



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**ESTUDIO CLÍNICO-COMPARATIVO ENTRE NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA
Y NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA**

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

RODRIGO RIVERA CHÁVEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

TUTOR DE TESIS:

JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER

ASESOR:

JUAN MANUEL MEJÍA-VILET

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mis padres porque todo lo bueno que hay en mí empezó con ellos.

A mi hermano por ser siempre un ejemplo a seguir.

A mis sobrinos, siempre acompañados de alegría e inocencia.

A Jesús Vallejo y Antonio de León por ser buenos hermanos.

ÍNDICE

PÁGINAS

I.	ANTECEDENTES.....	4
	1. Definición.....	4
	2. Epidemiología.....	4
	3. Manifestaciones clínicas.....	4
	4. Hallazgos histopatológicos.....	4
	5. Diagnóstico diferencial entre nefropatía membranosa primaria y nefropatía membranosa secundaria.....	6
	6. Curso clínico y desenlace.....	6
	7. Tratamiento.....	8
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
III.	JUSTIFICACIÓN.....	13
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
V.	OBJETIVOS.....	15
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
VII.	RESULTADOS.....	19
VIII.	DISCUSIÓN.....	23
IX.	CONCLUSIONES.....	26
X.	CUADROS Y FIGURAS.....	27
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	35

I. ANTECEDENTES

1. Definición.

La nefropatía membranosa (NM) es una enfermedad glomerular mediada por complejos inmunes, en la cual, depósitos de IgG y componentes del complemento se depositan predominantemente o exclusivamente por debajo de los podocitos en la superficie subepitelial de la pared capilar glomerular. El daño podocitario resultante de estos depósitos incrementa la permeabilidad a las proteínas del plasma, con el consecuente desarrollo de proteinuria y síndrome nefrótico.^{1,2}

2. Epidemiología.

La NM puede presentarse a cualquier edad y en cualquier grupo étnico, con predominio en el sexo masculino (relación hombre:mujer de 2:1). La nefropatía membranosa primaria (NMP) tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida; y es la primera causa de síndrome nefrótico en adultos caucásicos no diabéticos con una incidencia anual de 8 a 10 casos por millón de habitantes.³

3. Manifestaciones clínicas y serológicas.

El 70 al 80% de todos los pacientes con NM se presentan como síndrome nefrótico.^{4,5} El resto se presenta como proteinuria subnefrótica asintomática (<3.5 g/24h). La hematuria microscópica es común (30 al 40%), pero los cilindros eritrocitarios son raros y sugieren una patología glomerular diferente. En la NMP, las pruebas serológicas para anticuerpos contra el receptor de fosfolípasa A₂ (anti-PLA₂R) son positivas en el 70-82% de los casos,^{6,7,8} y los niveles del complemento son normales a pesar de que exista activación a nivel intraglomerular. Los marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares, ANCA, factor reumatoide) son normales o están ausentes. Al momento del diagnóstico solo del 10 al 20% tienen hipertensión. La función renal usualmente se encuentra normal a la presentación, con una pequeña proporción de pacientes (menor del 10%) con deterioro renal. Pueden presentarse otras complicaciones relacionadas con el síndrome nefrótico, tales como dislipidemia, la cual probablemente incrementa el riesgo cardiovascular, una mayor prevalencia de eventos tromboticos relacionados (alrededor del 10%), principalmente trombosis de las venas renales. El diagnóstico frecuentemente se hace dentro de los dos primeros años tras el diagnóstico del síndrome nefrótico.^{9,10}

4. Hallazgos histopatológicos.

4.1 Microscopía de Luz.

El hallazgo histopatológico más temprano es la formación de complejos inmunes subepiteliales de inmunoglobulina G (IgG) y el fragmento C3 del complemento a lo largo de la superficie externa de la pared glomerular con apariencia histológica normal a la microscopía de luz.

Los complejos inmunes se acumulan en la interfase entre el podocito y la membrana glomerular basal (MGB), con cambios subsecuentes del podocito y depósito de nueva matriz extracelular entre y alrededor de estos complejos, engrosando la membrana basal glomerular (cambio membranoso). Este cambio se puede observar en las tinciones de hematoxilina-eosina y la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). Con la tinción de metamina de plata, se pueden observar pequeñas proyecciones de la MGB conocidas como espículas, las cuales pueden evolucionar a hoyuelos.²

La presencia de hiper celularidad mesangial sugiere la presencia de depósitos de complejos inmunes en el mesangio y frecuentemente están asociados a causas secundarias de NM, tales como la nefritis lúpica clase V (nefropatía lúpica membranosa). En algunos pacientes, con una evolución más crónica y progresiva se pueden observar áreas de esclerosis focal similares a la glomerulosclerosis focal y segmentaria.

4.2 Inmunohistoquímica.

El patrón granular en las paredes capilares glomerulares con positividad para IgG es característico de la nefropatía membranosa y fácilmente reconocido. La clase de IgG predominante en las causas primarias es la IgG4.¹¹ La positividad de otras subclases tales como Ig1, Ig3, IgA o IgM, o positividad en el mesangio sugieren nefropatía lúpica membranosa u otras causas secundarias.¹¹⁻¹³ Los depósitos subepiteliales de kappa y lambda pueden estar presentes. El componente C3 del complemento está presente, lo cual traduce la formación de complejos inmunes de manera activa. Si se busca de manera intencionada C5b-9 generalmente también está presente. La tinción para C1q típicamente no se encuentra en la nefropatía membranosa primaria (presente en <20% de los casos) y suele encontrarse en casos de nefropatía lúpica membranosa (NML).¹⁴ Existen varias características histopatológicas que pueden ayudar a distinguir entre las causas primarias y secundarias de NM (Tabla 1).

Tabla 1. DISTINCIÓN HISTOPATOLÓGICA DE NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA VS	
Primaria	Secundaria
Inmunofluorescencia	
IgG4 > IgG1, IgG 2, IgG3	IgG1, IgG2, IgG3 > IgG4
IgA, IgM ausente	IgA, IgM puede estar presente
Ig mesangial raramente	Tinción de Ig mesangial puede estar presente
C1q negativo o débil	C1q positivo
PLA ₂ R positivo y localización igual a IgG	PLA ₂ R negativo
Sin patrón de casa llena	Puede tener patrón de casa llena
Microscopía Electrónica	
Depósitos subepiteliales solamente ± raramente depósitos mesangiales	Depósitos subepiteliales ± depósitos mesangiales

4.3. Microscopía electrónica.

La presencia de depósitos electrón densos son paralelos a las tinciones de IgG. En las causas primarias, los depósitos inmunes ocurren en una distribución subepitelial; los depósitos subendoteliales no se observan y los depósitos mesangiales son raros. Estos depósitos en estadios tempranos de la enfermedad son homogéneos y pueden ser confluentes en estas áreas, y asociados con fusión de los procesos podocíticos y con cambio mínimo en la MBG (estadio I). Mientras la enfermedad persista, el material en la membrana basal se extenderá entre los depósitos y formarán las espículas que se observan en la microscopía de luz con la tinción de Jones (estadio II). Posteriormente estas espículas pueden ser rodeadas por nueva membrana basal (estadio III). En el estadio IV, la membrana basal se encuentra muy engrosada, los depósitos tienden a ser más electrón lúcidos y las espículas son menos aparentes. La presencia de inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales son altamente sugestivas de NML, aunque éstas pueden ser observadas ocasionalmente en la NMP.¹⁵

5. Diagnóstico diferencial entre nefropatía membranosa primaria y nefropatía membranosa secundaria

Las causas secundarias representan entre el 20 y 30% de todos los casos de NM, las causas más comunes son lupus eritematoso generalizado (LEG), virus de hepatitis B, neoplasias malignas y fármacos. En mujeres entre 20 y 50 años se debe sospechar LEG. El diagnóstico puede ser particularmente difícil, ya que la mayoría de estos pacientes no tienen manifestaciones sistémicas, y los marcadores serológicos de lupus pueden estar ausentes.¹⁶

En los adultos, independientemente de la edad, las neoplasias son una importante causa de nefropatía membranosa secundaria (NMS). Cáncer de colón, pulmón y riñón son los sitios primarios más comunes. En algunos pacientes, el tumor puede no ser descubierto al momento de la presentación con la enfermedad renal sino presentarse años después.

La NM asociada al virus de hepatitis B es una causa frecuente en países endémicos, con afección tanto en niños como adultos, los cuales suelen ser portadores crónicos del virus de hepatitis B (VHB).¹⁷ Esto puede ocurrir con o sin historia de enfermedad hepática. En adultos el deterioro renal progresivo es más común que en la infancia. La hipocomplementemia puede estar presente hasta el 50% de los casos asociados a VHB.

La NM secundaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, penicilamina, captopril, clopidogrel y litio; es poco común y usualmente resuelve al suspender el agente agresor.¹⁸ El tiempo de resolución varía significativamente, desde una semana hasta varios años.

