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Angel Cesar Ortiz Bello

Residente de tercer año de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo R-2018-3501-071

## Índice.

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>16</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>19</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>20</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>26</b>

## **Resumen.**

**Introducción:** La nefropatía membranosa es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos y la segunda glomerulopatía con mayor evolución a insuficiencia renal terminal. La proteinuria es un factor de progresión a enfermedad renal crónica. Poco se ha estudiado la concentración máxima de proteinuria y el comportamiento de su reducción como factores asociados a falla de tratamiento.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con nefropatía membranosa idiopática diagnosticada de junio de 2012 a diciembre de 2017 y tratada con seis bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa más prednisona oral. Se calculó el porcentaje de remisión y falla de tratamiento. Se determinaron los factores asociados a falla al tratamiento mediante razón de momios (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

**Resultados:** Fueron incluidos 61 pacientes con edad media de  $47.75 \pm 12.49$  años, con predominio del género masculino (72.1%). Durante un seguimiento de  $26.52 \pm 21.14$  meses se observó remisión global en 82% (50 pacientes) y la falla de tratamiento en 18% (11 casos). La proteinuria pico mayor a 8 g/día (OR: 1.429, IC 95%: 1.192-1.713) y la reducción de la proteinuria menor al 50% al mes 3 de tratamiento (OR: 3.333, IC 95%: 2.183-5.090) fueron asociados con falla de tratamiento.

**Conclusiones:** En pacientes con nefropatía membranosa idiopática tratados con ciclofosfamida intravenosa más prednisona, la proteinuria  $\geq 8$  g/día y su reducción menor al 50% al mes 3 de tratamiento fueron asociados con falla de tratamiento.

**Palabras clave:** Nefropatía membranosa, proteinuria, falla tratamiento.

## **Abstract.**

**Background.** Membranous nephropathy is the most common cause of nephrotic syndrome in adults and is the second glomerulopathy with the greater risk for end-stage renal failure. Proteinuria is a risk factor for progression of chronic kidney disease. Little is known whether maximum concentration of proteinuria and its reduction are associated factors with treatment failure.

**Material and methods.** A retrospective cohort study was performed on the data of patients with idiopathic membranous nephropathy diagnosed between June 2012 to December 2017 and treated with six monthly boluses of intravenous cyclophosphamide plus oral prednisone. Percentage of remission and treatment failure was calculated. Factors associated with treatment failure were determined by odds ratio (OR) with a confidence interval (CI) of 95%.

**Results.** We included 61 patients with an average age of  $47.75 \pm 12.49$  years, with a predominance of males (72.1%). During a follow-up of  $26.52 \pm 21.14$  months, overall remission was observed in 82% (50 patients) and treatment failure in 18% (11 cases). Peak proteinuria greater than 8 g / day (OR: 1429, 95% CI: 1192-1713) and proteinuria reduction less than 50% at month 3 of treatment (OR: 3333, 95% CI: 2183-5.090) were associated with treatment failure.

**Conclusion.** In patients with idiopathic membranous nephropathy treated with intravenous cyclophosphamide and oral prednisone, proteinuria  $\geq 8$  g/day and its reduction of less than 50% at month 3 of treatment are factors associated with treatment failure.

**Keywords.** Membranous nephropathy, proteinuria, treatment failure.

## **Antecedentes.**

La nefropatía membranosa es la lesión glomerular que más comúnmente causa el síndrome nefrótico en la etapa adulta. En su presentación idiopática representa la segunda glomerulopatía con mayor evolución a insuficiencia renal en estadio terminal. <sup>(1) (2)</sup>

Su incidencia se estima aproximadamente en 1.2 pacientes por cada 100 000 habitantes/año a nivel mundial <sup>(3)</sup>, aunque la variación de la incidencia real puede relacionarse a diferencias del estado socioeconómico de la población, la etnicidad o el ambiente. <sup>(4)</sup> La edad pico de presentación es entre la cuarta y quinta década de la vida, con predominio en el género masculino a razón 2:1. <sup>(1,5)</sup> En relación al tipo de población, existe una asociación de la enfermedad con la identificación de antígenos HLA, por lo que el factor asociado al locus DR <sup>(6)</sup> y DQ <sup>(7)</sup> podría participar en la compleja fisiopatología de la enfermedad.

La nefropatía membranosa es definida por los hallazgos en la subestructura glomerular. Se caracteriza por el depósito o formación de complejos inmunes en el subepitelio de la barrera de filtración glomerular, los cuales están relacionados con su etiología. <sup>(5)</sup> A partir del año 2009, la naturaleza autoinmune de la enfermedad se ha esclarecido en muchos de los casos idiopáticos, debido a la identificación del depósito glomerular de inmunoglobulina G subclase 4 dirigida contra el receptor 1 tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R, por sus siglas en inglés; Phospholipase A2 receptor) el cual se encuentra presente en la superficie de la célula epitelial visceral (podocito) en el 70% de los casos. <sup>(8)</sup> Adicionalmente, en el año 2014, se identificó la presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G subclase 4 dirigidos contra el antígeno que contiene al dominio 7A de la trombospondina Tipo 1 de los podocitos (THSD7A, por sus siglas en inglés; Thrombospondin type-1 domain-containing 7A) en pacientes con nefropatía membranosa idiopática. <sup>(9)</sup> Los resultados previamente descritos diferencian la etiología primaria de la idiopática, considerando de etiología primaria aquellos casos donde se identifica la presencia de uno o de los dos autoanticuerpos conocidos (PLA2R y THSD7A). No obstante, la presencia de

