

# Nefropatía membranosa idiopática en Chile: Un estudio cooperativo de 82 pacientes

J. C. Flores\*, S. Mezzano\*\*, A. Jara\*\*\*, H. Rosenberg\*\*\*, E. Lorca\*\*\*\* y E. Roessler\*\*\*\*\*

\* Hospital Militar. \*\* Universidad Austral. \*\*\* Universidad Católica. \*\*\*\* Hospital FACH. \*\*\*\*\* Hospital del Salvador. Santiago (Chile).

## Introducción

Aproximadamente un cuarto de los pacientes adultos con síndrome nefrótico en Chile presentan una nefropatía membranosa idiopática<sup>1</sup>, una enfermedad glomerular histológicamente bien definida por la presencia de depósitos de complejo inmune localizados en la región subepitelial de la membrana basal del capilar glomerular. La evolución y pronóstico de los pacientes con esta nefropatía es variable; una proporción de ellos, entre 25 a 50 %, progresan a insuficiencia renal en un período de 3 a 10 años. Otros pueden experimentar remisión de la proteinuria o mantener su función renal estable durante años<sup>2</sup>.

Los factores asociados a esta variación en el pronóstico han sido: edad, sexo, la presencia de síndrome nefrótico e insuficiencia renal en la presentación y antígenos de histocompatibilidad<sup>2</sup>. La influencia del tratamiento en modificar la evolución de pacientes nefróticos con nefropatía membranosa idiopática ha sido un tema intensamente debatido en años recientes<sup>3</sup>. Algunos estudios han demostrado beneficio<sup>4,5</sup> y otros ningún efecto<sup>2,6</sup> al usar esteroides y drogas inmunosupresoras en esta enfermedad; sin embargo, las drogas utilizadas, el momento de su uso y la duración de la terapia han sido diferentes en estos estudios y no son comparables.

En este trabajo nos propusimos investigar la evolución y pronóstico a largo plazo de 82 pacientes con nefropatía membranosa idiopática vistos en Chile. Procuramos identificar factores que puedan influenciar el pronóstico y se relacionen a la presentación clínica, la evolución y la terapia.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Ochenta y dos pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía membranosa vistos entre 1961 y 1989 en varios hospitales de Chile fueron estudiados. Se estable-

ció un seguimiento mínimo de dos años como requisito para ingresar al estudio; pacientes con un seguimiento menor fueron incluidos si habían progresado en ese lapso a remisión completa de su proteinuria o a muerte renal. Se excluyó a pacientes con histología de nefropatía membranosa asociada a drogas, neoplasia, infecciones o enfermedades sistémicas.

### Definiciones

Los hallazgos clínicos de presentación y sus cambios evolutivos fueron definidos en los siguientes términos: 1) *Síndrome nefrótico* como la presencia de proteinuria mayor de 3 g/24 h asociada a hipoalbuminemia menor de 30 g/l y edema. 2) *Proteinuria asintomática* como la presencia de proteinuria menor de 3 g/24 h no asociada a edema ni hipoalbuminemia. 3) *Hipertensión* como la presencia de presión arterial mayor de 160/90 mmHg. 4) *Remisión* como la reducción de la proteinuria a menos de 0,2 g/24 h. 5) *Remisión parcial* como la reducción de proteinuria nefrótica a rango no nefrótico o asintomático. 6) *Insuficiencia renal* como la presencia de creatinina mayor de 1,5 mg%. 7) *Muerte renal* como la presencia de creatinina mayor de 5 mg% o la necesidad de terapia de sustitución de la función renal.

### Histología

Todos los pacientes (82) tuvieron una biopsia renal analizada por microscopía óptica; en 65 se efectuó además microscopía electrónica y en 29 inmunofluorescencia. La preparación del tejido renal para análisis histológico se hizo por técnicas estándar descritas en otra publicación<sup>1</sup>. Se clasificó la morfología glomerular por microscopía electrónica en etapas, de acuerdo a Ehrenreich y Churg.

### Análisis estadístico

La comparación entre datos de dos poblaciones se hizo por la prueba t de Student. El análisis actuarial de la supervivencia se realizó de acuerdo a Peto<sup>7</sup>.

Correspondencia: Juan Carlos Flores.  
García Moreno, 2010.  
Santiago 11 (Chile).