6. Curso clínico y desenlace.

El curso clínico de la NM varía enormemente. Las remisiones espontáneas están reportadas en un 30% de los pacientes. La frecuencia de remisión pueden tener una asociación inversa con la severidad de la proteinuria al momento de la presentación. El género femenino y la proteinuria no nefrótica al momento de la presentación son las dos únicas características asociadas a la

probabilidad de remisión espontánea.³ Es probable que esto produzca un sesgo en la supervivencia renal debido a que la mayoría de los estudios que informaron resultados de 10 años de pacientes no tratados han incluido aquellos con proteinuria subnefrótica (<3.5 g/24 h).¹⁹ Aún así, hasta un 25% de los pacientes progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) a 8 años y casi el 50% a 15 años. Aquellos pacientes que al momento del diagnóstico presentan proteinuria menor de 3.5 g/al día, ausencia de cilindros eritrocitarios, ausencia de hipertensión, función renal normal y ausencia de síntomas sistémicos sugerentes de causas secundarias tienen un pronóstico relativamente benigno. En algunos textos la NMP es considerada la segunda o tercera causa de enfermedad renal crónica.³

En la tabla 2 se describen algunos factores que han sido asociados con la progresión a enfermedad renal crónica y su fuerza de asociación. Tanto la edad como el género determinan el desenlace, sin embargo, ambos tienen limitaciones. La edad parece estar relacionada al proceso patológico subyacente a la presentación más que a la severidad de la enfermedad, porque la edad no tiene causalidad directa con el rango de deterioro de la función renal; mientras que el género del paciente parece estar más estrechamente relacionado con la severidad de la proteinuria al diagnóstico más que considerarse un factor independiente de riesgo a progresión. La severidad de los cambios sugerentes de cronicidad en la biopsia renal (por ejemplo, el grado de glomerulosclerosis, fibrosis tubulointersticial y enfermedad vascular) ha sido asociada con menor supervivencia renal, pero no predice adecuadamente la tasa de deterioro de la función renal, ni la respuesta al tratamiento.²⁰

El grado de deterioro renal al momento de la presentación también se ha relacionado a la supervivencia renal, pero un predictor mucho más sensible de pronóstico a largo plazo es la pérdida de la función renal, medida como la disminución de la depuración de creatinina a través del tiempo. Se han propuesto tres categorías de riesgo para progresión de enfermedad renal dependiendo del grado de proteinuria persistente por más de seis meses; si la proteinuria es menor de 4 g/día, la probabilidad de progresión es menor de un 5% y se recomienda tratamiento conservador. En contraste, aquellos con proteinuria superior a 4 g/día pero menor de 8 g/día tienen una probabilidad de 55% de evolucionar a ERC; aquellos con proteinuria persistente mayor de 8 g/día tienen una probabilidad del 66 al 80% de ERC a diez años.²¹ Una reducción mayor del 50% de la proteinuria estimada a un año es un predictor independiente de remisión espontánea.²²

Las recaídas después de una remisión completa ocurren en aproximadamente del 25 al 40% de los casos de nefropatía membranosa, de manera impredecible en el tiempo y se han informado hasta 20 años después de la primera remisión. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan recaídas manifestadas con proteinuria subnefrótica y la función renal se mantendrá estable con el manejo conservador.²³ En contraste, en pacientes en quienes solamente se alcanza una remisión parcial, el rango de recaídas puede alcanzar el 50%.

Alcanzar la remisión completa o parcial, reduce significativamente el riesgo de ERC. En una revisión de 348 casos de NM se documentó un sobrevida renal a 10 años de 100% para aquellos

que alcanzaron remisión completa; 90% para remisión parcial y 45% para aquellos que no alcanzaron remisión.²⁴

Tabla 2. Factores asociados con peor supervivencia renal en nefropatía membranosa		
Factores	Predictor	VPP* (%)
Características clínicas		
Edad	Adulto > joven	43
Género	Hombre < Mujer	30
Haplotipos	HLA/B18/DR3/Bffl	71
Hipertensión	Presente	39
Niveles séricos		
Albúmina	< 1.5 g/dL	56
Creatinina	Elevada del valor normal	62
Proteínas urinarias		
Síndrome nefrótico	Presente	32
Proteinuria	>8g por > 6 meses	66
Excreción de IgG	> 250 mg/día	80
Excreción de Beta 2 microglobulina	> 54 microg/mmol Cr	79
Excreción de C5b-9	> 7 mg/mg de Cr	67
Cambios histológicos		
Glomeruloesclerosis focal	Presente	34
Enfermedad tubulointersticial	Presente	48
*VPP: valor predictivo positivo		

7. Tratamiento.

7.1 Tratamiento conservador.

El manejo conservador está dirigido al control del edema, hipertensión, dislipidemia y proteinuria. Para los pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día, la meta de TA es de 125/75 mm Hg si no hay alguna contraindicación.⁵⁵ La reducción de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA) se han relacionado de manera estrecha con la reducción de la proteinuria. En análisis secundarios el uso

de IECA se ha asociado a una reducción de la proteinuria de manera modesta (<30%).²⁵ Se debe agregar un régimen alimenticio bajo en sal (1.5-2g de sodio/día) y un aporte de proteínas restringido a 0.8 g/kg/d, con un consumo adicional de proteína gramo por gramo para corrección de las pérdidas urinarias, esta dieta restringida en proteínas se ha asociado con una reducción de la proteinuria de 15 a 25% y una reducción en el deterioro de la función renal. La proteinuria es considerada como un riesgo cardiovascular independiente, la proteinuria en rango nefrótico incrementa el riesgo de tres a cinco veces tanto para eventos coronarios y muerte.²⁵ Los pacientes con proteinuria significativa casi siempre tienen elevados los niveles de colesterol y triglicéridos. Aunque su eficacia para disminuir el riesgo cardiovascular no está comprobada, se recomienda el uso de estatinas para reducir el colesterol LDL a menor de 100 mg/dL.

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas. En análisis retrospectivos, la anticoagulación profiláctica se ha asociado con un beneficio de reducción de los episodios tromboembólicos fatales en pacientes con síndrome nefrótico en NM, sin un incremento concomitante del riesgo de sangrado.²⁷ Sin embargo, hasta el momento, no hay un consenso acerca de la anticoagulación profiláctica. Los eventos tromboembólicos son más comunes de acuerdo a la severidad y la persistencia del síndrome nefrótico (proteinuria > 10 g/día y/o albúmina sérica < 25 g/l). La mayoría de estos eventos ocurren dentro de los primeros 2 años de la presentación y se incrementa la probabilidad de un evento a partir de niveles séricos de albúmina por debajo de 30 g/l.²⁸

7.2 Tratamiento inmunosupresor.

Varios agentes inmunosupresores han demostrado ser eficaces para reducir la proteinuria en NM. Sin embargo, la evidencia actual soporta que esta terapia no debe ser considerada a menos que el paciente con proteinuria en rangos nefróticos (>4 g/día) no presente un decremento del 50% en la excreción de proteínas en un período mínimo de observación de 6 meses, a pesar de un tratamiento hipertensivo y antiproteinúrico máximo. El otro criterio de intervención temprana se considerará si hay síntomas que amenacen la vida del paciente o sean incapacitantes, o bien si hay un incremento del 30% de creatinina sérica en 12 meses subsecuentes al diagnóstico.^{29,30}

7.2.1 Esteroides.

En tres ensayos aleatorizados controlados en NMP, no se ha documentado ningún beneficio sobre proteinuria, rango de progresión de la enfermedad o supervivencia renal.^{31,32} Por lo tanto los esteroides orales no son recomendados como agente único terapéutico.

7.2.2 Agentes citotóxicos con esteroides.

En pacientes con moderado riesgo de progresión, se ha observado beneficio significativo con la combinación de una dosis oral diaria de agentes citotóxicos (ciclofosfamida o clorambucil) alternado mensualmente con corticoesteroides: pulsos de metilprednisolona, 1 g intravenoso por tres días en los meses 1, 3 y 5, seguido de prednisona 0.5 mg/kg/día por 27 días por seis meses.³³⁻

³⁵ La remisión completa o parcial en el síndrome nefrótico se ha observado en casi el 80% de los

pacientes tratados. Tanto la tasa de deterioro y sobrevida renal fueron significativamente mejores. Ambos regímenes de tratamiento son seguros, aunque las recaídas a dos años se pueden observar hasta en el 30% de los pacientes.

Otro ensayo aleatorio controlado en NM de 108 pacientes con deterioro de la función renal (>20% de disminución de TFG entre 3 a 24 meses antes de ingresar al estudio) la combinación de clorambucilo y esteroides demostró protección contra la progresión de la ERC al compararse con placebo o ciclosporina.³⁶ Se documentaron efectos adversos severos, usualmente hematológicos en el grupo de clorambucilo y deterioro de la función renal en el grupo de ciclosporina e infecciones en ambos grupos. Estadísticamente, hubo un pequeño beneficio en términos de prevención de progresión en el grupo de clorambucil/esteroide (60% progresó) y sin diferencia entre el grupo de ciclosporina contra el grupo placebo (80% progresaron). Sin embargo, una alta proporción abandonó y una dificultad de manejo seguro de estas terapias deberían dar una consideración previa antes de aplicar cualquier opción en estas condiciones.

Otro estudio pequeño (n=26) en donde se utilizó ciclofosfamida intravenosa en pacientes con alto riesgo de progresión (creatinina media de 2.3-2.7 mg/d; proteinuria de 11 g/día), no se observó diferencia estadística en proteinuria, remisiones, o rango de deterioro de la función renal entre el uso de esteroide solo y el grupo de tratamiento combinado.³⁷ En un estudio más reciente en pacientes con alto riesgo de progresión se analizaron 65 pacientes con NM con creatinina sérica por arriba de 1.5 mg/dL quienes fueron tratados con ciclofosfamida oral y esteroides; se documentó un sobrevida renal del 86% después de 5 años y 74% a 7 años. La remisión parcial se alcanzó en 86% de los pacientes. El rango de recaídas fue similar a otros estudios (30% a 5 años).³⁸ Los efectos adversos a largo plazo de los agentes citotóxicos son los principales argumentos en contra de su aplicación. Estos incluyen la susceptibilidad de infecciones, anemia, trombocitopenia, náusea, vómito, esterilidad, y malignidad.