anticuerpos anti PLA2R y anti THSD7A también se ha observado en algunos casos de nefropatía membranosa secundaria, por lo que no los hace exclusivos de las etiologías primarias. <sup>(8,10)</sup> Solo en el 10% de los casos de nefropatía membranosa no hay evidencia etiológica demostrable. <sup>(10)</sup>

Al momento del diagnóstico, 60 a 70% de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática presentan síndrome nefrótico. La hematuria microscópica se observa en el 30 al 40% de los casos y la presencia de hematuria macroscópica es poco común (<5%). <sup>(1)</sup> La presencia de hipertensión arterial se presenta hasta en el 40% de los pacientes. Otros aspectos menos frecuentes están relacionados en las complicaciones del síndrome nefrótico como son los eventos tromboembólicos, dislipidemia e incluso la evidencia de deterioro de la función renal.

El diagnóstico de la enfermedad está basado en la demostración de 3 aspectos histológicos: 1) el engrosamiento de la membrana basal glomerular, con presencia de espículas en la tinción de plata y ácido peryódico de Schiff, 2) depósitos de IgG y C3 en la inmunofluorescencia directa, usualmente con patrón granular a lo largo de las paredes capilares y 3) evidencia de depósitos subepiteliales en la microscopía electrónica. <sup>(11)</sup> En presencia de otro comportamiento clínico o hallazgos histológicos diferentes a los ya descritos se debe de implementar la búsqueda de una etiología secundaria (neoplasias, infecciones, fármacos y otras enfermedades autoinmunes sistémicas). <sup>(12)</sup>

El reconocimiento de la nefropatía membranosa como una enfermedad autoinmune ha modificado el abordaje diagnóstico y terapéutico <sup>(10)</sup>. La detección de anticuerpos PLA2R como marcador diagnóstico posee una sensibilidad del 78% (95% IC 66 a 87%) y especificidad del 99% (95% IC 96% a 100%) <sup>(13)</sup>. El estadio de la enfermedad, el uso de tratamiento farmacológico y la temporalidad entre la cuantificación de los anticuerpos y el diagnóstico histopatológico son factores asociados a la variabilidad en la sensibilidad de este marcador. <sup>(13-14)</sup> Se ha demostrado que la formación de anticuerpos séricos anti-PLA2R inicia en las semanas o meses previos a la aparición de las manifestaciones clínicas, <sup>(14)</sup> por lo que existen algoritmos terapéuticos que relacionan la actividad inmunológica y la enfermedad clínica. <sup>(15-16)</sup>.

De acuerdo a estudios recientes, los casos de nefropatía membranosa idiopática (PLA2R negativo) no difieren en las características clínicas (concentración de proteinuria, concentración sérica de albúmina, valoración de la función renal y tasas de remisión) respecto a los casos de nefropatía membranosa primaria (PLA2R positivo).<sup>(16)</sup> Estas conclusiones son de relevancia en los centros que no es posible la cuantificación sérica anti-PLA2R, por lo que el comportamiento clínico (proteinuria) permanece como factor determinante para otorgar tratamiento inmunosupresor y para valorar la respuesta al mismo. El curso de la enfermedad tiene diversos patrones de comportamiento clínico.<sup>(17-19)</sup>

Existen factores que se han asociado a diferencias de la evolución de la enfermedad como lo son el género<sup>(20)</sup>, la edad<sup>(21)</sup>, la presencia de proteinuria subnefrótica, deterioro de la función renal e hipertensión arterial.<sup>(17, 18, 22)</sup> Todos estos factores clínicos son cualitativos y su aplicación en un entorno clínico sigue siendo incierta. Independientemente de las variables clínicas, se ha identificado remisión espontánea de la proteinuria en el 35% de los pacientes<sup>(23-25)</sup> y deterioro de la función renal en el 20 a 40% de los casos. Los hallazgos histopatológicos como la fibrosis intersticial, esclerosis glomerular o enfermedad vascular han sugerido correlación pronóstica, sin embargo, hasta el momento no hay evidencia significativa.<sup>(26)</sup>

La concentración elevada de la proteinuria de manera persistente se ha asociado con evolución a insuficiencia renal crónica terminal.<sup>(27)</sup> Esta variable estratifica a los pacientes en bajo riesgo (proteinuria < 4 g/día), mediano riesgo (proteinuria  $\geq$  4 g/día y < 8g/día) y alto riesgo (Proteinuria  $\geq$  8 g/día) de progresión de daño renal. La validación de este modelo fue realizado en pacientes de 3 países (Canadá, Italia y Finlandia), concluyendo que la persistencia de la proteinuria  $\geq$  8g/día por 6 meses posee una probabilidad aproximada del 80% de evolución a enfermedad renal crónica a 10 años.<sup>(28)</sup> La complejidad de esta herramienta requiere la necesidad de observación clínica de periodos prolongados de tiempo (6 meses), con alto riesgo de retraso del tratamiento inmunosupresor.

