



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

TÍTULO:

Características histológicas al diagnóstico y evolución clínica a los 6 y 12 meses de pacientes con nefropatía membranosa primaria durante el periodo 2012-2017 en un hospital general de Lima, Perú

TITLE:

Histological characteristics at diagnosis and clinical evolution at 6 and 12 months of patients with primary membranous nephropathy during the period 2012-2017 in a general hospital in Lima, Peru

ALUMNOS:

**Cintha Paola Silupu Landa
Juan Jesús Portocarrero Carbajal**

ASESOR:

Cristian Paul León Rabanal

2019

Jurados:

Coordinador: Dr. César Loza Munarriz

Profesor calificador: Dr. Jaime Cáceres Pizarro

Profesor calificador: Dr. Raúl Valenzuela Córdova

Asesor de tesis: Cristian Paul León Rabanal

Dedicatoria y agradecimientos: a nuestros padres por ser la constante dentro de la ecuación llena de variables que es la vida y a Dios por permitirnos terminar esta hermosa carrera. Queremos también agradecer a todos nuestros maestros que marcaron en nuestra forma de pensar y ver las cosas.

Declaración del autor

Este trabajo de investigación ha sido elaborado por ambos autores con igualdad de contribución. Su desarrollo fue autofinanciado y no se tiene conflicto de intereses, solo colaborar con el conocimiento que se tiene en nuestro medio sobre la nefropatía membranosa.

Índice

Introducción	1
Materiales y métodos.....	5
Resultados.....	8
Discusión.....	12
Conclusiones	14
Referencias bibliográficas.....	15

Resumen

Antecedentes: la nefropatía membranosa primaria (NMP) es una de las primeras causas de síndrome nefrótico en el adulto. En Perú, es la tercera causa de nefropatía primaria; sin embargo, hay pocos estudios sobre su evolución. **Objetivos:** describir las características histológicas de la biopsia al diagnóstico de NMP, la evolución clínica y la combinación de fármacos indicada en el tratamiento específico. **Material y métodos:** serie de casos retrospectiva en el periodo 2012-2017. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de NMP e historias clínicas disponibles. Las datos fueron documentados de las historias clínicas. **Resultados:** se incluyeron 17 pacientes con $39.4 \text{ años} \pm 12.3$ de edad. Se encontraron $9.9 \text{ glomérulos} \pm 7.4$ en las biopsias, las características histológicas no representaron un factor adverso en la evolución clínica ($p < 0.05$) y el patrón en la IFI no fue concluyente para NMP. Se encontró mejoría clínica en los pacientes con tratamiento específico y mayor proporción de remisión en pacientes del sexo femenino ($p = 0.038$) y con nivel bajo de creatinina sérica ($0.81 \text{ mg/dL} \pm 0.17$) al diagnóstico ($p = 0.013$). **Conclusiones:** las biopsias no tuvieron una calidad óptima y no mostraron factores adversos asociados. Además, no se pudo distinguir las NMP de sus contrapartes bajo microscopía óptica. El tratamiento específico influyó positivamente en la evolución clínica independientemente de la combinación de fármacos y su indicación temprana supone una manifestación clínica abrupta en este grupo de pacientes.

Palabras clave: glomerulonefritis membranosa, evolución clínica, inducción de remisión.

Summary

Background: primary membranous nephropathy (PMN) is one of the leading causes of nephrotic syndrome in adults. In Peru, it is the third cause of primary nephropathy; however, there are few studies on its evolution. **Objectives:** describe the histological characteristics of the biopsy at the diagnosis of PMN, the clinical evolution and the combination of drugs indicated in the specific treatment. **Methods:** this is a retrospective case series study placed in the period 2012-2017. Patients older than 18 years with a clinical diagnosis of PMN and available medical records were included. The data were documented from the medical records. **Results:** 17 patients with $39.4 \text{ years} \pm 12.3 \text{ years}$ of age were included. $9.9 \text{ glomeruli} \pm 7.4$ were found in the biopsies, the histological characteristics did not represent an adverse factor in the clinical evolution ($p < 0.05$) and the pattern in the IFI was not conclusive for PMN. Clinical improvement was found in patients with specific treatment and a greater proportion of remission was found in female patients ($p = 0.038$) and with low serum creatinine level ($0.81 \text{ mg/dL} \pm 0.17$) at diagnosis ($p = 0.013$). **Conclusions:** the biopsies did not have an optimum quality and did not show associated adverse factors. In addition, it was not possible to distinguish the PMNs from their counterparts under optical microscopy. The specific treatment positively influenced the clinical evolution independently of the combination of drugs and its early indication supposes an abrupt clinical manifestation in this group of patients.

Keywords: idiopathic membranous nephropathy, induction of remission

Introducción

La nefropatía membranosa primaria (NMP) es una de las principales causas de síndrome nefrótico en el adulto, representa aproximadamente el 20-25% de casos (1, 2). En Perú, es la tercera causa de nefropatía primaria (15-19%), por detrás de la glomerulonefritis focal y segmentaria y la glomerulonefritis membranoproliferativa (3, 4). La NMP se define como una lesión glomerular caracterizada por el ensanchamiento de su membrana basal debido al depósito de inmunocomplejos debajo del podocito y a la formación de una matriz extracelular a su alrededor (5).

Se han descrito 3 modelos asociados a NMP (6): el primer modelo, relacionado con depósitos subepiteliales de complejos inmunes preformados (nefritis lúpica); el segundo modelo, antígenos patógenos circulantes en el espacio subepitelial (nefritis asociada a hepatitis B, C, antígenos tumorales y tiroideos); y el tercer modelo, a auto-anticuerpos que se unen a la membrana de los podocitos y forman depósitos subepiteliales. Es así como los pacientes con NMP suelen presentar proteinuria en rangos nefróticos (>3.5 g/24h) hasta en un 80% de los casos descritos (5, 6).

