

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

## GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA IDIOPÁTICA: EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN EL INCMNSZ

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA  
DR. HÉCTOR JOSÉ MAYORGA MADRIGAL

TUTOR  
LUIS GONZÁLEZ MICHACA



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



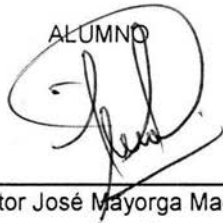
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

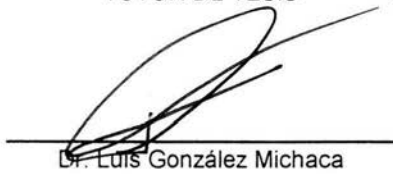
**FIRMAS**

ALUMNO  


Dr. Héctor José Mayorga Madrigal

  
IZACIÓN  
POSGRADO  
2018

**TUTOR DE TESIS**

  
Dr. Luis González Michaca

**SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**

  
Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

  
**INCMSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Sin prisas:**

**A mi padre que fue el máximo impulsor de mi formación médica, al ingeniero que construyó en mi una posibilidad, al que midió de manera perfecta toda la capacidad y la esperanza, al que realizó el surco y el canal por el que pudo llegar a mí el conocimiento, al que calculó... al que siempre calculó**

**Al Ingeniero**

**R. Javier Mayorga R.**

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>6</b>
Patología y patogénesis: .....	6
Historia Natural: .....	9
Características Clínicas: .....	11
Tratamiento: .....	12
Tratamiento inmunosupresor: .....	13
Glucocorticoides: .....	13
Agentes citotóxicos: .....	14
Ciclosporina A: .....	16
Otros fármacos: .....	17
Intervenciones no inmunológicas: .....	18
Tratamiento de los efectos secundarios de la enfermedad: .....	18
<b>JUSTIFICACIÓN:</b> .....	<b>20</b>
<b>HIPÓTESIS:</b> .....	<b>20</b>
<b>OBJETIVOS:</b> .....	<b>21</b>
<b>MÉTODOS Y MATERIALES</b> .....	<b>21</b>
Diseño: .....	21
Universo o punto de muestreo: .....	21
Criterios de Inclusión: .....	22
Criterios de exclusión: .....	22
Periodo del estudio: .....	22
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>33</b>

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Reconocer las características clínicas, laboratoriales y demográficas de los pacientes con NMI diagnosticados en el INCMNZZ. examinar la el tipo de tratamiento usado en cada uno de los casos de NMI y evaluar los potenciales factores que pueden beneficiar el curso de la enfermedad.

**MÉTODOS Y MATERIALES:** Ensayo observacional, retrospectivo y transversal. Revisamos todos los expedientes clínicos de los pacientes quienes fueron sometidos a biopsia renal percutánea de enero de 1995 a marzo del 2002, cuyo diagnóstico fué compatible con NMI. Evaluamos las siguientes variables: edad de inicio del síndrome nefrótico, genero, edema, hipertensión arterial, creatinina sérica, depuración de creatinina, excreción de proteínas urinarias, albúmina sérica, Colesterol sérico, tipo de tratamiento inmunosupresor y no inmunosupresor y su duración, tiempo de remisión, factores asociados a remisión, remisiones espontáneas, tiempo desde el inicio del tratamiento y la primera remisión, progresión a enfermedad renal crónica terminal o diálisis, tiempo en que se doblo el valor de la creatinina con respecto a lo basal, muerte y causa. Incluimos revisión todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico clínico de GM idiopática de enero de 1995 a marzo del 2002 y excluimostodos los expedientes clínicos de pacientes conocidos con Lupus Eritematoso Generalizado o portadores de virus de hepatitis B, C o pacientes en ausencia de biopsia renal percutánea.

**RESULTADOS:** Analizamos 38 biopsias de 38 pacientes, cuya distribución por género fue de 18 (47.4%) hombres y 20 (52.6%) mujeres, el promedio de edad fue  $38.6 \pm 16.8$  años. Al momento de la biopsia, la presión arterial en promedio fue de  $133 \pm 21 / 86 \pm 13$  mmHg, 34 (89.5%) pacientes tuvieron edema, 22 (57.8%) eritrocituria. La creatinina sérica al momento de la biopsia fue de  $1.3 \pm 0.5$  mg/dl, albúmina sérica  $1.7 \pm 0.8$  mg/dl, albuminuria  $9.5 \pm 5.3$  g/24h, triglicéridos  $367 \pm 246$  mg/dl, colesterol total  $384 \pm 138$  mg/dl. Se usaron tres esquemas de tratamiento (7.9%) no recibieron inmunosupresión, 20 (52.6%) fueron tratados sólo con esteroides, 3 (7.9%) recibieron prednisona y azatioprina, 11 (28.9%) prednisona y ciclofosfamida y finalmente 1 (2.6%) fue manejado únicamente con ciclofosfamida. El tiempo promedio de seguimiento fue  $33.4 \pm 21$  (1-84) meses. Observamos 23 (60.5%) episodios de remisión durante el seguimiento (remisión previa) y al final del seguimiento 23 (60.5%) pacientes presentaron remisión de la enfermedad. Realizamos un análisis de los factores de riesgo relacionados con la presencia de remisión al final del seguimiento, encontrando a la presencia de una remisión previa (RR 0.003, IC 95% 0.0001-0.05;  $p < 0.00001$ ) como factor benéfico. Además el manejo con IECAs mostró ser un factor potencialmente benéfico (RR 0.18, IC 95% 0.01-1.9;  $p = 0.1$ ). El género, la baja presión arterial sistólica  $< 140$  mmHg y diastólica  $< 90$  mmHg, la edad  $< 50$  años, la presencia de edema, el uso de hipolipemiantes, el tratamiento con prednisona sola, con prednisona-ciclofosfamida, con ciclofosfamida sola, y los valores de triglicéridos  $< 200$  mg/dl, colesterol  $< 250$  mg/dL, albúmina sérica  $< 2.5$  mg/dl, y albuminuria  $> 8$  mg/dl, no mostraron ningún tipo de riesgo o beneficio. El análisis multivariado de regresión logística de las variables significativas, muestra que únicamente la presencia de una remisión previa (B  $5.7 \pm 1.4$ ,  $p = 0.0001$ ) constituye una variable que en forma independiente favorece la presencia de remisión. Al final del seguimiento, 10 pacientes (26%) habian presentado remisión completa.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes que acuden a nuestro hospital tienen características demográficas y de laboratorio al ingreso que son diferentes cuando se compara con otros estudios de otras poblaciones.