## Resultados

### Presentación clínica

Los hallazgos clínicos iniciales relevantes de los 82 pacientes se muestran en la tabla I. Hubo una proporción mayor de hombres que mujeres (1,6:1), de edad entre 9 y 77 años (promedio, 40,7); cuatro pacientes eran menores de 15 años.

La gran mayoría de pacientes (79 de 82) se presentaron con síndrome nefrótico, de grado severo en una proporción significativa de ellos; 27 % tenían proteinuria mayor de 10 g/día y en 60 % la albuminemia era menor de 20 g/l.

Treinta y dos pacientes (39 %) tenían hipertensión y 12 (15 %) algún grado de deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico.

### Histología

Inicialmente, tres de cada cuatro pacientes se encontraba en etapa histológica II y III. Una minoría estaba en etapa I y IV.

### Tratamiento

Cuarenta y siete de 82 pacientes (57 %) recibieron algún tipo de terapia durante su evolución. Veintinueve fueron tratados sólo con prednisona durante un período corto (dos meses) o más largo. Dieciocho pacientes recibieron corticoides en combinación con ciclofosfamida o clorambucil, de acuerdo a lo preconizado por Ponticelli<sup>5</sup>.

### Evolución y pronóstico

Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 5,2 años (rango, cinco meses a 20 años). Treinta y uno

(38 %) pacientes fueron seguidos por más de cinco años y 10 (12 %) lo fueron por más de 10 años. Se consideró como inicio del seguimiento el momento de la biopsia renal.

Durante el seguimiento se distinguen tres grupos de pacientes de acuerdo a la evolución de su función renal y proteinuria.

#### 1. Remisión (fig. 1)

Veinticinco pacientes (30,5 %) logran remisión completa de su proteinuria en un período variable entre 2 y 84 meses (promedio, 25,7 meses) y 19 de los 25 pacientes remiten antes de tres años de evolución. La remisión se produjo en concomitancia a algún tipo de tratamiento en 18 de 25 pacientes y fue espontánea en siete.

#### 2. Enfermedad persistente (fig. 1)

Veinticuatro pacientes (29,5 %) mantienen algún grado de proteinuria, aunque en la mayoría, 18 de 24 (75 %), ésta es en rango no nefrótico (proteinuria asintomática). Dieciséis de esos 24 pacientes recibieron algún tipo de terapia inmunosupresora.

En los 49 pacientes (60 %) de los dos grupos descritos previamente, la función renal se mantuvo estable y normal durante el seguimiento.

#### 3. Progresión renal

La figura 2 muestra la evolución de 33 pacientes (40 %) que desarrollan algún grado de progresión a la insuficiencia renal.

Veintidós pacientes (27 %) evolucionaron a muerte renal entre cinco meses a 16 años (promedio, 4,8 años) después del diagnóstico. De estos 22 pacientes, 12 progresaron precozmente (antes de tres años) y tres tardíamente (después de 15 años) hacia la muerte renal.

Once pacientes (13 %) finalizaron el seguimiento en insuficiencia renal (creatinina plasmática entre 1,6 y 3 mg%).

En ambos subgrupos de pacientes que experimentaron progresión, la evolución de la proteinuria se caracterizó por síndrome nefrótico persistente (fig. 3), 25 de 33 pacientes (76 %) nunca experimentan remisión, y refractario, en los 13 pacientes de este grupo que recibieron algún tipo de terapia y no respondieron.

### Última evaluación

La figura 4 resume el pronóstico de los 82 pacientes al finalizar el seguimiento en comparación a su presentación. Mientras un 60 % de pacientes terminó con función renal normal, un 40 % había progresado a insuficiencia renal.

**Tabla I.** Hallazgos clínicos en 82 pacientes con nefropatía membranosa idiopática

|                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| Sexo (M/F) .....               | 50/32 (relación 1,6) |
| Edad (años)                    |                      |
| Rango .....                    | 9-77                 |
| Media .....                    | 40,5                 |
| Presentación                   |                      |
| Síndrome nefrótico .....       | 79 (96,3 %)          |
| Proteinuria asintomática ..... | 3 (3,7 %)            |
| Hipertensión .....             | 32 (39 %)            |
| Creatinina (mg %) .....        | 0,5-4,2              |
| > 1,5 .....                    | 12 (15 %)            |
| Proteinuria (g/día) .....      | 1,5-36               |
| > 10 g .....                   | 22 (27 %)            |
| Albuminemia (g/%) .....        | 0,5-3,8              |
| <2 mg/%) .....                 | 39/65 (60 %)         |

