



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

**“NEFROPATIA MEMBRANOSA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN
PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES
PRIETO, EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2009 A
OCTUBRE 2014”**

DR. HÉCTOR ROJAS GONZÁLEZ

ASESOR

DR. JAIME ANTONIO BORJAS GARCIA

CO – ASESOR

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS

“NEFROPATIA MEMBRANOSA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES
DEL HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE ENERO 2009 A OCTUBRE 2014”

PRESENTA
DR. HÉCTOR ROJAS GONZÁLEZ

Firmas

Asesor Dr. Jaime Antonio Borjas García Especialidad en Medicina Interna -Subespecialidad en Nefrología	
Co – asesor Dr. Marco Ulises Martínez Martínez Especialidad en Medicina Interna Subespecialidad en Reumatología	

Sinodales	
Dr. Javier Isordia Segovia Especialidad en Medicina Interna -Subespecialidad en Nefrología	
Dr. Francisco Gerardo Alfaro Abundiz Especialidad en Medicina Interna -Subespecialidad en Nefrología	
QFB Lilia Llamazares Azuara Maestría en Ciencias	
M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Martin Magaña Aquino Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna



RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa se encuentra dentro de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos no diabéticos, los pacientes con NM se presentan usualmente con proteinuria grave, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Su característica histopatológica es el depósito de inmunocomplejos subepiteliales con el engrosamiento uniforme de la pared de los capilares glomerulares. La etiología en el 75-80% de los casos es idiopática, el resto se asocia a procesos sistémicos entre los que destacan los tumores malignos, infecciones como hepatitis B, fármacos como el oro, la D penicilamina, los antiinflamatorios no esteroideos y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. La remisión espontánea ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes, de estos 30 - 40 % de estos pacientes progresaran a insuficiencia renal terminal en 5 a 15 años.

MÉTODOS

En este trabajo se investigó de manera retrospectiva las características clínicas de los pacientes con Nefropatía membranosa, así como variables pronósticas, tipo de tratamiento recibido y su respuesta al mismo en el periodo comprendido a enero 2009 a octubre del 2014.

Se revisaron un total de 37 expedientes, de los cuales, 25 cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente se dividió a los pacientes según su etiología; idiopática y secundaria, se analizaron las variables de relevancia clínica.

RESULTADOS

Se analizaron 25 pacientes, la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 46 años, de los cuales el 56% correspondieron al género femenino, el 64 % de los casos se trató de Nefropatía membranosa idiopática. La causa más frecuente de nefropatía membranosa secundaria, fue Nefropatía Lúpica clase V. Cumplieron criterios clínicos de síndrome nefrótico el 56% de los pacientes, la proteinuria al momento del diagnóstico fue variable. Solo el 24% de los pacientes recibió tratamiento con agentes alquilantes, y el 20 % recibió inhibidores de calcineurina. Durante el seguimiento el 30.7% logro remisión completa, con una tasa de recaídas del 23%. No hubo desenlaces fatales ni necesidad de inicio de terapia de remplazo renal durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

Las características clínicas de los pacientes con nefropatía membranosa son similares a los descritos a la literatura internacional, la causa más frecuente de nefropatía membranosa secundaria en nuestro medio fue nefropatía lúpica clase V, el pronóstico de ambas fue similar.



DEDICATORIAS

A Dios por brindarme las oportunidades y llenar de fortaleza mi camino.

A Rebeca y Héctor son el motivo de seguir adelante

A Liliana por su comprensión y cariño

A mis padres por su apoyo incondicional



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros y compañeros de residencia, por sus infinitas enseñanzas y consejos.

Al Dr. Jaime Antonio Borjas García, y al Dr. Marco Ulises Martínez Martínez por el apoyo en la realización de este trabajo.

Un especial agradecimiento al Dr. David Martínez Gala por las facilidades en la obtención de datos en su registro de biopsias.



ÍNDICE

	Página
<u>RESUMEN</u>	<u>II</u>
<u>DEDICATORIAS.....</u>	<u>III</u>
<u>AGRADECIMIENTOS.....</u>	<u>IV</u>
<u>ÍNDICE.....</u>	<u>V</u>
<u>ÍNDICE DE TABLAS.....</u>	<u>VI</u>
<u>ÍNDICE DE GRAFICAS.....</u>	<u>VII</u>
<u>LISTA DE ABREVIATURIAS Y SIMBOLOS</u>	<u>VIII</u>
<u>LISTA DE DEFINICIONES Y TERMINOS.....</u>	<u>IX</u>
<u>ANTECEDENTES.....</u>	<u>1</u>
<u>JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>11</u>
<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</u>	<u>12</u>
<u>SUJETOS Y MÉTODOS.....</u>	<u>13</u>
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</u>	<u>18</u>
<u>ÉTICA.....</u>	<u>19</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>20</u>
<u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</u>	<u>24</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>25</u>



INDICE DE TABLAS Y CUADROS

<u>Tabla 1 Variables del estudio.....</u>	<u>15</u>
<u>Tabla 2 Características demográficas y clínicas.....</u>	<u>20</u>
<u>Tabla 3 Principales características de laboratorio.....</u>	<u>21</u>
<u>Tabla 4 Tratamiento utilizado según tipo de NM.....</u>	<u>22</u>
<u>Tabla 5 Porcentajes de respuesta al tratamiento y desenlaces.....</u>	<u>23</u>



INDICE DE GRAFICAS

<u>Grafica 1 Proteinuria al momento del diagnóstico según el tipo de NM.....</u>	<u>21</u>
<u>Grafica 2 Tasa de filtración glomerular en el basal y al seguimiento.....</u>	<u>23</u>



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

- ACTH.** Hormona adrenocorticotropa
- ADA.** American Diabetes Association
- Anti- PLA₂R1.** Anticuerpos contra receptor de tipo M de fosfolipasa A2
- ARA2.** Antagonistas del receptor de Angiotensina II
- C5b-9.** Complejo de ataque a membrana
- CH50.** Actividad total del complemento
- CKD-EPI.** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- Cr.** Creatinina
- ERT.** Enfermedad renal terminal
- GLOSEN:** Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología
- HLA-DQA1.** Complejo mayor de histocompatibilidad clase II, DQ alfa 1
- ICN:** Inhibidores de calcineurina.
- IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IgG4:** Inmunoglobulina G clase 4
- kD.** Kilodalton
- KDIGO: Kidney disease: Improving Global Outcomes**
- MMF** Mofetil micofenolato
- NEP.** Endopeptidasa neutral o nefrilisina
- NM.** Nefropatía membranosa
- NMi** Nefropatía membranosa idiopática
- PLA₂R1:** Receptor de tipo M de fosfolipasa A2
- SN.** Síndrome nefrótico
- TFG** Tasa de filtración glomerular
- THSD7A** Trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A



LISTA DE DEFINICIONES Y TERMINOS

Enfermedad renal terminal: Es la última etapa de la enfermedad renal crónica, cuando los riñones ya no pueden realizar sus funciones.