El tratamiento de la nefropatía membranosa idiopática se encuentra ahora bien definido y consiste en el llamado esquema de Ponticelli que incluye el uso de metilprednisolona más clorambucil o ciclofosfamida. Es importante familiarizarnos con estos esquemas y recordar que ni los esteroides ni los citotóxicos solos son fármacos de elección en el tratamiento de este padecimiento.

Cuando se habla de remisión (sea parcial o completa) el factor que fue benéfico, es el haber presentado una remisión previa.

## INTRODUCCIÓN:

La nefropatía Membranosa Idiopática (NMI) es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos y los resultados de la enfermedad pueden ser variables. Pueden ocurrir remisiones espontáneas con función renal estable pero aproximadamente la mitad de los pacientes mueren o llegan a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en el curso de 10 a 15 años. (2) La NMI es responsable de aproximadamente 8% de casos de IRCT debido a enfermedad glomerular primaria. (3)

### ***Patología y patogénesis:***

La nefropatía membranosa es una patología que se caracteriza por la presencia de depósitos de complejos inmunes en la membrana basal glomerular (MBG), patrón de lesión también se puede encontrar asociado a enfermedades sistémicas (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Causas asociadas a nefropatía membranosa

Idiopática	
Secundaria a toxinas	Oro, Bismuto Mercurio, Plata
Inducido por drogas	Pencilamina Antiinflamatorios no esteroideos Captopril
Asociado con otras enfermedades	Lupus Enfermedad mixta del tejido conectivo Tiroiditis autoinmune Enfermedad de células falciformes Sarcoidosis Miastenia gravis Carcinoma
Infecciones	Sífilis Esquistosomiasis Filariasis Hepatitis B y C

Se ha postulado que anticuerpos principalmente IgG reaccionan contra un antígeno presente en los podocitos. Este complejo, activa la vía alterna del complemento que estimula la producción de radicales de oxígeno, alterando a la MBG y condicionando la presencia de proteinuria. (4) En el modelo experimental, el blanco antigénico del anticuerpo, ha sido localizada en la membrana de las células epiteliales glomerulares y es específicamente una glicoproteína de 515 KD llamada megalina.

En microscopia de luz, los glomérulos son grandes y las lesiones son homogéneas y difusas, sin presentarse proliferación celular, se aprecia engrosamiento uniforme y difuso de la pared vascular glomerular, de allí el nombre de membranosa, también se le conoce como glomerulonefritis extramembranosa o epimembranosa y esto describe de mejor manera la anomalía subyacente. En la tinción de PAS o de plata, se pueden observar lesiones como "clavos" (spikes) subepiteliales. Estas lesiones se observan desde apenas aparentes o nada hasta afectar todo el espacio subepitelial. Esta transición permite dividir en forma arbitraria a la patología en cuatro estadios:

I. En la microscopia de luz sólo se aprecia ampliación leve del espacio subepitelial que no afecta la pared vascular de manera uniforme. La pared vascular puede ser normal con hematoxilina y eosina. En la inmunofluorescencia los cambios son detectados fácilmente y en microscopia electrónica los depósitos subepiteliales son pequeños.

II. Se aprecia engrosamiento uniforme y difuso de la pared vascular y aparecen distribuidos de manera global los spikes. En la inmunofluorescencia se aprecia



IgG y C3 en 30% de los casos distribuidos en un patrón granular regular. El mesangio no está afectado a menos que coexista con enfermedad autoinmune como Lupus Eritematoso Generalizado. En la microscopía electrónica, los depósitos subepiteliales y los spikes son espaciados y uniformes en tamaño.

III. Los spikes están engrosados y en muchas regiones pueden estar fusionados, la inmunofluorescencia muestra depósitos más grandes, C4 y C1q no están presentes en la forma idiopática, y si aparecen se debe pensar también en Lupus Eritematoso Generalizado. En la microscopía electrónica, la lámina densa está engrosada y de contorno irregular los depósitos electrodensos se encuentran en la lámina densa engrosada, los pedicelos son irregulares.

IV. Existen muchos glomérulos no funcionales en este estadio, el engrosamiento puede apreciarse por PAS o tinción de plata, puede haber esclerosis glomerular y puede ser difícil distinguir de otras enfermedades salvo por la permanencia de engrosamiento de la membrana basal. Los túbulos y el intersticio no se encuentran afectados tempranamente en el curso de la enfermedad, pero al final cuando hay glomérulos no funcionales se hace más evidente la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. Las lesiones vasculares van de manera paralela al estadio de la enfermedad y a la edad del paciente. En la microscopía electrónica, la lámina densa está difusa y marcadamente engrosada, los depósitos electrodensos son menos frecuentes que en el estadio III. (4)

En los diferentes estudios, es el estadio II de la nefropatía el que más frecuentemente se encuentra, seguido del estadio I, III y el estadio IV al final.

