



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

"DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE LA TASA DE RESPUESTA
AL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO QUE RECIBIERON
LOS PACIENTES CON NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JACQUELINE MIROSLAVA SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ



TUTOR DE TESIS:
DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 FIRMAS

Tesis para obtener el título de especialista en Medicina Interna:

"Descripción y comparación de la tasa de respuesta al primer esquema de tratamiento que recibieron los pacientes con nefropatía membranosa primaria"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Dirección de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Alfonso Guías Herrero

Subdirección de Servicios Médicos

Profesor titular del curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet

Tutor de Tesis

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Jacqueline Miroslava Sánchez Domínguez

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 Introducción.....	5
2.2 Epidemiología.....	5
2.3 Fisiopatología y etiología.....	5
2.4 Presentación clínica y diagnóstico.....	6
2.5 Tratamiento.....	9
2.6 Pronóstico.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4. JUSTIFICACIÓN.....	17
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
6. OBJETIVOS.....	19
7. METODOLOGÍA.....	20
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
9. RESULTADOS.....	27
10. DISCUSIÓN.....	40
11. CONCLUSIONES.....	45
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

1. RESUMEN

Introducción: El curso clínico de la nefropatía membranosa primaria (NMP) es heterogéneo y el desenlace de los pacientes también es variable. El tratamiento inmunosupresor (IS) estaba dominado por la combinación de agentes alquilantes y esteroides o inhibidores de calcineurina (ICN); durante los últimos años se han descrito otros esquemas, los cuales han tenido distintas tasas de respuesta. Sin embargo, no se han realizado estudios de la vida real en México que describan y comparen dichos desenlaces.

Objetivos: Describir y comparar la tasa y tipo de respuesta a través del tiempo con el primer esquema de tratamiento administrado en una cohorte de pacientes con nefropatía membranosa primaria en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) del periodo de 2015-2019.

Metodología: Estudio de cohorte observacional, comparativo, retrospectivo, que incluyó a los pacientes con NMP tratados con un primer esquema de IS o manejo conservador. Se compararon las características de presentación clínica y se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar las tasas de remisión parcial (RP) y completa (RC); la supervivencia libre de recaídas, de disminución del 40% de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y/o duplicación de la creatinina sérica (CrS), y de progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) tanto de manera global y como de acuerdo al primer esquema de tratamiento recibido. De los 24 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, 6 de ellos (25%) recibieron tratamiento conservador, 12 (50%) un esquema con ciclofosfamida, 3 (12.5%) rituximab y 3 (12.5%) un régimen con ICN.

Resultados: En el 92% de los casos, la enfermedad se presentó como síndrome nefrótico completo. La mediana de proteinuria de 24 horas fue de 9.8 gramos (RIC 6.9-13.4). Solamente en 88% de los pacientes se evaluó la presencia de anticuerpos anti-APLA2-r. De estos, 52% tuvieron valores positivos. Al final del seguimiento, ningún paciente progresó a ERCT y 9% perdió 40% de la TFGe o duplicó su creatinina sérica. Tras 12 meses del primer esquema de manejo, el 23% alcanzó RC y el 83% RP. De los 16 pacientes que tuvieron respuesta, 8 (50%) presentaron recaídas, de tal manera que a los 24 meses la supervivencia libre de recaídas renales fue de 73%.

Conclusión: En los pacientes con NMP a quienes se les administró ya sea tratamiento conservador o algún esquema con ciclofosfamida, rituximab o ICN, presentaron una buena tasa de respuesta a los 12 meses, con probabilidades de 83% y 23% para remisión parcial y completa, respectivamente. Sin embargo, la tasa de recaídas fue elevada (27% a 24 meses). A pesar de esto, el 91% de los pacientes no disminuyó su función renal tras 48 meses de seguimiento. Por lo tanto, se debe individualizar la elección del tratamiento ya no sólo limitándonos a los alquilantes, sino considerando otras terapias como los antiCD20+, en base a biomarcadores de riesgo, características clínicas, efectos adversos, y las preferencias del paciente y el médico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

La nefropatía membranosa es una enfermedad autoinmune rara caracterizada por el engrosamiento de la membrana basal glomerular causada por el depósito de complejos inmunes de anticuerpos circulantes contra antígenos podocitarios, activación de la vía del complemento, y como consecuencia proteinuria y/o síndrome nefrótico que pueden llegar a progresar a enfermedad renal crónica avanzada. ¹

En el 80% de los casos, la enfermedad se limita al riñón y no se encuentra una causa asociada (nefropatía membranosa primaria [NMP]), mientras el otro 20% restante se asocia enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso generalizado (LEG); infecciosas como hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC); neoplasias o asociadas a medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (nefropatía membranosa secundaria). ^{1,2}

2.2 Epidemiología

La nefropatía membranosa es la causa más común del síndrome nefrótico en adultos sin diabetes, representando del 20-37% en la mayoría de las series de biopsias renales y aumentando hasta un 58% en adultos >65 años de edad. Puede afectar a pacientes de todas las edades, pero la mediana de edad al diagnóstico es de los 50 a los 60 años y un tiene un predominio 2:1 de hombres. ³

2.3 Fisiopatología y etiología

Los conceptos actuales se derivan en gran parte de estudios anteriores realizados en los modelos de Heymann de nefropatía membranosa en ratas que reveló que el patrón patognomónico de depósitos subepiteliales de IgG resultó de la formación *in situ* de complejos inmunes contra la megalina, un antígeno de membrana de podocitos de rata, y que la proteinuria asociada estuvo mediada principalmente por complemento a través del complejo de ataque de membrana.^{4,5} A partir de aquí, se comenzaron a descubrir los antígenos principales de la NMP del adulto: el receptor de fosfolipasa-A2 (PLA2R) y el dominio de trombospondina tipo 1 que contiene 7A (THSD7A), implicados en el 70-80 % y menos del 5 % de las NM, respectivamente.^{6,7} Gracias a la microdissección con láser de glomérulos y espectrometría de masas de proteínas digeridas con tripsina, se logró identificar otros 4 antígenos en 2019 y 2020:

exostosina 1/2, NELL-1, semaforina 3B y NCAM-1, los cuales son los que podrían estar presentes en ese 10% de pacientes que son negativos para los dos primeros anticuerpos.¹

El denominador común en NMP, independientemente del antígeno diana, es la acumulación de depósitos que contienen inmunoglobulina y antígeno que se forman y expanden debajo de la superficie basal del podocito. Se ha establecido que la activación del complemento que conduce al ataque sublítico de C5b-9 en los podocitos es el principal mediador de la lesión celular inducida por anticuerpos contra los podocitos y la consecuente proteinuria en la mayoría de los estudios de los modelos de rata. Los mecanismos subyacentes a la pérdida de tolerancia a estos autoantígenos probablemente implican factores genéticos, expresión aumentada de antígenos diana debido a polimorfismos en elementos reguladores o producción desregulada del antígeno.²

Como consecuencia de la proteinuria, en la nefrona distal se activa el canal de sodio epitelial ENaC, que es responsable de la reabsorción de sodio en el conducto colector, causando sobrecarga de volumen, aumento de peso y edema localizado o anasarca generalizada. El estado trombofílico se produce por un desequilibrio de promotores y de inhibidores del sistema de la coagulación por aumento de las pérdidas urinarias, que es más pronunciado en NMP que en otras enfermedades glomerulares y se asocian con la gravedad de la hipoalbuminemia. Otras consecuencias del estado nefrótico incluyen hiperlipidemia mixta, deficiencia de vitamina D y un estado general de inmunosupresión debido a la pérdida urinaria de factores del complemento e inmunoglobulinas.²

Con esta proteinuria sostenida, la función renal puede disminuir por la progresiva atrofia tubular y fibrosis intersticial.^{2,4}

2.4 Presentación clínica y diagnóstico

Dos terceras partes de los pacientes con NMP se presentan con síndrome nefrótico y sus manifestaciones asociadas, que incluyen varios grados de edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia, aumento del colesterol total y LDL y disminución del HDL. Alrededor del 80 % de los pacientes con NMP presentan proteinuria en rango nefrótico (> 3.5 g/d) y el 20 % restante tienen proteinuria subnefrótica; aunque de éstos últimos el 61% se vuelven nefróticos más tarde, por lo general dentro del primer año.³

La proteinuria es no selectiva y la cantidad de albuminuria es variable, desde subnefrótica hasta más de 20 g/día.⁸

La función renal es normal en la mayoría de los pacientes, y el sedimento urinario no tiene alteraciones, aunque puede haber hematuria en <25% de los pacientes. Menos del 20% se presentan con hipertensión arterial.²

Los eventos tromboembólicos no son comunes, reportándose en un 8% de los casos, siendo la trombosis venosa renal el principal evento de tromboembolismo. Sin embargo, los pacientes con NM también tienen un alto riesgo de eventos trombóticos arteriales y la incidencia es más alta dentro de los 6 a 12 meses después del inicio de la enfermedad.⁹

► Pruebas serológicas para antígenos podocitarios

Existen varios ensayos disponibles para detectar anticuerpos anti-PLA2R. El ensayo más utilizado es el ELISA comercializado por Euroimmun®, que es 99,6% específico y permite la cuantificación de los niveles de anti-PLA2R. La definición del fabricante para la positividad del ensayo comercial es >14 RU/mL. Sin embargo, se ha sugerido que cualquier título >2 RU/mL puede considerarse positivo; con este umbral se mejora la sensibilidad, pero también conduce a mayor número de falsos positivos.^{12,13}

Aproximadamente entre el 50% y el 80% de los pacientes con NMP tienen positividad para los anticuerpos anti-PLA2R. Sin embargo, a pesar de su alta especificidad, se han informado casos raros de pacientes con sarcoidosis, virus de hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, y cáncer en los que también se ha encontrado positivos, lo que sugiere la coincidencia de NMP en algunos pacientes con una enfermedad sistémica no relacionada en lugar de NM como una manifestación de, o secundaria a, la enfermedad sistémica.^{3,11}

La gran variabilidad de los anticuerpos entre los estudios publicados refleja, en parte, el tipo de prueba utilizada o el origen étnico de la población de estudio. Sin embargo, el contribuyente más importante a la variabilidad observada es el momento de la medición en relación con el curso de la enfermedad. Hay tres escenarios que explican la incapacidad de detectar anti-PLA2R en pacientes con NMP. En el primero, las muestras de suero pueden recolectarse cuando el paciente ya ha entrado en remisión inmunológica, ya sea espontáneamente o tras la administración de una terapia inmunosupresora. La proteinuria puede persistir debido al lapso de tiempo entre la remisión inmunológica y clínica o debido al daño irreversible de los podocitos en

ausencia de enfermedad activa. En estos pacientes, los niveles pueden ser bajos o indetectables, pero la tinción de PLA2R glomerular puede servir como huella de la NMP. En el segundo escenario, los anti-PLA2R séricos pueden ser falsos negativos al principio del curso de la enfermedad y la seroconversión puede ocurrir más adelante. Los antígenos diana en los podocitos se eliminan rápidamente de la sangre y sólo cuando la tasa de producción excede la capacidad amortiguadora del riñón, los pacientes muestran seropositividad. Estos dos mecanismos explican por qué hasta el 30% de los pacientes con NM asociado a PLA2R pueden ser seronegativos. Un tercer escenario es cuando está involucrado un antígeno que no es PLA2R (THSD7A u otro).¹¹

Varios estudios han examinado la relación de los anticuerpos anti-PLA2R y el curso clínico. En general, la presencia y el título de anti-PLA2R ayuda a definir el diagnóstico de NMP, predecir quién podría tener una remisión espontánea, controlar la actividad de la enfermedad y respuesta a la terapia, identificar aquellos en riesgo de progresión y, lo más significativo, decidir cuándo minimizar o detener el tratamiento.⁴

Un ensayo de inmunofluorescencia indirecta para los anticuerpos anti-THSD7A está disponibles comercialmente (Euroimmun®), pero aún no se han desarrollado pruebas comerciales para NELL1, NCAM1, SEMA3B, PCDH7 y los anticuerpos HTRA1.²

Independientemente de la positividad de los anticuerpos, siempre se deben buscar y descartar causas secundarias.¹³

► Hallazgos histopatológicos

La biopsia renal percutánea por lo general era considerada el estándar de oro; incluso en la guía de práctica clínica KDIGO 2012 se recomendaba hacerla para realizar el diagnóstico de NMP. Sin embargo, en la última actualización de la misma en el año 2021, debido a que los anti-PLA2R son un biomarcador que puede establecer el diagnóstico con alta precisión y sin los riesgos asociados de una biopsia, se recomendó que se debe realizar para fines distintos de establecer el diagnóstico de NM en pacientes que son anti-PLA2R positivos. De esta manera, la biopsia se recomienda cuando los anti-PLA2R sean negativos, o cuando sean positivos y además se cumpla una de las siguientes condiciones:¹³

- Curso clínico inusual, rápido deterioro de la función renal
- Anormalidades serológicas, en particular anticuerpos antinucleares positivos
- Resistencia al tratamiento inmunosupresor y disminución de la TFGe o persistencia del síndrome nefrótico a pesar de desaparición de los anticuerpos.