Nefropatía membranosa: es una enfermedad caracterizada por depósitos inmunes subepiteliales y la formación de proyecciones perpendiculares de la membrana basal glomerular.

Nefropatía lúpica clase V: glomerulonefritis asociada a lupus eritematoso sistémico con depósitos subepiteliales de complejos inmunes manifestándose con proteinuria, hematuria, hipertensión arterial sistémica

Nefropatía membranosa idiopática: forma de nefropatía membranosa en la que se descarta alguna causa secundaria de la misma, usualmente asociada a la formación de auto anticuerpos contra PLA₂R1.

Nefropatía membranosa secundaria: Forma de nefropatía membranosa asociada a enfermedades como lupus eritematoso sistémico, hepatitis B, neoplasias, fármacos y sífilis.

Recaída: Presencia de proteinuria nefrótica (>3.5g/d) después de una respuesta inicial a la terapia inmunosupresora.

Remisión completa: excreción de proteína por debajo de 0.3g/d.

Remisión espontánea: disminución completa de la proteinuria, característico en el 5 a 30% de los pacientes a 5 años con nefropatía membranosa idiopática.

Remisión parcial: disminución de la proteinuria a <3.5g/d, o disminución de más del 50% en la proteinuria al momento del diagnóstico

Síndrome nefrótico: conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio caracterizado por la presencia de proteinuria grave (>3.5g/24h), hipoalbuminemia <3.0 g/dL, edema periférico e hiperlipidemia.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna



ANTECEDENTES

1.1 GENERALIDADES

La nefropatía membranosa (NM) es una de las principales causas de síndrome nefrótico (SN) en adultos no diabéticos¹. El término NM hace alusión a los cambios histológicos observados en la microscopia de luz: consiste en un engrosamiento de la membrana basal glomerular con poca o nula proliferación celular o infiltración². La NM es más a menudo primaria (idiopática) sin una causa identificable o secundaria a diversos padecimientos como infecciones (hepatitis B y sífilis), enfermedades autoinmunes, (tiroiditis y lupus eritematoso sistémico), malignidad, y uso de ciertos fármacos como sales de oro, penicilamina, captopril y antiinflamatorios no esteroideos. Es un padecimiento autoinmune mediado característicamente por el depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial con posterior activación del complemento provocando disfunción en la pared capilar glomerular causando proteinuria.

En la variedad idiopática la lesión glomerular es principalmente causada por auto anticuerpos contra el receptor de tipo M de la fosfolipasa A₂ el cual es una proteína de membrana podocitaria³. El curso natural de la nefropatía membranosa idiopática (NMI) es bastante variado con remisiones espontaneas hasta en un tercio de los pacientes o remisiones parciales con episodios de recaídas frecuentes⁴.

Pacientes con proteinuria no nefrótica, asintomáticos raramente progresaran a enfermedad renal terminal (ERT), solo necesitan manejo conservador. Aquellos con SN franco y con deterioro de la función renal son candidatos a tratamiento específico con diversas modalidades. La terapia cíclica con glucocorticoides intravenosos u orales alternados de forma mensual combinados con agentes citotóxicos pueden inducir remisión y preservar la función renal a largo plazo.^{5,6} Ciclosporina y tacrolimus pueden inducir remisión pero las recaídas son frecuentes después del retiro de los mismos.⁷ Monoterapia con mofetil micofenolato parece ser efectiva⁸ sin embargo puede ser benéfica con la administración conjunta de glucocorticoides.⁹ La experiencia con hormona adrenocorticotropica (**ACTH**) sintética o natural es limitada a pocos estudios con



seguimientos cortos con altas tasas de remisión vistas después de tratamientos prolongados.¹⁰ Altas tasas de remisión y buena tolerancia se ha reportado con Rituximab, pacientes con insuficiencia renal moderada se podrían ver beneficiados con el tratamiento con buena tolerancia y pocos efectos adversos.¹²

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Por un tiempo la NM fue la glomerulopatía primaria más frecuentemente diagnosticada en biopsias de adultos caucásicos (particularmente mayores de 40 años) con SN, pero la relativa frecuencia ha ido en decremento entre un 15 a 33% desde 1990.¹²

NM es causa de SN en el 25% de los adultos con este síndrome, el pico de incidencia es en la cuarta y quinta década de la vida.¹³

En México análisis descriptivos muestran a la NM como la segunda causa de glomerulopatías primarias en adultos, y segunda causa de SN en adultos, ambas por detrás de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La proteinuria promedio al momento del diagnóstico fue 7.8 g/24h, la edad promedio fue de 41 años, teniendo una mayor predisposición por el género femenino 1.4 a 1.¹⁴

Aunque el 70 a 80% de los pacientes se presenta con SN al momento del diagnóstico¹³ 10% a 20% de los pacientes tienen proteinuria menor a 2g/día,¹⁵ por lo que es probable que la frecuencia de NM en la población general esta subestimada, ya que los individuos asintomáticos con proteinuria subclínica no son diagnosticados o sometidos a biopsia.

La asociación de NM con malignidad está bien reconocida, en grandes cohortes de pacientes, la incidencia de cáncer fue significativamente superior en pacientes con NM que en la población general, en casi la mitad de los pacientes el tumor era asintomático. La causa más frecuente de cáncer fue pulmón y próstata, la frecuencia de malignidad se incrementó con la edad, en pacientes mayores de 60 años se asoció con malignidad en el 20 a 30% por los casos, con una media de tiempo entre el diagnóstico de NM y cáncer de 60 meses. Los factores de riesgo para malignidad en pacientes con NM incluían la edad y tabaquismo.¹⁶ En pacientes con NM secundaria a cáncer la remisión clínica del cáncer se asoció con reducción de la proteinuria. Esto es de gran importancia en el

tamizaje en búsqueda de cáncer en pacientes geriátricos con NM, no solo al momento del diagnóstico de la NM si no también durante el seguimiento.

La nefropatía lúpica membranosa o clase V corresponde al 14-20% de las biopsias realizadas en pacientes con nefropatía lúpica⁶⁰, se caracteriza por proteinuria grave habitualmente (>3.5g/24h), con creatinina normal o ligeramente aumentada, hipoalbuminemia, edema, dislipidemia, hipercoagulabilidad.⁶¹ Las manifestaciones extra renales del lupus frecuentemente preceden pero ocasionalmente pueden desarrollarse después de las manifestaciones renales. Puede presentarse con pocas o ningunas manifestaciones clínicas o serológicas de Lupus (niveles de complemento pueden ser normales, anticuerpos anti DNA doble cadena pudieran no estar elevados).⁶² El pronóstico es variable esto debido a que en las diversas series incluyen pacientes con lesiones proliferativas, siendo estos pacientes más propensos a progresar a ERCT comparado con aquellos con nefropatía membranosa lúpica pura. En estudios con pacientes con nefropatía membranosa lúpica pura el promedio de supervivencia renal a los 10 años se sitúa en torno al 72 a 98%.⁶¹ Al momento del diagnóstico hasta 10% de los casos ya presenta deterioro de la función renal y un 5 % adicional desarrolla ERCT durante su evolución.⁶³