### **Historia Natural:**

La historia natural de la NMI ha sido documentada en múltiples estudios y ha habido amplias variaciones en las observaciones. Así, un meta-análisis de 32 estudios mostró una supervivencia de 65% a 10 años y 60% a 15 años (6)(Figura1)

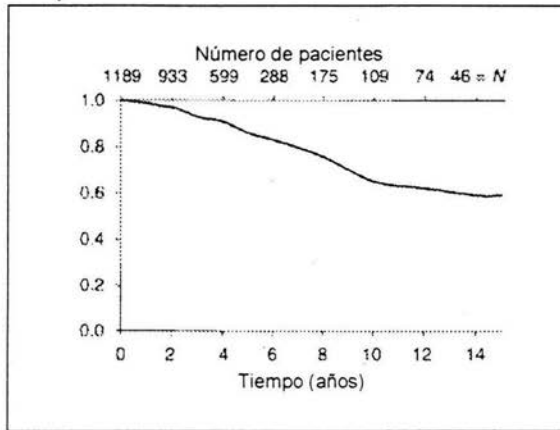


Figura 1. Probabilidad de supervivencia de la función renal en nefropatía membranosa. AJKD 25:862-875,1995

En un estudio cuyo objetivo fue evaluar el pronóstico de pacientes con nefropatía membranosa no tratada, (5) la probabilidad estimada de mantener adecuada función renal fue de 85% después de 5 años y de 73% después de 8 años. En este mismo estudio, 65% de los pacientes seguidos al menos por 5 años habían presentado algún tipo de remisión de la proteinuria (frecuentemente definida remisión parcial como proteinuria de < 2.5gr/día y remisión completa de < 300 mg/día) y 16% llegaron a insuficiencia renal crónica terminal que requirió diálisis. La tasa de recaída de remisión completa es de entre 30 y 50% pero la mayoría de los pacientes permanecen con proteinuria en rango subnefrótico y la evolución a insuficiencia renal crónica es de alrededor del 5%. De manera global se puede decir que 30% de los

pacientes tienen remisión espontánea, 30% progresan a falla renal y 30% tienen proteinuria pero función renal estable por muchos años y 10% mueren de causas no renales. En un meta-análisis de 10 estudios controlados y más de 22 series de casos, publicado en 1995, la supervivencia fue de 85% a 5 años, 65% a 10 años y 56% a 15 años, para pacientes tratados y no tratados. El porcentaje de remisión completa a 12 meses fue de 10%. A 24 meses de 16% y de 22 % a 36 meses. (6) Las diferencias en los diversos estudios pueden estar dadas por los criterios diagnósticos, puntos finales, definiciones, características basales y técnicas estadísticas entre otros.

El género parece tener influencia importante tanto en la incidencia como en la gravedad de la enfermedad. Así, la relación hombre-mujer es de aproximadamente 2:1, también el género masculino le imprime mal pronóstico a la nefropatía, mientras que el género femenino es un factor asociado con remisión espontánea. Otros factores que tradicionalmente se han asociado a mal pronóstico, son edad mayor a 50 años, altos niveles de proteinuria, disfunción renal, nefritis intersticial y glomeruloesclerosis. Por otro lado, otros factores como el ser japonés, joven, proteinuria asintomática, lesiones intersticiales leves y ausencia de esclerosis glomerular se han asociado con un pronóstico favorable. Estos factores que han sido usados para predecir los resultados han sido cualitativos más que cuantitativos y las conclusiones frecuentemente son contradictorias. Así, el grupo de Toronto dirigido por el Dr. Cattran, describió un modelo matemático para predecir la evolución usando una serie de constantes y valores de laboratorio usados habitualmente durante el seguimiento de los pacientes con NMI como proteinuria durante un período

de 6 meses, creatinina al inicio y a los 6 meses. Esto fue validado en dos estudios de casos y controles: uno Italiano y otro Australiano (9). Sin embargo este modelo tiene aún el inconveniente de que no ha sido validado de manera prospectiva.

### ***Características Clínicas:***

El género masculino predomina en una relación 2:1, la proporción de pacientes que ingresaron a los estudios con síndrome nefrótico varía de 65 a 85% siendo menor en australianos y japoneses y mayor en norteamericanos. De 13 a 55% de los pacientes presentan hipertensión y la mayoría tienen función renal normal o levemente alterada (6). En 100 pacientes estudiados para evaluar el pronóstico sin tratamiento, las características basales fueron edad promedio de  $51 \pm 17$ , años, género H/M 68/32, 41% de los pacientes presentaba edema, 55% hipertensión, la depuración de creatinina fue de  $95.5 \pm 36.1$  por  $m^2$  de SC, creatinina sérica de  $1.1 \pm 0.5$ , ml/min, proteinuria de  $5.1 \pm 3.6$ , albúmina sérica de  $2.5 \pm 0.8$  y colesterol sérico de  $345 \pm 102$ . De acuerdo a la clasificación de Ehrenreich y Churg, 24 se encontraban en estadio I, 51 se encontraban en estadio II, 20 en estadio III y 5 en estadio IV. (5)

En el INCMNSZ, en las formas idiopáticas, se observa un predominio del género masculino (75%), edad promedio de  $30 \pm 12$  años, creatinina sérica de  $0.95 \pm 0.42$  mg/dl, albúmina sérica de  $2.41 \pm 0.93$ , e hipertensión arterial solo en 27% de los pacientes (10).

### **Tratamiento:**

El tratamiento en la NMI puede dividirse en cuatro amplios rubros:

1.-Tratamiento inmunosupresor cuyo objetivo es: disminuir o detener el componente inmune de la enfermedad, remisión de proteinuria y prevención de la progresión del daño renal. En este grupo se incluyen esteroides, alquilantes, antimetabolitos y otros.

2.-Tratamiento no inmunosupresor para reducir proteinuria y de esta manera disminuir la progresión del daño renal entre estos se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

3.-Tratamiento de los efectos secundarios de la enfermedad en otros sistemas como lo es la hiperlipidemia y riesgo trombótico

4.-Tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento, esta categoría incluye agentes como bifosfonatos para reducir las complicaciones óseas de los esteroides y trimetoprim/sulfametoxazol para disminuir el riesgo de neumonia por *Pneumocystis carinii* relacionada a la inmunosupresión (11)

## ***Tratamiento inmunosupresor:***

### **Glucocorticoides:**

Los corticoesteroides han sido usados por muchos años como el tratamiento de base de la NMI sin embargo su efectividad como terapia única es cuestionada. El estudio colaborativo (1) el cual es uno de los primeros estudios controlados comparó prednisona en un curso corto con placebo en días alternos. El experimento consistió en la administración de prednisona entre 100 y 150 mg en días alternos por 8 semanas y el grupo control recibió placebo. Fueron 72 pacientes, de los cuales 34 recibieron prednisona y 38 placebo. No hubo diferencia estadística en los parámetros basales. El seguimiento tuvo una duración media de 23 meses. Del grupo control, 5 llegaron a diálisis, tres a falla renal y 2 murieron (uno por insuficiencia renal), y del grupo tratado uno llegó a diálisis y dos presentaron creatinina de  $> 2.3$  mg/dl. ( $P=0.01$ ). En el grupo tratado hubo un cambio en la GFR de  $-2\%$  por año vs  $-10\%$  en los controles ( $P<0.02$ ). Así, los autores concluyeron que los resultados respecto de la función renal son mejores en los pacientes tratados. Los efectos de los esteroides en estos pacientes no fueron relevantes respecto de la proteinuria.