El diagnóstico definitivo de NMP se basa en la clínica, en las características del tejido renal bajo microscopía óptica, microscopía electrónica y al patrón en la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Bajo microscopía óptica se observa ensanchamiento de la membrana basal glomerular; en la microscopía electrónica, depósitos subepiteliales electrodensos; y en la IFI, depósitos subepiteliales de C3 e IgG4. La presencia de depósitos mesangiales y de otros auto-anticuerpos como IgG2, IgG3 y C1q están relacionados a nefropatía membranosa secundaria (NMS) (5, 6).

Es importante distinguir la NMP de la NMS debido a la toxicidad de los fármacos inmunosupresores usados en la NMP. Actualmente, se describen dos marcadores presentes en pacientes con NMP: los auto-anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) y contra la trombospondina tipo 1 dominio que contienen proteínas 7A (THSD7A). La presencia de anti-PLA2R se relaciona a poca respuesta o falla de tratamiento y recidiva o mayor tiempo para lograr remisión (7, 8); y títulos bajos, a remisión espontánea más rápida (9). Sin embargo, aún se necesitan más estudios para validar su utilidad en la diferenciación de la NMP de la NMS (10).

La historia natural de la NMP tiene un comportamiento peculiar: se estima que el que 30-35% de pacientes remiten espontáneamente y que el 30-40%, progresan a enfermedad renal crónica terminal (6, 11). Los factores clínicos asociados a progresión son: el sexo masculino, una creatinina sérica elevada al diagnóstico, proteinuria persistente y recientemente, presencia de títulos altos de anti-PLA2R (12). El estadio histológico no cuenta con suficiente evidencia como predictor de progresión (13). Es por este comportamiento que se plantea iniciar el tratamiento con fármacos no específicos por 6 meses antes de considerar tratamiento específico (1, 14).

El tratamiento de la NMP consiste en fármacos no específicos basados en bloqueadores del sistema renina angiotensina; y fármacos específicos, inmunosupresores. La guía de práctica clínica publicada en el año 2012 por la KDIGO (“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”) recomienda indicar tratamiento no específico los primeros 6 meses y monitorear el grado de proteinuria, la creatinina sérica y la función renal. Asimismo, no retrasar el tratamiento específico en aquellos pacientes con síndrome nefrótico que presenten síntomas severos, incapacitantes o que pongan en riesgo su vida (14).

En el tratamiento no específico, el uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina ha mostrado utilidad al disminuir el nivel de proteinuria en pacientes con nefropatías primarias (8, 15). Esto le permite actuar como protector renal y disminuir la probabilidad de progresión a enfermedad renal crónica terminal (16); asimismo, se ha descrito el uso de estatinas, dieta baja en proteínas y diuréticos como parte del tratamiento no específico. No hay suficiente evidencia para prolongar el periodo de observación (14); por lo tanto, si no se logra remisión tras 6 meses de tratamiento no específico, se debe plantear iniciar tratamiento específico.

Entre los años 80's y 90's, Ponticelli y sus colaboradores describieron la utilidad de los anticalcineurínicos y citostáticos en el tratamiento contra la NMP (17, 18) y generaron esquemas usados hasta la actualidad. Es así que en la última guía de la KDIGO se recomienda iniciar el tratamiento específico con citostáticos (ciclofosfamida o clorambucil) en ciclos intercalados cada 1 mes con corticosteroides por 6 meses (régimen Ponticelli) (14). Un estudio que comparó este esquema con el tratamiento no específico, mostró remisión en 34 de 47 pacientes que siguieron el régimen Ponticelli versus 16 de 46 pacientes en el grupo control ($p < 0.05$) (19).

Se han descrito variantes al régimen Ponticelli: en las que se da ambos fármacos conjuntamente (20), en las que se omite el corticosteroide; y en las que se administra corticosteroides los tres primeros días seguidos de 27 días de ciclofosfamida en los meses 1, 3 y 5 (régimen Ponticelli modificado); sin embargo, no han mostrado superioridad (14). También se ha descrito el uso de anticalcineurínicos con resultados de remisión similares pero con mayor recidiva tras dos años de seguimiento (21). Los

estudios con micofenolato muestran resultados diversos con mayor frecuencia de recidiva por lo que aún son necesarios más ensayos clínicos (16).

Los estudios sobre características histológicas y evolución clínica de pacientes con NMP en Perú son limitados. El estudio más reciente fue publicado en el año 2009 usando una cohorte de pacientes desde el año 1995 hasta el 2005. En este estudio se describió la respuesta al régimen Ponticelli y se encontró remisión parcial en el 50% de pacientes ($p < 0.05$) (22). Otros estudios sobre NMP solo describen su frecuencia dentro de las nefropatías primarias. En este contexto, este estudio pretende describir las características histológicas de la biopsia al diagnóstico de NMP, la evolución clínica y la combinación de fármacos indicada en el tratamiento específico.

Materiales y métodos

Es un estudio observacional de una serie de casos retrospectiva de pacientes con reciente diagnóstico de NMP. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años y diagnóstico clínico reciente de NMP; como criterios de exclusión, que la historia clínica no esté disponible o que esté incompleta. Con la colaboración del Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Cayetano Heredia, se revisó el total de informes de biopsias renales (pacientes incidentes y continuadores) desde el año 2012 al 2017 y se seleccionaron aquellos informes que reportaron presunción diagnóstica de NM.