El inicio de la terapéutica inmunosupresora se sugiere en los pacientes con alto riesgo de progresión de daño renal y en los pacientes con mediano riesgo que

persisten con proteinuria en rango nefrótico por más de 6 meses a pesar del tratamiento antiproteinurico no inmunosupresor.<sup>(12,26)</sup> El régimen Ponticelli modificado es el tratamiento de primera línea, se caracteriza por una terapia cíclica con duración de 6 meses, alternando el uso de agentes alquilantes orales (Ciclofosfamida, Clorambucil) de manera mensual con corticoesteroide. Estos regímenes alcanzan remisión en el 96 y 82 % de los casos.<sup>(29-30)</sup> Con finalidad de buscar alternativas terapéuticas ante los múltiples efectos adversos en el tratamiento con alquilantes vía oral<sup>(31)</sup>, se han realizado estudios con otros fármacos inmunosupresores como inhibidores de la calcineurina<sup>(32,33,35)</sup>, antiproliferativos<sup>(34)</sup>, agentes biológicos<sup>(35-36)</sup> y ciclofosfamida con administración intravenosa<sup>(37)</sup>. El uso de tacrolimus en pacientes con nefropatía membranosa ha logrado remisión hasta en el 94% de los casos, sin embargo, con tasas de recaída del 47% de los pacientes tras el retiro del fármaco.<sup>(31)</sup> La comparación de los regímenes basados en el uso de inhibidor de calcineurina y de la ciclofosfamida vía oral ha alcanzado tasas de remisión variables, con remisión global en el 71 y 77% de los casos respectivamente.<sup>(33)</sup> Por otra parte, el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) es efectivo para alcanzar remisión completa de la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa idiopática comparado con el uso de Ciclosporina.<sup>(35)</sup> La tasa de remisión se ha reportado en el 64.9% de los casos, con evidencia de respuesta tardía (promedio 7 meses) después de la administración del tratamiento.<sup>(36)</sup>

En año 2016, Li y colaboradores<sup>(37)</sup> diseñaron un estudio retrospectivo de pacientes con nefropatía membranosa idiopática que fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa y prednisona vía oral por 6 meses, alcanzando una remisión completa en el 82.4% durante un seguimiento promedio de 15 meses. Recientemente, en población mexicana se ha reportado el uso de ciclofosfamida intravenosa y esteroide vía oral durante 6 meses en pacientes con nefropatía membranosa, alcanzando una tasa de remisión global del 87.7% y de recaída en el 7.3% a 1 año de seguimiento, concluyendo una efectividad similar a los esquemas de ciclofosfamida oral en términos de remisión, con una baja tasa de recaídas y una tasa de eventos adversos menor.<sup>(38)</sup> Independientemente de la terapéutica utilizada,

la respuesta al tratamiento (remisión parcial y/o completa de la enfermedad) está definida con respecto a la disminución de las concentraciones de proteinuria y estabilización de la función renal. <sup>(12)</sup>

La proteinuria es un marcador de daño renal, un factor de progresión a enfermedad renal en etapa avanzada, <sup>(39)</sup> así como un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. <sup>(40)</sup> La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y múltiples vías de señalización inflamatoria son algunos de los principales mecanismos de afección túbulo-intersticial renal secundaria a la carga de proteínas del ultrafiltrado glomerular. <sup>(41)</sup> El uso de fármacos antiproteinuricos en pacientes con enfermedad renal crónica para el control y/o disminución de las concentraciones de proteinuria pueden reducir la progresión a enfermedad renal en estadio terminal hasta en un 50%. <sup>(42)</sup> Diversos métodos de medición de la proteinuria se han utilizado para reportar la evolución de las enfermedades renales. <sup>(43)</sup> Por ejemplo, la proteinuria basal es un predictor independiente del desenlace de la función renal en pacientes con nefropatía diabética <sup>(44)</sup> y en pacientes con nefropatía no diabética. <sup>(45)</sup> Asimismo, la determinación de la proteinuria pico tiene importancia al ser un criterio en la definición de la remisión parcial de la enfermedad; la relevancia de la disminución del 50% del valor de la proteinuria pico se ha correlacionado con disminución en la tasa de recaída (7%) y mejora en la supervivencia renal. <sup>(46)</sup> En el caso de la nefropatía membranosa aún es incierto si el valor del promedio de la proteinuria en el tiempo de seguimiento tiene mejor asociación al desenlace de daño renal que el valor de la proteinuria basal o el valor de la medición eventual. <sup>(47)</sup> Por estos motivos, la determinación de la proteinuria confiere importancia al definir el riesgo a enfermedad renal terminal y la remisión parcial o total. <sup>(12)</sup>