(1) Sin embargo, 10 años después de la publicación de este artículo, se publicó otro por el grupo de estudio de glomerulonefritis de Toronto cuyo objetivo fue valorar que tanto un curso de tratamiento de 6 meses de prednisona en días alternos, a corto o largo plazo y el tratamiento consistió en prednisona a  $45$  mg/m<sup>2</sup> SC en dosis única en días alternos o no tratamiento. Fueron 77 asignados al grupo control y 81 al grupo de prednisona. El período de observación fue de  $48\pm 3.2$  meses. Al realizar diversos modelos para comparar los cambios en la depuración de creatinina, no hubo en ningún caso

significancia estadística. No hubo diferencia significativa entre los grupos en el porcentaje de pacientes quienes tuvieron una remisión completa o parcial en algún punto entre el inicio y la última observación y de esta manera se concluyó que este tipo de tratamiento, no beneficia a los pacientes con nefropatía membranosa (3).

### **Agentes citotóxicos:**

Tanto ciclofosfamida como clorambucil han mostrado reducir la proteinuria en pacientes con NMI sin embargo el seguimiento de los estudios ha sido corto y con resultados contradictorios. Sin embargo, se han reportado buenos resultados con la combinación de esteroides combinados con clorambucil y ciclofosfamida de acuerdo con el régimen Italiano que a continuación se describe. En el primer estudio aleatorizado se plantearon como objetivo valorar los efectos del tratamiento basándose en prednisona y clorambucil en pacientes con NMI. El tratamiento consistió en 1gr de metilprednisolona IV por tres días y después prednisona oral a 0.5 mg/kg/día por 27 días (Ciclo A), al final del mes, se paró la prednisona y se inició clorambucil a 0.2 mg/kg/día por 1 mes (Ciclo B) y se repitió en tres ocasiones cada ciclo y el grupo control recibió placebo. 32 pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento (seguimiento de  $31.4 \pm 18.2$  meses) y 30 en el grupo control (seguimiento de  $37 \pm 22$  meses). No hubo diferencias en los parámetros basales. Al final del estudio hubo más pacientes en remisión (completa o parcial) en el grupo tratado (23 de 32, 72%) que en el grupo control (9 de 30, 30%)  $P=0.001$ . En el grupo tratado, no hubo cambios en el valor de creatinina y en los pacientes del grupo control 8 tuvieron incrementos de al menos 50% sobre el valor basal. En ningún paciente se retiró el tratamiento por efectos colaterales. De esta manera se pudo concluir que

este tratamiento, favorece la remisión y puede preservar la función renal. (2) Después de un seguimiento de 5 años, y agregando en los objetivos evaluar los riesgos y beneficios de la terapia a largo plazo y asegurar la ausencia de oncogenicidad del tratamiento, se aumento el numero de pacientes a 42 en el grupo de tratamiento y 39 en el grupo control, a los 2 años de seguimiento, hubo 30 remisiones (parcial o completa) en el grupo de tratamiento vs 7 en el grupo control ( $P=0.001$ ) y a los 5 años 22 de 30 en el grupo tratado y 10 de 25 en el grupo control ( $P=0.026$ ). Al final del seguimiento, 19 de 39 controles (49%) y 4 de 42 de los tratados (10%) tuvieron niveles de Cr. al menos 50% sobre el nivel basal, 4 estaban en diálisis en el primer grupo vs 1 del segundo. Sólo 5 pacientes no continuaron el tratamiento, 4 por intolerancia gástrica y 1 por neumonía. Hubo algunos otros con síntomas que no requirieron discontinuar el tratamiento. (12) 81 pacientes fueron seguidos por 10 años y se pudo demostrar entre otras cosas que la probabilidad de permanecer vivo sin diálisis a 10 años, fue de 92% para los pacientes tratados y de 60% para los pacientes del grupo control. (13)

Finalmente, el grupo Italiano dirigido por el Dr. Ponticelli, con el objeto de evaluar que tan similares pueden ser los efectos de clorambucil y ciclofosfamida cuando se alternan con esteroides en NMI y de acuerdo a estos objetivos, reclutó a pacientes e inició el experimento con el esquema de clorambucil igual que en los estudios previos pero en el caso de los pacientes asignados al grupo de ciclofosfamida, se dio éste fármaco en cambio al clorambucil a dosis de 2.5 mg/kg/día. 50 pacientes fueron asignados al grupo de clorambucil (media de seguimiento de 36 meses) y 45 al grupo de



ciclofosfamida (media de seguimiento de 42 meses), 87 pacientes fueron seguidos al menos un año y no hubo diferencia en la tasa de remisión, disminución en la recíproca de la creatinina plasmática o tiempo de remisión. (14)

### **Ciclosporina A:**

Este medicamento que tradicionalmente se ha usado en nefrología como fármaco fundamental en trasplante renal ha sido investigado como terapia para la NMI. Con este fármaco se han logrado remisiones completas de alrededor de 20% y una proporción similar de remisiones parciales. Recientemente, se evaluó el efecto de la ciclosporina en pacientes con NMI resistente a esteroides en estadio temprano de la enfermedad en pacientes de 18 a 70 años con falla a remisión después de 8 semanas de tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día se le inició tratamiento a base de ciclosporina a 3.5 mg/kg./día dividido en 2 dosis y se ajustó para mantener niveles de 125-225 mcg/l. Se continuó por 26 semanas y después se disminuyó hasta cero en 4 semanas. El placebo se administró de forma similar. Todos recibieron prednisona a 0.15 mg/kg/día y reducida después de 26 semanas.