Las láminas de las biopsias seleccionadas fueron revisadas por un médico patólogo con experiencia en nefrología usando tinción con hematoxilina eosina, argéntica o de plata y tricrómica de Masson. Se describió la presencia de fibrosis intersticial, atrofia tubular, inflamación intersticial, esclerosis glomerular o arteriosclerosis. El estadio histológico fue definido de acuerdo al patrón predominante: estadio 1, asas capilares no ensanchadas, no spikes y depósitos no visibles; estadio 2, asas capilares mínimamente ensanchadas, presencia de spikes y depósitos visibles; estadio 3, asas capilares ensanchadas (doble contorno), presencia o no de spikes (no predominante) y depósitos visibles; y estadio 4, marcado ensanchamiento de las asas capilares con presencia de esclerosis, no spikes y depósitos visibles.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados para verificar que sean casos incidentes de NMP, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión y documentar las variables de interés: edad, sexo, tiempo de enfermedad, tiempo de diagnóstico, fármacos indicados en el tratamiento específico y tiempo de tratamiento

específico. Los valores de creatinina sérica, proteinuria en 24 horas, albúmina sérica, presión arterial y tasa de filtración glomerular fueron documentados en tres cortes: al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses. El patrón de inmunofluorescencia (IFI) fue recogido del informe encontrado en la historia clínica.

El análisis inicial fue de carácter descriptivo. Las variables fueron resumidas dependiendo de su naturaleza. Las variables cuantitativas, en función de su media (si siguió una distribución paramétrica) o su mediana (si siguió una distribución no paramétrica) con la desviación estándar o rango intercuartílico (RIC) como medida de dispersión respectivamente. En las variables cualitativas se emplearon las frecuencias con sus tablas de resumen respectivas.

Posteriormente, se analizaron y determinaron las diferencias en función de: edad, sexo, función renal, niveles de proteinuria en 24 horas y remisión. Para tal fin se usó el test “T-student”, en las variables cuantitativas paramétricas; y la suma de Rangos de Wilcoxon, en las no paramétricas. La comparación de variables cualitativas categóricas se realizó con el test de Chi cuadrado. Para cada análisis se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

En cuanto a las consideraciones éticas, no se tuvo ningún tipo de contacto con los pacientes por lo que no se usó consentimiento informado. Solo los investigadores tuvieron acceso a la información y no tuvieron conflicto de intereses. El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

Definiciones operacionales

Tratamiento específico: combinación de fármacos inmunosupresores indicada: corticoides más citostáticos como la ciclofosfamida; anticalcineurínicos, como la ciclosporina; o antiproliferativos, como el micofenolato (14).

Tratamiento específico inicial o de primera línea: combinación de fármacos (corticosteroides más citostáticos, anticalcineurínicos o antiproliferativos) indicada al inicio del tratamiento específico.

Tratamiento específico de segunda línea: combinación de fármacos (corticosteroides más citostáticos, anticalcineurínicos o antiproliferativos) indicada tras un tiempo con tratamiento específico de primera línea en el que no se observó remisión o hubo algún evento intercurrente asociado.

Remisión completa: proteinuria <0.3 g/24h confirmado por dos valores con al menos una semana de separación más de albumina sérica y creatinina sérica normales (<1.2 g/dL) (14).

Remisión parcial: proteinuria <3.5 g/24h y disminución $\geq 50\%$ de su valor máximo confirmado por dos valores tomados con al menos una semana de separación. Asociado a normalización o mejora de la albúmina sérica y un valor de creatinina sérica estable (14).

Recidiva: elevación de la proteinuria a rango nefrótico o aumento sostenido de $>50\%$ de la creatinina sérica.

Resultados

En el periodo 2012-2017, se encontraron 127 informes de biopsias renales en el servicio de patología clínica del Hospital Cayetano Heredia tanto de pacientes incidentes como de continuadores. Del total, 67 biopsias fueron tomadas por síndrome nefrótico y los dos reportes más frecuentes fueron nefropatía membranosa (NM) en 20 informes (29.9%) y glomerulonefritis focal y segmentaria (GNFS) en 15 informes (22.4%). Además, 6 informes (9%) reportaron cambios no específicos. Los demás diagnósticos se muestran en el Gráfico 1.

Se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico clínico incidente de NMP (Gráfico 2): 12 pacientes (70.6%) de sexo masculino con 39.1 años \pm 13 de edad; y 5 (29.4%), de sexo femenino con 40 años \pm 12. No hubo diferencia significativa ($p > 0.05$) entre el sexo y la edad. En general, las edades variaron entre 20 y 58 años con un promedio de 39.4 años \pm 12.3 y el grupo etario con mayor frecuencia fue 30-39 años (35.3%). El tiempo de enfermedad hasta la biopsia renal fue 8 meses (RIC: 9; 3-12 meses) y la presentación clínica predominante fue edemas y proteinuria masiva.

La mediana de tiempo desde la primera consulta hasta la biopsia renal fue 0.5 meses (RIC: 1; 0-1 mes), no se encontró el registro de la primera consulta de 1 paciente; además, el tiempo transcurrido desde este procedimiento hasta el diagnóstico tuvo una mediana de 1 mes (RIC: 1; 0-1 mes) en los 15 pacientes que acudieron a la cita control. En total, el tiempo de espera desde la primera consulta hasta el diagnóstico varió entre 0 y 9 meses con una mediana de 1 mes (RIC: 3; 1-4 meses).

En cuanto a las características histológicas al diagnóstico, se encontraron las láminas de biopsia renal de 15 de los 17 pacientes incluidos y fueron revisadas bajo microscopía

óptica por un patólogo con experiencia en nefrología. Las 15 biopsias renales tuvieron un promedio de 9.9 glomérulos \pm 7.4 y el 53.3% de estas tuvieron menos de 10 glomérulos. Se encontró ensanchamiento de las asas capilares en 6 biopsias (40%); inflamación intersticial, en 12 biopsias (70.6%); y aumento de celularidad mesangial, en 1 biopsia (6.7%).