7.2.3 Inhibidores de calcineurina.

Estudios no controlados iniciales han sugerido un beneficio de estos agentes pero una alta tasa de recaídas. En un ensayo aleatorio controlado ciego, 51 pacientes resistentes a esteroide fueron tratados por seis meses con ciclosporina (2 a 5 mg/kg) más una dosis baja de prednisona comparada con esteroide más placebo.³⁹ Se observó remisión completa y parcial en el 75% de los pacientes tratados con ciclosporina contra 22% en el grupo placebo. Sin embargo, el 38% de los sujetos presentaron recaídas dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

Únicamente un EAC ha utilizado ciclosporina en pacientes con proteinuria de alto grado y falla renal progresiva.⁴⁰ Tanto la proteinuria como el deterioro de la función renal se redujeron con la ciclosporina en comparación con placebo y con el grupo de tratamiento 6 meses antes de iniciar el ICN. Esta mejoría en la proteinuria fue sostenida por 3 años después de suspender la ciclosporina. El tratamiento a largo plazo ha resultado en una tasa mayor de remisión completa y parcial (84%). Además la remisión fue mantenida con dosis de ciclosporina tan bajas de 1 a 2 mg/kg, aunque las recaídas fueron comunes si los niveles de ciclosporina caían por debajo de 100 ng/ml. El tiempo de remisión con el uso de ciclosporina varió desde semanas hasta varios meses. Esto sugiere que tras

no alcanzar una reducción significativa en la proteinuria (<30%) en 3 a 4 meses de tratamiento, deberá considerarse un cambio de tratamiento.

Con el uso de inhibidores de calcineurina se observan efectos adversos significativos tales como hipertensión, hiperplasia gingival, alteraciones gastrointestinales, calambres musculares y nefrotoxicidad, los cuales son dependientes de la dosis y duración del tratamiento.

En un ensayo aleatorio controlado de 12 meses (n=48), la monoterapia con tacrolimus se comparó con un grupo control.⁴¹ La remisión de la proteinuria fue del 76% con tacrolimus contra 35% en el grupo control, y la tasa de progresión también fue sustancialmente menor en el grupo del ICN. Las recaídas después de la suspensión de la droga, sin embargo, fueron del 50% tras 2 años de seguimiento.

7.2.4 Rituximab.

A pesar de las variaciones en la dosis y la forma de aplicación de la droga, se ha documentado una reducción de la proteinuria del 60 al 70%.⁴²⁻⁴⁴ La tasa de respuesta al rituximab es similar a los pacientes que recibieron alguna droga como primera línea. Se ha observado una respuesta retardada en la reducción de la proteinuria que puede ocurrir hasta 12 meses después de la aplicación. Sin embargo, la tasa de recaídas con rituximab, puede ser significativamente menor que con los regímenes con agentes citotóxicos e ICN.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las causas de la glomerulopatía membranosa son diversas, el 80% se clasifican como primarias o idiopáticas y el 20% restante se consideran secundarias a diversos padecimientos (LEG, hepatitis, drogas, toxinas, infecciones y neoplasias), de estas unas tienen una causa asociada al momento del diagnóstico o en su evolución y otras carecen de ella.

En los casos secundarios se desconoce la presentación clínica, la evolución, la respuesta al tratamiento, las recaídas y el pronóstico en comparación a los casos de etiología primaria.

III. JUSTIFICACIÓN

La glomerulopatía membranosa es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos caucásicos y una de las causas más frecuentes en nuestro medio. Esta enfermedad corresponde aproximadamente el 21-35% de casos de síndrome nefrótico en adultos. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es la primera causa etiológica de síndrome nefrótico entre las nefropatías primarias. En los casos de nefropatía membranosa secundaria, con o sin etiología previa, la presentación clínica, el pronóstico, la evolución y la respuesta al tratamiento pudiera ser distinta en comparación a la causa primaria.

La correcta diferenciación entre nefropatía membranosa de etiología primaria y secundaria es esencial para el nefrólogo clínico, ya que los tratamientos de una y otra son distintos. Por tanto, la diferenciación en su presentación clínica, evolución, pronóstico y la respuesta a los diversos esquemas de manejo permitirá un manejo más apropiado e individualizado de cada caso. Esta información puede ser útil ya que ayudaría a determinar si se requiere un seguimiento más estrecho y/o un tratamiento más agresivo, y así reducir el riesgo de enfermedad renal crónica, inicio de terapia de sustitución renal y morbimortalidad.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las diferencias en el curso clínico, evolución y pronóstico entre los pacientes con glomerulopatía membranosa secundaria y aquellos con nefropatía membranosa primaria?

V. OBJETIVOS

Objetivo principal.

Describir y comparar las características clínicas, histopatológicas y el pronóstico de los pacientes con glomerulopatía con patrón membranoso diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período comprendido entre el primero de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2014.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional de una cohorte retrospectiva, comparativo y analítico; se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de glomerulopatía membranosa establecido por biopsia renal percutánea.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados con glomerulopatía membranosa mediante biopsia renal percutánea y con registro en el INCMNSZ entre el primero de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2014.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Diagnóstico histopatológico de glomerulopatía membranosa mediante biopsia renal percutánea realizada en el INNSZ.
- Registro y expediente clínico completo en el INNSZ en el periodo del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre del 2014.
- Análisis histopatológico con microscopía de luz e inmunofluorescencia.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Diagnóstico de glomerulopatía membranosa pero que provengan de otra institución.
- Diagnóstico de glomerulopatía membranosa en quienes únicamente se cuenta con laminillas de revisión.
- Expediente clínico incompleto o inaccesible.
- Cambios en el reporte oficial de histopatología en un segundo tiempo.
- Muestra histopatológica insuficiente para su análisis definida como menor a 5 glomérulos.

5. DEFINICIONES OPERACIONALES.

5.1 Nefropatía membranosa primaria (NMP):

Se definió como aquella nefropatía que en la microscopía de luz e inmunofluorescencia presenta un patrón característico, sin hallazgos histopatológicos sugerentes de etiología secundaria, y/o que tienen anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A₂.

5.2 Nefropatía membranosa secundaria "lupus-like" (NMLL):

Se definió como aquella nefropatía que en la microscopía de luz y/o inmunofluorescencia tiene hallazgos histopatológicos sugerentes de alguna etiología secundaria, pero que no se identifica alguna causa asociada durante la evaluación y el seguimiento clínico.

5.3 Nefropatía membranosa secundaria (NMS):

Se definió como aquella nefropatía membranosa que tiene alguna causa asociada identificada previamente, durante o posterior al diagnóstico.

5.4 Nefropatía membranosa lúpica clase V (NML):

Se definió como aquella nefropatía asociada al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico previamente, durante o posterior a la evaluación inicial cumpliendo cuando menos cuatro criterios del American College of Rheumatology (ACR).

5.5 Remisión completa:

Se definió como una excreción urinaria de proteínas menor de 0.3 g/día (IP/Cr 300 mg/g, confirmada en dos valores consecutivos, acompañado de creatinina sérica normal y albúmina sérica normal, como lo indican las guías KDIGO del 2012 para el manejo de glomerulonefritis.³⁰

5.6 Remisión parcial:

Se definió como una excreción urinaria de proteínas de menor de 3.5 g/día (IP/Cr 3500 mg/g, y una reducción del 50% o más del pico máximo de proteinuria, acompañado de una mejoría o normalización de la albúmina sérica y creatinina sérica estable, como lo indican las guías KDIGO del 2012 para el manejo de glomerulonefritis.³⁰

5.7 Recaída:

Se definió como una excreción de proteínas mayor de 1 g/día (IP/Cr 1000 mg/g) en dos determinaciones subsecuentes y sin respuesta al tratamiento conservador cuando el paciente se encontraba en remisión completa, o duplicación de la proteinuria en el caso de recaída parcial.

5.8 Duplicación de creatinina:

Se definió como la presencia del doble de la concentración inicial de la creatinina sérica en dos determinaciones consecutivas.

5.9 Enfermedad renal crónica terminal:

Se definió como la presencia de disfunción renal grave que indica el inicio de terapia de sustitución de la función renal.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las características de presentación clínica de los pacientes fueron comparadas mediante las pruebas de ANOVA, Kruskal-Wallis o Chi cuadrada para variables continuas con distribución normal, no normal o variables nominales respectivamente.

Las variables numéricas con distribución normal se expresaron como medias \pm desviación estándar. Aquellas con distribución no normal, se expresaron mediante medias y rangos intercuantiles.

Se construyeron curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) y se compararon mediante la prueba de log-rank para los desenlaces de remisión completa, remisión parcial, recaída, duplicación de creatinina y progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Se realizó un análisis univariado y multivariado mediante la prueba de regresión de Cox para determinar los factores predictores de remisión completa y progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, USA). Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ a dos colas.

VII. RESULTADOS

1. Selección de pacientes.

De acuerdo al registro institucional de biopsias renales se identificaron 142 pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa en la biopsia renal percutánea, entre el 1ro. de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2014, como se indica en el flujograma 1.

2. Datos demográficos.

La tabla 1 muestra las características demográficas de la población. La edad de presentación fue menor en los pacientes con NML (31.9 ± 11.5), seguido de los pacientes con NMLL (40.7 ± 16.6). En los casos de NML y NMLL se encontró un predominio de pacientes de género femenino, siendo de 91.2% y 60% respectivamente; mientras que en la NMS y la NMP existió un predominio de pacientes de género masculino (60% y 51% respectivamente).