Se midieron parámetros de laboratorio. 23 pacientes estuvieron en el grupo placebo y 28 en el grupo de ciclosporina.

La remisión de la proteinuria en los pacientes con ciclosporina comparados con el grupo de placebo fue estadísticamente significativa en los diferentes momentos del estudio (a la semana 26, 52 y 78.).

La falla renal definida como disminución del 50% del valor basal, se observó en 2 pacientes en el grupo placebo a la semana 42 y 64, y en 2 pacientes en el grupo de ciclosporina en la semana 3, 42 y 78.

La disminución de la depuración de creatinina medida como ml/min/mes fue igual en ambos grupos a los 6 meses y al final del seguimiento. Dos pacientes en cada grupo evolucionaron a insuficiencia renal y no se presentaron efectos adversos importantes relacionados con ciclosporina o con los esteroides. (15) Sin duda, una de las ventajas del uso de ciclosporina en el escenario de esta patología es la rápida remisión de la enfermedad, sin embargo parece más importante evaluar el resultado a largo plazo y comparar el fármaco con el tratamiento ahora estándar.

#### **Otros fármacos:**

Mofetil Micofenolato, es un inmunosupresor que inhibe preferentemente los linfocitos estimulados y regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión. Su uso principal es en el trasplante de órganos. Se realizó un estudio piloto con 16 pacientes quienes habían recibido otro tipo de tratamiento sin obtener buena respuesta. No hubo cambio en el valor de la creatinina durante el seguimiento y la proteinuria tuvo una tendencia a disminuir aunque en el promedio de los 16 pacientes no alcanzó a ser menor que el rango nefrótico.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de la célula B. Un grupo Italiano, investigó la eficacia y el perfil de seguridad de rituximab y hubo una tendencia a disminución de la proteinuria sin

modificaciones en la función renal. Se requieren más estudios en este fármaco.

(17)

### ***Intervenciones no inmunológicas:***

La dieta no se asocia con remisión completa de síndrome nefrótico sin embargo se ha demostrado que disminuye la proteinuria. La disminución de la presión arterial como en otras nefropatías proteinúricas, disminuye la proteinuria y la progresión a daño renal. Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado disminuir la proteinuria aunque en estudios no controlados y de poco seguimiento. Esta hace que no quede muy claro si el mecanismo benéfico sea solamente debido a los efectos hemodinámicos.(18)

### ***Tratamiento de los efectos secundarios de la enfermedad:***

Los pacientes con NMI tienen un riesgo incrementado de hiperlipidemia y tromboembolismo. Y si bien no ha habido estudios que demuestren que la disminución del colesterol disminuya el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, se ha usado la experiencia de enfermedades no renales para incluir el uso de inhibidores de la HMGCoA reductasa para el tratamiento de síndrome nefrótico.

La incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y trombosis de venas renales es alta en los pacientes con nefropatía membranosa (11%, 11% y 35% respectivamente) sin embargo, no hay un consenso aún en función de la anticoagulación profiláctica en esta enfermedad.

(11)

La siguiente figura, puede ser usada como guía para el tratamiento de la NMI

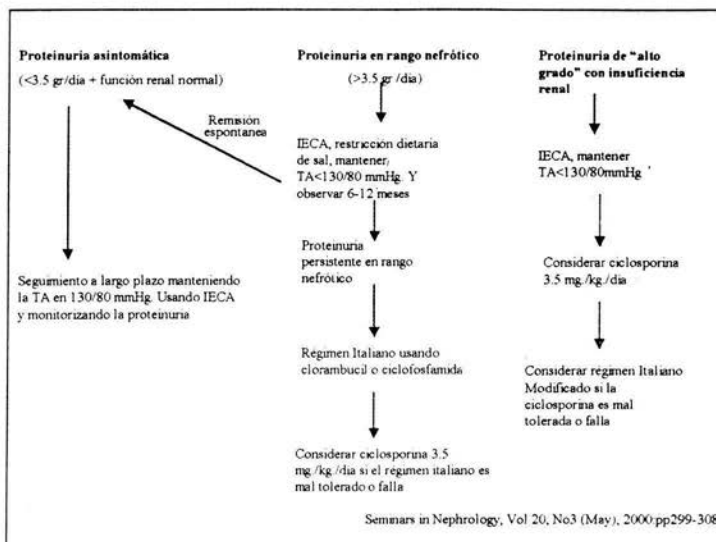


Figura 2. Tratamiento de la NMI

## **JUSTIFICACIÓN:**

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de enero de 1995 a marzo del 2002, se realizaron 590 biopsias renales percutáneas debido a síndrome nefrótico de las cuales 38 fueron categorizadas como NMI. Los resultados respecto a la incidencia, progresión a IRCT, características clínicas, características demográficas, datos de laboratorio al ingreso, tipo de tratamiento usado, y tasas de remisión, no se tienen actualizadas a la fecha.

Una vez determinados estos puntos y adecuadamente categorizados, hará posible la realización de diagnósticos clínicos presuntivos, apoyará la posibilidad de realizar protocolos específicos de tratamiento de acuerdo a la experiencia de otros grupos internacionales que puedan ser aplicables a nuestra población y que sean acordes a los fármacos disponibles en nuestro medio.

## **HIPÓTESIS:**

De enero de 1995 a marzo del 2002, se realizaron 590 biopsias renales percutáneas debido a síndrome nefrótico, de las cuales 38 fueron catalogadas como NMI. Los pacientes sujetos a este padecimiento tienen características que los hacen diferentes de otras poblaciones estudiadas y los esquemas de tratamiento distan mucho de coincidir con el tratamiento usado por otros

grupos. De igual forma los factores benéficos y de riesgo son distintos a los presentados en otras series.

## **OBJETIVOS:**

- 1.- Reconocer las características clínicas, laboratoriales y demográficas de los pacientes con NMI diagnosticados en el INCMNZS.
- 2.- Examinar el tipo de tratamiento usado en cada uno de los casos de NMI.
- 3.- Evaluar los potenciales factores que pueden beneficiar el curso de la enfermedad.