1.2 FISIOPATOGENIA

En base a estudios del modelo de nefritis de Heymann (un modelo de NM en ratas) el engrosamiento de la membrana basal del capilar glomerular característico de la NM es debido principalmente al depósito o formación in situ de complejos inmunes.¹⁷

La primera descripción de antígenos podocitarios humanos se da en la nefropatía membranosa neonatal causada por auto anticuerpos maternos contra la endopeptidasa neutral (NEP) o también llamada neprilisina la cual se desarrolla en neonatos por transferencia pasiva de auto anticuerpos maternos. En donde la madre tiene deficiencia de la proteína NEP y previamente es isoimmunizada en un embarazo anterior.¹⁸

El otro modelo es el estudio de Beck y colaboradores, en el que demostró que aproximadamente el 70 % de los pacientes con NMI tienen auto-anticuerpos

circulantes dirigidos contra el *receptor de tipo M de fosfolipasa A2 (PLA₂R1)*, siendo esta una proteína de 185 kD perteneciente a la familia de receptores de manosa, localizada en la superficie de los podocitos humanos, provocando una respuesta auto-anticuerpo, induciendo la formación in-situ de complejos inmunes en su mayoría IgG4 (pero no de manera exclusiva) en la pared glomerular.³ Estos depósitos de complejos inmunes consisten en varios componentes incluyendo IgG, antígenos que aún no están completamente identificados y el complejo de ataque a membrana formado por componentes del complemento C5b-9. IgG4 es la subclase de inmunoglobulina predominantemente encontrada en los depósitos de IgG en la NMi, con cantidades menores de IgG1, en contraste con el predominio de los depósitos de IgG1, IgG2, e IgG3 encontrados en las formas secundarias de NM.¹⁹ En el 30% restante de los pacientes con auto anticuerpos contra PLA₂R1 negativos. Recientemente se ha identificado al péptido de 250kD *trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A (THSD7A)* como el antígeno responsable en el 5 a 10% de los casos de NMi, estos auto anticuerpos pertenecen también a la clase IgG4.²⁰

La formación de los depósitos inmunes subepiteliales junto con la activación de C3, su conversión a C5, la formación del complejo de ataque a membrana (C5b-9) en la superficie podocitaria,²¹ y la formación de metabolitos reactantes de oxígeno,²² son los responsables de la apoptosis, desprendimiento de las células de la membrana basal glomerular y disfunción del diafragma en hendidura causando proteinuria y falla renal. La NMi es considerada una enfermedad autoinmune mientras que las formas secundarias se caracterizan por la presencia de antígenos exógenos, por ejemplo; los antígenos virales o tumorales.

Se ha descrito una fuerte asociación con el alelo de HLA-DQA1 en pacientes con NMi con un ancestro caucásico.²³ Este alelo pudiera facilitar la respuesta autoinmune en blancos antigénicos como las variantes PLA₂R1, sin embargo este tipo de variantes solo se encuentran en 4 de 60 pacientes, sugiriendo que esta rara variable es poco probable que explique por completo la patogénesis de la enfermedad. Una serie española reciente ha mostrado evidencia de estos polimorfismos en la respuesta al tratamiento inmunosupresor y deterioro de la función renal.²⁴



1.3 CARACTERISTICAS CLINICAS

La proteinuria es la presentación típica de NM, el SN se presenta en el 70 a 80% de los pacientes, la mayoría de pacientes tienen función renal conservada o ligeramente deteriorada al momento del diagnóstico, de presentarse deterioro de la función renal usualmente es indolente, un deterioro abrupto de la función renal implica el estudio de condiciones sobreimpuestas como glomerulonefritis crescética, trombosis renal bilateral o toxicidad a medicamentos. La hematuria microscópica se presenta hasta en el 40-50% de los pacientes.²⁵

La incidencia reportada de eventos tromboembólicos en NM es bastante heterogénea (3-48%). En un estudio de serie de casos se encontró el 11% de los pacientes tenían trombosis venosa profunda, 11% trombo embolismo pulmonar significativo, y 35% (5-60%) trombosis de la vena renal.²⁶ En otra serie de casos dan un HR de 22 comparado con los pacientes con nefropatía por IgA. Aun después de corregir factores como la edad, historia de neoplasia, proteinuria el riesgo fue aproximadamente 10 veces mayor que en pacientes con nefropatía por IgA, y el doble que en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.²⁷

1.4 HISTORIA NATURAL

Una vez hecho el diagnóstico es prioritario el manejo del edema, hipertensión arterial y la dislipidemia, en todos los pacientes, el impacto en el control de estos factores por si solos en la historia natural, actualmente es desconocido, en parte debido a la excepcional remisión espontánea que ocurre en el 30 % de los pacientes, que aunque ocurre más frecuentemente en los primeros 2 años de presentación puede ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad. En contraste con los dos tercios que generalmente se dividen de manera equitativa entre los que persisten con proteinuria con una preservación prolongada de la función renal y los que presentaran deterioro paulatino de la función renal. ^{28, 29}

1.5 PRONÓSTICO

Respecto a los factores de mal pronóstico descritos en la literatura, en análisis univariados han encontrado al género masculino, la proteinuria en valores nefróticos al diagnóstico, la hipoalbuminemia y los niveles altos de creatinina se han asociado con mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal.³⁰

El grupo español (GLOSEN) examinó el curso de pacientes con NMI encontrando remisión espontánea en el 31.7% de los pacientes, el 55 % logró remisión completa en un tiempo de 38.5 meses. La remisión espontánea se asoció con buen pronóstico en contraste con la falla en lograr la remisión espontánea la cual se asoció, con riesgo incrementado de diálisis (18.7%) y muerte (10.7%). En este estudio la cantidad de proteinuria, los niveles de creatinina al momento del diagnóstico, el uso de ARA2/IECAS y la disminución de la proteinuria >50% del basal en el primer año de seguimiento fueron los predictores independientes de remisión espontánea.³¹

La escala de riesgo de Toronto es una herramienta útil en predecir el pronóstico en NMI, es calculada en base al promedio de proteinuria en el lapso de 6 meses, el aclaramiento de creatinina al diagnóstico, y la disminución en el aclaramiento de creatinina en un lapso de 6 meses. Esta escala puede identificar a los pacientes con riesgo de progresión con un 85-90% de precisión.³²

Otros marcadores útiles para predecir el pronóstico en NMI, tenemos a la β 2-microglobulina o α 1-microglobulina. La sensibilidad y especificidad de la β 2-microglobulina para predecir falla renal fue de 88 y 91% respectivamente, con un corte de 0.5 μ g/min.³³ La sensibilidad y especificidad de la α 1-microglobulina fue de 84 y 94% respectivamente con un corte de 40 μ g/min.³³ No hay diferencia significativa cuando se compara la precisión diagnóstica de la escala de riesgo de Toronto con alguno de estos marcadores urinarios.³⁴

Recientemente en un estudio prospectivo multicéntrico se ha encontrado correlación entre los niveles de anti-PLA₂R y el pronóstico. Al momento de la inclusión al estudio los pacientes que lograron remisión de la proteinuria en 12 meses, tuvieron niveles

más bajos de anti-PLA₂R, por lo tanto los niveles de anti-PLA₂R son un predictor de riesgo independiente de remisión de proteinuria.³⁵

1.6 TRATAMIENTO

Todos los pacientes con NM deben recibir tratamiento de soporte, incluyendo ARA2/IECAS, hipolipemiantes, y un adecuado control de la tensión arterial.