Poco se ha reportado sobre la importancia de la proteinuria y su asociación a falla al tratamiento en pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa. Solo un estudio previo ha reportado que la concentración de proteinuria basal menor a 8 g/día y la respuesta al tercer mes (con una reducción del 39%) se han asociado como factores predictores independientes de remisión global y completa (sensibilidad del 79% y especificidad del 78%). <sup>(37)</sup>

El tratamiento temprano es relativamente importante, la remisión de la proteinuria puede reducir el riesgo de complicaciones asociadas con el síndrome nefrótico, por lo que es esencial predecir la falla al tratamiento en una etapa temprana. <sup>(37)</sup>

En este contexto, realizamos un estudio con el objetivo de determinar si la concentración de proteinuria pico  $\geq 8$  g/día y/o la reducción menor del 39% de la proteinuria basal al tercer mes del inicio de prednisona oral más 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa se asocia a falla de tratamiento a los 12 meses en pacientes con nefropatía membranosa idiopática en nuestro centro.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva con los datos obtenidos de los expedientes clínicos de pacientes con nefropatía membranosa idiopática corroborada por biopsia renal durante el periodo de junio 2012 hasta diciembre de 2017. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática que recibieron alguna terapia antiproteínúrica no inmunosupresora (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II y estatinas) y terapia antiproteínúrica inmunosupresora con esteroide vía oral y pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa. La dosis de prednisona oral fue calculada a 1 mg/kg/día con reducción gradual mensual y la dosis de ciclofosfamida fue estandarizada a seis pulsos mensuales de 750 mg/m<sup>2</sup>. Fueron excluidos todos los pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa secundaria y aquellos sin expediente clínico completo. En todos los casos se recabaron datos demográficos (género, peso, talla, índice de masa corporal), clínicos (hipertensión arterial sistémica, hematuria, grupo de riesgo de acuerdo a proteinuria, deterioro de la función renal, PLA2R positivo en biopsia renal, porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular) y bioquímicos (proteinuria en orina de 24 horas, creatinina sérica, albúmina sérica, tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI) a los meses 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 de haber iniciado el tratamiento. Se determinaron los porcentajes de remisión global, remisión parcial, remisión completa y falla de tratamiento. Se definió remisión parcial como una excreción de proteinuria < 3.5 gramos al día y una reducción mayor o igual al 50% del valor pico, acompañadas por una mejora o normalización de la concentración de albumina sérica y una creatinina sérica estable; remisión completa a la excreción de proteinuria < 0.3 gramos al día acompañadas por una concentración de albumina sérica normal y una creatinina sérica normal; la remisión global fue definida como el logro de la remisión parcial o completa; en tanto que la falla de tratamiento se definió como la persistencia de proteinuria ≥ 3.5 g/24 horas.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la respuesta o falla al tratamiento. Se evaluaron como potenciales factores asociados a falla de

tratamiento los siguientes: 1) proteinuria pico > 8 g/24 horas, 2) el no descenso de la proteinuria pico >50% al tercer mes de tratamiento, 3) la presencia de hipertensión arterial sistémica, y 4) el deterioro de la función renal con una concentración de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dl al inicio del tratamiento.

Se empleó estadística descriptiva para el análisis de los datos. Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, las variables categóricas se presentan como frecuencias simples y proporciones. En caso de variables cuantitativas se utilizó prueba en t para evaluar las diferencias de medias entre ambos grupos. En caso de variables categóricas se empleó Chi cuadrada para evaluar las diferencias entre grupos. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Para determinar la asociación de falla al tratamiento con los factores analizados, se utilizó razón de momios (OR, Odds ratio) con un intervalo de confianza de 95%. En análisis se realizó con programa estadístico SPSS V24.

## Resultados

Durante el periodo de tiempo comprendido entre junio 2012 y diciembre 2017, fueron incluidos 61 pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática que recibieron tratamiento inmunosupresor combinado con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral. La edad media de los pacientes incluidos fue de  $47.75 \pm 12.49$  años con predominio del género masculino (44 casos, 72.1%). Entre las comorbilidades, la dislipidemia fue la principal (57 casos, 93.4%), seguida de la hipertensión arterial sistémica (27 de los casos, 44.3%). En el material de biopsia renal, el promedio de fibrosis intersticial fue de  $20.09 \pm 17.09\%$ , mientras que la atrofia tubular fue de  $18.79 \pm 16.01\%$ . El resto de las variables clínicas y demográficas basales se observan en la tabla 1.

Un total de 75.4 % (46 casos) tuvieron una proteinuria pico  $\geq 8\text{g/día}$ , en tanto que los restantes 24.6 % (15 casos) tuvieron proteinuria pico  $> 4\text{g/día}$  y  $< 8\text{g/día}$  (Figura 1). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (con o sin falla de tratamiento) en las características bioquímicas basales como proteinuria basal, proteinuria pico, concentración de albumina, creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada (Tabla 2).