## **MÉTODOS Y MATERIALES**

### ***Diseño:***

Ensayo observacional, retrospectivo y transversal.

### ***Universo o punto de muestreo:***

- a) Se revisarán todos los expedientes clínicos de los pacientes quienes hayan sido sometidos a biopsia renal percutánea de enero de 1995 a marzo del 2002, cuyo diagnóstico sea compatible con NMI y que sean pacientes del INCMNSZ.
- b) Evaluaremos las siguientes variables: 1) Edad de inicio del síndrome nefrótico, género, edema, hipertensión arterial, creatinina sérica, depuración de creatinina, excreción de proteínas urinarias, albúmina sérica, colesterol sérico,

tipo de tratamiento inmunosupresor y no inmunosupresor y su duración, tiempo de remisión, factores asociados a remisión, remisiones espontáneas, tiempo desde el inicio del tratamiento y la primera remisión, progresión a enfermedad renal crónica terminal o diálisis, tiempo en que se duplicó el valor de la creatinina con respecto a lo basal y mortalidad.

***Criterios de Inclusión:***

Serán elegibles para revisión todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico clínico de GM idiopática de enero de 1995 a marzo del 2002.

***Criterios de exclusión:***

Se excluirán todos los expedientes clínicos de pacientes conocidos con Lupus Eritematoso Generalizado o portadores de virus de hepatitis B o C o pacientes en ausencia de biopsia renal percutánea.

***Periodo del estudio:***

Se estudiarán de manera retrospectiva los expedientes de enero de 1995 a marzo del 2002.

***Definición de resultados:***

Remisión completa se define como una reducción de la excreción de proteínas urinarias de 0.2 gr /día o menos y remisión parcial como una excreción de proteínas de 0.21 y 2 gr /día con niveles normales de creatinina sérica. Una condición sin cambio, se define por excreción de proteínas de más de 2 gr. Por día con niveles de creatinina plasmática estables o con incrementos de menos del 50% sobre los valores de base. Una condición de empeoramiento se indica

como niveles incrementados de creatinina plasmática de al menos 50% sobre los valores basales.



## RESULTADOS

Se analizaron 38 biopsias de 38 pacientes, cuya distribución por género fue de 18 (47.4%) hombres y 20 (52.6%) mujeres, el promedio de edad fue  $38.6 \pm 16.8$  años. Al momento de la biopsia, la presión arterial en promedio fue de  $133 \pm 21 / 86 \pm 13$  mmHg, 34 (89.5%) pacientes tuvieron edema, 22 (57.8%) eritrocituria. La creatinina sérica al momento de la biopsia fue de  $1.3 \pm 0.5$  mg/dl, albúmina sérica  $1.7 \pm 0.8$  mg/dl, albuminuria  $9.5 \pm 5.3$  g/24h, triglicéridos  $367 \pm 246$  mg/dl, colesterol total  $384 \pm 138$  mg/dl. (Cuadro 2)

Pacientes (n)	38
Albumina sérica mg/dl	$1.7 \pm 0.8$
Albuminuria g/24h $\pm$ DE	$9.5 \pm 5.3$
Colesterol total mg/dl	$384 \pm 138$
Cr. Sérica mg/dl $\pm$ DE	$1.3 \pm 0.5$
Edema n(%)	34 (89.5%)
Eritrocituria n(%)	22 (57.8%)
Hombres/Mujeres n(%)	18 (47.4) /20 (52.6)
Edad (años $\pm$ DE)	$38.6 \pm 16.8$
Remisión al final del seguimiento n(%)	23 (60.5)
Remisión durante el seguimiento n(%)	23 (60.5)
TA diast. (mmHg $\pm$ DE)	$86 \pm 13$
TA Sist. (mmHg $\pm$ DE)	$133 \pm 21$
Tiempo de seguimiento n(%)	$33.4 \pm 21$ (1-84)
Triglicéridos mg/dl $\pm$ DE	$367 \pm 246$

**Cuadro 2.** Características basales.

Esquemas de tratamiento: tres (7.9%) no recibieron inmunosupresión, 20 (52.6%) fueron tratados sólo con esteroides, 3 (7.9%) recibieron prednisona y azatioprina, 11 (28.9%) prednisona y ciclofosfamida y finalmente 1 (2.6%) fue manejado únicamente con ciclofosfamida (Cuadro 3).

No inmunosupresión n(%)	3 (7.9%)
Solo esteroides n(%)	20 (52.6%)
Prednisona /Azatioprina n(%)	3 (7.9%)
Prednisona /Ciclofosfamida n(%)	11 (28.9%)
Ciclofosfamida n(%)	1 (2.6%)

**Cuadro 3.** tipo de tratamiento usado

El tiempo promedio de seguimiento fue  $33.4 \pm 21$  (1-84) meses. Observamos 23 (60.5%) episodios de remisión durante el seguimiento (remisión previa) y al final del seguimiento 23 (60.5%) pacientes presentaron remisión de la enfermedad. De esta forma realizamos un análisis de los factores de riesgo relacionados con la presencia de remisión al final del seguimiento, encontrando a la presencia de una remisión previa (RR 0.003, IC 95% 0.0001-0.05;  $p < 0.00001$ ) como factor benéfico. Además el manejo con IECAs mostró ser un factor potencialmente benéfico (RR 0.18, IC 95% 0.01-1.9;  $p = 0.1$ ). El género, la baja presión arterial sistólica  $< 140$  mmHg y diastólica  $< 90$  mmHg, la edad  $< 50$  años, la presencia de edema, el uso de hipolipemiantes, el tratamiento con prednisona sola, con prednisona-ciclofosfamida, con ciclofosfamida sola, y los valores de triglicéridos  $< 200$  mg/dl, colesterol  $< 250$  mg/dL, albúmina sérica  $< 2.5$  mg/dl, y albuminuria  $> 8$  g/día, no mostraron ningún tipo de riesgo o beneficio. El análisis de regresión lineal múltiple de las variables significativas, muestra que únicamente la presencia de una remisión previa ( $B 5.7 \pm 1.4$ ,