De acuerdo a las últimas guías KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcomes) el tratamiento con inmunosupresores debe iniciarse solo en pacientes con proteinuria que excede 4g/d y permanece >50% del valor basal durante un periodo de observación de 6 meses o incremento de la creatinina >30% en el lapso de 6-12 meses del tiempo de diagnóstico. No se recomienda la terapia inmunosupresora en pacientes con niveles de creatinina >3.5 mg/dL, tasa de filtración estimada <30ml/min, disminución del tamaño renal (<8 cm de longitud por ultrasonido) e infecciones que atenten contra la vida.³⁶

1.6.1 Esteroides

La monoterapia con esteroides ha sido cuestión de debate, los estudios controlados aleatorizados que han demostrado que la monoterapia con esteroides orales no ha sido superior a la terapia de soporte, sin embargo en población asiática la monoterapia con prednisona 40-60 mg/d, con disminución en 4 semanas, se asoció con mejor supervivencia renal comparado con terapia de soporte.³⁷

1.6.2 Alquilantes con esteroides

El esquema insignia de tratamiento de NMI con alquilantes es el propuesto por Ponticelli y colaboradores,³⁸ consiste en uso diario de clorambucil (0.2 mg/kg) o ciclofosfamida (2-2.5 mg/kg), alternado mensualmente con pulsos de metilprednisona (1g/d) por 3 días, seguido por prednisona oral (0.4-0.5 mg/kg/d) durante 6 meses. Se ha encontrado mayor probabilidad de remisión de la proteinuria y preservación de la función renal, en pacientes con proteinuria en cantidades nefróticas y función renal normal/casi normal, tratados con ciclos mensuales alternados de esteroides y alquilantes

comparado con la terapia de soporte.³⁹ En otro estudio aleatorizado de Hofstra y colaboradores comparo el inicio temprano (al momento del diagnóstico) contra el inicio tardío de la inmunosupresión (hasta el incremento de la Cr sérica >25%), en el grupo tardío 67% de los pacientes cumplieron criterios para inmunosupresión después de una media de 14 meses después de la aleatorización, en general la incidencia acumulada de remisión fue similar en ambos grupos de estudio, sin embargo en el grupo de inicio temprano de la inmunosupresión tuvo una remisión en menor tiempo, la incidencia de recaídas fue similar, al final del seguimiento (72 semanas) no hubo diferencia en proteinuria, o función renal.⁴⁰ Con los hallazgos obtenidos se demostró que el retardar tratamiento está justificado en algunos pacientes. Se debe de hacer un análisis individualizado considerando la edad, comorbilidades, riesgo del tratamiento vs riesgo de complicaciones del SN.

1.6.3 Inhibidores de calcineurina

La incidencia acumulada indica que los ICN son efectivos en inducir la remisión de la proteinuria en el 80 % de los pacientes,^{41,42} con una respuesta favorable en pacientes que no habían respondido previamente a otros inmunosupresores incluyendo alquilantes.⁴³ De haber respuesta el efecto en la proteinuria es evidente de manera temprana, aproximadamente 3 meses (habiendo adecuado nivel del fármaco), es poco probable que una respuesta significativa ocurra de manera tardía, Sin embargo el tiempo en la reducción máxima de la proteinuria tarda tiempo, se recomienda extender la terapia por al menos un año en pacientes que mostraron respuesta inicial. Las recaídas al suspender el fármaco es un problema común en los ICN, con una incidencia del 13% a casi el 50% de los pacientes, después de un año de haber suspendido el fármaco.⁴⁴

1.6.4 Rituximab

A pesar de que aún falta ser probado en estudios aleatorizados controlados, hay trabajos de relevancia desde el primer reporte de su aplicación en NMI

en el 2002. La farmacocinética del Rituximab en pacientes con síndrome nefrótico difiere a la de los pacientes sin proteinuria, los niveles de Rituximab son más bajos y el tiempo de recuperación de linfocitos B CD20+ ocurre de manera temprana en pacientes con SN.⁴⁵ Independientemente del esquema administrado la proteinuria tiende a disminuir lentamente y las remisiones pueden ocurrir en ocasiones hasta después de 2 años de iniciado el tratamiento. La tasa de recaídas es difícil de estimar por los limitados estudios longitudinales, dos estudios publicados con un seguimiento de 24 meses con recaídas infrecuentes (6% y 13%).^{46,47} Es necesaria evidencia con estudios clínicos controlados que comparen Rituximab con ICN y alquilantes. Así como clarificar su papel en pacientes con función renal deteriorada y sus efectos en reducir la necesidad de diálisis o muerte.

1.6.5 Mofetil micofenolato

Alentadoras series de casos se publicaron hace una década, del papel potencial de MMF en el manejo de pacientes con NMI,^{48,49} estudios subsecuentes han tenido resultados mixtos. Un estudio controlado multicentrico aleatorizado realizado en Francia reporto nula diferencia en la remisión acumulada después de un año comparado con manejo conservador (aproximadamente 40%).⁵⁰ Otros estudios muestran eficiencia similar al manejo con alquilantes y esteroides; un estudio Holandés que comparo pacientes con alto riesgo (TFG 40ml/min y proteinuria de alto grado) tratados con MMF mas esteroides vs ciclofosfamida mas esteroides, después de un año en seguimiento, ambos grupos mostraron tasas de remisión similares (70%), sin embargo al final del seguimiento (media de 23 meses) el grupo de MMF tuvo menos probabilidad de continuar en remisión comparado con ciclofosfamida (44% vs 75%).⁵¹ Ante estos resultados y hasta tener nueva evidencia disponible, no se recomienda el uso de MMF como terapia inicial, sería una opción razonable en pacientes con toxicidad a los alquilantes y cuando el deterioro de la función renal impida el uso de ICN.