La evolución de la proteinuria evidenció cambios significativos respecto a los pacientes con remisión y falla al tratamiento desde el primer mes de su inicio (Tabla 3). Durante un seguimiento promedio de  $26.52 \pm 21.14$  meses, en el grupo que alcanzó remisión la proteinuria basal descendió de  $10.47 \pm 5.14$  g/24 horas hasta  $4.37 \pm 3.51$  g/24 horas al tercer mes de tratamiento (Tabla 2 y Figura 2). Todos los pacientes del grupo mantuvieron una tasa de filtrado glomerular estimado  $> 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. En los casos del grupo de falla de tratamiento, la proteinuria pico promedio fue  $15.43 \pm 5.10$  g/día y mantuvieron una tasa de filtrado glomerular promedio de  $78.98 \pm 16.66$  ml/min/1.72 m<sup>2</sup>.

Se logró la remisión global en el 82% (50 pacientes), la remisión parcial en el 45.9% (28 casos) y la remisión completa en 36.1% más (22 casos). La falla de tratamiento fue observada en el 18% (11 casos).

Se buscaron intencionadamente los factores que se asocian a falla de tratamiento. Entre ellos, la proteinuria pico mayor a 8 g/día (OR: 1.429, IC 95%: 1.192-1.713) y la reducción de la proteinuria menor al 50% al mes 3 de tratamiento (OR: 3.333, IC 95%:2.183-5.090) fueron asociados con la falla del tratamiento. Otras características clínicas como hipertensión arterial sistémica, deterioro de la función renal (creatinina > 1.5 mg/dl) y fibrosis en la biopsia renal > 50% no se identificaron como factores asociados (Tabla 4).

## Discusión.

El comportamiento clínico de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática es muy variable, <sup>(1)</sup> la remisión de la proteinuria de manera espontánea o inducida por inmunosupresión está asociada con resultados favorables.<sup>(43)</sup> Desafortunadamente sólo un tercio de los casos con diagnóstico de nefropatía membranosa alcanzan la remisión espontánea (con tratamiento antiproteínúrico no inmunosupresor), los dos tercios restantes requieren terapia inmunosupresora (esteroides, alquilantes, inhibidores de calcineurina o anticuerpos monoclonales anti-CD20) para alcanzar remisión de la enfermedad. <sup>(12)</sup> Con la combinación de la terapia antiproteínúrica inmunosupresora y no inmunosupresora se logran tasas de remisión superiores al 75% de los casos. No obstante, en el 15 a 25% de los casos no hay respuesta al tratamiento a pesar de las medidas terapéuticas.

Identificar de forma temprana a los pacientes con mayor riesgo de falla al tratamiento, permite modificar la terapéutica y la probabilidad de mejores desenlaces pronósticos. Poco se han estudiado los factores clínicos asociados a la falla terapéutica con bolos de ciclofosfamida intravenosa y prednisona oral.

En este análisis retrospectivo de 61 pacientes con nefropatía membranosa, los porcentajes que alcanzaron remisión global (82%), remisión completa (36.1%) y remisión parcial (45.9%) son similares a los observados con otros esquemas de tratamiento como ciclofosfamida oral + esteroide <sup>(29,31)</sup>, clorambucilo oral + esteroide <sup>(30)</sup>, tacrolimus o ciclosporina + esteroide <sup>(32,33,35)</sup>, y rituximab <sup>(35-36)</sup>. La falla de tratamiento se observó en el 18% de nuestra serie, estos resultados son similares a lo reportado por Li et al <sup>(37)</sup>, (no respuesta en el 17.6%) y por Yuan J et al <sup>(49)</sup>, (no respuesta en el 18.8%), estudios donde se incluyeron casos con nefropatía membranosa tratados con pulsos de ciclofosfamida intravenosa. Sin embargo, nuestra información difiere discretamente con respecto a los estudios realizados con otros esquemas de tratamiento como tacrolimus (no respuesta en el 28 - 29% a 12 meses de tratamiento) <sup>(32,33)</sup> o ciclosporina (no respuesta en el 63% a 24 meses de

tratamiento)<sup>(35)</sup>, y rituximab (no respuesta en el 35.6-37.5% a 24 meses de tratamiento)<sup>(35-36)</sup>.

Nuestros resultados sugieren que la terapia basada en pulsos de ciclofosfamida + esteroide vía oral en los casos de nefropatía membranosa idiopática logra una menor tasa de falla de tratamiento y un bajo perfil de toxicidad (cuando se usa la ciclofosfamida en bolos mensuales por vía intravenosa).

De acuerdo al modelo de estratificación de riesgo para progresión a insuficiencia renal crónica, la proteinuria persistente > 8g/día es asociada a alto riesgo de progresión a daño renal crónico.<sup>(28)</sup> Poco se conoce sobre su importancia como predictor para identificar la respuesta o falla al tratamiento. En este estudio, la proteinuria pico igual o mayor a 8 g/día se asoció a falla terapéutica (OR: 1.429, IC 95%: 1.192-1.713). Li S, et al<sup>(37)</sup> reportaron un estudio realizado en 102 pacientes con nefropatía membranosa tratados con ciclofosfamida intravenosa y prednisona oral, documentando la falla de tratamiento en el 17.6%. En dicho estudio la proteinuria basal igual o mayor a 8 g/día también se asoció a falla de tratamiento, resultados equiparables a lo identificado en este estudio.