En la microscopía óptica, los glomérulos pueden parecer completamente normales en las primeras etapas de la enfermedad a pesar de la proteinuria en rango nefrótico. Con el tiempo aparecen los cambios en la membrana basal, con engrosamiento y formación de “puntas” subepiteliales en la superficie externa de la pared capilar.^{2,3}

La microscopía de inmunofluorescencia en pacientes positivos para anti-PLA2R/THSD7A generalmente revela depósitos difusos, uniformes y finamente granulares de IgG4 a lo largo de las superficies externas de todas las paredes capilares. También se pueden observar cantidades menores de IgG1 e IgG3, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad. El antígeno PLA2R o THSD7A co-localizado con IgG4 se puede observar mediante microscopía de inmunofluorescencia y persistir durante semanas o meses después de que el anticuerpo sérico es indetectable y la formación de complejos inmunitarios ha cesado. Los componentes del complemento que incluyen C3, C4d y C5b-9 también están comúnmente presentes, pero no C1q. Aunque estos hallazgos describen el caso típico, no son universales y se han descrito pacientes ocasionales con depósitos dominantes de IgG4, pero sin anticuerpos PLA2R/THSD7A detectables o tinción.^{2,3}

La microscopía electrónica confirma la localización exclusivamente subepitelial de los depósitos densos en electrones producidos por el recubrimiento y el desprendimiento de redes de complejos inmunes formadas en la membrana del podocito, que luego se acumulan debajo de los poros cortados. El engrosamiento de la membrana basal glomerular se observa con la progresión, y los depósitos se incorporan gradualmente dentro de la nueva membrana basal glomerular y se vuelven más electrotransparentes a medida que se reabsorben antes de desaparecer finalmente en pacientes con remisiones completas anteriores.^{2,3}

Los hallazgos sugerentes de causa secundarias incluyen depósitos electrodensos en ubicaciones subendoteliales o mesangiales; proliferación significativa de células mesangiales o endoteliales; medias lunas; tinción de la membrana basal tubular; depósito dominante de IgG1/IgG3, IgM, IgA o C1q; e inclusiones túbuloreticulares endoteliales por microscopía electrónica.^{2,3}

2.5 Tratamiento

Tratamiento conservador

Inicialmente el tratamiento de la NMP comienza sólo con tratamiento de soporte, mientras que la terapia inmunosupresora (IS) se reserva para pacientes quienes

cumplen con ciertos criterios de alto riesgo de progresión de la nefropatía. El tratamiento de soporte (TS) se refiere al control de la presión arterial con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de la angiotensina para minimizar la proteinuria y mejorar las posibilidades de una remisión espontánea, estatinas para la hiperlipidemia, restricción de sal y diuréticos para controlar el edema, y una dieta baja en proteínas que permita el reemplazo de las pérdidas de proteínas urinarias. Algunos pacientes también se pueden beneficiar de la anticoagulación profiláctica si la albúmina sérica es <2.5 g/L en presencia de otros factores de riesgo (proteinuria >10 g/día, IMC >35 kg/m², predisposición genética de tromboembolismo, insuficiencia cardíaca NYHA III o IV, cirugía abdominal u ortopédica reciente o inmovilización prolongada) y una relación riesgo/beneficio favorable según lo definido por las calculadoras en línea.^{4, 12}

Tratamiento inmunosupresor

Debido a que la remisión espontánea es relativamente común (30-40% de los casos) y dado que el tratamiento inmunosupresor tiene efectos adversos, es importante evaluar el riesgo de pérdida progresiva de función renal antes de decidir el inicio del tratamiento inmunosupresor.¹³

Los criterios actuales para agregar terapia IS se basan en la evidencia de una pérdida progresiva de la TFGe (por lo general, un aumento de >50 % en la creatinina sérica o un nivel >1.5 mg/dL) o proteinuria refractaria a 6 meses de terapia de soporte de acuerdo a la puntuación de riesgo de Toronto. El enfoque de la guía KDIGO 2012 divide a los pacientes después de 6 meses de terapia de soporte en tres categorías de acuerdo al riesgo de progresión a enfermedad renal crónica a los 10 años; bajo riesgo: proteinuria <4 g/día, TFG estable; riesgo moderado (50-55%): proteinuria 4-8 g/día con TFG estable; o alto riesgo (65-80%): proteinuria > 8 g/día, <50 % de disminución de la basal o >30 % de disminución en la TFG desde el inicio.^{14,15} En cambio, actualmente la guía KDIGO 2021 define cuatro categorías de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto riesgo tomando en cuenta también los biomarcadores como los anti-APLA2R o proteínas de bajo peso molecular en orina.¹³

Se recomienda el inicio de terapia IS en la mayoría de los pacientes en las categorías de riesgo moderado y alto, a menos que estén presentes factores que reduzcan la posibilidad de una buena respuesta, como TFGe <30 ml/min/1.73m², creatinina sérica >3.5 mg/dL, riñones fibróticos pequeños, o abundantes (>50 %) glomérulos escleróticos. Otras situaciones que dictarían el inicio temprano de IS incluirían proteinuria >10 g/día o falla para reducir la proteinuria por debajo de 8 g/día

después de 3 meses, complicaciones del síndrome nefrótico como eventos tromboembólicos, anasarca debido a hipoalbuminemia grave o pérdida inexplicable de TFGe.^{4, 13, 14}

► Agentes alquilantes con esteroides

Tanto la guía KDIGO 2012 como la 2021, en base a ensayos controlados aleatorios (ECA) más antiguos, recomiendan iniciar el tratamiento IS utilizando el régimen “Ponticelli modificado” consistente en 6 meses de pulsos alternados de esteroides y ciclofosfamida. Esto conduce a remisiones de la proteinuria en alrededor del 50% al 60% de los pacientes al cabo de 1 año, y del 70% al 80% a los 2 o 3 años, frente a alrededor del 30% de los controles tratados solo con tratamiento de soporte.^{3,16}

La progresión a ERCT 10 años tras el inicio del tratamiento se reduce desde 30 a 40% hasta 10% o menos cuando todos los pacientes con NMP reciben tratamiento con agentes alquilantes/esteroides en el momento del diagnóstico¹⁶. Las recaídas proteinúricas, se observan en alrededor del 25% de los pacientes.^{17,18} Las ventajas del régimen de Ponticelli incluyen la eficacia bien establecida, incluida la reducción de la ERCT, una tasa de recaída más baja (25%), y una experiencia considerable con su uso. Las desventajas incluyen una tasa de eventos adversos relativamente alta (25%) que incluye infección, necesidad de un control estricto de los parámetros hematológicos, infertilidad y malignidad posterior.³

► Inhibidores de calcineurina (ICN)

Las guías KDIGO recomiendan el uso de ciclosporina o tacrolimus en pacientes con NM que no toleran o rechazan tratamiento con agentes alquilantes.^{13, 14}

Se ha demostrado que los ICN (ciclosporina [CSA] o tacrolimus [TAC]), utilizados como monoterapia o combinados con dosis bajas de esteroides, mejoran la tasa de respuesta y reducen la nefrotoxicidad, disminuyen la proteinuria, reducen la tasa de pérdida de función renal, y disminuyen los niveles de anti-PLA2R en NMP, con una eficacia similar entre ambos fármacos.^{3,18}

Los ICN inducen remisiones parciales o completas en hasta el 80% de los casos de NMP dentro de los 12 meses, y podrían emplearse si falla el tratamiento con ciclofosfamida/esteroides o en caso de alguna contraindicación para su uso. La tasa de recaída (40%–50%) también es más alta que con ciclofosfamida (25%), pero puede disminuir con períodos más prolongados de terapia.¹⁸

Los datos limitados que compararon la terapia con fármacos citotóxicos directamente con los ICN sugieren que tienen una eficacia clínica a corto plazo similar, sin embargo, no se contaba con estudios adecuados para valorar su eficacia largo plazo. En el año 2021, se realizó un ECA comparando ciclofosfamida con tacrolimus y esteroides; se concluyó que, a los 6 años de seguimiento, el esquema de Ponticelli modificado tuvo tasas de remisión más altas, sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a los desenlaces de ERCT o disminución de la TFGe.^{3,18,19}

Las ventajas de los ICN incluyen una menor incidencia de infección y malignidad en comparación con los fármacos citotóxicos, y la eficacia de la monoterapia si no se utilizan esteroides. Las desventajas incluyen nefrotoxicidad a largo plazo con la consiguiente necesidad de monitorear de cerca los niveles del fármaco, mayor incidencia de hipertensión y diabetes, especialmente con TAC.³

► Antimetabolitos

En un estudio, solo el 44% de los pacientes que recibieron mofetil micofenolato (MMF) estaban en remisión a los 23 meses frente al 75% en el grupo de ciclofosfamida, por lo que no se ha establecido que la monoterapia con MMF sea eficaz en NMP.²⁰

► Anticuerpos monoclonales

Recientemente, se ha visto que la depleción de linfocitos B con el anticuerpo monoclonal anti-CD19/20 rituximab como monoterapia tiene una eficacia equivalente a los fármacos citotóxicos y los ICN, pero con una tasa de eventos adversos significativamente menor. Se han descrito varios esquemas de aplicación: de manera semanal durante 4 semanas en dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa (iv); en dos dosis iv de 1000 mg o 375 mg/m², con 15 días de diferencia; ó 375 mg/m² como dosis única repetida solo cuando regresan los recuentos de células B (terapia impulsada por células B).^{21,22}

La tasa de respuesta es paralela a los recuentos de células B CD19/20 y los niveles de anti-PLA2R, y parece similar en los pacientes tratados inicialmente, así como en aquellos en los que se usó como terapia de rescate. La tasa de recaída en los respondedores a rituximab es de alrededor del 30%, asociada con el retorno de las células B circulantes y el anticuerpo anti-PLA2R, y la recaída a veces puede estar asociada con el desarrollo de anticuerpos anti-rituximab. La mayoría de los pacientes

que recaen responden a la administración de una nueva dosis. En el estudio GEMRITUX, que comparó la terapia de soporte sola con la terapia de soporte más rituximab, 375 mg/m² iv los días 0 y 8 en pacientes con síndrome nefrótico persistente después de 6 meses de tratamiento de soporte, demostró una eficacia mucho mayor de rituximab en la reducción de los niveles de anti-PLA2R (56% frente a 4% a los 3 meses, p <0.05) y remisiones más completas y parciales de proteinuria a una media de 17 meses en el grupo de rituximab (65% frente a 34%, p <0,01).²²

► **Nuevos avances. Comparación de tratamientos.**

Inicialmente las guías KDIGO 2012 no incluían al rituximab como una opción de tratamiento inicial para pacientes con NMP debido a que no existía evidencia sólida de ensayos clínicos, sin embargo, gracias a que en los últimos años se han desarrollado algunos ensayos clínicos que han corroborado su eficacia, en la actualización de 2021 de la guía se recomienda este fármaco en primera línea, junto a la ciclofosfamida, para pacientes con algún factor de riesgo de progresión.^{1,13,14}

La terapia con anti-CD20, particularmente rituximab, se ha considerado más como terapia de primera línea debido a la toxicidad de los agentes alquilantes y la toxicidad renal a largo plazo de los ICN, así como el alto riesgo de recaída cuando se utilizan como monoterapia con o sin prednisona. Sin embargo, hasta hace poco tiempo no había ECA de comparación directa entre agentes alquilantes, ICN y rituximab.¹³