Con tinción tricrómica de Masson se observaron: depósitos subepiteliales, en 12 biopsias (80%); depósitos mesangiales, en ninguna biopsia (0%); fibrosis intersticial y atrofia tubular, hasta en el 10% de la lámina en 12 biopsias (80%); esclerosis glomerular, en 3 biopsias (20%); y arterioesclerosis, en 6 biopsias (40%). Con tinción argéntica o de plata: se encontraron spikes en 8 biopsias. En resumen, bajo microscopía óptica se concluyó como estadios 1-2, 11 biopsias (73.3%); y estadios 3-4, 4 biopsias (26.7%),

No hubo diferencia significativa entre las características histológicas en la microscopía óptica y la evolución clínica de los pacientes, Tabla 1. Con respecto a la IFI, se encontraron 11 informes en las historias clínicas, todos evaluados fuera del Hospital Cayetano Heredia. Se encontró que 10 biopsias fueron positivas para C3 e IgG respectivamente (en los informes no se especificó el subtipo predominante de IgG); 11 biopsias, positivas para IgM; y 3 biopsias, positivas para IgA y C1q respectivamente, Tabla 2.

En el seguimiento se consideraron 13 pacientes, 4 abandonaron en la primera cita control. El tiempo de seguimiento fue 10.4 meses \pm 2.5; de estos, 7 pacientes (53.8%) completaron 12 meses y los otros 6 pacientes, 8.5 meses \pm 2.7. Se indicó tratamiento específico de primera línea a 12 pacientes (1 paciente abandonó a los 4 meses de

seguimiento antes de su indicación), a los 0.5 meses (RIC: 2; 0-2 meses) del diagnóstico, la elección de fármacos fue corticoides en combinación con citostáticos (75%), anticalcineurínicos (16.7%) o antiproliferativos (8.3%).

El tiempo de tratamiento específico de primera línea varió entre 1 y 9 meses con un promedio de $5.6 \text{ meses} \pm 2.1$, el rango más frecuente fue de 4 a 6 meses (58.33%). Se indicó tratamiento específico de segunda línea a 7 pacientes y prolongar el tratamiento específico de primera línea a 1 paciente, en ambos casos por persistencia de proteinuria. No se indicó tratamiento específico de segunda línea a cuatro pacientes por: abandono, 2 pacientes; cumplimiento del año de seguimiento, 1 paciente; y alta del servicio por remisión parcial, 1 paciente.

El tiempo medio para iniciar tratamiento específico de segunda línea en los 7 pacientes fue tras 4.9 ± 2.1 meses de tratamiento específico de primera línea. La combinación de fármacos indicada fue corticoides más antiproliferativos (57.1%), anticalcineurínicos (28.6%) o citostáticos (14.3%). El paciente que continuó con tratamiento específico de primera línea completó 12 meses de seguimiento con corticoides más citostáticos. El tiempo de tratamiento específico de segunda línea fue $6.1 \text{ meses} \pm 2.5$.

El tiempo total de tratamiento específico fue $10.5 \text{ meses} \pm 2.6$ con un rango entre 5 y 12 meses. En la evolución, la proteinuria en 24 horas disminuyó de $9.74 \text{ g/24h} \pm 4.71$ al diagnóstico a $4.6 \text{ g/24h} \pm 3.71$ a los 6 meses ($p < 0.05$); paralelamente, la albumina sérica se elevó de $2.25 \text{ g/dL} \pm 0.53$ al diagnóstico a $3.31 \text{ g/dL} \pm 0.6$ ($p < 0.05$) a los 6 meses, Grafico 3. No hubo diferencia significativa con respecto al tipo de fármaco indicado y la evolución clínica, Tabla 3. El resumen de la evolución a los 6 y 12 se encuentran en la Tabla 4.

Se encontraron 8 pacientes (66.7%) con remisión parcial, 5 pacientes mujeres (62.5%) y 3 pacientes varones (37%), y ningún paciente con remisión completa. El tiempo de remisión parcial fue tras 6.4 meses \pm 3.7 de tratamiento específico (3 pacientes, antes de los 6 meses) con un rango entre 1 y 11 meses. Además, el tiempo desde el diagnóstico hasta la remisión parcial fue en promedio 7.3 meses \pm 3 con un rango entre 1 y 11 meses. Ninguno de los 8 pacientes con remisión parcial presentó recidiva dentro del seguimiento del estudio.

De los 12 pacientes que iniciaron tratamiento específico, 5 (41.7%) se perdieron antes de completar los 12 meses de seguimiento. No se encontró registro del motivo de abandono y el tiempo de tratamiento específico hasta el abandono fue 7.8 meses \pm 2.2. Por otro lado, 6 pacientes (50%) presentaron eventos intercurrentes: 1 paciente, dolor abdominal asociado a micofenolato; 1 paciente, tuberculosis e infección urinaria; 1 paciente, tuberculosis; 2 pacientes, onicomycosis más infección urinaria; y 1 paciente fue intervenida quirúrgicamente por colecistitis aguda.

En relación a las variables documentadas al diagnóstico y la remisión, se observó que los pacientes del sexo femenino ($p = 0.04$) y aquellos con un nivel bajo de creatinina sérica (0.81 ± 0.17) tuvieron remisión parcial en mayor proporción ($p=0.01$). Ni la combinación de fármacos indicada en el tratamiento específico de primera línea ni las características histológicas al diagnóstico tuvieron diferencia significativa con la remisión ($p < 0.05$), Tabla 5.