1.6.6 ACTH

Utilizado por Berg y cols. en Suecia con propósitos hipolipemiantes en pacientes con NMI, observando reducción en la proteinuria.⁵² Sin embargo la experiencia de uso de ACTH muestra resultados contradictorios, pequeñas series de pacientes reportan reducción en la proteinuria en muchos de ellos refractarios a otras terapias.⁵³ Un estudio multicentrico aleatorizado de 32 pacientes de Ponticelli y cols comparo la eficiencia de 6 meses de tratamiento con alquilantes alternado con esteroides vs tetracosactrin (formula de depósito inyectable de ACTH) durante un año, no encontrando diferencias significativas en las tasas de remisión acumuladas (93% vs 87%), al final del seguimiento de 21 meses (75 vs 87% respectivamente), cabe mencionar que eran pacientes vírgenes al tratamiento, con función renal preservada y proteinuria en cifras modestas (5-6 g/d).⁵⁴ En pacientes con alto riesgo los resultados no fueron tan favorables, como lo demuestra el estudio holandés en que se utilizó tetracosactrin en pacientes con niveles altos de $\beta 2$ microglobulina y niveles altos de proteinuria, después de 9 meses de tratamiento solo el 44% de los pacientes lograron remisión con tasas de recaída del 43%.⁵⁵

El efecto antiproteinurico de la ACTH no es del todo entendido aun, se tiene la teoría de la implicación de múltiples mecanismos. Los efectos no son mediados por la producción endógena de cortisol ya que la monoterapia con esteroides no ha demostrado ser efectiva, uno de los posibles mecanismos de acción se piensa que es con la estimulación de receptores endógenos de ACTH en el podocito.⁵⁶



JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica, (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, su incidencia y prevalencia están aumentando.⁵⁷ En México la ERC es una de las principales causas de atención hospitalaria del sector público, donde además la nefritis y nefrosis en el año 2008 ocuparon el octavo lugar como causa de muerte en el país.⁵⁸ Estudios descriptivos en México reportan a la nefropatía membranosa como segunda causa de glomerulopatía primaria en adultos.¹⁴

En estos momentos no contamos con estudios clínicos donde describan las características clínicas de los pacientes con NM en el Hospital Ignacio Morones Prieto, así como la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento y la mortalidad de este padecimiento relativamente frecuente.

Con este estudio se pretende conocer la incidencia de NM, la clasificación entre causas secundarias e idiopáticas, las características clínicas al momento del diagnóstico, que tipo de tratamiento reciben y tener un panorama del pronóstico de la enfermedad (recaídas, remisión completa, remisión parcial, necesidad de terapia de remplazo renal, y muerte).



HIPOTESIS

Existen diferencias en las características clínicas basales y deterioro en la función renal en pacientes con nefropatía membranosa primaria vs secundaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar las NM primarias y secundarias en cuanto a características clínicas basales y deterioro de la función renal.

OBJETIVO SECUNDARIO

Describir la modalidad de tratamiento utilizada en los pacientes con las diferentes formas de NM.



SUJETOS Y METODOS

Se realizó un estudio un estudio retrospectivo, observacional, analítico de los pacientes atendidos en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto con diagnóstico histopatológico de nefropatía membranosa en el periodo comprendido a enero del 2009 a noviembre del 2014.

Se realizó una revisión al registro de biopsias renales del Departamento de Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con diagnóstico de Nefropatía Membranosa, posteriormente se requirió de el apoyo del Departamento de Atención Hospitalaria (DAHos) para obtener el número de expediente correspondiente. Con esta información se acudió al área de archivo clínico hospitalario donde se solicitaron los expedientes para revisión y recolección de variables y formar una base de datos con el software de Excel®.

La base de datos se integró con los siguientes criterios:

Todo paciente con diagnóstico histopatológico de nefropatía membranosa realizado en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto, que cuente con expediente clínico en la misma institución y que contenga las variables de análisis.

1. Tipo de nefropatía
2. Edad
3. Sexo
4. Antecedentes (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, lupus, tabaquismo)
5. Parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico (Hemoglobina, Plaquetas, Colesterol, Triglicéridos, Complemento, Anticuerpos antinucleares, Albumina, Creatinina, BUN, TFG estimada (CKD-EPI), Hematuria, Proteinuria)
6. Presencia de Síndrome Nefrótico
7. Tratamiento
8. Seguimiento en meses
9. Presencia de eventos trombo - embólicos



10. Variables de respuesta (Disminución $\geq 50\%$ proteinuria en un año, TFG en el último seguimiento)
11. Variables de desenlace (Necesidad de terapia de remplazo renal, muerte.)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes menores de 18 años. No cuenten con expediente clínico con las variables a evaluar.

RECURSOS HUMANOS

Médicos a cargo de la investigación

RECURSOS MATERIALES

Computadora personal del investigador principal.

VARIABLES DEL ESTUDIO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE VALORES
Tipo de NM: Clase de NM de acuerdo a causas secundarias o de causa desconocida.	Clasificación etiológica de la nefropatía membranosa	NOMINAL DICOTOMA A. Idiopática B. Secundaria
Edad: Tiempo que ha vivido un ser vivo.	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento.	CONTINUA
Sexo: Rasgo inherente de cada persona según sea masculino o femenino	Sexo de asignación fenotípico	NOMINAL DICOTOMA A. Masculino B. Femenino
Comorbilidades Padecimientos que tiene el paciente previo al diagnóstico de NM	Diabetes Mellitus tipo 2: plasmado en el expediente clínico o de acuerdo a los criterios de la ADA 2014. Hipertensión Arterial Sistémica: plasmado en el expediente clínico. Hipotiroidismo: plasmado en el expediente clínico. Lupus eritematoso sistémico: plasmado en el expediente clínico.	CATEGORICA* A. Si B. No *Para cada variable
Parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico. Resultado de mediciones de laboratorio, con interés para el estudio al momento del diagnóstico de NM.	Hemoglobina: Cantidad de hemoglobina en la sangre en g/dL. Plaquetas: Numero de plaquetas por μ L. Colesterol: Niveles de colesterol en sangre mg/dL. Albumina: Niveles de Albumina sérica en g/dL. Creatinina: Niveles de Creatinina en sangre en mg/dL.	CONTINUA* Para cada variable CATEGORICA () Colesterol A. ≥ 250 1 B. < 250 0

<p>Tasa de Filtración Glomerular estimada al diagnóstico. Estimación indirecta de la cantidad de sangre filtrada por los riñones, al momento del diagnóstico.</p>	<p>Calculada con la fórmula de CKD-EPI, utilizando las variables de edad, creatinina plasmática, genero, y etnia.⁵⁹</p>	<p>CONTINUA</p>
<p>Tasa de Filtración Glomerular estimada al año de diagnóstico. Estimación indirecta de la cantidad de sangre filtrada por los riñones, después de un año de diagnóstico.</p>	<p>Calculada con la fórmula de CKD-EPI, utilizando las variables de edad, creatinina plasmática, genero, y etnia.⁵⁹</p>	<p>CONTINUA</p>
<p>Proteinuria. Cantidad de proteínas en la orina al momento del diagnóstico.</p>	<p>Cantidad de proteínas en la orina, se estadificara de acuerdo al grado de proteinuria.</p>	<p>ORDINAL ≤ 0.2 g/24h -- 0 $>0.2 - < 2$ g/24h -- 1 $\geq 2.0 - < 3.5$ g/24h -- 2 $\geq 3.5 - 4.9$ g/24h --- 3 $\geq 5.0 - 9.9$ g/24h -- 4 >10.0 g/24h --- 5</p>
<p>Hematuria microscópica Presencia de sangre en orina solo visible con apoyo de un microscopio.</p>	<p>Presencia de ≥ 2 eritrocitos por campo de alto poder.</p>	<p>Categoría nominal A. Si B. NO</p>
<p>Síndrome Nefrótico Trastorno caracterizado por aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular.</p>	<p>Definido como la presencia de proteinuria >3.5g/24h, albumina sérica < 3g/dL, colesterol >250</p>	<p>Categoría nominal A. SI B. NO</p>
<p>Tratamiento Descripción de la terapia utilizada en los pacientes con NM.</p>	<p>Evidencia en el expediente del uso de IECAS O ARA2, Estatinas, Prednisona (se estadificara de acuerdo a la dosis usada), pulsos de Metilprednisolona (>1g/d de metilprednisolona), uso de ciclofosfamida, uso de ICN, uso de MMF, uso de Rituximab.</p>	<p>Categoría Nominal A. SI B. NO</p> <p>Categoría Ordinal Dosis de Prednisona NO – 0 ≤ 10mg/d – 1 >10mg/d – 2</p>