En el 2019, el ensayo MENTOR comparó rituximab vs ciclosporina. Los pacientes fueron tratados con rituximab (dos infusiones, 1000 mg cada una, con 14 días de diferencia, repetidas a los seis meses en caso de respuesta parcial) o ciclosporina (a una dosis de 3.5 mg por kilogramo de peso corporal por día durante 12 meses y luego progresivamente reducción). A los 12 meses, 39 de 65 pacientes (60%) en el grupo de rituximab y 34 de 65 (52%) en el grupo de ciclosporina lograron una remisión completa o parcial. Sin embargo, a los 24 meses, 39 pacientes (60%) en el grupo de rituximab permanecieron en remisión, mientras que la tasa de remisión en el grupo de ciclosporina se había reducido al 20% (13/65) debido a un gran número de recaídas después de que la ciclosporina se redujo y se detuvo. Por lo tanto, aunque se encontró que rituximab no es inferior a ciclosporina en inducir la remisión a los 12 meses, fue estadísticamente superior a los 24 meses en términos de mantener la remisión a largo plazo.^{1,23}

El ensayo STARMEN, comparó la eficacia de tacrolimus y rituximab vs el esquema de Ponticelli modificado para inducir la remisión clínica persistente. El resultado primario de remisión completa o parcial del síndrome nefrótico a los 24 meses ocurrió en 36 pacientes (84%) en el grupo de tratamiento de corticosteroides con ciclofosfamida y en 25 pacientes (58%) en el grupo tacrolimus-rituximab. Las recaídas ocurrieron en un paciente en el grupo de corticosteroides-ciclofosfamida, y tres pacientes en el grupo tacrolimus-rituximab. ^{1,24}

Por último, RI-CYCLO fue un ensayo controlado aleatorizado piloto que evaluó los efectos de rituximab (1 g, con 15 días de diferencia) en comparación con el esquema de Ponticelli modificado. A los 12 meses, solo 6/37 (16%) pacientes en el brazo de rituximab lograron una remisión en comparación con 12/37 (32%) pacientes en el brazo de régimen cíclico, mientras que 23/37 (62%) pacientes en el brazo de rituximab y 27/37 (73%) en el brazo de régimen cíclico tuvieron una remisión completa o parcial. A los 24 meses, las probabilidades de remisión completa y parcial fueron comparables entre los 2 grupos. Los autores concluyeron que este ensayo piloto no detectó ninguna señal de mayor beneficio o menor daño de rituximab vs el régimen cíclico de Ponticelli. Sin embargo, el régimen cíclico tendía a inducir una remisión completa antes, y aunque no era significativamente diferente, la estimación puntual de la probabilidad de remisión completa a un año fue menor en el grupo del rituximab. ^{1,25}

Por lo tanto, la experiencia hasta la fecha respalda considerar la monoterapia con rituximab como una opción para la terapia de inducción, así como una opción popular para la terapia de mantenimiento o rescate. ¹³

Las ventajas de la terapia impulsada por células B incluyen la ausencia de esteroides, una baja tasa de eventos adversos, la capacidad de monitorear los niveles de células B para evaluar la eficacia y predecir la remisión y la recaída, y un costo modesto cuando solo se administra una dosis. ^{1,24,25}

2.6 Pronóstico

La NMP tiene un curso variable que va desde la remisión espontánea hasta la pérdida progresiva de la TFG durante varios años. Los estudios del curso natural (sin inmunoterapia) de la NMP revelan que las remisiones espontáneas ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes, más comúnmente dentro de los primeros 2 años del diagnóstico. A pesar de que los pacientes que tiene remisión espontánea

tienen un buen pronóstico a largo plazo, los pacientes con proteinuria intensa y persistente tienen un alto riesgo de pérdida progresiva de la función renal, lo que lleva a la ERCT. En ausencia de remisión de la proteinuria a niveles por lo menos subnefróticos, la ERCT ocurre en alrededor de 25% de los pacientes a los 8 años y en 50% de los pacientes a los 10 a 15 años.²⁸

Las remisiones inducidas por tratamiento se asocian con un mejor pronóstico. La supervivencia de 10 años libre de enfermedad renal es de alrededor del 100% en remisión completa, 90% en remisión parcial y 50% sin remisión. Los pacientes con remisión completa o parcial tienen una tasa similar de disminución en CrCl: 1.5 mL/min/año para remisión completa y 2 mL/min/año para remisión parcial.¹⁴

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta hace algunos años, el tratamiento inmunosupresor de la nefropatía membranosa estaba dominado por la combinación de agentes alquilantes y esteroides o inhibidores de calcineurina, sin embargo, gracias al avance en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y al descubrimiento de nuevos biomarcadores, durante los últimos años se han descrito otros esquemas, por ejemplo, con terapias anti-CD20, como tratamiento inicial para evitar la progresión a enfermedad renal crónica, los cuales han tenido distintas tasas de respuesta.

A pesar de estos avances, no se han realizado estudios evaluando la respuesta al tratamiento y la preservación a largo plazo de la función renal en un escenario de la vida real. En México, se carece de datos que describan y comparen estos resultados del tratamiento.

En este estudio se definieron las tasas de respuesta y de progresión de la nefropatía membranosa en respuesta a un primer esquema de tratamiento, ya sea inmunosupresor o manejo conservador.

4. JUSTIFICACIÓN

El curso clínico de la nefropatía membranosa primaria es heterogéneo y el desenlace de los pacientes también es variable, clásicamente reportándose que una tercera parte presenta remisión espontánea, un tercio continúa con niveles variables de proteinuria, y el tercio restante progresa a enfermedad renal crónica avanzada.

Los esquemas con ciclofosfamida y esteroides se consideran el estándar de oro de tratamiento inmunosupresor para aquellos pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, y durante mucho tiempo, no se contaban con estudios para comparar este régimen con otro tipo de inmunosupresores, como el rituximab y los inhibidores de calcineurina. En los últimos años, particularmente a partir de 2019, se han realizado varios estudios clínicos aleatorizados comparando estos distintos esquemas.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” cuenta con pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa primaria en el que se les ha recomendado de manera inicial un tratamiento inmunosupresor, sin embargo, no se han analizado las tendencias de prescripción ni las tasas de respuesta y desenlaces renales en estos pacientes. El análisis de estos datos ayudará a definir los esquemas de tratamiento utilizados en esta enfermedad, así como los resultados del tratamiento y su concordancia con los resultados reportados en la literatura mundial.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de respuesta de los pacientes con nefropatía membranosa primaria en el INCMNSZ tratados con los diferentes esquemas inmunosupresores?

6. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- ▶ Describir y comparar la tasa y tipo de respuesta al primer esquema de tratamiento recomendado en una cohorte de pacientes con nefropatía membranosa primaria en el INCMNSZ en el periodo de 2015 a 2019

Objetivos secundarios:

- ▶ Identificar y comparar las características clínicas y laboratoriales iniciales de los pacientes con nefropatía membranosa primaria que recibieron una recomendación de tratamiento inicial
- ▶ Analizar la tasa y el tiempo a la primera recaída de la nefropatía
- ▶ Identificar la probabilidad de presentar desenlaces renales como la disminución de un 40% de la TFGe, duplicación del nivel de creatinina sérica, y la progresión a enfermedad renal crónica terminal en los distintos grupos

7. METODOLOGÍA

▶ **Diseño del estudio:**

- Estudio de cohorte observacional, comparativo, retrospectivo, que incluyó a los pacientes con nefropatía membranosa primaria a quienes se les inició un primer esquema de inmunosupresión o de tratamiento conservador

▶ **Población de estudio:**

- Pacientes con nefropatía membranosa primaria diagnosticada en el INCMNSZ entre el periodo del 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019

▶ **Recolección y obtención de los datos:**

- El registro de los pacientes se obtuvo a través de la base de datos de biopsias renales realizadas en el INCMNSZ, detectando todos los casos en que el diagnóstico fue compatible con nefropatía membranosa. Se realizó la revisión del expediente físico y/o electrónico para obtener todas las variables necesarias para la selección de los casos
- El tiempo de seguimiento finalizó el 20 de julio del 2022, fecha en la que se realizó el análisis de datos

▶ **Criterios de inclusión:**

- Pacientes >18 años de edad, con diagnóstico histopatológico de nefropatía membranosa primaria mediante biopsia renal percutánea en el INCMNSZ, con tinción en la biopsia PLA-2R positiva o negativa, o con presencia de anticuerpos PLA2-A séricos cuando no fuera posible realizar la biopsia renal, que se haya realizado en el periodo comprendido del 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019
- Pacientes con síndrome nefrótico, proteinuria nefrótica o subnefrótica en laboratorios iniciales
- Registro y expediente clínico completo en el INCMNSZ hasta que se realizó el análisis estadístico
- Pacientes en quienes se administró tratamiento conservador o inmunosupresor completo con alguno de los siguientes regímenes:
 - Rituximab: 1000 mg por dos dosis con 14 días de diferencia.
 - Inhibidor de calcineurina + esteroides: tacrolimus calculado a 0.05-0.1 mg/kg/d con niveles plasmáticos de 3.8 ng/ml, acompañado de prednisona 10 mg/d.

- Ciclofosfamida + esteroides:
 - *Ponticelli continuo*: metilprednisolona 1 g IV por 1-3 días consecutivos al inicio del mes 1, 3 y 5, prednisona 0.5 mg/kg/día en los meses 1-6, con posterior dosis reducción y ciclofosfamida IV 7.5-15 mg/kg/día una dosis del mes 1-6
 - *Ponticelli cíclico*: metilprednisolona 1 g IV por 3 días consecutivos al inicio del mes 1, 3 y 5, prednisona 0.5 mg/kg/día en los meses 1-6, con posterior dosis reducción y ciclofosfamida 7.5-15 mg/kg/día los meses 2, 3 y 6
 - Haber cumplido al menos 6 meses de seguimiento posterior a la fecha del inicio del primer esquema de tratamiento o la fecha de la biopsia en el caso de los que recibieron tratamiento conservador
 - Contar en todas las citas de seguimiento con creatinina sérica, albúmina sérica y proteinuria de 24 horas, en los que se haya verificado una adecuada recolección por creatinuria (15-20 mg/kg en mujeres y 20-25 mg/kg en hombres)
- **Criterios de exclusión:**
- Datos sugerentes de nefropatía membranosa secundaria por biopsia renal, con o sin etiología identificada mediante la evaluación clínica o laboratorial
 - Enfermedades oncológicas activas, infección por virus de hepatitis B, virus de hepatitis C o lupus eritematoso generalizado
 - Haber recibido un esquema de tratamiento inmunosupresor previo como los arriba descritos, durante > 6 meses
 - No contar con seguimiento adecuado o tener expediente clínico inaccesible
 - Contar con una biopsia renal realizada en años anteriores en la que ya se hubiera realizado el diagnóstico de nefropatía membranosa primaria y en realidad haber realizado la biopsia renal de ese momento por recaída
 - No haber recibido ningún tratamiento inmunosupresor por presentarse ya con enfermedad renal crónica con una TFG_e<30 mL/min/1.73m²
- **Definiciones operacionales:**

Se utilizaron de acuerdo a las establecidas por la guía KDIGO 2012 para glomerulonefritis:

1. Nefropatía membranosa primaria:

Enfermedad glomerular en la que por los hallazgos histopatológicos (microscopía de luz, inmunohistoquímica o microscopía electrónica), se

concluyera un patrón sugerente de nefropatía membranosa de causa primaria, ya sea con tinción en biopsia para anticuerpos anti-PLA2-R positiva o negativa.

2. Nefropatía membranosa secundaria:

Nefropatía membranosa en la que por los datos histopatológicos (microscopía de luz, inmunohistoquímica o microscopía electrónica), se concluyera como etiología secundaria, con o sin causa sugerente o identificada en la evaluación clínica y/o laboratorio.

3. Remisión completa:

Excreción de proteínas <300 mg en 24 horas en dos valores consecutivos con al menos una semana de diferencia, con creatinina sérica normal y albúmina sérica normal (>3.5 mg/dL).

4. Remisión parcial:

Excreción de proteínas <3,500 mg en 24 horas y al menos una disminución del 50% del valor pico, en dos valores consecutivos con al menos una semana de diferencia, con creatinina sérica estable y mejoría o normalización de la albúmina sérica.

5. Sin respuesta:

Persistencia de la proteinuria >3,500 mg en 24 horas, sin mejoría de la albúmina sérica.

6. Recaída:

Haber vuelto a presentar una excreción de proteínas >3,500 mg en 24 horas posterior a haber alcanzado remisión parcial o completa. En el caso de los pacientes con remisión parcial el incremento deber ser >50% del nadir de proteinuria adicionalmente a tener >3,500 mg/24h.

7. Duplicación de la creatinina:

Incremento de 2x del valor inicial de creatinina sérica, en dos determinaciones consecutivas.