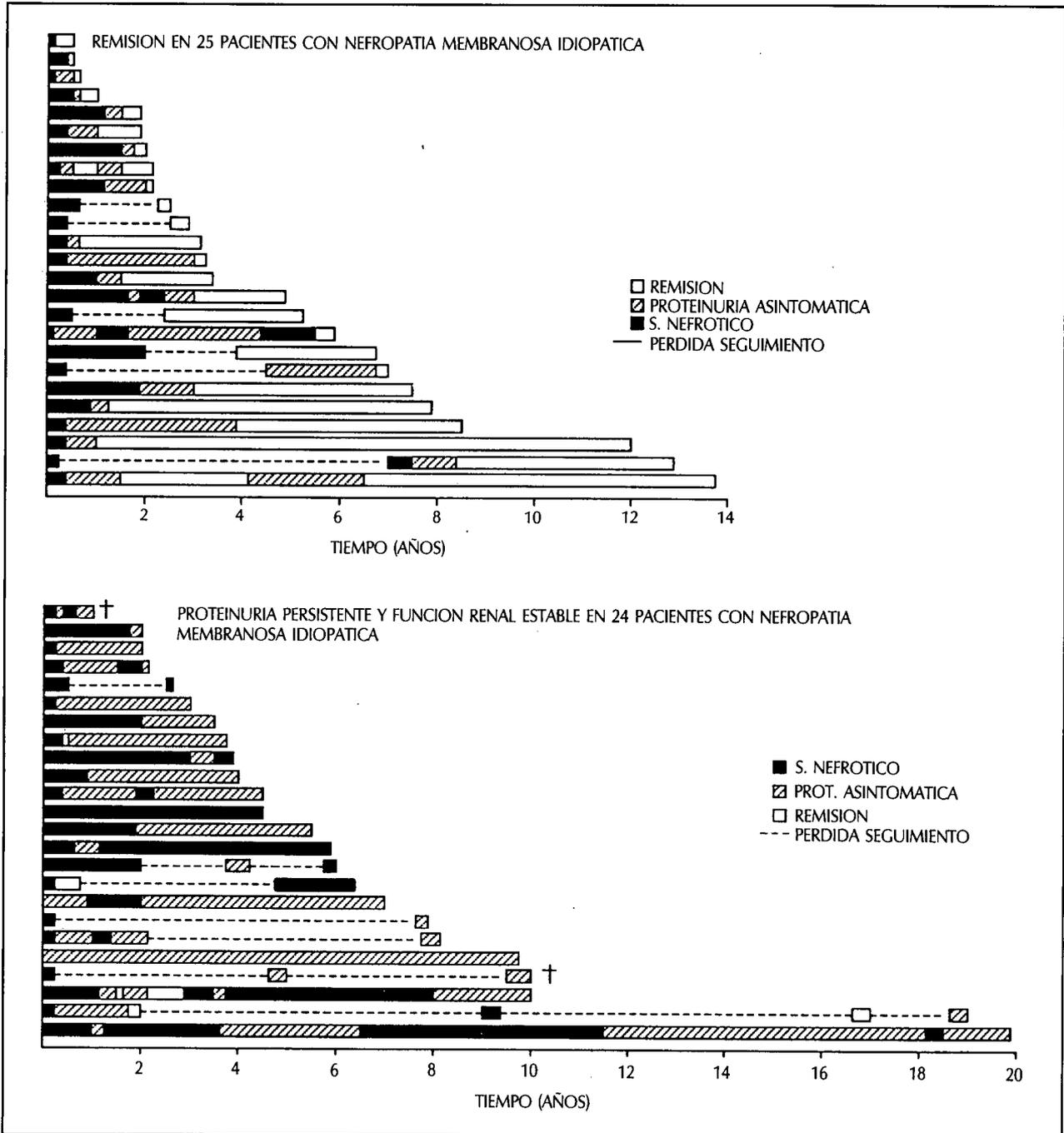


Fig. 1.—Remisión y proteinuria persistente en 49 pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

Factores que influyen el pronóstico

Diversos factores que podrían afectar el pronóstico fueron analizados:

1) *Hallazgos clínicos iniciales.* La tabla II muestra la in-

fluencia de varios hallazgos clínicos de presentación sobre el pronóstico. Tienen un mayor riesgo de un pronóstico adverso los pacientes de sexo masculino, de edad mayor y que en el momento del diagnóstico tienen hipertensión y deterioro de la función renal. La evolución