Discusión

El diagnóstico de NMP en este grupo de pacientes fue puramente clínico debido a que los informes de IFI no fueron concluyentes y ninguna biopsia fue observada bajo microscopía electrónica. Los estudios sobre NMP en nuestro medio son escasos y aún más escasos, los estudios que describan las características histológicas y la evolución clínica. Además, a pesar de no ser objetivo del estudio, creemos que es necesario empezar esta sección describiendo que la frecuencia encontrada NM en el periodo 2012-2017 fue 29.9% y ocupó el primer lugar de causas de síndrome nefrótico, para enmarcar su importancia dentro de las causas de síndrome nefrótico.

En la NMP se ha descrito una edad media al diagnóstico entre 56 y 64 años (23, 24) y que su frecuencia aumenta directamente con la edad (25): 37.9% entre 45-59 años y 42.3% en mayores de 60 años. Sin embargo, nuestros hallazgos muestran un edad media de 39.4 años \pm 12.3. Probablemente debido a que las manifestaciones son diferentes en pacientes jóvenes, en algunos estudios se describe una clínica más agresiva (26). Esta podría ser una razón por la que en este grupo de pacientes se indicó el tratamiento específico a los 0.5 meses (RIC: 2; 0-2 meses) del diagnóstico de NMP. El número necesario de glomérulos en la biopsia renal puede variar dependiendo de si la glomerulopatía es difusa o focal; pero en general, se considera un mínimo de 10 glomérulos como “suficiente” y 20, como “óptimo”. En este estudio, el número de glomérulos fue 9.9 \pm 7.4 y considerando que el 53.3% de biopsias tuvieron menos de 10 glomérulos, consideramos que estas fueron al menos no óptimas (27). Bajo microscopía óptica, solo una biopsia (6.7%) mostró aumento de celularidad mesangial

lo que hace suponer que el diagnóstico clínico de NMP fue acertado en el 93.3% de casos.

Por otro lado, los datos recogidos de los 11 informes de IFI disponibles mostraron positividad para IgG (90.9%), sin especificar el subtipo predominante; además, patrones característicos de NMS: IgM (100%), IgA (27.3%) y C1q (27.3%). Esto sugiere que los criterios clínicos no fueron suficientes para el diagnóstico de NMP. Además, se sabe que el secundarismo puede manifestarse años después del síndrome nefrótico lo cual aumenta la importancia de buscar nuevos marcadores asociados a NMP como el anti-PLA2R y la THSD7A (7-10, 12).

La progresión de la NMP ha sido relacionada a la presencia de atrofia tubular, inflamación intersticial, fibrosis intersticial, esclerosis glomerular y arteriosclerosis (28-30). Sin embargo, en este grupo de pacientes no se encontró diferencia significativa entre las características histológicas asociadas a progresión y la evolución clínica a los 6 meses de tratamiento específico ni a los 12 meses. Esto, probablemente a que el tiempo de seguimiento para esta observación fue corto.

En esta serie de casos no hubo diferencia significativa ni entre el tiempo de diagnóstico clínico ni el tipo de fármaco indicado en el tratamiento específico y la evolución clínica a los 6 y 12 meses, en ambos casos probablemente debido al número de observaciones. Pero sí se encontró que los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento específico tuvieron mejoría clínica en términos de proteinuria en 24 horas ($p < 0.05$) y que las pacientes del sexo femenino (62.5%) remitieron en mayor proporción ($p=0.038$) tal como se describe en la literatura (14, 31, 32).

Conclusiones

Las siguientes son conclusiones válidas solamente para esta serie de pacientes, estas no deben ser extrapoladas a otros pacientes con similares características debido a las limitaciones que suponen este tipo de estudio.

1. La calidad de las biopsias renales no fue óptima.
2. La presencia de IgM y C1q en la IFI sugieren que los criterios clínicos no fueron suficientes para el diagnóstico de NMP. Y que la microscopía óptica no pudo distinguir la NMP de las NMS.
3. Las características histológicas no representaron factores adversos asociados.
4. La indicación temprana de tratamiento específico supone una clínica más abrupta en este grupo de pacientes.
5. El tratamiento específico influye positivamente en la evolución clínica independientemente de la combinación de fármacos.

Referencias bibliográficas

1. Pozdzik A, Brochériou I, David C, Touzani F, Goujon J, Wissing K. Membranous Nephropathy and Anti-Podocytes Antibodies: Implications for the Diagnostic Workup and Disease Management. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:1-19.
2. Yesid C, Echeverry I. Descripción clinicopatológica de las enfermedades glomerulares. *Acta Med Colomb.* 2016; 41(2): 125-129.
3. Castillo M, Matsuoka J, Asato C, Sumire J, Rojas J, Hurtado A. Glomerulonefritis primarias: Frecuencia de presentación en el periodo 1996 y 2005, en Lima, Perú. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2005; 18(1): 15-21.
4. Valdez-Yáñez G, Hernández-Pacheco J, Arellán-Bravo L, Velásquez-Castillo P, Matias-Tasayco V, Espinoza-Verástegui J et al. Glomerulonefritis por biopsia en población atendida en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, 2007-2016. *An Fac med.* 2018; 79(2):115-8.
5. Ponticelli C, Glassock R. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy-A Modern View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 9(3):609-616.
6. Lai L, Yeh T, Chen P, Chan C, Chiang W, Chen Y, Wu K, Tsai T. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(2), 102–111.
7. Ramachandran R, Yadav A, Kumar V, Inamdar N, Nada R, Gupta K. Temporal Association Between PLA2R Antibodies and Clinical Outcomes in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(1):142-147.
8. Bomback A, Fervenza F. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol.* 2018; 47(1):30-42.