3. Presentación clínica.

No existió diferencia en el tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico mediante biopsia renal entre los cuatro grupos. La presión arterial media a la presentación fue menor en el grupo de NML (87 ± 12 , $p= 0.003$) en comparación con los otros tres grupos restantes. No se observó diferencia en la creatinina sérica al momento del diagnóstico entre los cuatro grupos, sin embargo, la tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CDK-EPI fue mayor en los pacientes con NML (106.4 ± 36.4 , $p=0.003$). La proteinuria al momento del diagnóstico fue de 8.6 ± 5.5 en el grupo de NMP, 7.0 ± 6.0 en el grupo de NMLL, 4.6 ± 3.1 en el grupo de NMS y 5.5 ± 4.7 en el grupo NML.

Los valores de albúmina sérica fueron menores ($1.9 \pm 0.9\text{mg/dL}$) en los pacientes con NMP en comparación con el resto de los grupos. Así mismo, la mediana de nivel sérico de colesterol fue significativamente mayor en este grupo (333mg/dL) y se observó una tendencia a mayor nivel de triglicéridos (307mg/dL).

4. Estudios inmunológicos.

Un 54.4% de los pacientes con NML se presentaron con niveles bajos de la fracción C3 del complemento, mientras que 33.3% de los pacientes con NMS presentaron niveles bajos, 20% de los paciente con NMLL y 7.3% de los pacientes con NMP. El 58.8% de los pacientes con NML se presentaron con niveles bajos de la fracción C4 del complemento, 22.2% de los pacientes con NMS, 6.7% de los pacientes con NMLL y ninguno de los pacientes con NMP.

Se observó una clara diferencia en el análisis de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia. Un total de 35 pacientes de 49 (71.4%) con NMP presentaron positividad en esta prueba, con una mediana de dilución de 1:80, y el 54.1% de los pacientes mostrando un patrón moteado grueso. Por otra parte, el grupo con NML presentó positividad a anticuerpos antinucleares en el 100% de los pacientes, con una mediana de dilución de 1:1280, y el 74.1% con

positividad para anticuerpos contra DNA de doble cadena (ds-DNA). En el grupo de NMLL, el 100% de los pacientes presentaron positividad para ANA, con predominio del patrón moteado grueso (53.8% de los pacientes), y el 25% tuvo positividad para anticuerpos anti-dsDNA. En el grupo de NMS, el 87.5% presentó positividad para ANA, a títulos de 1:80 (1:10 -1:1120) con predominio del patrón moteado fino (37.5% de los pacientes), pero ninguno fue positivo para anti-dsDNA.

5. Hallazgos histopatológicos.

5.1 Microscopía de luz.

Los hallazgos histopatológicos se describen en la tabla 2. Un total de 21 (43.8%) y 4 (40%) de los pacientes con NMP y NMS mostraron esclerosis segmentaria en el estudio histopatológico, mientras que solamente 4 (26.7%) y 7 (10.3%) de los pacientes con NMLL y NML mostraron este hallazgo. La esclerosis global se presentó más frecuentemente en el grupo de NMS (70% de los pacientes), mientras que 41.7%, 40% y 30.9% de los pacientes con NMP, NMLL y NML mostraron este hallazgo.

Un total de 19 pacientes (39.6%) con NMP presentaban evidencia de expansión mesangial, hallazgo informado en 73.3%, 80.0% y 85.3% de los pacientes con NMLL, NMS y NML.

El 38.3% del total de los pacientes presentaron arterioloesclerosis en la biopsia renal, si bien este hallazgo se encontró en 70% de los pacientes con NMS, no fue diferente estadísticamente entre los grupos.

El grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular fue menor en el grupo de NML (mediana de 10% para ambos) en comparación con el resto de los grupos.

5.2 Inmunofluorescencia.

Los hallazgos de inmunofluorescencia fueron claramente diferentes entre los grupos, dado que este estudio define características particulares de cada grupo. Como era esperable, ningún paciente en el grupo de NMP presentó patrón de “casa llena” (positividad para todos los marcadores de inmunofluorescencia), mientras que en el grupo de NMLL tres pacientes (20%), un paciente (10%) en el grupo de NMS y 25 (48.1%) pacientes en el grupo de NML (48.1%) lo presentaron ($p < 0.001$). Dieciocho pacientes (34.6%) en el grupo de NML presentaron depósitos mesangiales de IgA, solamente uno en los grupos de NMP y NMLL, mientras que ninguno en el grupo de NMS presentó depósito de esta inmunoglobulina. Treinta y dos pacientes (61.5%) del grupo de NML presentaron depósitos de IgA con patrón epimembranoso, y solo 5 pacientes (10.4%) en el grupo de NMP lo tuvieron ($p < 0.001$). Los pacientes de NML presentaron en mayor frecuencia depósitos mesangiales de IgG ($n=22$, 42.3%) en comparación a los otros tres grupos ($p < 0.001$). El grupo de NMS presentó con menor frecuencia depósitos de IgG con patrón epimembranoso ($n=6$, 60%) a comparación de los tres grupos ($p < 0.001$). El grupo de NML presentó en mayor frecuencia depósitos mesangiales de IgM ($n=21$, 40.4%), y ningún paciente del grupo de NMS lo tuvo ($p=0.148$). Solo nueve pacientes (18.8%) en el grupo de NMP presentaron depósitos epimembranosos de IgM, siendo mucho mayor en el grupo de NML entre los cuatro

grupos (n=28, 53.8%; p=0.013). 17 pacientes (32.7%) del grupo de NML presentaron depósitos mesangiales de C1q, solo un paciente (2.1%) en el grupo de NMP presentó este patrón y ninguno en el grupo de NMS (p<0.001). Cuarenta y seis pacientes del grupo de NML (88.5%) presentaron depósitos epimembranosos de C1q, en comparación a los otros tres grupos, siendo en menor frecuencia en el grupo de NMP (n=9, 18.8%, p<0.001). El grupo que presentó en mayor frecuencia de positividad epimembranosa para Kappa fue el de NML (n=51, 98.1%), y el de menor frecuencia fue el grupo de NMS (n=4, 40%; p=0.002). Lo mismo sucedió para la tinción de Lambda con patrón epimembranoso (n=51, 98.1% para el grupo de NML y n=5, 50% para el grupo de NMS; p= 0.021).

6. Análisis de desenlaces de respuesta al tratamiento, remisión completa y recaídas.

En el análisis mediante curvas de supervivencia de acuerdo a grupo diagnóstico tanto la NMP (HR 0.49, IC 0.28-0.88, p=0.017) como la NMS (HR 0.22, IC 0.05-0.92, p=0.038) tuvieron una menor tasa de remisión completa en comparación con el grupo de NML. Sin embargo, en el análisis multivariado de Cox esta asociación desapareció al corregir por grado inicial de proteinuria (ver descripción abajo, figura 1).

En el modelo univariado mediante análisis de regresión de Cox para identificar factores asociados para la remisión completa (tabla 3), se identificaron como factores con asociación negativa a la edad (HR 0.98, IC 0.96-0.99, p=0.012), el sexo masculino (HR 0.37, IC 0.2-0.7, p=0.002), la proteinuria a la presentación (HR 0.92, IC 0.86-0.98, p=0.006) y la fibrosis intersticial presente en la biopsia (HR 0.83, IC 0.69-0.99, p=0.033). En el análisis multivariado las únicas que persistieron como variables independientes fueron la edad (HR 0.98, IC 0.95-0.99, p=0.035) y la proteinuria a la presentación (HR 0.93, IC 0.86-0.99, p=0.037).

En el análisis de supervivencia para respuesta al tratamiento (remisión parcial o completa, figura 2), el grupo de NMLL tuvo una aparente tasa superior de remisión respecto al grupo de NMP (HR 1.67, IC 1.03-2.71, p=0.038); sin embargo, esta diferencia no persistió tras el análisis multivariado ajustado por proteinuria a la presentación.

No se encontraron diferencias en el tiempo a la presentación de la primera recaída entre los 4 grupos diagnósticos (figura 3).

En el análisis univariado de regresión de Cox para valorar la respuesta al tratamiento (tabla 4) se identificó una asociación negativa con la edad (HR 0.98, IC 0.96-0.99, p=0.009), el sexo masculino (HR 0.59, IC 0.36-0.95, p=0.030), con el valor de creatinina sérica inicial medida en mg/dL (HR 0.67, IC 0.43-1.03, p=0.067), con la hematuria (HR 0.66, IC 0.43-1.01, p=0.053), con la fibrosis intersticial (HR 0.78, IC 0.67-0.92, p=0.002) y con la atrofia tubular (HR 0.81, IC 0.69-0.94, p=0.007). La única variable que permaneció siendo significativa en el análisis multivariado fue la fibrosis intersticial (HR 0.84, IC 0.7-0.99, p= 0.034).

7. Análisis de factores asociados para la duplicación de creatinina sérica.

No se encontraron diferencias entre los grupos diagnósticos para el desenlace de duplicación de creatinina sérica (figura 4). En el análisis univariado de regresión de Cox, los factores asociados con este desenlace fueron la creatinina sérica inicial (HR 1.54, IC 1.05-2.26, $p=0.027$), la proteinuria a la presentación (HR 1.11, IC 1.03-1.21, $p=0.010$), la presencia de hematuria (HR 4.98, IC 1.11-22.3, $p=0.036$), presencia de fibrosis intersticial (HR 1.43, IC 1.13-1.82, $p=0.003$) y de atrofia tubular (HR 1.44, IC 1.14-1.83, $p=0.003$). En el análisis multivariado persistieron como variables pronósticas: la proteinuria a la presentación (HR 1.12, IC 1.02-1.22, $p=0.019$) y la presencia de hematuria (HR 6.56, IC 1.34-32, $p=0.020$).