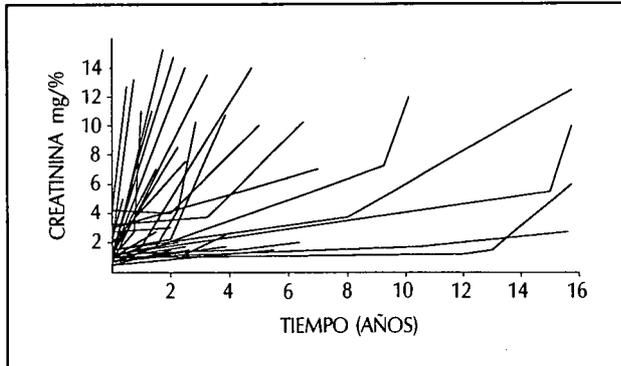


Fig. 2.—Progresión renal en 33 pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

de este grupo de pacientes no se afectó significativamente por la etapa histológica inicial ni por un síndrome nefrótico más severo.

2) *Evolución de la proteinuria.* La persistencia o desaparición de proteinuria severa en rango nefrótico es un fuerte predictor de pronóstico adverso o favorable, respectivamente.

De 27 pacientes que persistieron nefróticos, sin experimentar *nunca* remisión completa o parcial de su proteinuria, 25 progresaron a daño renal y sólo dos mantuvieron estabilidad de su función renal. A la inversa, de 30 pacientes que *alguna* vez presentaron remisión completa de su proteinuria, en relación o no a tratamiento, 28 mantuvieron normalidad de su función renal, progresando sólo dos a insuficiencia renal.