Respuesta al tratamiento Disminución del 50% de la proteinuria después de un año de diagnóstico.	La disminución al menos el 50% de la proteinuria después de un año del diagnóstico.	Categoría Nominal A. SI B. NO
Remisión completa Se define como la ausencia de proteinuria durante un mes de seguimiento.	Disminución de la proteinuria <0.3 g/24h	Categoría Nominal A. SI B. NO
Remisión parcial Se define como la resolución del síndrome nefrótico, pero persistencia de la proteinuria.	Presencia de proteinuria >0.3g/24h-<3.5g/24h	Categoría Nominal A. SI B. NO
Recaída Se define como la resolución del síndrome nefrótico con reaparición de proteinuria.	Presencia de proteinuria >3.5g/24 h en pacientes que tuvieron remisión parcial o completa.	Categoría Nominal A. SI B. NO
Evento trombotico. Presencia de algún evento de trombosis en algún momento del seguimiento.	Presencia en el expediente clínico del diagnóstico de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, trombosis renal.	Categoría Nominal A. Si B. No
TFG en el último seguimiento. Estimación indirecta de la tasa de filtración glomerular en la última consulta reportada en el expediente	En los pacientes con seguimiento, se estimara con la formula CKD-EPI la TFG y se ordenaran de acuerdo a la clasificación KDIGO 2012	CONTINUA
Presencia de terapia de remplazo renal. Deterioro renal grave que amerite el uso de hemodiálisis, diálisis peritoneal, o trasplante renal.	Presencia en el expediente clínico de evidencia de terapia de remplazo renal.	Categoría Nominal A. Si B. No
Muerte Definido como la terminación de la vida.	La presencia de evidencia en el expediente clínico de muerte del paciente	Categoría Nominal A. Si B. No

Tabla 1 Variables del estudio



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico descriptivo con las variables clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico histológico de NM.

Para el análisis de variables se utilizó el paquete estadístico R versión 3.2.0.

El análisis univariado de las variables categóricas se hizo expresando porcentajes.

Las variables continuas se evaluaron con la prueba de Shapiro-Wilk para conocer su distribución; las cuales demostraron una tendencia no normal, por lo que se informan con la mediana y rangos intercuantiles.

Se utilizó la prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher según correspondiera, para comparar las variables entre NMi y NLV.

Se consideraron diferencias de grupo significativas aquellas con valor de $p < 0.05$



ÉTICA

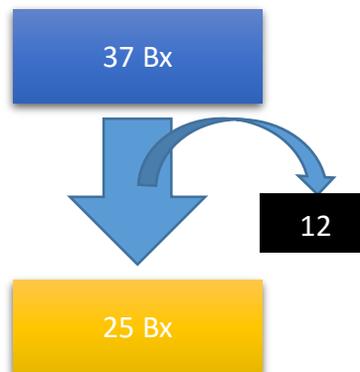
Ante las características del estudio de tipo retrospectivo en el que se obtuvo información de expedientes clínicos, no se consideró investigación con riesgo alguno. El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013.

Durante el periodo el periodo de recolección de datos la información obtenida del expediente clínico se mantuvo resguardada la información. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados se reportaron de forma global.

Siguiendo las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22; el protocolo se sometió a revisión por parte del comité de Investigación y Ética de Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se obtuvo el número de **aprobación 64-14**, con fecha de aprobación del 19 de Agosto del 2014.

RESULTADOS

Se realizó una revisión del registro de biopsias renales del laboratorio de referencia, con el diagnóstico de “Nefropatía membranosa”, que contaran con expediente clínico en el “Hospital Central Ignacio Morones Prieto” en el periodo comprendido de enero 2009 a octubre del 2014. Se encontraron 37 registros de biopsia con el resultado de Nefropatía membranosa, no se encontró información clínica necesaria en 12, excluyéndolos, restando 25 pacientes los cuales se incluyeron en el análisis.



CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y COOMORBILIDADES

De los pacientes estudiados el 56 %(14) correspondieron al sexo femenino, el 44 % (11) restante fueron del sexo masculino, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 46 años, con una máxima de 85 años y una mínima de 20 años, se encontró hipertensión arterial sistémica en el 48%(12) de los pacientes al momento del diagnóstico, solo el 8%(2) tenían diabetes, y la prevalencia de hipotiroidismo en la población fue del 24%(6) de los pacientes muestreados.

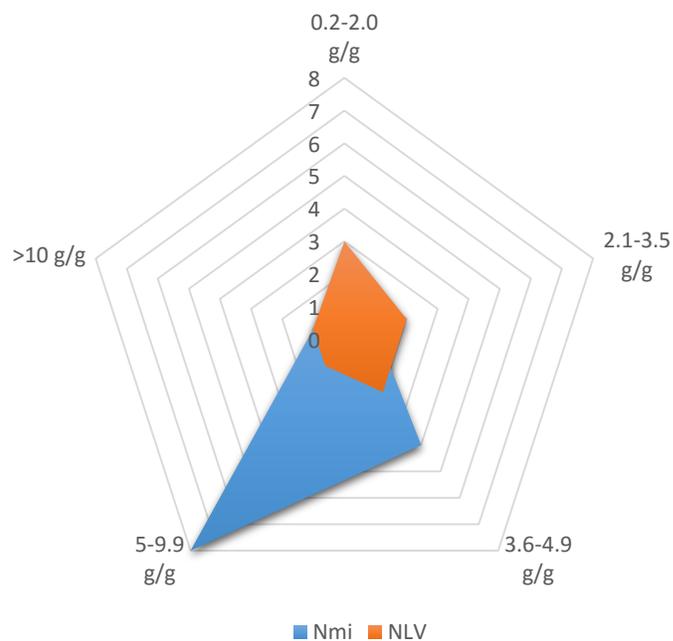
Característica	NMi	NLV	Total	p-value
Edad al diagnóstico (IQR)	49 (29)	42 (12)	46(21)	
Género Femenino (%)	7(43%)	7(77%)	14(56%)	0.207
Tipo de NM (%)	16(64%)	9(36%)	25(100%)	
HTA	5(31%)	7(77.8%)	12(48%)	0.041
DM2	0	2(22%)	2(8%)	0.120
Hipotiroidismo	3(18%)	3(50%)	6(27.3%)	0.282
Hipercolesterolemia	11(68.7%)	3(33%)	14(73%)	0.920
Hipoalbuminemia	12(75%)	5(55.6%)	17(68%)	0.394
Hematuria	11(68.8%)	5(55.6%)	16(64%)	0.670
S. Nefrótico	11(68.8%)	3(33%)	14(56%)	0.115

Tabla 2 Características demográficas y clínicas

Entre los paraclínicos al momento de la biopsia, se encontró un promedio de hemoglobina de 13.2 mg/dL, la prevalencia de dislipidemia fue de 73 %, los niveles de albumina sérica se encontraron por debajo de 3 g/dL en el 68% de los pacientes, la tasa de filtración glomerular estimada (CKD-EPI), tuvo una media de 79 mL/min/1.73m². En el análisis del sedimento urinario encontramos la presencia de hematuria en el 64% de la población, Los niveles de proteinuria oscilaron entre 6 y 9 g/24 hrs en el 36% de la población, el resto cumplieron criterios de síndrome nefrótico el 55% de la población.