9. Wang J, Xie Q, Sun Z, Xu N, Li Y, Wang L, et al. Response to immunosuppressive therapy in PLA2R- associated and non-PLA2R- associated idiopathic membranous nephropathy: a retrospective, multicenter cohort study. *BMC Nephrol.* 2017; 18(227):1-8.
10. Beck Jr LH, 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.
11. Cattran DC. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1188–1194.
12. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol.* 1986; 39: 1193–1198.
13. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23: 324-32.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2: 139–274.
15. Luno, J, Barrio V, Goicoechea MA, González C, de Vinuesa SG, Gómez F, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int.* 2002; 82, S47–S52.
16. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992; 42: 960–966.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Grassi C, et al. Controlled trial of monthly alternated courses of steroid and chlorambucil for

- idiopathic membranous nephropathy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983; 19:717-23.
18. 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; 48: 1600–1604.
 19. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kholi HS, Gupta KL, Joshi K, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1899–1904.
 20. Mathrani V, Alejmi A, Griffin S, Roberts G. Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2017; 10(4):450-454.
 21. Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, Siva Tez Pinnamaneni V, Nada R, Ghosh R, et al. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney Int Rep.* 2017; 2(4):610-616.
 22. Llerena G, Lopez T, Miyahira J. Terapia inmunosupresora en pacientes con Nefropatía Membranosa Idiopática. *Rev Med Hered.* 2009; 20(2):60-9.
 23. Gupta S, Connolly J, Pepper RJ, Walsh SB, Yaqoob MM, Kleta R, et al. Membranous nephropathy: a retrospective observational study of membranous nephropathy in north east and central London. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 1-6.

24. Yamaguchi M, Ando M, Katsuno T, Tsuboi N, Maruyama S. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 435–44.
25. Zhou F, Shen H, Chen M, Liu G, Zou W, Zhao M, et al. The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(12): 3993–3997.
26. Lin C, Zheng D, Wang E, Wang S. Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy in young people. *Nephrology (Carlton).* 2018:1-26.
27. Geldenhuys L, Nicholson P, Sinha N, Dini A, Doucette S, Alfaadhel T, et al. Percutaneous native renal biopsy adequacy: a successful interdepartmental quality improvement activity. *Can J Kidney Health Dis.* 2015; 2: 1-7.
28. Mariani LH, Martini S, Barisoni L, Canetta PA, Troost JP, Hodgins JB, et al. Interstitial fibrosis scored on whole-slide digital imaging of kidney biopsies is a predictor of outcome in proteinuric glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 318–323.
29. Horvatic I, Ljubanovic DG, Bulimbasic S, Knotek M, Prkacin I, Tisljar M, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy. *Pathol Res Pract.* 2012; 208(11): 662–667.
30. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992; 41: 428–434.

31. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(7): 2247–2253.
32. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004, 65(4): 1400–1407.

Tablas y gráficos

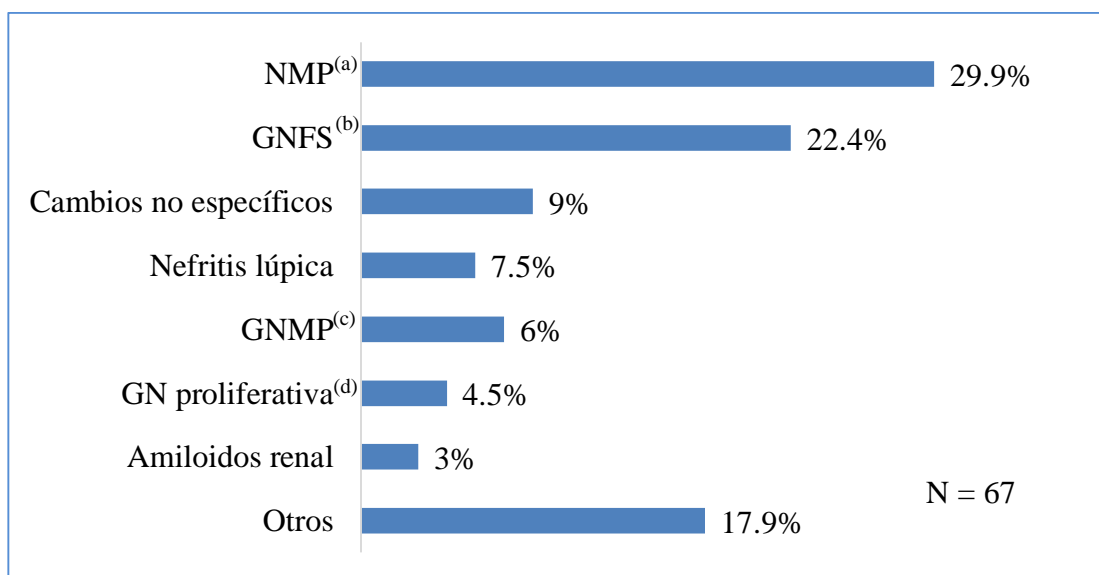


Gráfico 1. Frecuencia de presunciones diagnósticas en los reportes de biopsias renales tomadas por síndrome nefrótico durante el periodo 2012-2017 en el Hospital Cayetano Heredia. (a) NMP: nefropatía membranosa primaria. (b) GNFS: glomerulonefritis focal y segmentaria. (c) GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa. (d) GN proliferativa: glomerulonefritis proliferativa.