8. Pérdida del 40% de la función renal: disminución del 40% de la tasa de filtrado glomerular calculado en base a la última creatinina sérica registrada con respecto a la creatinina inicial, utilizando la fórmula CKD-EPI.

9. Enfermedad renal crónica terminal:

Disminución de la TFGe <30 ml/min/1.73m² que indicara el uso de terapia de sustitución renal.

► Variables utilizadas:

Variable	Unidad de medición	Tipo de variable	Estadística descriptiva
Edad	Años	Continua	Md, RIC
Sexo	Hombres	Categórica	%
Tiempo de evolución al diagnóstico	Meses	Continua	Md, RIC
Historia de neoplasias	0=no 1=si	Categórica	%
Historia de diabetes	0=no 1=si	Categórica	%
Historia de hipertensión arterial sistémica	0=no 1=si	Categórica	%
Historia de enfermedades autoinmunes	0=no 1=si	Categórica	%
Historia de hipotiroidismo	0=no 1=si	Categórica	%
Desarrollo de diabetes durante seguimiento	0=no 1=si	Categórica	%
Historia de trombosis	0=no 1=si	Categórica	%
Peso	Kilogramos	Continua	Md, RIC
Talla	Metros	Continua	Md, RIC
Índice de masa corporal	Kg/m ²	Continua	Md, RIC
TA sistólica	mmHg	Continua	Md, RIC
TA diastólica	mmHg	Continua	Md, RIC
TFGe	ml/min/1.73m ²	Continua	Md, RIC
Creatinina sérica	mg/dL	Continua	Md, RIC

Proteinuria de 24 horas	gramos	Continua	Md, RIC
Índice Pr/Cr 24h	mg/g	Continua	Md, RIC
Hemoglobina	mg/dl	Continua	Md, RIC
Plaquetas	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Continua	Md, RIC
Albúmina	mg/ dL	Continua	Md, RIC
Triglicéridos	mg/ dL	Continua	Md, RIC
Colesterol total	mg/ dL	Continua	Md, RIC
HDL	mg/ dL	Continua	Md, RIC
LDL	mg/ dL	Continua	Md, RIC
Contar con Ac. Anti-PLA2R séricos	0=no 1=si	Categórica	%
Ac. Anti-PLA2R séricos	UI/ml	Continua	Md, RIC
Síndrome nefrótico	0=no 1=si	Categórica	%
Proteinuria nefrótica	0=no 1=si	Categórica	%
Glomérulos	Número de glomérulos	Continua	Md, RIC
Fibrosis intersticial	%	Continua	Md, RIC
Atrofia tubular	%	Continua	Md, RIC
Tinción PLA2R positiva	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con iSRAA	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con estatina	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con esteroide	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con diuréticos	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con MMF	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento previo con ICN	0=no 1=si	Categórica	%
Recomendación de iSRAA	0=no 1=si	Categórica	%

Recomendación de estatina	0=no 1=si	Categórica	%
Tratamiento conservador como recomendación de 1er esquema	0=no 1=si	Categórica	%
Recomendación de 1er esquema que incluya CFM	0=no 1=si	Categórica	%
Recomendación de 1er esquema que incluya RTX	0=no 1=si	Categórica	%
Recomendación de 1er esquema que incluya ICN	0=no 1=si	Categórica	%
Efectos adversos	0=no 1=si	Categórica	%
Infección de tejidos blandos	0=no 1=si	Categórica	%
Herpes Zóster	0=no 1=si	Categórica	%
Descontrol glucémico	0=no 1=si	Categórica	%
Tiempo de seguimiento	0=no 1=si	Categórica	%

Abreviaciones: CFM=ciclofosfamida; ICN=inhibidor de calcineurina; iSRAA = inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; MMF=mofetil micofenolato; RTX=rituximab.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a través del software SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY) y GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA)

La estadística descriptiva se realizó mediante medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rango intercuartilar) para las variables continuas. En el caso de las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

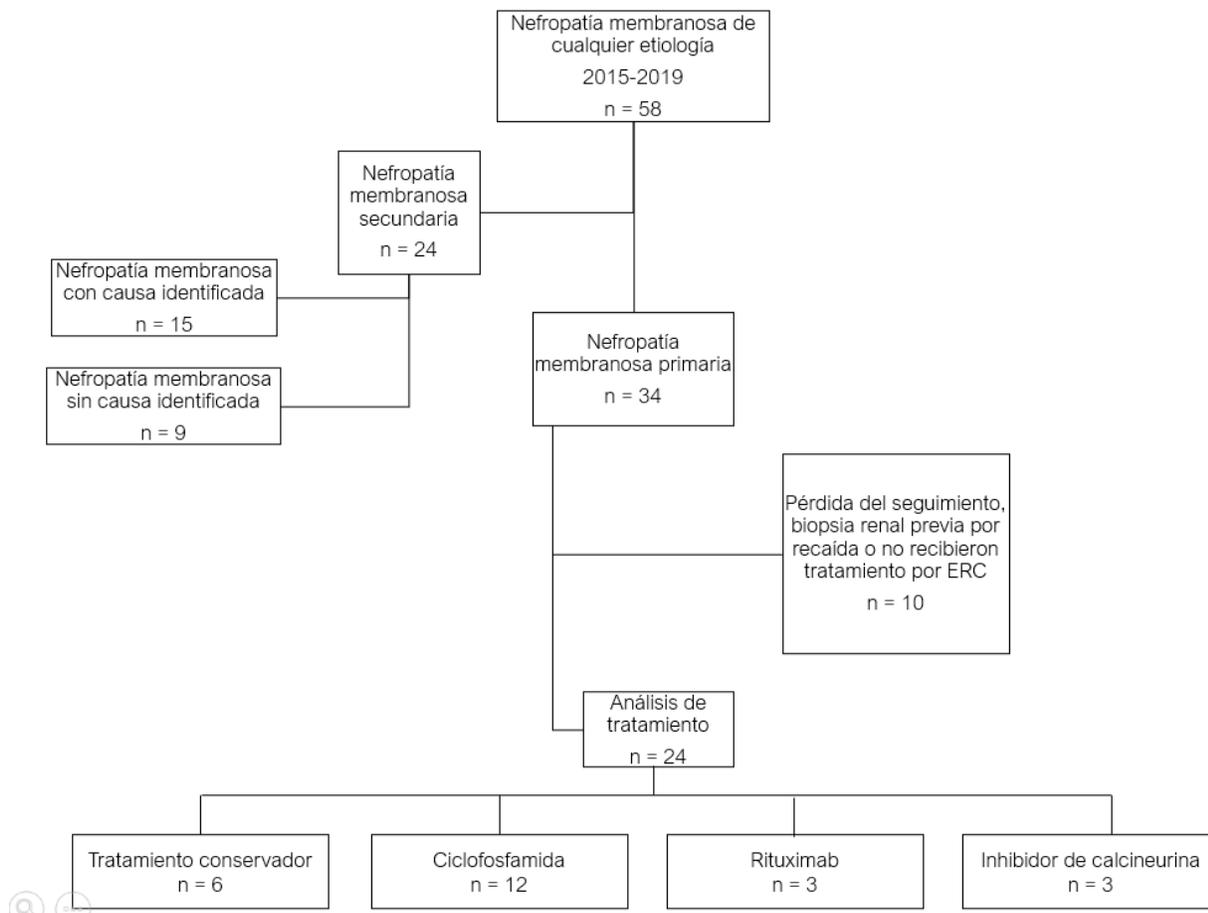
Las diferencias de las características de la presentación clínica de cada grupo de tratamiento fueron comparadas mediante las pruebas de Kruskal-Wallis o Chi cuadrada para variables continuas con distribución no normal o variables categóricas, respectivamente.

Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad condicional de remisión parcial y completa, así como de la probabilidad de disminución del 40% de la TFGe y de progresión a ERCT de manera global de acuerdo al último estatus del paciente. También se analizó mediante estas curvas de supervivencia los desenlaces individuales de remisión parcial, remisión completa y de recaída de acuerdo al primer esquema de tratamiento recomendado, y se compararon mediante la prueba de log-rango. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

a) Selección de pacientes

De acuerdo al registro Institucional de biopsias renales del INCMNSZ, se identificaron 58 pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa (de cualquier etiología) en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2019, como se muestra en el diagrama de flujo CONSORT. Se excluyeron 24 pacientes que se clasificaron como nefropatía membranosa de causa secundaria y se evaluaron 34 pacientes como nefropatía membranosa primaria, de los cuales se excluyeron 10 pacientes debido a que habían perdido el seguimiento, ya tenían una biopsia renal previa o no se consideraron candidatos a recibir tratamiento inmunosupresor porque ya tenían enfermedad renal crónica, quedando con un total de 24 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. Seis de ellos (25%) recibieron tratamiento conservador, 12 (50%) un esquema con ciclofosfamida (CFM), 3 (12.5%) rituximab (RTX) y 3 (12.5%) un régimen con ICN.



b) Clasificación de acuerdo al primer esquema de tratamiento inmunosupresor recomendado

De los 24 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en 6 de ellos (25%) se optó por un tratamiento conservador, 12 pacientes (50%) recibieron un esquema consistente en ciclofosfamida + esteroides, 3 pacientes (12.5%) un esquema con rituximab y 3 pacientes (12.5%) un régimen con ICN + esteroides.

Como se muestra en la **Tabla 1**, en el grupo de ciclofosfamida, la mediana del número de ciclos que se dieron fue de 4 (RIC 5-6). En aquellos en los que no se completaron los 6 meses de tratamiento en total ya fuera con un esquema continuo (administración mensual) o con un esquema cíclico (en meses alternos), fue debido a que los médicos tratantes decidieron cambiar a otro esquema por falta de respuesta al tratamiento o recaída. Cabe destacar, en todos los casos la administración de la ciclofosfamida fue vía intravenosa debido a la no disponibilidad de la presentación vía oral en México.

En los pacientes que recibieron rituximab, en los 3 casos se administraron 2 dosis de 700 y 1000 mg, en dos de ellos con separación de 14 días, considerándose un esquema adecuado. Sin embargo, en un paciente el tiempo de administración a la siguiente dosis fue de aproximadamente 6 meses debido a que había perdido el seguimiento.

En cuanto a los que recibieron ICN, el único representante de esta familia fue tacrolimus. La mediana de tiempo en que se usó fue de 32 meses (RIC 17-68). La dosis se ajustó de acuerdo a los niveles plasmáticos.

El 100% de los pacientes recibió tratamiento antiproteinúrico con algún medicamento iSRAA, ya fuera un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina II. El 96% también se recomendó una estatina.

La mediana global de tiempo de seguimiento posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor recomendado fue de 49 meses (RIC 25-57), siendo menor para los pacientes que recibieron rituximab, con una mediana de 36 meses (RIC 7-65, $p=0.04$).

La mediana de tiempo desde la fecha de la primera proteinuria documentada en el Instituto hasta el inicio de tratamiento inmunosupresor (no incluyendo los del grupo conservador) fue de 2 meses (RIC 1-4.2), sin diferencias entre los 3 grupos.

Tabla 1. Esquemas de tratamiento administrados.

	Todos n=24	Conservador n=6	Ciclofosfamida n=12	Rituximab n=3	ICN n=3	<i>p</i>
1er esquema de tratamiento recomendado						
Conservador, n (%)	6 (25)	6 (25)	-	-	-	-
Ciclofosfamida, n (%)	12 (50)	-	12 (100)	-	-	-
número de ciclos	4 (3-5)	-	4 (3-5)	-	-	-
Rituximab, n (%)	3 (13)	-	-	3 (100)	-	-
número de dosis	2 (2-3)	-	-	-	-	-
ICN, n (%)	3 (13)	-	-	-	3 (100)	-
tiempo con ICN (meses)	32 (17-68)	-	-	-	32 (17-68)	-
Tiempo seguimiento (meses)	49 (25-57)	54 (42-72)	34 (22-53)	36 (7-65)	74 (57-79)	0.04
Tiempo a inicio de tratamiento desde 1ra proteinuria (meses)	2 (1-4.2)	-	2 (1-4.7)	3 (0-15)	1 (0-2)	0.37
Efectos adversos	4 (17)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	1 (33)	0.49
Infección de tejidos blandos, n (%)	2 (8)	-	2 (17)	-	0 (0)	-
Herpes zoster, n (%)	1 (4)	-	0 (0)	-	1 (33)	-
Descontrol glucémico, n (%)	1 (4)	-	1 (8.3)	-	0 (0)	-
Tratamiento previo						
iSRAA, n (%)	7 (29)	2 (33)	2 (17)	2 (66)	1 (33)	0.38
Estatina, n (%)	8 (33)	3 (50)	2 (17)	2 (66)	1 (33)	0.29
Diurético, n (%)	7 (29)	4 (66)	1 (8)	2 (66)	0 (0)	0.02
Esteroides, n (%)	6 (25)	1 (17)	2 (17)	2 (66)	1 (33)	0.31
MMF, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
ICN, n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0.06
Tratamiento general concomitante a esquema IS						
iSRAA, n (%)	24 (100)	6 (100)	12 (100)	3 (100)	3 (100)	-
Estatina, n (%)	23 (96)	6 (100)	12 (100)	2 (66)	3 (100)	0.06
Status actual						
Remisión completa, n (%)	8 (33)	4 (66)	3 (25)	1 (33)	0 (0)	
Remisión parcial, n (%)	12 (50)	1 (17)	7 (58)	1 (33)	3 (100)	
Sin respuesta, n (%)	4 (17)	1 (17)	2 (17)	1 (33)	0 (0)	

c) Características demográficas y presentación clínica

En la **Tabla 2** se muestran las características demográficas principales de la población analizada. La mediana de edad fue de 47 años (RIC 38-56) y el 71% eran hombres.