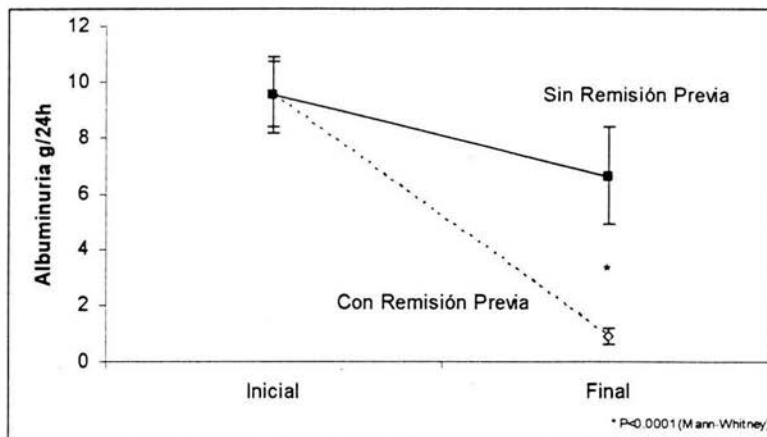
p=0.0001) constituye una variable que en forma independiente favorece la presencia de remisión (cuadro 4).

	RR (IC 95%)	Valor de P
Remisión previa	0.003 (0.001-0.05)	<0.001
Uso de IECAs	0.18 (0.01-1.9)	0.1
Género	2.3(0.6-8.8)	NS
TA sistólica <140 mmHg	0.8(0.2-3.0)	NS
TA diastólica <90 mmHg	0.4(0.1-1.6)	NS
Edad < 50 años	0.7(0.16-3.4)	NS
Edema	1.6(0.2-12.9)	NS
Uso de hipolipemiantes	1.5(0.9-2.7)	NS
Tratamiento con PDN sola	0.8(0.06-9.8)	NS
Tratamiento con PDN + CFM	0.4(0.9-1.7)	NS
Tratamiento con CFM sola	0.3(0.25-0.57)	NS
Triglicéridos < 200 mg/dl	0.5(0.4-0.8)	NS
Colesterol < 250 mg/dl	0.6(0.48-0.8)	NS
Albúmina sérica < 2.5 g/dl	0.9(0.13-6.3)	NS
Albuminúria > 8 g /24 hs	0.7(0.1-2.7)	NS

**Cuadro 4.** Análisis univariado de factores de riesgo / benéficos para remisión

Por ello (figura 3) analizamos la evolución de la proteinuria, dividiendo a los pacientes en dos grupos (sin remisión previa y con remisión), observando una mucho mejor evolución de aquellos que presentaron remisión previa (p<0.0001).

Al final del seguimiento, 10 pacientes (26%) habían presentado remisión completa.



**Figura 3:** Remisión previa como factor benéfico en el desarrollo de proteinuria

## DISCUSIÓN

La nefropatía membranosa es una enfermedad que tiene diferentes características clínicas, que varían de acuerdo con la alteración predominante. En 1993, se publicó un estudio (5) que evaluaba el pronóstico de 100 pacientes italianos no tratados, con nefropatía membranosa idiopática y antes en un estudio publicado en 1989 (3) en una población del área de Toronto, las características de los pacientes, son similares a las del grupo italiano pero no se parecen a las características de nuestro estudio.

Las características basales son como se muestran en el cuadro 2. En el estudio Italiano, solo 10% de los pacientes excretaban más de 10 g de proteínas por día mientras que en el nuestro más del 36% excretaban estos valores de proteínas. El mismo porcentaje de pacientes en nuestro estudio y el estudio Italiano, eran hipertensos al diagnóstico. El resto de las variables obtenidas de manera basal, muestran que los pacientes al momento del diagnóstico, se encontraban en condiciones menos favorables comparado con los estudios italiano y del área de Toronto como valores más bajos de albúmina sérica, colesterol total y creatinina sérica mayor, y también llama la atención el predominio de mujeres y la aparición del padecimiento a menor edad que la reportada (cuadro 5).

	NEJM Julio 8 1993	NEJM Julio 26 1989	INCMNSZ
Edad años (rango)	51±17	45(16-83)	38.6±16.8
Edema (%)	41	NV	89
Hipertensión%	55	NV	52
Cr sérica mg/dl	1.1±0.5	1.17	1.3±0.5
Proteínas urinarias g/24 h.	5.1±3.6	5.2±0.9	9.5 ±5.3
Albúmina sérica gr./dl	2.5±0.8	3±1	1.7±0.8
Colesterol sérico mg/dl	345±102	NV	384 ± 138

**Cuadro 5:** Características basales en tres estudios de NMI

En 1989 se pudo demostrar que los esteroides como tratamiento único no tienen efecto benéfico en NMI cuando se compara con placebo (3) y en ese mismo año se iniciaron los primeros de una larga serie de estudios en los que se agregó al tratamiento con esteroides, el clorambucil y ciclofosfamida con resultados alentadores particularmente cuando los citotóxicos se administraban por vía oral. (12, 13, 14). En nuestro estudio, no pudimos identificar alguna combinación de esteroides con citotóxicos por vía oral y si: tres pacientes (7.9%) no recibieron inmunosupresión, 20 (52.6%) fueron tratados sólo con esteroides, 3 (7.9%) recibieron prednisona y azatioprina, 11 (28.9%) prednisona y ciclofosfamida y finalmente 1 (2.6%) fue manejado únicamente con ciclofosfamida. Estos datos nos estimulan necesariamente a modificar las tendencias terapéuticas que ahora usamos.