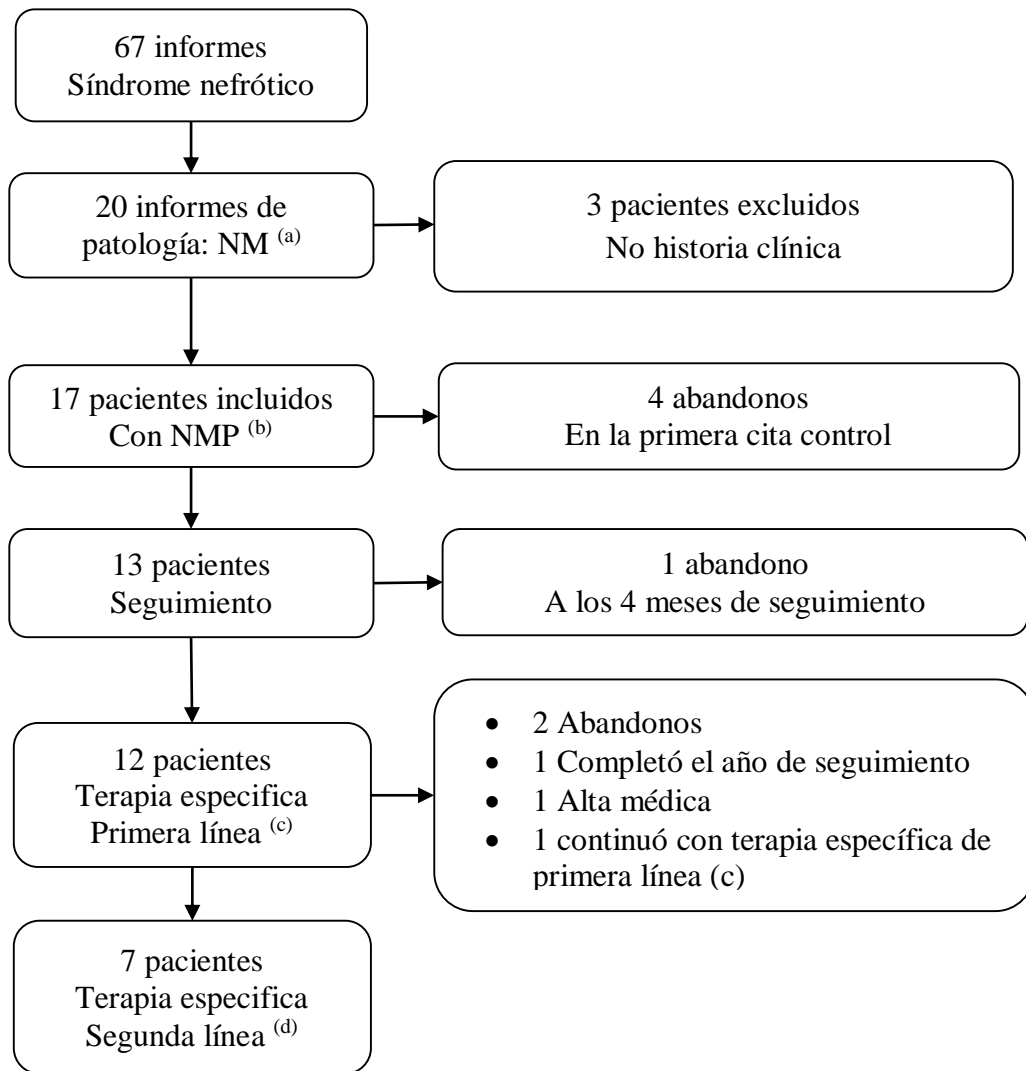


Gráfico 2. Fluxograma de selección y seguimiento de pacientes. (a) NM: características histológicas de nefropatía membranosa descritas en el reporte de biopsia renal. (b) NMP: diagnóstico clínico de nefropatía membranosa primaria. (c) Primera línea: combinación inicial de fármacos inmunosupresores. (d) Segunda línea: combinación de fármacos inmunosupresores a los que se cambió después de usar combinación de primera línea.