En el grupo del tratamiento conservador, la mayoría (77%) eran mujeres, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mediana de IMC fue de 28.7 kg/m² (RIC 26-32), similar en los 4 grupos. La comorbilidad más frecuente fue el hipotiroidismo primario en el 25% de los pacientes, seguida de hipertensión arterial sistémica (21%) y diabetes mellitus tipo 2 en el 13%; solo un paciente (4%) tenía antecedente de cáncer duodenal que se encontraba en vigilancia.

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico con la biopsia renal percutánea tuvo una mediana de 7 meses (RIC 3-9 meses), siendo menor para los pacientes que recibieron ICN y ciclofosfamida, con una mediana de 2 (RIC 0-3) y 6 (RIC 3-8) meses, respectivamente. Al momento de la primera evaluación clínica, no hubo diferencia en la TA sistólica entre los 4 grupos, con una mediana de 128 (RIC 120-136) mmHg, sin embargo, en cuanto a la TA diastólica fue significativamente menor en los pacientes que recibieron ICN. El 21% (4 pacientes) se presentó con un evento de tromboembolismo venoso, sin diferencia entre los 4 grupos.

En el 92% de los casos, la enfermedad se presentó en forma de un síndrome nefrótico completo, mientras que el resto como proteinuria nefrótica. La mediana de proteinuria de 24 horas fue de 9.8 gramos (RIC 6.9-13.4), siendo significativamente menor en el caso de los pacientes que recibieron tratamiento conservador, con una mediana de 7 gramos (RIC 4.9-9.9, p=0.04) y mayor en el caso de los que recibieron un esquema con ciclofosfamida (13.4g [RIC 9.8-21.3]). Estos hallazgos también se correlacionaron de manera similar incluso cuando la proteinuria se corregía por la proteinuria a través del índice Pr/Cr de 24 horas.

La creatinina sérica no fue distinta en los grupos, con una mediana de 0.95mg/dL (RIC 0.74-1.22). La estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFGe) se realizó mediante la fórmula de CKD-EPI. Todos los pacientes se presentaron con TFGe >30 mL/min/1.73m², el 79% tenían una TFGe >60 mL/min/1.73m², con una mediana de 85 mL/min/1.73m² (RIC 62-106). Ningún paciente tenía >3.5 mg/dL de creatinina sérica, el valor más alto de ésta fue de 2.4 mg/dL con TFGe de 32 mL/min/1.73m², perteneciente al grupo que se dio rituximab.

La mediana de albúmina sérica fue de 2.4 g/dL (RIC 1.6-2.8), sin diferencias significativas entre los grupos. En cuanto al perfil de lípidos, los pacientes que recibieron ciclofosfamida tenían mayor hipercolesterolemia, con una mediana de 328 mg/dL (RIC 263-493, $p=0.02$), en comparación del resto de grupos. Esta diferencia también se documentó en el LDL, siendo mayor también en este mismo grupo. En el resto del perfil, no se observaron diferencias entre los grupos.

Solo en 21 pacientes de 24 (88%) se pudo realizar medición de anticuerpos anti-PLA2R. La medición de los anti-PLA2R fue realizada por ELISA (EUROIMMUN®, Alemania). De estos, solo 11 tuvieron valores >14 U/mL, con una mediana de cuantificación 112 U/mL (RIC 39-193). No se observó una diferencia significativa respecto a los niveles en los 4 grupos. En el grupo de tratamiento conservador, 2 pacientes tenían niveles de 120 y 112 RU a los cuales se les pudo realizar una segunda determinación en la que uno de ellos disminuyó a valores negativos y el otro también disminuyó, pero persistiendo elevado. Este último paciente recayó y se tuvo que iniciar tratamiento IS. Un paciente del grupo de ciclofosfamida tuvo niveles de 1574 RU/mL, que fue el valor más alto de la cohorte. Desafortunadamente, la mayoría del resto de pacientes no se pudo realizar una segunda determinación.

No hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros de hemoglobina y plaquetas.

En cuanto al diagnóstico histopatológico, la mediana de glomérulos analizados fue de 19 (RIC 13-21), y no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al porcentaje de fibrosis intersticial ni atrofia tubular, encontrándose una mediana de 20% (RIC 10-30) y 10% (RIC 5-25), respectivamente. La tinción para el PLA2-R solo se pudo realizar en el 62.5% de los casos (15/24), sin embargo, del total de éstos, el 100% la tuvieron positiva.

Tabla 2. Características demográficas y laboratoriales

	Todos n=24	Conservador n=6	Ciclofosfamida n=12	Rituximab n=3	ICN n=3	p
Datos demográficos						
Edad (años)	47 (38-56)	48 (41-65)	41 (35-49)	50 (44-74)	57 (46-64)	0.13
Hombres (%)	17 (71)	2 (33)	10 (83)	3 (100)	2 (67)	0.10
Peso (kg)	77.5 (71.3-86.5)	73.4 (65.9-80.0)	77.5 (71.3-88.0)	78 (75-94)	87 (76-90)	0.35
Talla (m)	1.64 (1.58-1.70)	1.61 (1.57-1.65)	1.65 (1.59-1.70)	1.7 (1.63-1.80)	1.6 (1.6-1.7)	0.36
IMC (kg/m ²)	28.7 (26.0-32.2)	27.7 (25.2-32.7)	28.6 (26.0-32.9)	28.2 (25.2-32.5)	31 (30-31)	0.85
Comorbilidades						
Neoplasia, n (%)	1 (4)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0.06
Diabetes, n (%)	3 (13)	1 (17)	1 (8)	1 (33)	0 (0)	0.59
Hipertensión, n (%)	5 (21)	2 (33)	2 (17)	1 (33)	0 (0)	0.62
Hipotiroidismo, n (%)	6 (25)	3 (50)	1 (8)	1 (33)	1 (33)	0.26
Presentación clínica						
Tiempo al diagnóstico (meses)	7 (3-9)	9 (7-15)	6 (3-8)	9 (9-24)	2 (0-3)	0.01
TA sistólica (mmHg)	128 (120-136)	130 (115-140)	128 (120-136)	130 (100-150)	110 (110-120)	0.25
TA diastólica (mmHg)	80 (70-80)	75 (68-80)	80 (70-80)	80 (70-90)	70	0.04
Síndrome nefrótico, n (%)	22 (92)	5 (83)	12 (100)	2 (67)	3 (100)	0.22
Proteinuria 24h (g)	9.8 (6.9-13.4)	7.0 (4.9-9.9)	13.4 (9.8-21.3)	9.7 (5.5-10.24)	4.8 (3.9-8)	0.04
Índice Pr/Cr -24h (g/g)	6.9 (5.4-12.0)	5.5 (5.0-8.1)	11.8 (6.8-13.2)	6.9 (3.9-6.9)	2.58 (2.34-6)	0.01
Creatinina (mg/dl)	0.95 (0.74-1.22)	0.96 (0.71-1.08)	0.99 (0.66-1.54)	0.89 (0.80-2.38)	0.87 (0.74-1.2)	0.91
TFGe (ml/min/1.73m ²)	85 (62-106)	81 (59-105)	84 (58-109)	84 (32-109)	86 (67-103)	0.98
Albumina (g/dl)	2.4 (1.6-2.8)	2.5 (2.0-3.3)	1.7 (1.5-2.7)	3.2 (2.4-3.3)	2.5 (2.4-2.5)	0.17
Triglicéridos (mg/dl)	253 (191-342)	253 (218-323)	226 (191-390)	273 (94-362)	324 (159-332)	0.99
Colesterol (mg/dl)	273 (208-377)	255 (218-341)	348 (263-493)	176 (167-194)	263 (195-421)	0.02
HDL (mg/dl)	49 (42-56)	55 (46-61)	49 (42-57)	45 (29-54)	47 (36-51)	0.37
LDL (mg/dl)	163 (119-227)	185 (114-223)	197 (145-290)	90 (74-91)	134 (129-316)	0.04
Trombosis, n (%)	5 (21)	1 (17)	2 (17)	1 (33)	1 (33)	0.86
Ac. Anti-PLA2R séricos totales, n (%)	21 (88)	5 (83)	12 (100)	2 (66)	2 (66)	-
Valor (RU/ml)	22 (1-116)	0.83 (0.15-116)	26 (2-159)	3 (3-465)	53 (0-53)	0.58
Ac. Anti-PLA2R séricos >14RU/ml, n (%)	11 (52)	2 (33)	7 (58)	1 (33)	1 (33)	-
Valor (RU/ml)	112 (39-193)	112-116	65 (30-193)	465	53	0.57
Hemoglobina (g/dl)	14.2 (13.1-15.4)	14.3 (13.4-14.8)	13.9 (12.8-15.9)	13.1 (10.7-15.8)	14.7 (13.5-16.3)	0.61
Plaquetas	296 (241-334)	276 (233-306)	303 (240-343)	296 (295-301)	342 (210-464)	0.67
Histopatología						
Glomérulos (n)	19 (13-21)	23 (11-29)	20 (17-21)	13 (12-17)	19 (7-19)	0.29
% Fibrosis intersticial	20 (10-30)	18 (9-26)	20 (10-30)	30 (20-80)	5 (0-25)	0.16
% Atrofia tubular	10 (5-25)	8 (5-11)	15 (10-25)	30 (5-80)	5 (0-25)	0.27
PLA2R+ n, (%)	15/15 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)	-

d) Tratamiento previo

En cuanto al tratamiento general previo, aproximadamente solo una tercera parte de los pacientes había recibido algún inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona o estatina (29% y 33%, respectivamente). Un 25% recibió menos de 6 meses con esteroide vía oral, sin diferencias significativas entre los 4 grupos, y un paciente (4%) perteneciente al grupo que recibió rituximab, previamente había usado un ICN, sin condicionar diferencias significativas. Ningún paciente recibió MMF.

e) Desenlaces globales

De acuerdo a los datos de la última fecha de seguimiento, se realizaron curvas de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de presentar distintos desenlaces: tipo de respuesta (remisión parcial o completa), supervivencia libre de pérdida del 40% de la TFGe y supervivencia del paciente, en distintos puntos de corte de tiempo.

► Remisión completa y parcial

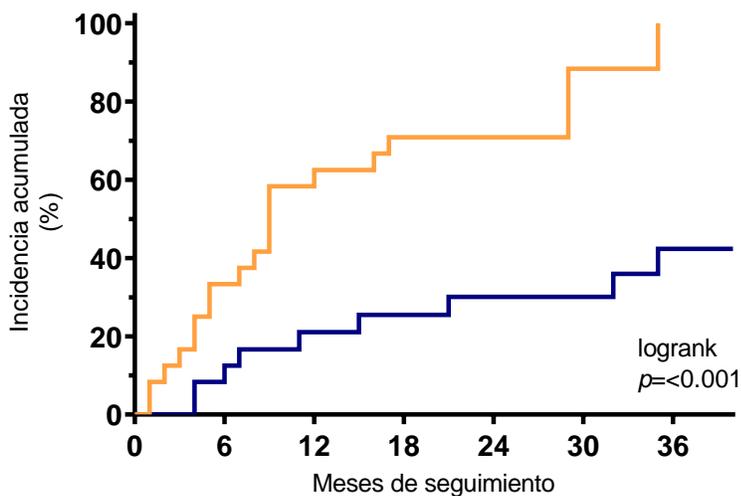
Se obtuvo que, de manera global, para los 24 pacientes analizados, sin importar el esquema de tratamiento que recibieron, la probabilidad de alcanzar una respuesta completa a los 6 meses de inicio del tratamiento fue tan baja como del 13%, a los 12 meses del 21% y de 31% a los 30 meses. Sin embargo, para el caso de la remisión parcial, esta probabilidad fue significativamente más alta, siendo a los 6 meses del 33%, a los 12 meses del 66% y a los 30 meses del 88% ($p < 0.001$), como se muestra en la **Figura 1**. En estas curvas se incluyeron todos los eventos incluso de los pacientes que presentaron falla al tratamiento de primera línea o recaídas y que por lo tanto se les recomendó un segundo (o tercer) esquema de tratamiento.