8. Análisis de factores asociados con la progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Un total de 12 (8.5%) pacientes progresaron a ERCT en el período de observación de 10 años. La tasa de supervivencia libre de ERCT fue de 75% para la NMS, 79% para la NMP, 75.6% para la NML y 100% para la NMLL. Esta diferencia numérica no fue significativa en el análisis de curvas de supervivencia (figura 5).

Mediante análisis univariado de regresión de Cox, la creatinina sérica a la presentación (HR 1.79, IC 1.11-2.86, $p=0.016$), la proteinuria a la presentación (HR 1.2, IC 1.07-1.34, $p=0.010$), la fibrosis intersticial (HR 1.38, IC 0.99-1.92, $p=0.055$), y la atrofia tubular (HR 1.43, IC 1.02-1.9, $p=0.037$) fueron significativas. En el modelo multivariado ajustado, únicamente la proteinuria a la presentación fue significativa para predecir la progresión a ERCT (HR 1.13, IC 1.01-1.28, $p=0.049$).

Tras dividir a los pacientes de acuerdo a la respuesta al tratamiento, no se observaron casos de progresión a enfermedad renal crónica terminal entre los pacientes en los grupos de remisión parcial o completa (figura 6).

VIII. DISCUSIÓN

Entre los hallazgos importantes de este estudio se encontró que los pacientes con NML suelen ser más jóvenes y con predominio del género femenino, similarmente a lo observado en publicaciones.^{45,46} La edad promedio de diagnóstico de la NMP fue la quinta década, también con resultados similares a lo observado en diversos estudios.³

Los pacientes con NML a la presentación tenían una menor presión arterial media y una mayor tasa de eTFG. Si bien una hipótesis sugeriría que esto puede ser debido a un diagnóstico más temprano en éste grupo debido a la presentación de otras manifestaciones extrarrenales,⁴⁷ mientras que la NMP tiene un comportamiento más insidioso^{9,10}; en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en el tiempo de la presentación a la biopsia entre los 4 grupos. Por tanto, es posible que los hallazgos de menor severidad en esta entidad (menor eTFG, fibrosis intersticial y atrofia tubular), sean atribuibles a menor daño renal asociado a esta enfermedad.

La proteinuria fue mayor en el grupo de NMP y menor en el grupo de NMS, esto es esperado ya que habitualmente la NMP se caracteriza por proteinurias nefróticas elevadas y en muchos casos en rangos mórbidos; a nuestro conocimiento, solo un estudio ha comparado la proteinuria entre la NMP contra la NMLL y la NML⁴⁸ con resultados similares a los obtenidos en este análisis, sin embargo no se incluyeron causas secundarias con otras etiologías. En el presente estudio, se encontró un menor grado de proteinuria en los casos de NMS en comparación de aquellos con NMP y NMLL. En línea con los hallazgos respecto a la proteinuria, la albúmina sérica fue menor en este grupo a comparación de los otros grupos. Esto difiere con un estudio previo⁴⁸ en el que las cifras de albúmina fueron iguales entre NMP, NMLL y NML.

Otro dato clínico a resaltar es que en el grupo de la NMP los niveles de colesterol total sérico, el colesterol no HDL y los triglicéridos fueron mayores a comparación de los otros grupos, estas cifras correlacionan inversamente con los niveles de albúmina sérica,⁴⁹ sólo un estudio ha comparado dichos niveles con NML y NMLL⁴⁸ con resultados similares al presente estudio.

Los casos de NML tuvieron con mayor frecuencia niveles bajos de C3 y C4, mientras que en el grupo de NMP solo tres pacientes tuvieron consumo de C3, esto ha sido observado en estudios previos y se asocia a los mecanismos fisiopatológicos de cada una de las variedades de nefropatía membranosa.^{3,13} Ningún paciente en el grupo de NMP presentó anticuerpos contra DNA doble cadena, en el grupo de NML 43 pacientes de 68 fueron positivos; y tres pacientes de 12 fueron positivos en el grupo de NMLL. Este hallazgo es también similar a lo observado en estudios previos^{13,48} y es esperado debido a que la fisiopatología de estas entidades es distinta y los anticuerpos presentes son diferentes aunque los hallazgos histopatológicos en la microscopía de luz sean similares. Cabe destacar la positividad (aunque en diluciones bajas) para anticuerpos antinucleares en los pacientes con NMP, con predominio de un patrón moteado grueso. Este hallazgo no ha sido informado previamente. Es posible que los anticuerpos contra el receptor de la

fosfolipasa A2 recientemente descritos, interfieran con el ensayo de los anticuerpos antinucleares mostrando un falso positivo con patrón moteado grueso y diluciones bajas (generalmente 1:80).

Entre los hallazgos histopatológicos encontramos que la NML al momento del diagnóstico tuvo un menor grado de esclerosis segmentaria ó global así como menor fibrosis intersticial y atrofia tubular con respecto a los otros grupos. Si bien esto podría explicarse por el diagnóstico más temprano, como ya se mencionó previamente, no se observaron diferencias en el tiempo del diagnóstico a la biopsia entre los grupos, lo cual podría sugerir que el curso de éste grupo es diferente y con menor gravedad.

En el grupo de NMP se observó menor expansión mesangial a comparación de los otros tres grupos, hallazgos similares han sido reportados¹³ y aunque en algunos libros de textos y artículos³ sugieren que la presencia de expansión mesangial se presenta únicamente en etiologías secundarias de NM, este hallazgo no es exclusivo ya que ha sido publicada su presencia en diversas revisiones de NMP.^{2,3,5}

Como era esperable, en el estudio de inmunofluorescencia ningún paciente del grupo de NMP presentó un patrón de “casa llena”, tal y como se ha informado ampliamente en la literatura,^{11-15,51} sin embargo, cabe resaltar que el 20% en el grupo de NMLL, 10% en el grupo de NMS y 48.1% en el de NML lo tuvieron, a nuestro conocimiento este es el primer estudio que reporta frecuencias de este patrón comparativo entre las variantes descritas de nefropatía membranosa. Este patrón puede ser debido a otros antígenos circulantes como DNA doble cadena, proteínas virales, antígenos relacionados a tumores y que pueden desencadenar una respuesta inmunológica, reaccionando con diversas inmunoglobulinas, activando diversas vías del complemento y permitiendo el depósito de complejos inmunes en diversas áreas del glomerulo.⁵⁰

Los depósitos mesangiales y epimembranosos de IgA, IgM, C1q e IgG mesangiales, fueron más frecuentes en la NML a comparación de otros grupos, hallazgo previamente reportado;¹³ sin embargo, en este artículo las únicas tinciones de inmunofluorescencia que tuvieron significancia estadística fueron IgA y C1q entre tres grupos NMP, NML y NML latente (definidas como aquella NM con características histopatológicas sugerentes de causa secundaria, pero sin causa etiológica identificable, definida en este estudio como NMLL).

En el análisis de los factores predictores de remisión completa de la enfermedad se observó una relación negativa con mayor edad, el sexo masculino, la mayor proteinuria en 24 hrs, y el mayor grado de fibrosis intersticial, siendo factores independientes proteinuria y edad, estos factores han sido descritos en diversas publicaciones previas.^{21,22,52,53} La edad y el género tienen limitaciones, ya que la enfermedad renal crónica está directamente relacionada con la edad; además, el proceso patológico subyacente a la presentación puede tener una relación más directa con la edad; mientras que el género está más estrechamente relacionada con la gravedad de la proteinuria.³ La fibrosis intersticial y la atrofia tubular son factores que se han asociado a una menor supervivencia renal e inicio de terapia de sustitución renal,²⁰ sin embargo, es probable que estos factores no constituyan predictores independientes de la remisión de la proteinuria y estén más acorde con la cronicidad de la enfermedad que con la respuesta al tratamiento.

Si bien el análisis de supervivencia por grupos diagnósticos para remisión completa sugirió una menor probabilidad de alcanzar remisión completa en los grupos de NMP y NMS (hallazgo previamente informado⁴⁸), este hallazgo está probablemente asociado con el grado inicial de proteinuria (particularmente para el grupo de NMP) y, por tanto, con un mayor tiempo para alcanzar los criterios de remisión. Este hallazgo también se encontró para el desenlace de respuesta al tratamiento y nuevamente las diferencias desaparecieron cuando se ajustó el análisis de acuerdo a la proteinuria a la presentación.

En el análisis de factores asociados predictores de la duplicación de creatinina se encontró que los pacientes con un valor de creatinina mayor al momento de la valoración inicial, mayor atrofia tubular y fibrosis intersticial tuvieron un riesgo incrementado de deterioro de la función renal, esto va acorde a múltiples estudios realizados previamente,^{3,20,21,48} siendo la persistencia de la proteinuria el factor independiente por excelencia de progresión de la enfermedad en este estudio y otros realizados en NM, y en otras patologías glomerulares.

Los factores asociados con la evolución hacia ERCT fueron la creatinina sérica inicial, la magnitud de la proteinuria así como la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular, permaneciendo como factor independiente en el análisis multivariado la proteinuria; esto se ha observado en otros estudio^{20,21,22,23,52,53} y concuerda con la tasa de deterioro de la función renal y el riesgo de enfermedad renal en estadio terminal.^{29,39} En este estudio los pacientes sin respuesta al tratamiento tuvieron mayor riesgo de evolucionar a ERC y por ende peor pronóstico, lo cual coincide con estudios previos,^{29,30,36-38,52,53}

Limitaciones del estudio.

Este estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo, una buena proporción de pacientes no completaron el seguimiento de 10 años posiblemente subestimando la tasa de progresión a ERCT. La clasificación de los pacientes en los diversos grupos diagnósticos se realizó de acuerdo a criterios histopatológicos y solo algunos pacientes se clasificaron de acuerdo a la positividad de anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2, lo cual pudiera constituirse el estándar de oro para la clasificación de NM en los tiempos actuales. A pesar de lo anterior, el presente es el estudio más grande en población mexicana para describir las características de la nefropatía membranosa y con una cantidad importante de pacientes con NML.