Realizamos un análisis de los factores de riesgo relacionados con la presencia de remisión al final del seguimiento refiriéndonos a la presencia de remisión ya fuera parcial o completa. En el mencionado análisis, identificamos a la presencia de una remisión previa (RR 0.003, IC 95% 0.0001-0.05; p<0.00001)

como factor benéfico. En un análisis univariado de un estudio cuyo objetivo fue valorar el efecto del esquema conocido como Ponticelli (19), se presentó que la probabilidad de remisión, depende no solo del tratamiento sino también de la concentración de creatinina plasmática y la presencia o ausencia de esclerosis mesangial. En contraste el estadio de lesión glomerular y la excreción de proteínas (< de 5 o más de 5 gr/día) no fueron predictores de remisión. Sin embargo es conocido el hecho de que la proteinuria en rango subnefrótico es asociado a un curso clínico mas favorable(12). La remisión previa como factor benéfico para remisión al final del seguimiento es algo no estudiado pero esperable dado que habitualmente los pacientes que han presentado remisión, permanecen en este estado en una mayor proporción que los pacientes que nunca remitieron. Además el manejo con IECAs mostró ser un factor potencialmente benéfico, aunque sin significancia estadística (RR 0.18, IC 95% 0.01-1.9; p=0.1). Los IECAs tienen un efecto variable en la reducción de la proteinuria, esta reducción usualmente se encuentra en combinación con una disminución de la tasa de filtración glomerular, la presión arterial o ambos. Un estudio valoró el efecto de la dosis mas baja que era capaz de disminuir la proteinuria en pacientes con NMI y demostró que el enalapril puede disminuir significativamente la proteinuria por mecanismos que pueden ser independientes de los cambios de la presión arterial y de la tasa de filtración glomerular (18). Ningún otro de los factores analizados como género, la presión arterial sistólica <140mmHg y diastólica <90mmHg, la edad <50 años, la presencia de edema, el uso de hipolipemiantes, el tratamiento con prednisona sola, con prednisona-ciclofosfamida, con ciclofosfamida sola, y los valores de triglicéridos <200, colesterol <250, albúmina sérica <2.5, y albuminuria >8

mostraron ningún tipo de riesgo o beneficio. Consideramos que se deberá analizar si el efecto benéfico tiene relación con el desenlace final de la función renal, sin embargo el tiempo de seguimiento no es del todo adecuado debido a que la NMI es un proceso generalmente benigno que lleva a disfunción renal frecuentemente después de 10 años del padecimiento.



## CONCLUSIONES

Los pacientes que acuden a nuestro hospital tienen características demográficas y de laboratorio al ingreso que son diferentes cuando se compara con otros estudios de otras poblaciones.

El tratamiento de la nefropatía membranosa idiopática se encuentra ahora bien definido y consiste en el llamado esquema de Ponticelli que incluye el uso de metilprednisolona más clorambucil o ciclofosfamida. Es importante familiarizarnos con estos esquemas y recordar que ni los esteroides ni los citotóxicos solos son fármacos de elección en el tratamiento de este padecimiento.

Cuando se habla de remisión (sea parcial o completa) el factor que fue benéfico, es el haber presentado una remisión previa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. -Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Controlled Study of Short-Term Prednisone Treatment in Adults With Membranous Nephropathy. N Engl J Med 301:1301-1307, 1979
2. -Ponticelli C, Zucchelli P, et al. Controlled Trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 310:946-950, 1984
3. - Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy N Engl J Med 320:210-215, 1989
4. - Striker, Striker, D'Agati The renal Biopsy Third edition W.B. Saunders company pp. 60-67
5. -Arrigo Schieppati M.D., Lidia Mosconi M.D. Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy Volume 329: July 8, 1993 Number 2 NEJM pp. 85-89
6. - Susan L. Hogan, MPH, Keith E. Muller A Review of Therapeutic Studies of Idiopathic Membranous Glomerulopathy AJKD Vol 25 No. 6 (June), 1995: pp 862 a 875

7 .- Norman Muirhead; Management of Idiopathic Membranous Nephropathy: Evidence-based recommendations; *Kidney International*, Vol. 55, Suppl. 70(1999), pp.S-47-S-55

8 .-Daniel C Cattran, M.D. F.R.C.P.C. Terry Delmore, B.A. A Randomized Controlled Trial of Prednisone in Patients With Idiopathic Membranous Nephropathy ; *N Eng J Med* Vol. 320 No. 1 Jan. 5 1989 875

9 .-Daniel C. Cattran, York Pei, Celia M.T. Greenwood, Claudio Ponticelli. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: Its clinical and research implications. *Kidney International*, Vol. 51 (1997). pp. 901-907

10.- Ricardo Correa-Rotter, Gerardo Gamba, Ceres Ochoa Glomerulonefritis membranosa. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran. *La revista de Investigación Clínica* Vol. 42 No. 2 Abril/Junio 1990

11 .-Colin C. Geggés and Daniel C. Cattran The treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy; *Seminars in Nephrology*, Vol 20, No3 (May), 2000: pp 299-308

12 .- Claudio Ponticelli, M.D., Pietro Zucchelli , M.D. A Randomized Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy *N Eng J Med* Volume 320 January 5, 1989 Number 1

13 .- Claudio Ponticelli, M.D., Pietro Zucchelli , M.D. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy; *Kidney International*, Vol. 48(1995), pp.1600-1604

14.- Claudio Ponticelli, Paolo Altieri, A Randomized Study Comparing Methylprednisolone Plus Chlorambucil Versus Methylprednisolone Plus Cyclophosphamide in Idiopathic Membranous Nephropathy *JASN* 1998 9: 444-450

15.- Daniel C. Cattran, Gerald B. Appel Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial, *Kidney International*, Vol.59 (2001), pp.1484-1490

16 .-Gregg Miller, MD, Robert Zimmerman III, MD, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 36, No2 (august), 2000: pp 250-256

17 .-Giuseppe Remuzzi, Carlos Chiurciu Rituximab for idiopathic Membranous nephropathy *The Lancet* Vol 360. September 21, 2002 pp. 923-924

18 .-David M. Thomas, MRCP, Andrew N. Hillis, MRCP Enalapril Can Treat Proteinuria of Membranous Glomerulonephritis Without Detriment to Systemic or Renal Hemodynamics *American Journal of Kidney Diseases*, Vol XVIII, No1 (July), 1991: pp 38-43

19.- Claudio Ponticelli, M.D., Pietro Zucchelli , M.D. methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy; N Eng J Med Volume 327 Aug 27, 1992 Number 9