Otro de los resultados relevantes de nuestro estudio, fue la asociación de la reducción temprana de la proteinuria con la falla de tratamiento. El tiempo de monitorización del decremento de la proteinuria aun no es claro en muchos estudios.<sup>(46)</sup> Estudios anteriores reportaron la asociación de remisión espontánea (sin tratamiento antiproteinurico inmunosupresor) con un decremento de la proteinuria basal mayor al 50% en el primer año de vigilancia.<sup>(24)</sup> Nuestros datos sugieren que la reducción de la proteinuria menor al 50% al mes 3 de tratamiento (OR: 3.333, IC 95%:2.183-5.090) está asociada a falla del mismo. No obstante, estos resultados contrastan con lo reportado por Li et al<sup>(37)</sup> quienes observaron que la reducción de la proteinuria mayor al 39 % al mes 3 de tratamiento con ciclofosfamida intravenosa estaba relacionada con la respuesta completa de la enfermedad. Esta asociación sugiere que la reducción de la proteinuria al mes 3 puede ayudar a elegir los pacientes con probabilidad de falla de tratamiento de manera temprana.

Nuestro estudio tiene como principales limitaciones el diseño retrospectivo y el número limitado de pacientes. Sin embargo, es el primer estudio en México que aborda la importancia de la proteinuria como factor asociado a la falla de tratamiento en pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

## **Conclusiones.**

En pacientes con nefropatía membranosa idiopática tratados con ciclofosfamida intravenosa y prednisona vía oral, la proteinuria pico igual o mayor a 8 g/día y la reducción menor al 50% al mes 3 de tratamiento están asociados a falla del mismo.

## **Bibliografia.**

1. Glassock R. Diagnosis and Natural Course of Membranous Nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2003;23:324-332.
2. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157-165.
3. McGrogan A, Franssen C, De Vries C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414-430.
4. Cattran DC, Brenchley P. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int* 2017;91:566-574.
5. Lai WL, Yeh TH, et al. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015;114:102-111.
6. Klouda PT, Manos J, Acheson Ej, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Lancet* 1979;2:770-771.
7. Ogahara S, Natio S, Abe K, et al. Analysis of HLA class II genes in Japanese patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;41:175-182.
8. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2008;361:11-21.
9. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin Type-1 domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277-2287.
10. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1-13.

11. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:905-919.
12. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:186-197.
13. Du Y, Li Y, et al. The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:1-7.
14. Guerry MJ, Vanhille P, Ronco P, Debiec H. Serum anti PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:1399.
15. Francis JM, Beck LH, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis* 2016;68:138-147.
16. Pourcine F, Dahan K, Milhout F. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-center study over 14 years. *PLoS One* 2017;12:1-18.
17. Franklin WA, Jennings RB, Earle DP. Membranous glomerulonephritis: Long-term serial observations on clinic course and morphology. *Kidney Int* 1973;4:36-56.
18. Erwin DT, Donadio JV, Holley KE: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clinic Proc* 1973;48:697-712.
19. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988;33:708-715.
20. Hopper J, Trew PA, Biava CG: Membranous nephropathy: Its relative benignity in women. *Nephron*.1981;29:18-24.
21. Habib R, Kleinknecht C, Guillen MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: Report of 50 cases. *J Pediatr* 1973;82:754-766.
22. Tu WH, Petitti DB, Biava CG, et al. Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984;36:118-124.

23. Zucchelli P., Ponticelli C, Cagnoli L, Passerini P, Long-term Outcome of Idiopathic membranous Nephropathy With Nephrotic Syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:73-78.
24. Polanco N, Gutierrez E, Covarsí A. et al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697-704.
25. Cattran D. Management of membranous nephropathy. When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188-1194.
26. Troyanov S, roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int* 2006;69:1641-1648.
27. York P, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;42:950-966.
28. Cattran DC., Pei Y., Freenwood CMT, Ponticelli C. Validation of predictive model of idiopathic membranous. *Kidney Int* 1997;51:901-907.
29. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50.
30. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984;310:946-50.
31. Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1066-73
32. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-30.
33. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R. et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic

- membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology* 2016;21:139-146.
34. Dussol B, Morange S, Burte S. et al. Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-year Randomized controlled Trial. *Am J kidney Dis* 2008;52:699-705.
  35. Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab versus Cyclosporine in the treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (MENTOR). *Nephron* 2015;130:1-10.
  36. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, et al. Rituximab for Severe Membranous nephropathy: A 6-month Trial with Extend Follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2016;28:1-11.
  37. Li S, Wang L, Zhang M, et al. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron* 2017;135:87-96.
  38. Ruiz IJ, Álvarez LE. Remisión y recaída de la proteinuria en pacientes con glomerulopatía membranosa idiopática en tratamiento con pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral. Tesis 2018.
  39. Perteson JC, Adler S, Nurkat JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in renal disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
  40. Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006;69:1254-1271.
  41. Abbate M, Zoja C, Remuzzi. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-2984.
  42. Peng L., Wei SY. et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc* 2016;115:11-18.
  43. Barbour S. Cattran D. et al Identifying the ideal metric of proteinuria as a predictor of renal outcome in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1392-1401.