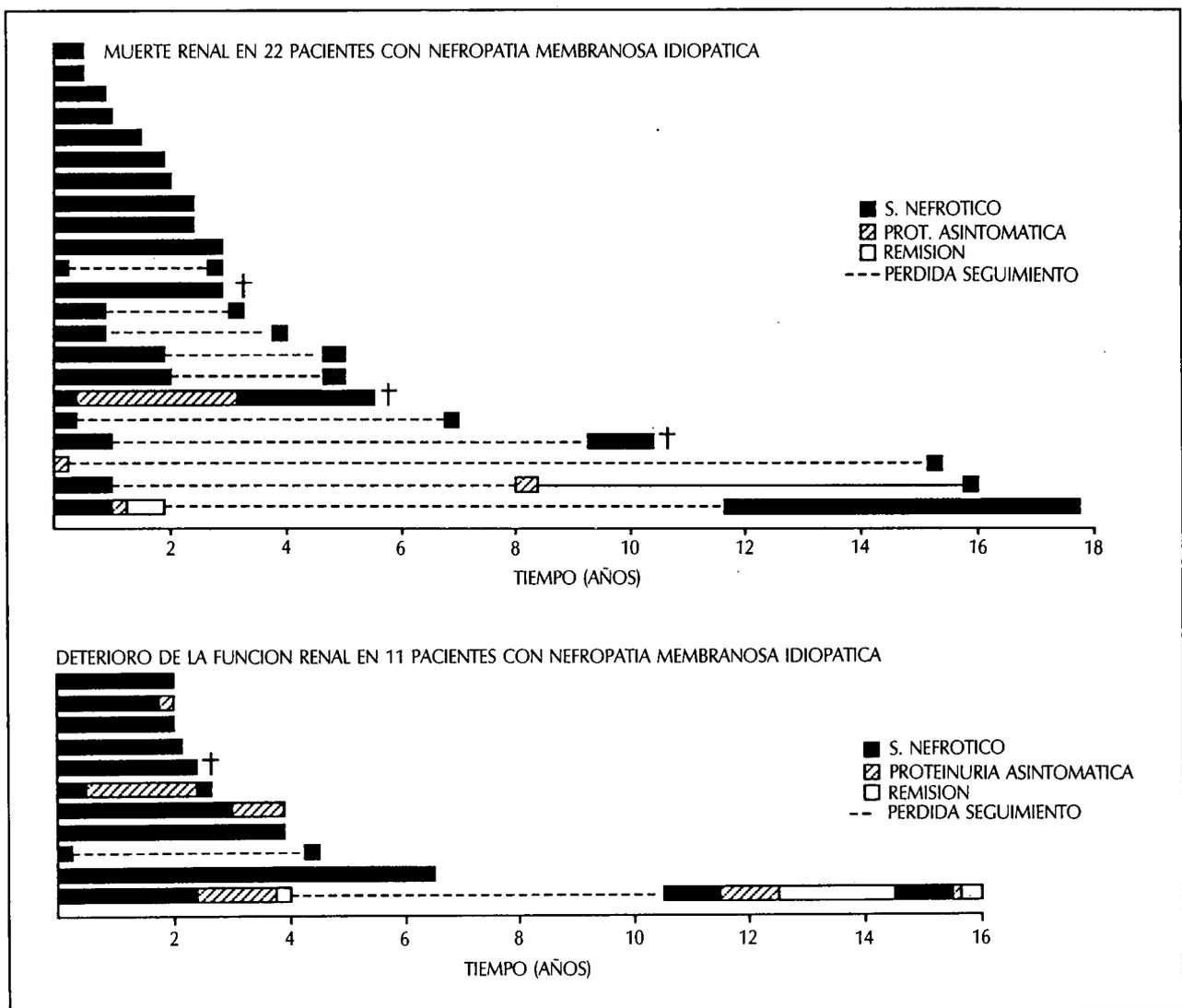


Fig. 3.—Síndrome nefrótico persistente en 33 pacientes con progresión renal.

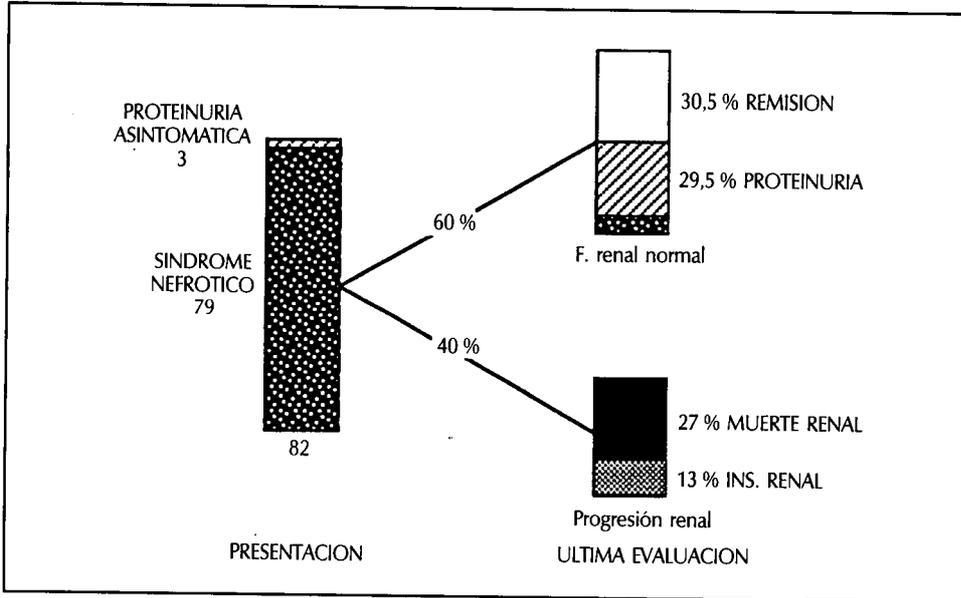


Fig. 4.—Presentación y última evaluación en 82 pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

Tabla II. Presentación y pronóstico

|                             | Estable<br>(n = 49) | Progresión<br>(n = 33) |          |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|----------|
| Sexo (M/F) .....            | 25/24               | 25/8                   | p < 0,05 |
| Edad .....                  | 37,2                | 45,2                   | p = 0,03 |
| Creatinina .....            | 1,04                | 1,51                   | p < 0,02 |
| Hipertensión .....          | 29 %                | 55 %                   | p < 0,02 |
| Proteinuria >10 g/día ..... | 32 %                | 52 %                   | NS       |
| Etapa histología            |                     |                        |          |
| I-II .....                  | 61 %                | 39 %                   | NS       |
| III-IV .....                | 52 %                | 48 %                   |          |

3) *Tratamiento.* La posible influencia de la terapia sobre el pronóstico es mostrada en la tabla III. De 47 pacientes (57 %) que recibieron algún tipo de terapia inmunosupresora, 34 (72 %) evolucionaron bien, manteniendo función renal estable, mientras 13 (28 %) deterioraron su función renal.

De 35 pacientes (43 %) que no recibieron terapia, 15 (43 %) evolucionan bien y 20 (57 %) progresan.