► Pérdida del 40% de la TFGe, duplicación de CrS, ERCT y supervivencia

Durante todo el tiempo de seguimiento de la cohorte, solo 2 pacientes experimentaron el evento de caída de la TFG de un 40%, que fueron los mismos en quienes se documentó duplicación de la CrS, es decir, a los 48 meses de seguimiento, el 91% de los pacientes se encontraban libres de estos dos desenlaces renales (**Figura 2**). Dichos eventos se presentaron a los 17 y 18 meses. En ningún paciente se documentó ERCT con requerimiento de terapia sustitutiva en 5 años.

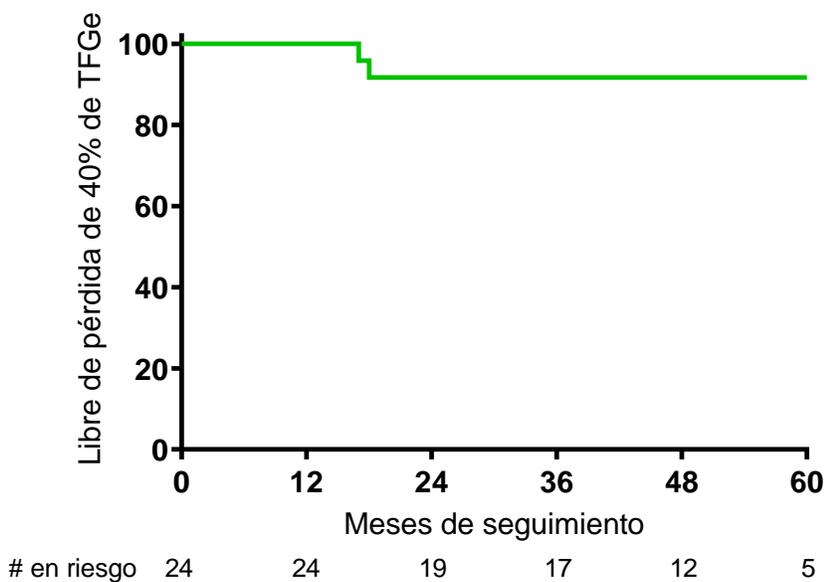
Todos los pacientes se encontraban vivos hasta la última fecha de seguimiento.

Figura 1. Respuesta global



# en riesgo	24	22	19	17	15	14	9	— Remisión completa
% acumulado		13%	21%	25%	31%	31%	42%	
# en riesgo	24	18	10	7	6	5	1	— Remisión parcial
% acumulado		33%	63%	71%	71%	88%	100%	

Figura 2. Supervivencia libre de pérdida del 40% de la TFGe y de duplicación de creatinina

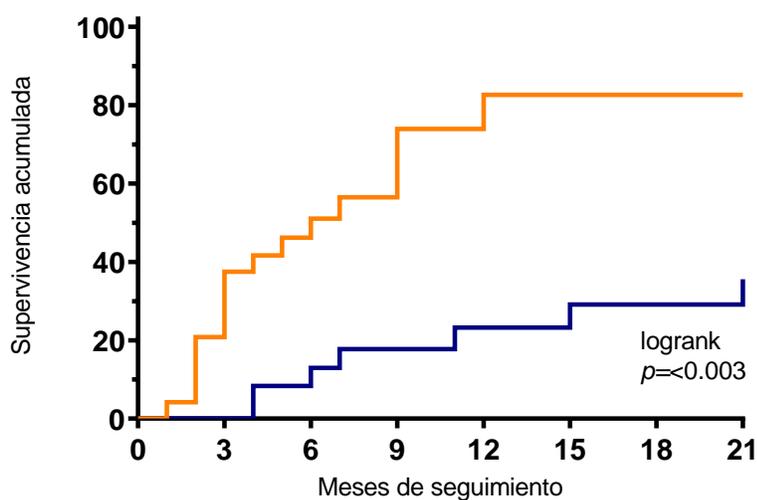


f) Desenlaces de acuerdo al primer esquema de tratamiento

► Remisión completa y parcial

Tomando en cuenta el primer esquema recomendado, juntando los resultados de los 4 distintos esquemas, a los 6 meses de haberlo iniciado, el 13% había alcanzado una remisión completa, mientras que el 51% la remisión parcial. A los 12 meses el 23% tenían remisión completa y el 83% remisión parcial (figura 3).

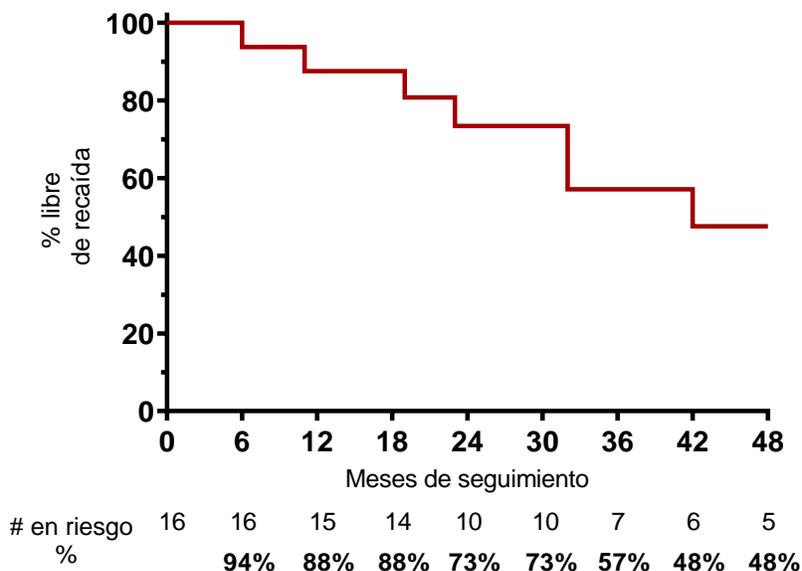
Figura 3. Respuesta al primer esquema de tratamiento



# en riesgo %	24	24	20	16	15	13	12	11	— Remisión completa
		-	13%	18%	23%	29%	29%	36%	
# en riesgo %	24	19	11	5	3	3	2	1	— Remisión parcial
		38%	51%	74%	83%	83%	83%	83%	

De los 16 pacientes que tuvieron respuesta (ya sea parcial o completa), 8 presentaron recaídas (50%), de tal manera que a los 12 meses la supervivencia libre de recaídas renales fue de 88%, sin embargo, esta disminuyó a 57% a los 36 meses, como se ilustra en la **figura 4**.

Figura 4. Supervivencia libre de recaídas del primer esquema de tratamiento



La diferencia de los desenlaces individuales no fue estadísticamente significativa entre cada grupo. Sin embargo, como se muestra en la **figura 5**, se observó una tendencia a ser menor en el grupo de la ciclofosfamida, ya que a los 6 meses solo el 33% alcanzaron remisión parcial, mientras que, para el grupo del tratamiento conservador, de rituximab e ICN fueron de 83, 33 y 67%, respectivamente. A los 12 meses esta tendencia se conservó, de tal manera que el grupo de ciclofosfamida solo aumentó a 47%, mientras que para el resto de los 3 grupos el 100% ya se encontraban en remisión parcial.

Para la remisión completa, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, destacó que en el caso de rituximab, esta se logró hasta los 20 meses de seguimiento, a comparación de los otros grupos donde desde los 12 meses algunos ya la habían logrado (**figura 6**).

Figura 5. Tiempo a remisión parcial con primer esquema de tratamiento

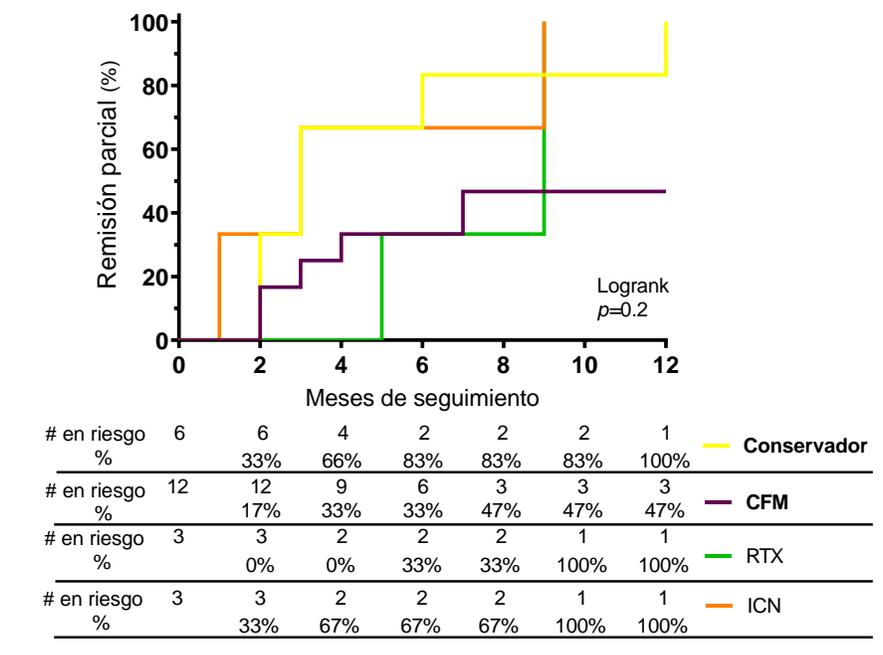
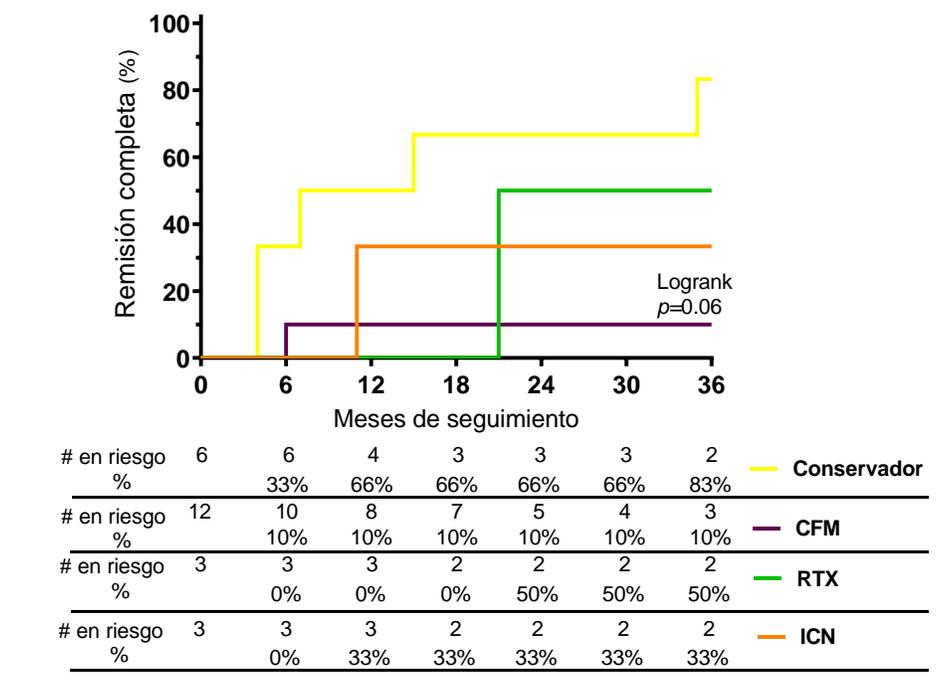