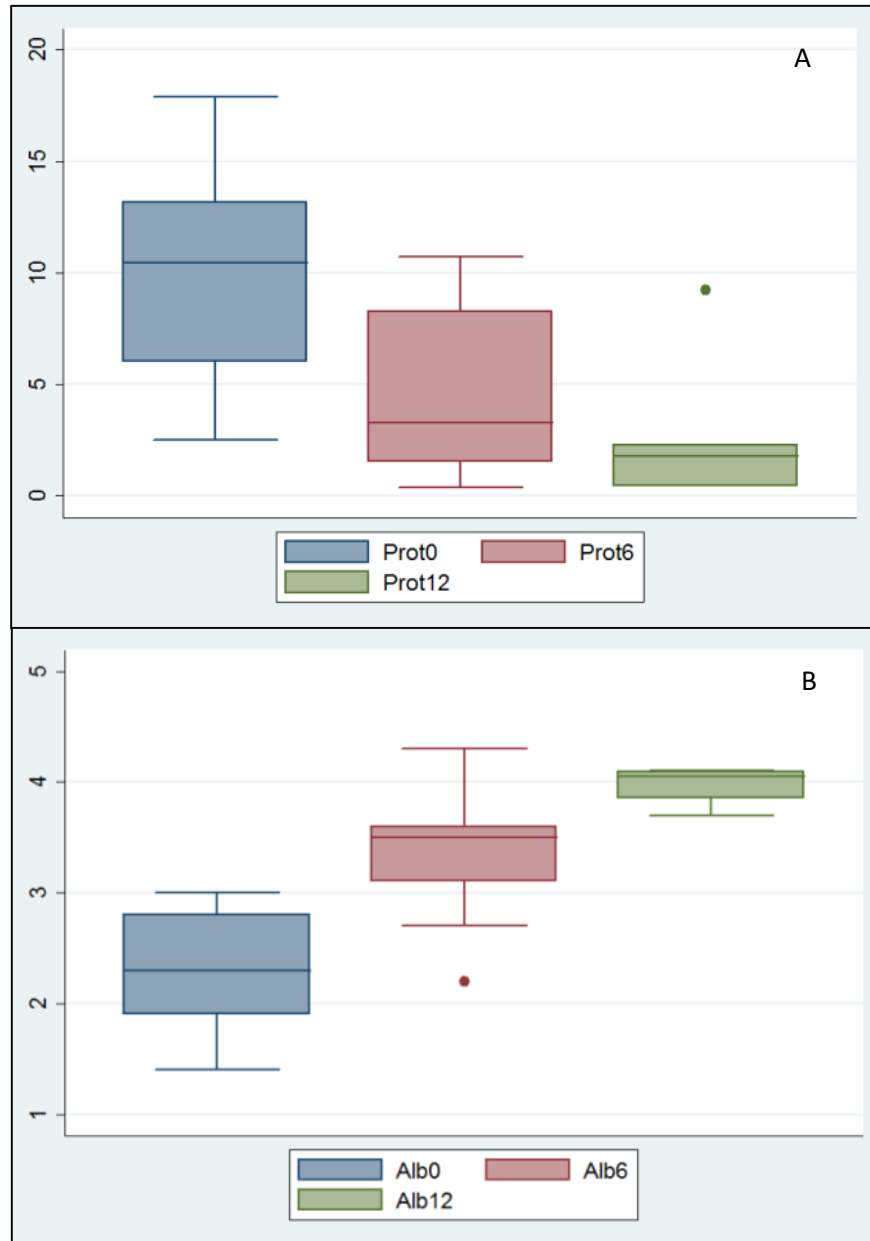


Gráfico 3. Evolución de la proteinuria en 24 horas (A) y albúmina sérica (B) al diagnóstico (Prot0 y Alb0), a los 6 meses (Prot6 y Alb6) y a los 12 meses (Prot12 y Alb12) del diagnóstico.

Tabla 1. Características histológicas y creatinina sérica, proteinuria en 24 horas y tasa de filtración glomerular a los 6 meses.

	Inflamación intersticial		Esclerosis		Arteriosclerosis		p
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
Creatinina sérica	0.76 ±0.21	0.71 ±0.15	0.55 ±0.07	0.81 ±0.18	0.80 ±0.24	0.72 ±0.17	>0.05
Proteinuria en 24 horas	3.86 ±3.58	5.04 ±4.89	1.11 ±0.98	4.87 ±3.82	2.65 ±3.15	5.46 ±3.99	>0.05
TFG	113.82 ±16.44	111.01 ±12.14	133.10 ±15.69	108.61 ±11.04	115.52 ±20.66	111.01 ±9.38	>0.05

TFG: tasa de filtración glomerular

Tabla 2. Distribución de resultados positivos en los informes de inmunofluorescencia indirecta.

Auto-anticuerpos	Número de biopsias positivas
IgM	11
IgG	10
C3	10
IgA	3
C1q	3

Tabla 3. Combinación de fármacos en el tratamiento específico y proteinuria en 24 horas a los 6 meses del diagnóstico.

	Proteinuria en 24h (g/24h)		P
	No recibió	Recibió	
Corticoides + citostáticos	6.52 ± 5.17	3.96 ± 3.22	0.323
Corticoides + anticalcineurínicos	3.64 ± 3.21	9.41 ± 1.82	0.037

Tabla 4. Evolución a los 6 y 12 meses del diagnóstico.

	DIAGNÓSTICO	6 MESES	12 MESES
	N=15	N=12	N=7
Creatinina (g/dL)	0.95 ± 0.28 (0.6 - 1.66)	0.77 ± 0.19 (0.5 - 1.1)	0.77 ± 0.2 (0.5 - 1.1)
Proteinuria (g/24h)	9.74 ± 4.71 (2.5 - 17.9)	4.6 ± 3.71 ^a (0.37 - 10.7)	2.39 ± 3.12 ^a (0.41 - 9.2)
Albumina (g/dL)	2.25 ± 0.53 (1.4 - 3)	3.31 ± 0.6 ^a (2.2 - 4.3)	3.97 ± 0.19 ^a (3.7 - 4.1)
TFG (mL/min/1.73m ²)	98.2 ± 27.01 (43 - 139.3)	108.33 ± 21.11 (58.3 - 144.2)	112 ± 9.86 (99 - 125)
PAS (mmHg)	122 ± 14.4 (100 - 148)	123 ± 14.7 (100 - 147)	129 ± 15.1 (108 - 150)
PAD (mmHg)	78.33 ± 10.31 (60 - 100)	80.33 ± 7.82 (68 - 91)	84.57 ± 10.5 (68 - 100)

“a”: diferencia significativa con diagnóstico (p <0.05) y “b”: diferencia significativa con 6 meses (p <0.05).

Tabla 5. Variables clínicas y características histológicas al diagnóstico y remisión en los 12 meses de seguimiento.

	No remisión	Remisión	p
Edad	46.5 años \pm 6.96	39.5 años \pm 3.34	0.306
Sexo (femenino)	0%	62.5%	0.038
Creatinina sérica	1.22 \pm 0.30	0.81 \pm 0.17	0.013
Proteinuria	8.83 \pm 5.21	9.24 \pm 2.69	0.861
Albumina	2.05 \pm 0.38	2.5 \pm 0.54	0.151
TFG	88.2 \pm 13.06	99.74 \pm 30.75	0.500
PAM	95.5 \pm 7.53	91.29 \pm 13.21	0.573
Tiempo de enfermedad	9 meses (RIC: 40; 4-48)	9.5 meses (RIC: 14; 2-16)	0.670
Tiempo de diagnóstico	1.5 meses (RIC: 7; 1-8)	1 mes (RIC: 8; 0-8)	0.595
Tiempo de tratamiento	8 meses \pm 2.94	10.38 meses \pm 2.20	0.144
Inflamación intersticial	3 biopsias	6 biopsias	1.000
Esclerosis	1 biopsia	2 biopsias	1.000
Arteriosclerosis	2 biopsias	4 biopsias	1.000
Estadio 1-2	5 biopsias	2 biopsias	0.670
Corticoides + Citostáticos	2 pacientes	7 pacientes	0.157
Corticoides + Antiproliferativos	0 pacientes	1 paciente	0.460