44. De Zeeuw. D, Remuzzi G, Parving HH. Et al Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy. RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-2320.
45. Randomized placebo-controlled trial effect of Ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
46. Troyanov S, Wall C, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199-1205.
47. Kee Y, Yoon CY., Jun S, et al Determination of the optimal target level of proteinuria in the management of patients with glomerular diseases by using different definitions of proteinuria. *Medicine* 2017;96:1-9.
48. Yuan J, Fang W, Zhang W, et al. Treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy with monthly i.v. pulse cyclophosphamide and oral steroids: A single centre's retrospective study. *Nephrology* 2011;16:440-445.
49. Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc* 2016;115:11-18.

## Anexos.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales de los grupos de remisión global y falla al tratamiento.**

	Total	Remisión global	Falla al tratamiento	Valor de p
<b>Pacientes, n. (%)</b>	61 (100)	50 (82)	11 (18)	
<b>Edad (años)</b>	47.75 ± 12.49	47.74 ± 13.02	47.82 ± 10.28	0.985
<b>Masculino, n. (%)</b>	44 (72.1%)	34 (68%)	10 (90.9%)	0.125
<b>Peso (Kg)</b>	74.02 ± 12.46	72.94 ± 11.48	78.95 ± 15.88	0.149
<b>Talla (m)</b>	1.65 ± 0.08	1.64 ± 0.08	1.67 ± 0.04	0.262
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.2 ± 4.05	26.97 ± 3.67	28.25 ± 5.56	0.348
<b>Hipertensión, n. (%)</b>	27 (44.3)	23 (46)	4 (36.4)	0.560
<b>Dislipidemia, n. (%)</b>	57 (93.4)	46 (92)	11 (100)	0.332
<b>Fibrosis intersticial (%)</b>	20.09 ± 17.09	18.64 ± 17.07	26.5 ± 16.51	0.192
<b>Atrofia tubular (%)</b>	18.79 ± 16.01	17.75 ± 15.96	23.89 ± 16.16	0.299

**Tabla 2. Características bioquímicas basales y al mes 3 de los grupos de remisión global y falla al tratamiento.**

	Total	Remisión global	Falla al tratamiento	Valor de p
<b>Proteinuria pico, (g/día)</b>	12.13 ± 5.4	11.4 ± 5.23	15.43 ± 5.10	0.980
<b>Proteinuria basal (g/día)</b>	10.47 ± 5.14	10.59 ± 5.3	9.93 ± 4.52	0.619
<b>Creatinina sérica, (mg/dl)</b>	1.05 ± 0.58	1.04 ± 0.64	1.11 ± 0.20	0.289
<b>TFGe CKD EPI (ml/min/SC)</b>	88.85 ± 29.92	91.02 ± 31.83	78.98 ± 16.66	0.101
<b>Depuración de creatinina sérica (ml/min)</b>	99.51 ± 45.65	101.93 ± 47.54	88.51 ± 35.56	0.223
<b>Albumina sérica, (g/l)</b>	1.89 ± 0.64	1.92 ± 0.58	1.77 ± 0.87	0.116
<b>Proteinuria 3er mes (g/día)</b>	4.37 ± 3.51	3.46 ± 2.83	8.74 ± 3.25	0.684
<b>Creatinina sérica 3er mes (mg/dl)</b>	0.88 ± 0.35	0.84 ± 0.32	1.02 ± 0.47	0.324
<b>TFGe* CKD EPI al 3er mes (ml/min/SC)</b>	96.4 ± 26.55	98.86 ± 25.08	85.24 ± 31.32	0.193
<b>Depuración de creatinina sérica 3er mes (ml/min)</b>	111.94 ± 45.2	110.81 ± 46.94	116.67 ± 38.67	0.328
<b>Albumina sérica 3er mes, (g/l)</b>	2.66 ± 0.68	2.79 ± 0.56	2.05 ± 0.89	0.101