IX. CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se observó que la década con mayor prevalencia de diagnóstico de NMP fue la quinta década de la vida y que la entidad es mas frecuente en pacientes del género masculino. El grupo de NMP tuvo un mayor grado de proteinuria y el grupo de NMS el menor. La NMP tuvo un menor valor de albúmina sérica, menor número de pacientes con consumo de complemento y la positividad de antinucleares con diluciones menores con un patrón moteado grueso, ningún paciente con NMP tuvo positividad para anticuerpos DNA doble cadena. Ningun paciente del grupo de NMP tuvo patrón de “casa llena” en el estudio de inmunofluorescencia, a diferencia de lo observado en otros grupos, siendo éste hallazgo de mayor prevalencia en el grupo de NML. El grupo de NML tuvo menos datos de cronicidad en el estudio histopatológico.

2. Se observó una menor probabilidad de alcanzar remisión completa en los grupos de NMP y NMS, en comparación a los otros dos grupos, sin embargo esta no tuvo significancia estadística al ajustar el análisis por la magnitud de la proteinuria. Los factores identificados como predictores de menor posibilidad de alcanzar remisión completa en el análisis univariado fueron: mayor edad, género masculino y magnitud de la proteinuria; como factores independientes en el multivariado permanecieron la magnitud de la proteinuria y mayor edad. Para la duplicación de creatinina sérica y evolución a ERCT se identificaron como factores de riesgo un mayor valor de creatinina sérica inicial, mayor grado de proteinuria y mayores grados de atrofia tubular y fibrosis intersticial, persistiendo como factor independiente la mayor magnitud de la proteinuria. Los pacientes sin respuesta al tratamiento tuvieron mayor desarrollo de ERCT.

X. CUADROS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas y presentación clínica de acuerdo al grupo de diagnóstico en nefropatía membranosa.

	Membranosa Primaria n=49	Membranosa Lupus-like n=15	Membranosa secundaria n=10	Nefropatía lúpica memb n=68	p
DEMOGRÁFICOS					
Edad (años)	44.1 ± 15.5	40.7 ± 16.6	45.5 ± 15.7	31.9 ± 11.5	<0.001
Sexo Femenino n (%)	24 (49.0)	9 (60)	4 (40)	62 (91.2)	<0.001
PRESENTACIÓN CLÍNICA					
Tiempo evolución al Dx (meses)	5 (2-21)	2 (0-5)	8 (2.5-17)	3 (1-6)	0.121
Presión arterial media (mmHg)	94 ± 12	96 ± 10	97 ± 14	87 ± 12	0.003
Creatinina sérica (mg/dL)	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.8	0.455
TFGe (ml/min/1.73m ² SC)	81.3 ± 37.3	94.9 ± 33.5	85.5 ± 31.7	106.4 ± 36.4	<0.003
Proteinuria (g/24h)	8.6 ± 5.4	7.0 ± 6.0	4.6 ± 3.1	5.5 ± 4.7	0.007
Hematuria n(%)	30 (61.2)	8 (53.5)	4 (40)	31 (45.6)	0.352
Albumina (g/dL)	1.9 ± 0.9	2.4 ± 1.0	2.6 ± 0.9	2.5 ± 1.0	0.025
Colesterol (mg/dL)	333 (266-405)	312 (219-289)	215 (171-320)	247 (177-318)	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	307 (199-440)	214 (132-305)	241 (151-297)	210 (147-306)	0.086
HDL-colesterol (mg/dL)	49 (41-61)	54 (43-74)	48 (40-50)	52 (39-71)	0.506
No HDL-colesterol (mg/dL)	284 (194-360)	269 (169-322)	163 (134-270)	180 (128-258)	0.008
Eventos trombóticos	5 (10.2)	2 (13.3)	0 (0)	6 (9.7)	0.775
ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS					
C3 bajo n(%)	3 (7.3)	3 (20)	3 (33.3)	37 (54.4)	<0.001
C4 bajo n(%)	0 (0)	1 (6.7)	2 (22.2)	40 (58.8)	<0.001
Anticuerpos antinucleares IFI n/total	35/37	13/13	7/8	53/53	0.108
Dilución	1:80 (1:40-1:160)	1:60 (1:80-1:320)	1:80 (1:10-1:1120)	1:1280 (1:320-1:5120)	<0.001
Patrón					
Moteado grueso	20 (54.1)	7 (53.8)	2 (25)	4 (7.5)	
Moteado fino	8 (21.6)	3 (23.1)	3 (37.5)	11 (20.8)	
Homogéneo	0 (0)	2 (15.4)	1 (12.5)	35 (66.0)	
Nucleolar	1 (2.9)	1 (7.7)	0 (0)	2 (3.8)	
No especificado	6 (16.2)	0 (0)	1 (12.5)	1 (1.9)	
Anticuerpos anti-dsDNA n(%)	0/18	3/12	0/6	43/68	<0.001

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos de acuerdo a los grupos de nefropatía membranosa

	Membranosa Primaria n=48	Membranosa Lupus-like n=15	Membranosa secundaria n=10	Nefropatía lúpica memb n=68	p
MICROSCOPIA DE LUZ					
Número de Glomérulos	18.4 ± 10.1	17.5 ± 9.2	22.3 ± 8.6	19.6 ± 8.6	0.550
Esclerosis segmentaria n,(%)	21 (43.8)	4 (26.7)	4 (40)	7 (10.3)	<0.001
Esclerosis global n,(%)	21 (43.8)	4 (26.7)	7 (70)	13 (17.1)	0.002
Engrosamiento de la MBG n,(%)	44 (91.7)	13 (86.7)	10 (100)	64 (94.1)	0.545
Espículas en la MBG n,(%)					
Expansión mesangial n,(%)	19 (39.6)	11 (73.3)	8 (80.0)	58 (85.3)	<0.001
Arteriosclerosis n,(%)	20 (41.7)	6 (40)	7 (70)	21 (30.9)	0.295
Fibrosis Intersticial % (IQR)	15 (5-30)	15 (5-30)	15 (5-32.5)	10 (0-10)	<0.001
Atrofia tubular % (IQR)	15 (5-30)	15 (5-40)	12.5 (3.8-32.5)	10 (0-10)	<0.001
INMUNOFLORESCENCIA*					
Patrón de "casa llena"	0 (0)	3 (20.0)	1 (10.0)	25 (48.1)	<0.001
Depósitos de IgA					
Mesangiales	1 (2.1)	1 (6.7)	0 (0)	18 (34.6)	<0.001
Epimembranosos	5 (10.4)	4 (26.7)	2 (20.0)	32 (61.5)	<0.001
Depósitos de IgG					
Mesangiales	1 (2.1)	3 (20.0)	0 (0)	22 (42.3)	<0.001
Epimembranosos	41 (85.4)	14 (93.3)	6 (60.0)	51 (98.1)	0.014
Depósitos de IgM					
Mesangiales	5 (10.4)	4 (26.7)	0 (0)	21 (40.4)	0.148
Epimembranosos	12 (25.0)	8 (53.3)	2 (20.0)	28 (53.8)	0.013
Depósitos de C1q					
Mesangiales	1 (2.1)	3 (20.0)	0 (0)	17 (32.7)	<0.001
Epimembranosos	9 (18.8)	7 (46.7)	2 (20.0)	46 (88.5)	<0.001
Depósitos de Kappa					
Mesangiales	3 (6.3)	3 (20.0)	1 (10.0)	4 (7.7)	
Epimembranosos	38 (79.2)	12 (80.0)	4 (40.0)	51 (98.1)	0.002
Depósitos de Lambda					
Mesangiales	3 (6.3)	3 (20.0)	1 (10.0)	4 (7.7)	
Epimembranosos	36 (75.0)	11 (73.3)	5 (50.0)	51 (98.1)	0.021

* Para nefropatía lúpica membranosa se contaba el total de casos con inmunofluorescencia completa es de 52.

Tabla 3. Análisis de regresión de Cox para remisión completa.

	UNIVARIADO			MULTIVARIADO		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, por año	0.98	0.96-0.99	0.012	0.98	0.95-0.99	0.035
Sexo masculino	0.37	0.20-0.70	0.002			
Creatinina sérica inicial, por mg/dL	0.76	0.47-1.27	0.315			
Proteinuria 24 horas, por g	0.92	0.86-0.98	0.006	0.93	0.86-0.99	0.037
Albumina, por cada g/dL	1.24	0.96-1.60	0.097			
Eventos trombóticos	0.33	0.16-1.07	0.065			
Fibrosis intersticial, por cada 10%	0.83	0.69-0.99	0.033	0.96	0.80-1.16	0.684
Atrofia tubular, por cada 10%	0.85	0.71-1.01	0.070			
Grupo diagnóstico						
Nefropatía lúpica membranosa	1.00	Referencia	Referencia	1.00	Referencia	Referencia
Nefropatía membranosa primaria	0.49	0.28-0.88	0.017	0.87	0.44-1.75	0.699
Nefropatía membranosa lupus-like	0.97	0.43-2.17	0.932	1.29	0.55-2.99	0.561
Nefropatía membranosa secundaria	0.22	0.05-0.92	0.038	0.29	0.07-1.28	0.103

Tabla 4. Análisis de regresión de Cox para respuesta al tratamiento (remisión parcial o completa).