Figura 6. Tiempo a remisión completa con primer esquema de tratamiento



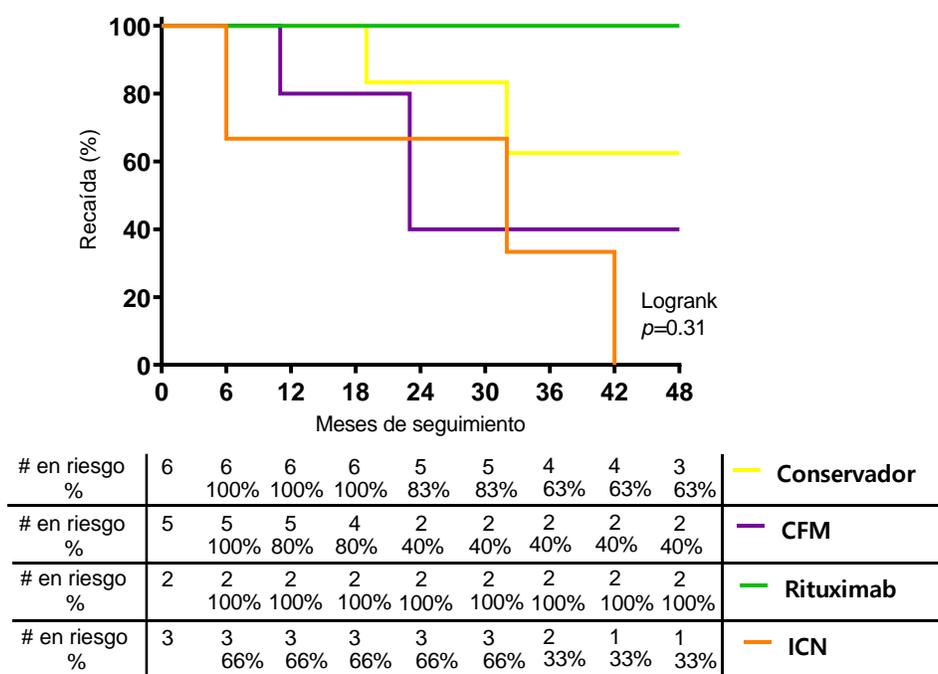
► Falta de respuesta al tratamiento y/o recaída

A los 48 meses de seguimiento, la supervivencia libre de recaída más alta fue del 100% para el rituximab, seguida del 63% en el tratamiento conservador y 40% con la ciclofosfamida, mientras que la más baja fue para los ICN, con un 33%, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas (**figura 7**).

De los 8 pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento inicial, 7 pertenecían al grupo de ciclofosfamida y 1 al grupo de rituximab. Los 7 primeros se les recomendó un tratamiento de rescate consistente en tacrolimus (3) y rituximab (4). El paciente del grupo de rituximab solo había recibido una dosis y se planeaba administrar la segunda.

Respecto a los 8 pacientes de los 16 que presentaron recaída, los 2 pertenecientes al grupo de tratamiento conservador, a uno se le recomendó un esquema con tacrolimus y al otro rituximab + tacrolimus. Los 2 que recayeron de ciclofosfamida, se les recomendó tacrolimus; y los 3 que recayeron de ICN, se les recomendó MMF + prednisona; rituximab o ciclofosfamida, respectivamente.

Figura 7. Supervivencia libre de recaída



g) Efectos adversos de tratamiento inmunosupresor

Los efectos adversos importantes que se documentaron no fueron estadísticamente diferentes, sin embargo, sólo se encontraron en el grupo de ciclofosfamida (17% infección de tejidos blandos y 8.3% descontrol glucémico) y en el grupo de los ICN, con un episodio de herpes zóster (33%). Todos estos se documentaron al estar recibiendo de manera activa dicho tratamiento.

10. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron los desenlaces en respuesta al tratamiento en una cohorte observacional de la vida real.

Entre los hallazgos importantes observados en este estudio fue que, de manera general, en toda la cohorte, las características demográficas fueron similares a lo reportado en la literatura³ ya que la mayoría de los pacientes fueron hombres, sin embargo, la edad de presentación fue un poco menor comparada con la mediana de edad de 50-60 años clásicamente reportada. Es importante mencionar que la comorbilidad más importante fue el hipotiroidismo primario en el 25% de los pacientes, ya que se ha informado previamente que la enfermedad tiroidea tiene un vínculo con el desarrollo de glomerulonefritis; Li *et al*/revisaron 317 pacientes con síndrome nefrótico y encontraron que la patología renal más común en pacientes con hipotiroidismo era la nefropatía membranosa seguida de la enfermedad de cambios mínimos, sin embargo, a pesar que las vías autoinmunes han sido propuestos como posibles mecanismos subyacentes a esta asociación, hasta el momento no se ha identificado ningún anticuerpo preciso.²⁶ En todos los casos los pacientes ya tenían el diagnóstico establecido y se encontraban bioquímicamente eutiroideos.

De la misma manera, la presentación clínica coincidió con lo previamente descrito,⁸ ya que el 92% de los pacientes debutaron con síndrome nefrótico, y no tenían cifras de TA elevadas al momento del diagnóstico, de hecho, la TA diastólica tendía a ser baja. Esto ha sido una de las razones por las que en ocasiones los pacientes pueden no tolerar el bloqueo del SRAA, sin embargo, en el caso de nuestra cohorte, de acuerdo a los registros, todos los pacientes tuvieron un buen apego. El tiempo desde el inicio de los síntomas y la documentación de proteinuria, no fue tan largo, siendo menor en los pacientes que recibieron ICN. Esto podría explicar el por qué los parámetros de fibrosis intersticial y atrofia tubular fueron bajos, específicamente en este último grupo, ya que refleja un menor tiempo de exposición y daño por la proteinuria, parámetros que sí se han asociado a aumento del riesgo de desarrollar ERC, como se ha demostrado en el puntaje de Toronto.¹⁵

Otra observación a destacar fue una frecuencia alta de tromboembolismo venoso, presentándose en el 21% de los pacientes, a diferencia de lo reportado por Lionaki en dos grandes cohortes de NMP (Glomerular Disease Collaborative Network y Toronto Glomerulonephritis Registry), donde los eventos de tromboembolismo se presentaron

en el 7% de los pacientes.⁹ Este hallazgo podría ser explicado porque la mediana de albúmina de nuestra cohorte fue de 2.4 mg/dL, cifra más baja que el punto de cohorte de 2.8 mg/dL que se encontró como el principal factor de riesgo para presentar trombosis.⁹

En cuanto a los rangos de proteinuria de 24 horas, las cifras fueron mayores en los pacientes quienes recibieron ciclofosfamida, con una mediana de 13.4 g/día (RIC 9.8-21.3), lo cual es consistente con lo que recomiendan las guías porque, al tener estos grados de proteinuria, el riesgo de progresar a enfermedad renal crónica es mayor. Sin embargo, en el ensayo original realizado por Jha y cols. (Ponticelli modificado), los niveles de proteinuria fueron más bajos, con una media de 6.1 +/- 2.5 g/24h.¹⁷ También en este grupo se observó una tendencia a tener los niveles de albúmina más baja y el colesterol total más elevado, lo que refleja la mayor gravedad de estos pacientes a pesar de que la mayoría tuvieran función renal conservada.

En esta cohorte, todos los pacientes se presentaron con TFGe >30 mL/min/1.73m² y CrS <3.5 mg/dL, razón por la cual no se encontró contraindicación para iniciar tratamiento inmunosupresor de acuerdo a lo establecido por las guías KDIGO.¹⁴ Así mismo, el 21% tuvieron TFGe <60 mL/min/1.73m², un porcentaje similar al 10-20% clásicamente reportado en la literatura de pacientes con disminución de la TFGe.^{1,4} Sin embargo, la mayoría de las biopsias reportaron índices de cronicidad en su mayoría leve-moderado, solo un paciente presentó un FIAT de 80%. En un estudio de 389 biopsias renales con NMP realizado por Troyanov *et al*, se observó que, aunque estas características histológicas se asociaron con una supervivencia renal reducida, no predijeron este resultado independientemente de las variables clínicas iniciales ni se correlacionaron con la tasa de disminución de la función renal o con la proteinuria inicial, tampoco predijeron remisión de la proteinuria en aquellos que recibieron tratamiento IS, solo reflejaron la TFGe inicial.²⁷

La medición de anti-PLA2R al diagnóstico solo se pudo realizar en el 88% de los pacientes. Esto es debido a que en el Instituto no se cuenta con anti-PLA2R dentro del catálogo general de laboratorios, y por lo tanto se realiza financiado directamente por el Departamento de Nefrología. Sin embargo, en los pacientes que se obtuvo una muestra para su cuantificación, poco más de la mitad (52%) tenía valores >14 RU/mL, lo cual es consistente con la frecuencia de 50-80% que se ha reportado en otros estudios de NMP de positividad de anti-APLA2R.¹¹ La mediana de cuantificación en nuestro estudio fue de 112 RU/mL (RIC 39-193), lo que apoyaba el hecho de que tuvieran enfermedad activa. No hubo diferencia en los 4 grupos respecto a quienes tenían mayores niveles. No se pudo realizar un seguimiento de estos en gran parte de

los pacientes, no obstante, en aquellos en los que hubo niveles de seguimiento, la cuantificación de estos ayudó a determinar el tipo de respuesta. En uno de ellos, que contaba con niveles iniciales de 1574 RU/ml, perteneciente al grupo tratado con ciclofosfamida, no tuvo respuesta a este primer tratamiento ni a los subsecuentes. En un estudio de cohorte, se midieron los anti-PLA2R al inicio de tratamiento y su asociación con un incremento del 30% de la creatinina sérica a los 60 meses; no se encontró un valor pronóstico adicional en modelos que incluían la creatinina sérica y la proteinuria. Sin embargo, en el análisis univariado, los anti-PLA2R elevados fueron específicos (>80%) para predecir progresión, con valores predictivos positivos del 77% para 150–300 RU/mL y 87 % para >300 RU/mL.²⁸ En el caso de este paciente, si bien no progresó a ERCT o disminución de la TFGe, tampoco tuvo respuesta a ningún tratamiento brindado, incluyendo rituximab como segunda línea.

En esta cohorte de pacientes con nefropatía membranosa primaria en los que no habían recibido un tratamiento IS previo, se corroboró el buen pronóstico que tienen en general los pacientes con esta enfermedad, ya que independientemente del esquema que se recomendó, al momento de último seguimiento el 88% y el 31% se encontraban en remisión parcial y completa, respectivamente, a los 30 meses. Si bien el seguimiento no fue tan largo como en otros estudios,¹⁷ a los 5 años ningún paciente tuvo requerimiento de terapia de remplazo renal y el 91% estuvo libre de pérdida del 40% de la TFGe a los 48 meses.

Cuando se realizó el análisis de la probabilidad de respuesta tomando en cuenta solo el primer esquema de tratamiento (sin separar por grupos), el 57% de los pacientes alcanzaron remisión parcial a los 6 meses, mientras que solo el 13% para remisión completa. A los 12 meses estas probabilidades aumentaron a 83% y 23%, respectivamente, y el 88% estaba libre de recaídas; no obstante, éste último disminuyó a 48% a los 48 meses. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que el 50% de los pacientes pertenecían al grupo de tratamiento conservador. Probablemente, una parte de esta buena respuesta sea brindada porque a todos los pacientes se les dio un iSRAA, que como se ha demostrado en estudios anteriores, el uso de éstos durante el primer año ha sido un factor independiente de remisión, con una reducción en promedio de la proteinuria de hasta 2.5 g/d en 12 meses.^{28, 29}

Si bien es cierto que, al realizar el análisis por grupos de tratamiento, de manera individual, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a cuál esquema tenía mayor probabilidad de inducir remisión parcial y/o completa, así como recaídas, es importante observar que, en el grupo de ciclofosfamida, la remisión parcial a los 6 y 12 meses fue de 33 y 47%. El estudio de Jha *et al* (Ponticelli modificado)

informó tasas de RC en el grupo de tratamiento de aproximadamente 11% y 28% a 1 y 2 años, respectivamente, y tasas de RC y RP de aproximadamente 34% y 53% a 1 y 2 años, respectivamente, lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio.¹⁷ Un aspecto importante a considerar es que, en nuestro caso, el uso de ciclofosfamida fue vía intravenosa por la falta de disponibilidad de la presentación oral.