	NMi	NLV	Total
Hb (IQR)	13.8 (4)	12 (1.7)	13.4
Plaquetas (IQR)	270 (76)	277 (25)	276 (68)
CrS	1.1 (0.5)	1 (0.5)	1(0.6)
BUN	15.5 (14.1)	25 (19.6)	18 (16.6)
TFGe	72 (54)	88 (42)	75 (52)

Tabla 3. Principales variables de laboratorio



Grafica 1. Proteinuria al momento del diagnóstico según tipo de NM

TRATAMIENTO

El uso de IECAS/ARA2 y estatinas se documentó en el 80% de los pacientes analizados, el 40% fue tratado en algún momento del seguimiento a dosis mayores a 1 mg/kg/d de prednisona, en el 16% recibieron pulsos de metilprednisolona, la terapia con agentes alquilantes se basó en ciclofosfamida en el 24% de los casos, los inhibidores de calcineurina en el 20% (el más utilizado fue ciclosporina), la terapia con ácido micofenólico se utilizó en el 36% de los pacientes, solamente una paciente fue tratada con el monoclonal Rituximab.

Tratamiento	NMi	NLV	Total	p-value
IECAS o ARA2	13 (81.2%)	7 (77%)	20 (80%)	1
Estatinas	12 (75%)	8 (88%)	20 (80%)	0.620
Pulsos de MPD	2 (12.5%)	2 (22%)	4 (16%)	0.601
Prednisona	7 (43%)	8 (88%)	15 (60%)	
Alquilantes	3 (18.8%)	3 (33%)	6 (24%)	0.630
ICN	4 (25%)	1 (11.1%)	5 (20%)	
MMF	3 (18.8)	6 (66.7%)	9 (36%)	0.030
Rituximab	0 (0)	1 (88.9%)	1 (4%)	0.360

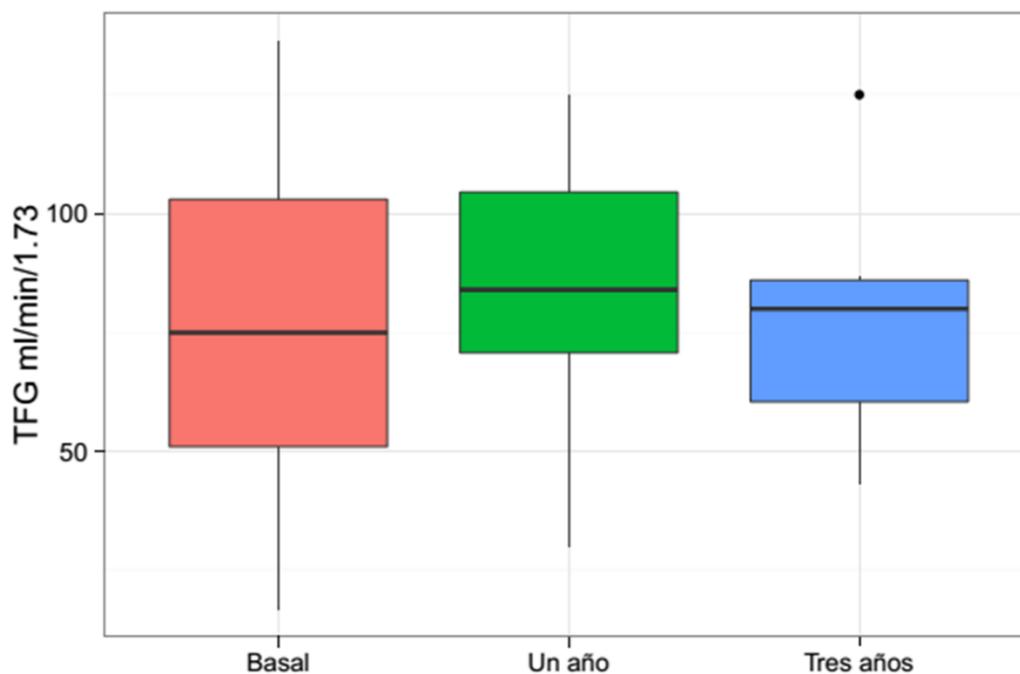
Tabla 4. Tratamiento utilizado según el tipo de NM

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se encontró una respuesta al tratamiento con una disminución de la proteinuria al diagnóstico >50% en un año, hubo una mayor respuesta en el grupo de NMi con un 71.4% de respuesta, sin embargo la remisión completa se encontró solo en 28.6%, similar a la que se documentó en NLV (33.1%), las recaídas fueron más frecuentes en el grupo de NMi 28.5%, comparado con el 16.6% de la NLV. Se encontró un evento de trombosis venosa profunda en miembros inferiores en una paciente con NLV, no hay muertes documentadas en los expedientes, ni pacientes que progresaran a remplazo renal.

	NMi	NLV	Ambas
Reducción >50% de la proteinuria 1 año	71.4%	50%	61.5%
Sin respuesta	28.6%	16.6%	23.1%
Remisión parcial	42.8%	50.1%	46.1%
Remisión completa	28.6%	33.3%	30.7%
Recaídas	28.5%	16.6%	23.1%
Eventos tromboticos	0	1	
Necesidad de TRR	0	0	
Muerte	0	0	

Tabla 5. Porcentajes de respuesta al tratamiento y desenlaces.



Grafica 2. Tasa de filtración glomerular en el basal y al seguimiento

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La nefropatía membranosa es una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico, el grupo de edad promedio más afectado fue en promedio 46 años, similar al encontrado en la literatura.¹³ La presencia de síndrome nefrótico descrito en la literatura fue del 80 % de los pacientes al momento del diagnóstico,²⁵ en nuestra revisión solo cumplieron criterios de síndrome nefrótico en el 56% del total de nuestra serie, con una mayor incidencia en el grupo de NMI en donde integramos la presencia de síndrome nefrótico en el 68.8% de pacientes. Respecto a la hematuria microscópica descrita en la literatura en un 50 % de los casos, nosotros encontramos hematuria en el 64% de los pacientes.