	UNIVARIADO			MULTIVARIADO		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, por año	0.98	0.96-0.99	0.009	0.99	0.97-1.00	0.119
Sexo masculino	0.59	0.36-0.95	0.030			
Creatinina sérica inicial, por mg/dL	0.67	0.43-1.03	0.067			
Proteinuria 24 horas, por g	0.97	0.92-1.01	0.129			
Hematuria	0.66	0.43-1.01	0.053			
Fibrosis intersticial, por cada 10%	0.78	0.67-0.92	0.002	0.84	0.70-0.99	0.034
Atrofia tubular, por cada 10%	0.81	0.69-0.94	0.007			
Arteriosclerosis	0.68	0.44-1.05	0.080			
Grupo diagnóstico						
Nefropatía lúpica membranosa	1.00	Referencia	Referencia	1.00	Referencia	Referencia
Nefropatía membranosa primaria	0.59	0.36-0.96	0.035	0.85	0.46-1.57	0.608
Nefropatía membranosa lupus-like	0.94	0.47-1.85	0.846	1.16	0.56-2.37	0.692
Nefropatía membranosa secundaria	0.39	0.16-0.99	0.048	0.55	0.21-1.46	0.233

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox para duplicación de creatinina

	UNIVARIADO			MULTIVARIADO		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, por año	1.01	0.98-1.05	0.408	1.01	0.96-1.07	0.693
Sexo masculino	1.87	0.65-5.33	0.243	1.45	0.37-5.69	0.591
Creatinina sérica inicial, por mg/dL	1.54	1.05-2.26	0.027	1.04	0.36-3.01	0.948
Proteinuria 24 horas, por g	1.11	1.03-1.21	0.010	1.12	1.02-1.22	0.019
Hematuria	4.98	1.11-22.3	0.036	6.56	1.34-32.0	0.020
Fibrosis intersticial, por cada 10%	1.43	1.13-1.82	0.003	1.05	0.13-8.59	0.966
Atrofia tubular, por cada 10%	1.44	1.14-1.83	0.003	1.49	0.30-11.3	0.703
Grupo diagnóstico						
Nefropatía lúpica membranosa	1.00	Referencia	Referencia	1.00	Referencia	Referencia
Nefropatía membranosa primaria	1.52	0.51-4.54	0.452	0.35	0.05-2.39	0.283
Nefropatía membranosa secundaria	0.83	0.10-6.89	0.862	0.42	0.03-5.71	0.513

Tabla 6. Análisis de regresión de Cox para enfermedad renal crónica terminal

	UNIVARIADO			MULTIVARIADO		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, por año	1.03	0.99-1.08	0.171	0.99	0.92-1.07	0.864
Sexo masculino	4.35	0.84-22.4	0.079	1.80	0.28-11.7	0.537
Creatinina sérica inicial, por mg/dL	1.79	1.11-2.86	0.016	1.73	0.60-5.03	0.313
Proteinuria 24 horas, por g	1.20	1.07-1.34	0.010	1.13	1.01-1.28	0.049
Hematuria	2.06	0.40-10.6	0.389			
Fibrosis intersticial, por cada 10%	1.38	0.99-1.92	0.055	0.06	0.01-40.6	0.402
Atrofia tubular, por cada 10%	1.43	1.02-1.99	0.037	14.9	0.24-91.7	0.410
Grupo diagnóstico						
Nefropatía lúpica membranosa	1.00	Referencia	Referencia			
Nefropatía membranosa primaria	2.59	0.47-14.3	0.275			
Nefropatía membranosa secundaria	2.32	0.21-25.6	0.493			
Respuesta al tratamiento						
Remisión completa o parcial	1.00	Referencia	Referencia			
Sin respuesta	26.2	3.08-222	0.003	18.4	1.68-201	0.017

Flujograma 1. Selección de los casos analizados.

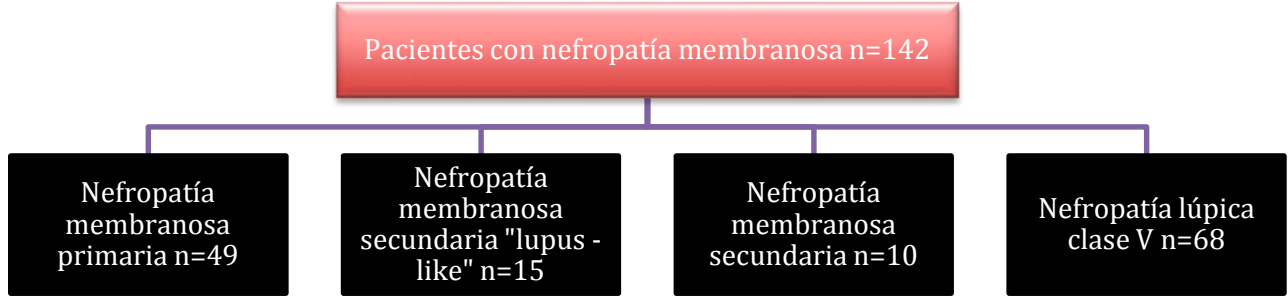
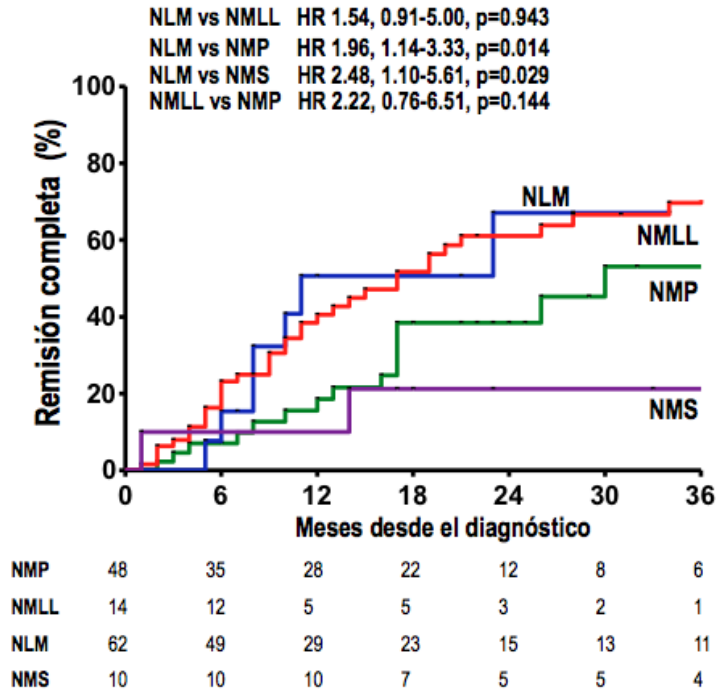
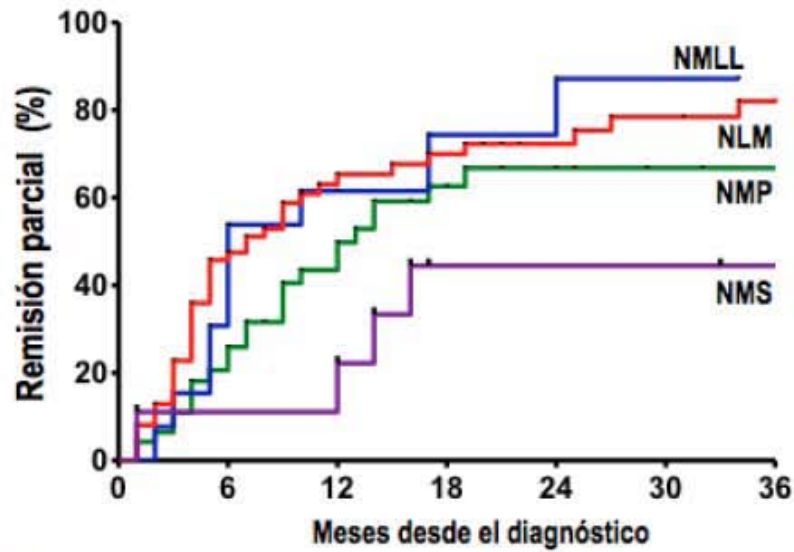


FIGURA 1. TIEMPO A LA REMISIÓN COMPLETA



NMLL vs NMP	HR 2.22, 0.76-6.51, p=0.144
NMLL vs NMS	HR 3.17, 0.83-12.1, p=0.092
NMLL vs NLM	HR 0.97, 0.43-2.20, p=0.943
NMP vs NMS	HR 1.96, 0.63-6.08, p=0.245