Luzardo *et al* describió de manera retrospectiva en una cohorte observacional de Uruguay que la sustitución de la ciclofosfamida vía intravenosa (15 mg/kg con dosis máxima acumulada de 3 gramos) en lugar de vía oral es efectiva y segura, demostrando una probabilidad compuesta de remisión parcial y completa del 71% a los 24 meses y recaída del 27%.³⁰ En el caso de nuestro estudio, la supervivencia libre de recaída renal en este grupo, a los 12 y 24 meses fue del 80% y 40% (es decir la probabilidad de recaída fue de 20 y 60%), respectivamente, siendo mucho mayor comparado incluso con el estudio original de Jha *et al*, donde se reportaron tasas de 25% de recaída.¹⁷ En parte esta discordancia de los resultados se podría explicar porque, a comparación de dichos estudios, la proteinuria de los pacientes de este estudio era mucho mayor, con una mediana de 13.4 g/24h (RIC 9.8-21.3), a comparación de 7.6 (4.5—11.2)³⁰ y 6.1 +/- 2.5 g/24h¹⁷. Incluso también fue la mayor de todos los grupos de la cohorte. Por ejemplo, comparado con los pacientes de grupo de tratamiento conservador, estos se presentaron con un menor grado de proteinuria, hallazgos consistentes con el hecho de que la proteinuria inicial es un factor de probabilidad de remisión posterior.

Si bien los grupos de pacientes que recibieron rituximab o ICN fueron muy pequeños como para poder hacer observaciones con significancia estadística, vale la pena resaltar que el rituximab tuvo un tiempo a la remisión parcial o completa más prolongado (hasta los 5 meses para la RP y hasta los 20 meses para la RC). Estos datos ya se habían documentado previamente en el GEMRITUX y en el MENTOR, donde la remisión fue mayor y sostenida a los 12 y 24 meses de seguimiento.^{23,24}

De igual manera, en este estudio también se pudo ver que los pocos pacientes que estaban en el grupo de ICN si bien tenían una probabilidad de remisión parcial que se presentaba antes que los demás tratamientos, un menor porcentaje de ellos lograban una supervivencia libre de recaídas renales. Resultados similares observó recientemente Ramachandran *et al*, en un estudio de cohorte en la India en el que comparó el uso de Ponticelli modificado vs ICN con esteroide, donde al seguimiento de 6 años, solo el 28% del grupo de ICN se encontraba libre de recaídas, a diferencia del 61.7% con Ponticelli, por lo que concluyó que éste último era superior.¹⁹

Las fortalezas de nuestro estudio son que, a nuestro conocimiento, es el primero que describe de manera individual los desenlaces de acuerdo al tratamiento individual de un grupo muy selecto de pacientes con NMP que no habían recibido ningún esquema de tratamiento IS. Al ser un análisis de la experiencia real en un centro de referencia de 3er nivel, nos muestra la heterogeneidad de los pacientes y las tendencias de tratamientos de acuerdo al tiempo que se recomendaron, ya que hasta antes del 2019 la evidencia para prescribir, por ejemplo, rituximab, era menos consistente, además de que se tenían más dificultades para conseguir el medicamento, cuestión que probablemente en la actualidad, por las políticas de Salud dispuestas por el gobierno, pueda ser más fácil recomendarlo por su mayor alcance. De igual manera, creemos que la veracidad los datos es sólida porque, al tener pocos pacientes, la revisión se realizó de manera detallada y estricta.

Por otro lado, este estudio tiene múltiples limitaciones, la primera de ella es su naturaleza retrospectiva, por lo que los datos y los grupos son heterogéneos, no controlados, y por la “n” tan pequeña en algunos de ellos, no pudimos realizar análisis multivariados. Asimismo, el seguimiento de los pacientes no fue tan largo, específicamente el de algunos grupos como el de rituximab, por lo que los desenlaces renales fuertes podrían estar *supra* estimados. Por último, no pudimos describir información relacionada con la remisión inmunológica debido a que los niveles séricos de anticuerpos anti-PLA2R no estuvieron disponibles en la mayoría de los pacientes.

11. CONCLUSIONES

La nefropatía membranosa primaria es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico en el adulto. Se deben descartar causas secundarias y solicitar anti-APLA2 siempre que sea posible con fines diagnósticos, pronósticos y de seguimiento.

En este estudio de una cohorte pequeña de pacientes con nefropatía membranosa primaria que no habían recibido un esquema de tratamiento IS previo y se les recomendó ya sea tratamiento conservador o algún esquema que contuviera ciclofosfamida, rituximab o ICN, presentaron una buena tasa de respuesta a los 12 meses, con probabilidades de 83% y 23% para remisión parcial y completa, respectivamente, sin embargo con una tasa de recaídas alta, logrando sólo una supervivencia libre de ésta del 73% a los 24 meses, pero aun así, manteniéndose el 91% libre de pérdida del 40% de la TFGe a los 48 meses de seguimiento.

Si bien todavía se recomienda un período de "*esperar y ver*" en pacientes con síndrome nefrótico tratados con agentes antiproteinúricos a las dosis máximas toleradas debido a la alta tasa de remisión, ahora está bien aceptado que el período de seis meses se puede acortar en pacientes con alto riesgo de complicación o progresión de la enfermedad renal, considerado una combinación de factores como el grado de proteinuria y la presencia de títulos altos de anticuerpos.

Por otro lado, debido a los avances sustanciales en el conocimiento de la NMP y su tratamiento en los años 2019-2020, se debe individualizar la elección del tratamiento ya no solo limitándonos a los alquilantes, sino considerando otras terapias como los antiCD20+, en base a biomarcadores de riesgo, características clínicas, efectos adversos, y las preferencias del paciente y el médico.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco, P., Plaisier, E., & Debiec, H. (2021). Advances in Membranous Nephropathy. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 607. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>
2. Ronco, P., Beck, L., Debiec, H., Fervenza, F. C., Hou, F. F., Jha, V., Sethi, S., Tong, A., Vivarelli, M., & Wetzels, J. (2021). Membranous nephropathy. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>
3. Cattran, D. C., & Brenchley, P. E. (2017). Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney international*, 91(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.048>
4. Couser W. G. (2017). Primary Membranous Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(6), 983–997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>
5. Kerjaschki D. (2004). Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet (London, England)*, 364(9441), 1194–1196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17154-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17154-7)
6. Debiec, H., Guignonis, V., Mougnot, B., Decobert, F., Haymann, J. P., Bensman, A., Deschênes, G., & Ronco, P. M. (2002). Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *The New England journal of medicine*, 346(26), 2053–2060. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012895>
7. Beck, L. H., Jr, Bonegio, R. G., Lambeau, G., Beck, D. M., Powell, D. W., Cummins, T. D., Klein, J. B., & Salant, D. J. (2009). M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*, 361(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
8. Wasserstein A. G. (1997). Membranous glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 8(4), 664–674. <https://doi.org/10.1681/ASN.V84664>
9. Lionaki, S., Derebail, V. K., Hogan, S. L., Barbour, S., Lee, T., Hladunewich, M., Greenwald, A., Hu, Y., Jennette, C. E., Jennette, J. C., Falk, R. J., Cattran, D. C., Nachman, P. H., & Reich, H. N. (2012). Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(1), 43–51. <https://doi.org/10.2215/CJN.04250511>
10. Du, Y., Li, J., He, F., Lv, Y., Liu, W., Wu, P., Huang, J., Wei, S., & Gao, H. (2014). The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PloS one*, 9(8), e104936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104936>
11. De Vriese, A. S., Glasscock, R. J., Nath, K. A., Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2017). A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(2), 421–430. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016070776>

12. Timmermans, S. A., Damoiseaux, J. G., Heerings-Rewinkel, P. T., Ayalon, R., Beck, L. H., Jr, Schlumberger, W., Salant, D. J., van Paassen, P., Tervaert, J. W., & Limburg Renal Registry (2014). Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study. *American journal of clinical pathology*, 142(1), 29–34. <https://doi.org/10.1309/AJCP8QMOY5GLRSFP>
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*, 100(4S), S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
14. Chapter 7: Idiopathic membranous nephropathy. (2012). *Kidney international supplements*, 2(2), 186–197. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.20>
15. Pei, Y., Cattran, D., & Greenwood, C. (1992). Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney international*, 42(4), 960–966. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.374>
16. Hofstra JM, Wetzels JFM: Alkylating agents in membranous nephropathy: Efficacy proven beyond doubt. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1760–1766, 2010
17. Jha, V., Ganguli, A., Saha, T. K., Kohli, H. S., Sud, K., Gupta, K. L., Joshi, K., & Sakhuja, V. (2007). A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 18(6), 1899–1904. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020166>
- 18.: Anne-Els van de Logt, Julia M. Hofstra & Jack F. Wetzels (2016) Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9:11, 1463-1478, DOI: 10.1080/17512433.2016.1225497
19. Ramachandran, R., Kumar, V., Bharati, J., Rovin, B., Nada, R., Kumar, V., Rathi, M., Jha, V., Gupta, K. L., & Kohli, H. S. (2021). Long-Term Follow-Up of Cyclical Cyclophosphamide and Steroids Versus Tacrolimus and Steroids in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney international reports*, 6(10), 2653–2660. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.028>
20. Bech, A. P., Hofstra, J. M., Brenchley, P. E., & Wetzels, J. F. (2014). Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(8), 1386–1392. <https://doi.org/10.2215/CJN.10471013>
21. Cravedi, P., Remuzzi, G., & Ruggenenti, P. (2014). Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not?. *Nephron. Clinical practice*, 128(3-4), 261–269. <https://doi.org/10.1159/000368589>
22. Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., Cachanado, M., Rousseau, A., Wakselman, L., Michel, P. A., Mihout, F., Dussol, B., Matignon, M., Mousson, C., Simon, T., Ronco, P., & GEMRITUX Study Group (2017). Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(1), 348–358. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040449>

23. Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., Rovin, B. H., Lafayette, R. A., Aslam, N., Jefferson, J. A., Gipson, P. E., Rizk, D. V., Sedor, J. R., Simon, J. F., McCarthy, E. T., Brenchley, P., Sethi, S., Avila-Casado, C., Beanlands, H., Lieske, J. C., Philibert, D., Li, T., Thomas, L. F., ... MENTOR Investigators (2019). Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *The New England journal of medicine*, *381*(1), 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
24. Rojas-Rivera, J., Fernández-Juárez, G., Ortiz, A., Hofstra, J., Gesualdo, L., Tesar, V., Wetzels, J., Segarra, A., Egido, J., & Praga, M. (2015). A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEmbranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clinical kidney journal*, *8*(5), 503–510. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv075>
25. Scolari, F., Delbarba, E., Santoro, D., Gesualdo, L., Pani, A., Dallera, N., Mani, L. Y., Santostefano, M., Feriozzi, S., Quaglia, M., Boscutti, G., Ferrantelli, A., Marcantoni, C., Passerini, P., Magistroni, R., Alberici, F., Ghiggeri, G. M., Ponticelli, C., Ravani, P., & RI-CYCLO Investigators (2021). Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, *32*(4), 972–982. Advance online publication. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020071091>
26. Singhanian, G., & Singhanian, N. (2019). Membranous nephropathy associated with profound hypothyroidism. *Clinical case reports*, *8*(1), 120–122. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2573>
27. Troyanov, S., Roasio, L., Pandes, M., Herzenberg, A. M., & Cattran, D. C. (2006). Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney international*, *69*(9), 1641–1648. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000289>
- Logt, A. V., Justino, J., Vink, C. H., van den Brand, J., Debiec, H., Lambeau, G., & Wetzels, J. F. (2021). Anti-PLA2R1 Antibodies as Prognostic Biomarker in Membranous Nephropathy. *Kidney international reports*, *6*(6), 1677–1686. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.002>
28. Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., Ariza, F., Carreño, A., Vigil, A., Baltar, J., Fernández-Fresnedo, G., Martín, C., Pons, S., Lorenzo, D., Bernis, C., Arrizabalaga, P., Fernández-Juárez, G., Barrio, V., Sierra, M., Castellanos, I., Espinosa, M., Rivera, F., Olié, A., ... Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (2010). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *21*(4), 697–704. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080861>
29. Kosmadakis, G., Filiopoulos, V., Georgoulas, C., Tentolouris, N., & Michail, S. (2010). Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with

- idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 44(4), 251–256.
<https://doi.org/10.3109/00365591003667351>
30. Luzardo, L., Ottati, G., Cabrera, J., Trujillo, H., Garau, M., González Bedat, C., Coitiño, R., Aunchayna, M. H., Santiago, J., Baldovinos, G., Silvariño, R., Ferreiro, A., González-Martínez, F., Gadola, L., Noboa, O., & Caorsi, H. (2020). Substitution of Oral for Intravenous Cyclophosphamide in Membranous Nephropathy. *Kidney360*, 1(9), 943–949.
<https://doi.org/10.34067/KID.0002802020>