\*TFGe. Tasa de filtrado glomerular estimada

**Tabla 3. Comportamiento de la proteinuria respecto al tratamiento.**

<b>Proteinuria</b>	<b>Total</b>	<b>Remisión global</b>	<b>Falla de tratamiento</b>	<b>P</b>
<b>Basal</b>	12.13 ± 5.4	10.59 ± 5.3	9.93 ± 4.52	0.619
<b>Mes 1</b>	7.47 ± 4.66	6.95 ± 4.39	9.79 ± 5.3	0.488
<b>Mes 2</b>	5.53 ± 3.43	4.86 ± 2.78	8.95 ± 4.49	0.475
<b>Mes 3</b>	4.37 ± 3.51	3.46 ± 2.83	8.74 ± 3.25	0.684
<b>Mes 4</b>	4.51 ± 4.47	3.08 ± 2.61	11.26 ± 5.32	0.125
<b>Mes 5</b>	3.98 ± 4.17	2.74 ± 3.04	9.96 ± 3.76	0.212
<b>Mes 6</b>	3.83 ± 4.16	2.30 ± 2.55	10.38 ± 3.25	0.187
<b>Mes 8</b>	2.79 ± 3.52	1.60 ± 1.87	8.06 ± 4.31	0.11
<b>Mes 10</b>	2.78 ± 3.96	1.72 ± 3.00	8.06 ± 4.08	0.52
<b>Mes 12</b>	2.7 ± 4.45	1.49 ± 3.02	10.36 ± 4.63	0.106
<b>P. Pico</b>	12.13 ± 5.4	11.4 ± 5.23	15.43 ± 5.1	0.980

**Figura 1. Porcentaje de pacientes con nefropatía membranosa idiopática de alto y mediano riesgo con proteinuria.**

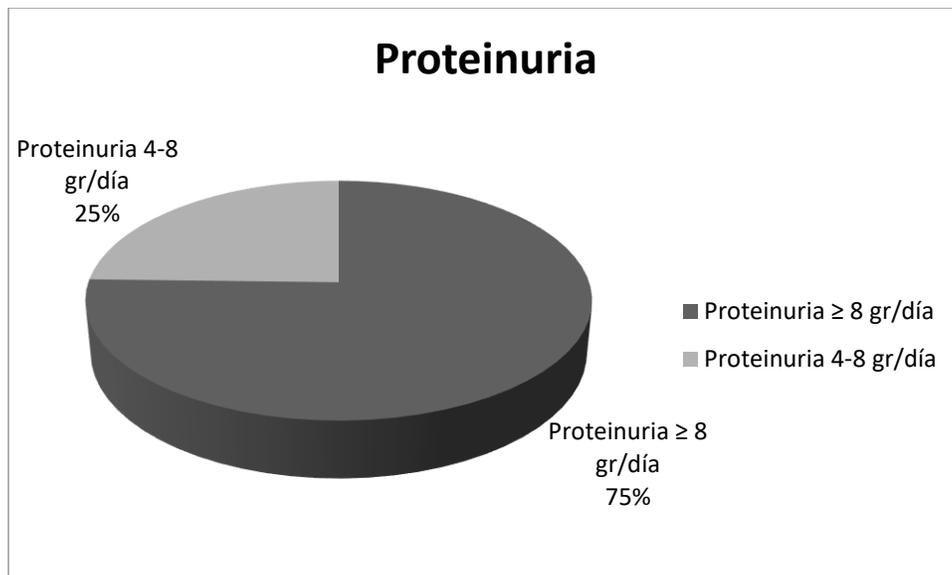
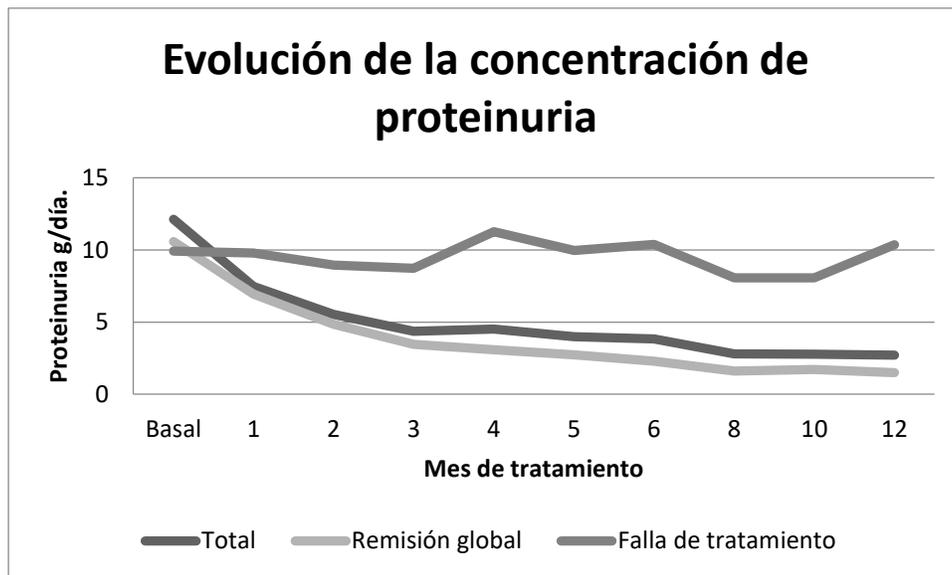


Figura 2. Curso de la proteinuria durante los 12 meses de inicio del tratamiento



**Tabla 4. Factores asociados a falla de tratamiento**

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Proteinuria pico $\geq$ 8g/día.	1.429	1.192-1.713
Descenso de la proteinuria < 50%	3.333	2.183-5.90
Hipertensión arterial sistémica.	0.671	0.174-2.584
Deterioro de la función renal	1.626	0.409-6.010
Fibrosis biopsia renal > 50%	2.000	0.334-11.969