Figura 2. TIEMPO PARA ALCANZAR LA REMISIÓN PARCIAL



NMP	48	30	18	10	7	5	4
NMLL	14	9	4	3	2	2	1
NLM	62	32	16	14	10	8	6
NMS	10	9	8	5	5	5	4

NLM vs NMLL HR 1.03, 0.51-2.09, p=0.938

NLM vs NMP HR 1.67, 1.03-2.71, p=0.038

NLM vs NMS HR 2.30, 1.12-4.74, p=0.024

NMLL vs NMP HR 1.66, 0.71-3.86, p=0.239

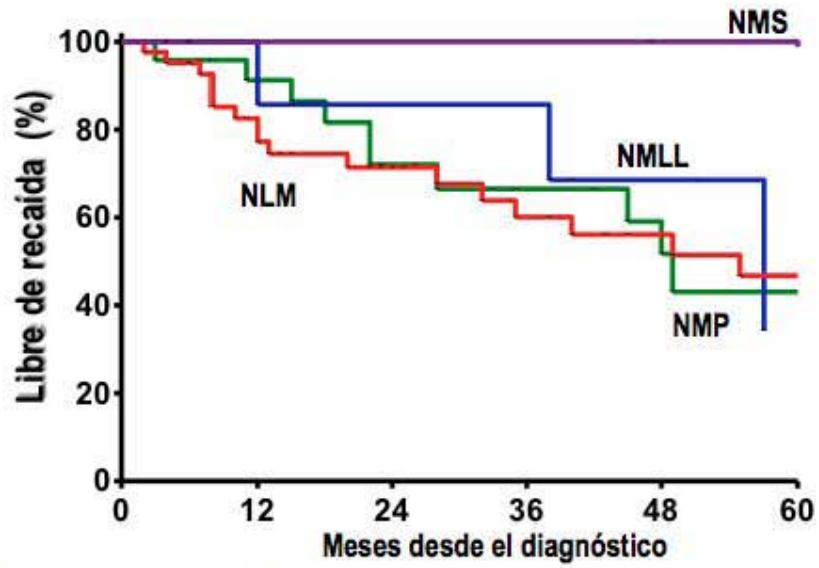
NMLL vs NMS HR 2.85, 0.95-8.55, p=0.061

NMLL vs NLM HR 0.97, 0.48-1.96, p=0.938

NMP vs NMS HR 1.77, 0.72-4.33, p=0.212

Figura 3. Tiempo a la primera recaída

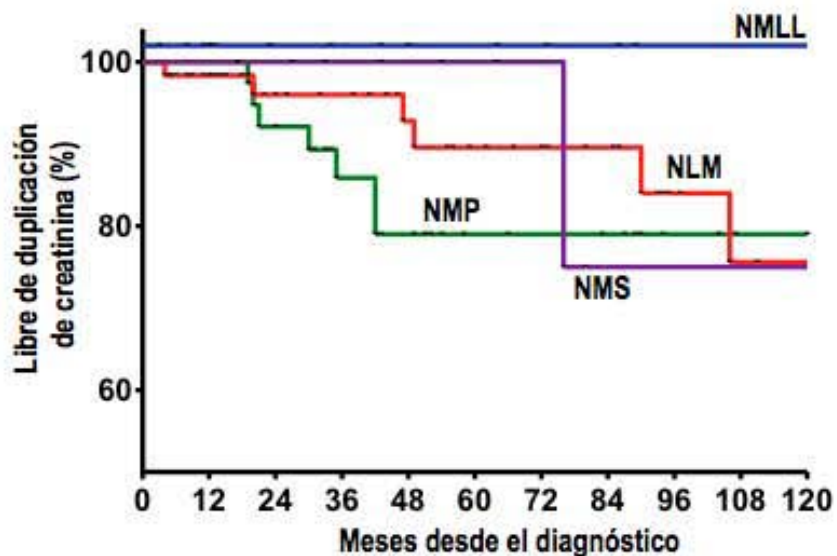
Sin diferencia entre grupos diagnósticos



NMP	24	21	15	11	8	5
NMLL	8	7	6	6	4	2
NLM	44	37	22	17	13	11
NMS	4	3	3	3	2	2

Figura 4. Duplicación de creatinina Sérica

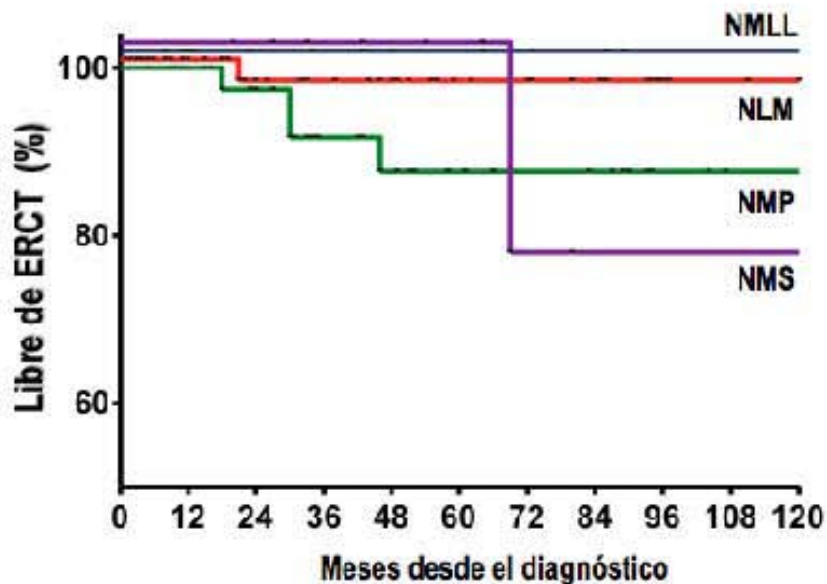
Sin diferencia entre grupos diagnósticos



NMP	48	41	35	26	23	17	16	14	8	5	4
NMLL	14	11	9	8	6	6	5	4	2	2	2
NLM	64	51	38	35	30	25	21	19	12	10	9
NMS	10	10	10	8	7	6	5	3	3	3	3

Figura 5. Enfermedad renal crónica terminal

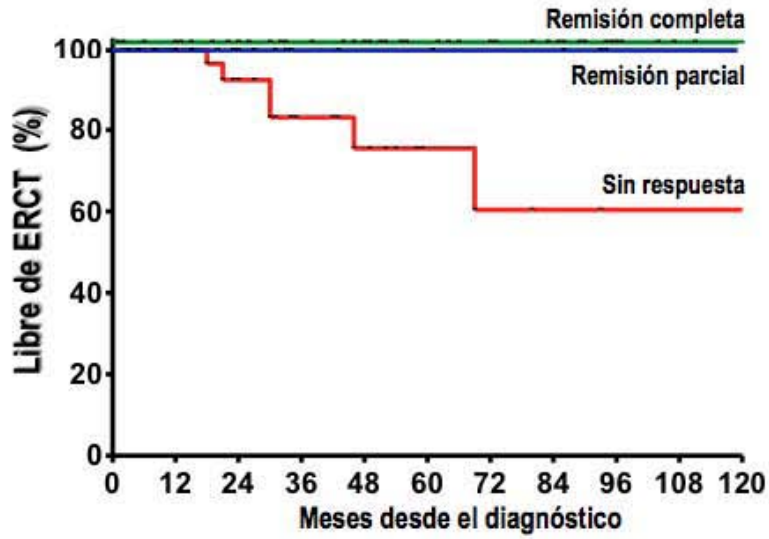
Sin diferencia entre grupos diagnósticos



NMP	48	41	36	28	23	16	13	14	8	5	5
NMLL	14	11	9	8	6	6	5	4	2	2	2
NLM	64	50	36	36	29	23	21	19	12	10	9
NMS	10	10	10	8	7	6	4	3	3	3	3

Figura 6. Enfermedad renal crónica terminal por grupos de respuesta al tratamiento

Sin diferencia entre remisión parcial y completa para desarrollo de ERCT a 10 años



Remisión completa	66	63	55	50	45	38	33	27	17	13	12
Remisión parcial	21	17	13	9	8	8	7	7	4	4	4
Sin respuesta	46	31	22	15	11	6	5	4	3	3	3

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: Recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.* 2010;77:765-770.
2. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: Diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:905-919.
3. Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. Quinta edición. 2014; 240-241.
4. Erwin DT, Donadio JV Jr, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 1973;48:697-712.
5. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J, et al. Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med.* 1973;78:1-12.
6. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11-21.
7. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1137-1143.
8. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013;83: 940-948.
9. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117:224-230.
10. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7: 43-51.
11. Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med.* 2002;41:936-942.
12. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:574-579.
13. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int.* 1983;24: 377-385.
14. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1985;83:415-420.
15. Yang AH, Lin BS, Kuo KL, et al. The clinicopathological implications of endothelial tubuloreticular inclusions found in glomeruli having histopathology of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:3419-3425.
16. Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum.* 2002;47: 450-455.
17. Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991;324:1457-1463.
18. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 1996;276:466-469.
19. Chevrier D, Giral M, Perrichot R, et al. Idiopathic and secondary membranous nephropathy and polymorphism at TAP1 and HLA-DMA loci. *Tissue Antigens.* 1997;50:164-169.
20. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int.* 2006;69:1641-1648.
21. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic

- membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 1997;51:901-907.
22. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:697-704.
 23. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(suppl):185-190.
 24. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004;66: 1199-1205.
 25. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, et al. Low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: A prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:25-29.
 26. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;44(3): 638-642.
 27. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1994;45: 578-585.
 28. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7: 43-51.
 29. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1188-1194.
 30. KDIGO. Clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:139-274.
 31. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320:210-215.
 32. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of shortterm high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *QJM.* 1990;74:133-156.
 33. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:444-450.
 34. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1992;327:599-603.
 35. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48:1600-1604.
 36. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:744-751.
 37. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy: A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med.* 1992;116: 6438-6445.
 38. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:385-401.
 39. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int.* 2001;59:1484-1490.
 40. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int.* 1995;47:1130-1135.
 41. Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007;71:924-930.

42. FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73:117-125.
43. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1416-1425.
44. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2188-2198.
45. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: A retrospective analysis. *Am J Med.* 2002; 112:726-729.
46. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. *J Rheumatol.* 2009;36:63-67.
47. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:299.
48. Sam R, Joshi A, James S, Jen KY, Amani F, Hart P, Schwartz MM. Lupus-like membranous nephropathy: Is it lupus or not? *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jun;19(3):395-402.
49. Thomas LN, Jai R, and Gerald BA. Hyperlipidemia and Thrombotic Complications in Patients With Membranous Nephropathy *Seminars in Nephrology.* 2003;4(23): 406-411.
50. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 1205.
51. Baskin E, Agras PI, Menekse N, et al. Full-house nephropathy in a patient with negative serology for lupus. *Rheumatol int.* 2007;27:281-284.
52. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004; 65:1400.
53. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23:324.
54. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney int.* 2000; 58:1732.
55. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330: 877-884.