En cuanto a pronóstico, encontramos cifras similares a la literatura; las grandes series en la literatura describen tasas de remisión en un 30 a un 40 % con el uso de terapia citotóxica más glucocorticoides, con tasas de recaída de 20-30%, en nuestro estudio encontramos remisión completa en el 30 % de los pacientes. La incidencia de recaída también fue de 23%. En nuestro estudio no encontramos pacientes en terapia de remplazo renal, ni muerte durante el seguimiento.

Respecto a la NM de causa secundaria, la única causa que encontramos en nuestra serie fue nefropatía lúpica clase V, no encontramos; neoplasias o infecciones por VHB o VHB. Las características clínicas son similares a los pacientes con NMI, siendo estadísticamente significativos solo en la presencia de hipertensión la cual fue más frecuente en los pacientes con NLV.

Respecto a las debilidades de nuestro análisis, es el tamaño de la muestra y la cantidad de pacientes que se excluyeron del análisis por no contar con expediente completo o con las variables que se analizaron. De la misma forma el seguimiento fue relativamente corto lo cual nos impidió ver el desenlace de variables duras como mortalidad y necesidad de terapia de remplazo renal, las cuales se encuentran descritas en seguimientos de 5 a 10 años.

No hay estudios de glomerulopatías en nuestro centro, y como hospital de referencia, con acceso a diagnóstico de las mismas, estamos obligados a tener cifras de lo que sucede con nuestros pacientes, pienso que este estudio puede ser la primera piedra para formar un registro de las diferentes glomerulopatías que vemos día a día, con datos que reflejen de forma fidedigna la población en nuestro país.



BIBLIOGRAFIA

1. Pesce F, Schena FP, Worldwide distribution of glomerular diseases: the role of renal biopsy registries. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):334–6
2. Austin HA 3rd, Antonovych TT, MacKay K, Boumpas DT, Balow JE. NIH conference. Membranous nephropathy. *Ann Intern Med*. 1992 Apr 15;116(8):672-82.
3. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD. et al M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med*. 2009 Jul 2; 361(1):11-21.
4. Polanco N, Gutierrez E, Rivera F, Castellanos I, Baltar J, Lorenzo D, et al Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment. *Nephrol Dial. Transplant*. 2012 Jan; 27(1): 231-4
5. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984 Apr 12;310(15):946–50
6. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995 Nov;48(5):1600-4
7. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001 Apr;59(4):1484–90.
8. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G. et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):699-705.
9. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am. J. Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):248–56.

10. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999 Oct;56(4):1534-43.
11. Remuzzi, G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P, Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 Sep 21;360(9337);923–4
12. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997 Nov;30(5): 621-31
13. Noel LH, Zanetti M, Droz D. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med.* 1979 Jan;66(1):82-90.
14. Chavez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Becerra Fuentes JG, Fuentes Ramirez F, Parra Michel R, Aragaki Y et al. Epidemiology of glomerular disease in adults: a database review. *Gac Med Mex.* 2014 Sep-Oct; 150(5):403-8.
15. Mallick NP, Short CD, Manos J. Clinical membranous nephropathy. *Nephron.* 1983;34(4):209-19.
16. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, Rossert J, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1510-7.
17. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: Recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Feb 28;8(4): 203–13
18. Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N. Eng. J. Med.* 2002 Jun;346(26):2053-2060
19. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy and lupus nephritis. *Kidney Int.* 1997 Jan;51 (1):270-6



20. Tomas NM, Beck LH Jr, Mayer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2014 Dec 11;371(24): 2277-87
21. Cybulsky AV, Rennke HG, Feintzeig ID, Salant DJ. Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest* 1986 Apr;77(4):1096-107
22. Adler S, Baker PJ, Johnson RJ, Ochi RF, Pritzi P, Couser WG. Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1986 Mar;77(3):762-7
23. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):616–26
24. Bullich G, Ballarin J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santin S et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 Polymorphisms and Risk of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;9(2):335-43.
25. Mathieson P. Membranous nephropathy *Clin Med (Lond)*. 2012 Oct;12(5) 461-6
26. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003 Jul; 23(4):406-11
27. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012 Jan;81(2): 190-5
28. Honkanen E, Törnroth T, Grönhagen-Riska C, Sankila R. Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. Can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol*. 1994 Mar; 41(3):127-34.
29. Cattran D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 May;16(5):1188-94
30. Tu WH, Petitti DB, Biava CG, Tulunay O, Hopper J Jr. Membranous Nephropathy: Predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984;36(2):118-24



31. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous Remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 Apr;21(4):697-704
32. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 1997 Mar;51(3):901-7.
33. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, et al. Urinary Excretion of β 2-Microglobulin and IgG Predict Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy: a validation Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1): 169 –74.
34. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug;7(8):1242-8.
35. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A₂ receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jun;25(6):1357-66
36. KDIGO Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2:186-97
37. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A. et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Intl.* 2004 Apr; 65(4):1400-1407.
38. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana L, Pozzi C, et al. A Randomized Trial of Methylprednisolone and Cholorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 1989 Jan 5;320(1):8-13
39. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL et al. A randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun;18 (6): 1899-904.
40. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous

- nephropathy: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jan; 25(1): 129-36.
41. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid resistant membranous nephropathy. A randomized trial. *Kidney Int.* 2001 Apr;59(4):1484-90.
 42. Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010 Mar; 339(3): 233-8
 43. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, Stosovic M, Marinkovic J, Basta-Jovanovic G. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother* 2011 Mar;65(2):105-10
 44. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luño J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007 May; 71(9) 924-30.
 45. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2008 Jan; 73(1):117-25.
 46. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasá M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011;33(5): 461-8.
 47. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: 2 year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Dec;5(12):2188-98.
 48. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000 Aug;36(2): 250-6.
 49. Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S: Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jun; 18(6):1233-4.



50. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008 Oct;52(4):699–705
51. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2): 248–56.
52. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999 Oct;56(4):1534–43.
53. Rauen T, Michaelis A, Floege J, Mertens PR. Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 2009 Jun;71(6):637–42.
54. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006 Feb; 47(2):233–40.
55. van de Logt AE, Beerenhout CH, Brinks HS, van de Kerkhof JJ, Wetzels JF, Hofstra JM. Synthetic ACTH in high risk patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A prospective, Open Label Cohort Study. *PLoS One.* 2015 Nov 12;10(11)
56. Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, Stefansson B, Grangvist A, Arnadottir M. et al: Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010 Aug;21(8):1290–8.
57. National Kidney Foundation. NFK-DOQI: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1.
58. Gómez-Dantés O, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud Pública Mex.* 2011;53 Suppl 2:s220-32.



59. Levey A, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; ;150(9):604-12.
60. Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. Gruppo italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (Gisnel). *Am J Kidney Dis.* 1992 May; 19(5):473-9.
61. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Feb;7(2):299-305.
62. Adu D, Willians D, Taube D, Vilches A, Turner D, Cameron J, et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med.* 1983;52(208):471-87
63. Mercadal L, Montcel S, Nochy D, Queffeulou G, Piette J, Isnard-Bagnis C et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Trasplant.* 2002 Oct;17(10):1771-8.