Las diferencias en la evolución favorable o adversa entre los pacientes tratados y no tratados es significativa.

Tabla III. Influencia del tratamiento sobre el pronóstico

|                       | Estable<br>(n = 49) | Progresión<br>(n = 33) |          |
|-----------------------|---------------------|------------------------|----------|
| Tratamiento .....     | 34 (72 %)           | 13 (28 %)              | p < 0,01 |
| Sin tratamiento ..... | 15 (43 %)           | 20 (57 %)              |          |

Sobrevida actuarial (fig. 5)

La supervivencia actuarial a los cinco y 10 años fue del 74 y 63 %, respectivamente (criterio de no supervivencia fue muerte renal y muerte paciente). Seis pacientes fallecieron durante el seguimiento, tres en uremia y tres por razones cardiovasculares.

Discusión

Este grupo de pacientes con nefropatía membranosa idiopática es similar a otras series en cuanto a preponde-

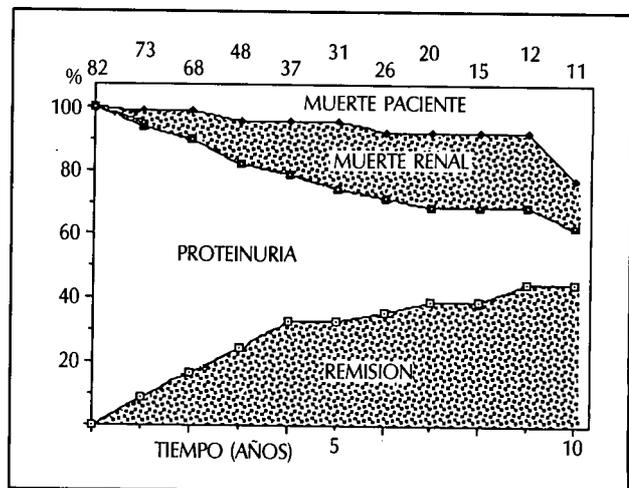


Fig. 5.—Análisis actuarial de supervivencia y evolución de 82 pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

rancia del sexo masculino (1,6:1) y la edad promedio de presentación (40,5). Los hallazgos iniciales de síndrome nefrótico en 96 %, hipertensión en 39 % e insuficiencia renal en 15 % evidencian la severidad de presentación de su enfermedad.

El pronóstico de estos pacientes se definió gradualmente en el tiempo hacia la progresión, remisión o persistencia de su nefropatía. Un 40 % desarrollan progresión de su enfermedad, deteriorando gradual o rápidamente su función renal; en 22, esta progresión avanza hasta su expresión máxima en muerte renal. En la mayoría de estos pacientes la evolución se caracterizó por la persistencia de un síndrome nefrótico severo y refractario a tratamiento.

Un 30 % de pacientes experimentan remisión de su enfermedad, perdiendo completamente su proteinuria y manteniendo su función renal normal. Esta favorable evolución se produce espontáneamente en algunos, y en otros se relaciona claramente a tratamiento esteroide o inmunosupresor.

Finalmente, en otro 30 % de pacientes la enfermedad persiste activa, en la mayoría con proteinuria asintomática y manteniendo todos ellos estabilidad de la función renal. Se podría decir que el pronóstico último de este subgrupo no se ha definido aún hacia la progresión o remisión por falta de un seguimiento más prolongado. Considerando que la mayor parte ya ha resuelto parcialmente su proteinuria a un rango no nefrótico, es posible predecir una evolución favorable si su observación hubiera sido mayor.

En último término y en el largo plazo, los pacientes de este estudio podrían dividirse en proporciones casi iguales hacia la remisión o muerte renal, como ha sido sugerido en otros estudios<sup>8</sup>.

En este estudio, el factor que más fuertemente predijo el pronóstico fue la persistencia o desaparición de proteinuria nefrótica. Prácticamente todos los pacientes que persistieron con síndrome nefrótico severo y refractario deterioran finalmente su función renal; inversamente, casi ningún paciente que pierde alguna vez su proteinuria experimenta progresión.

Como en otros estudios, éste revela que son factores iniciales de mayor riesgo el sexo masculino, la edad mayor, la presencia de hipertensión e insuficiencia renal.

No es posible en este estudio retrospectivo evaluar con certeza la influencia del tratamiento en modificar la evolución. Sólo podemos constatar que un número significativamente mayor de pacientes que recibieron alguna forma de terapia evolucionan favorablemente. La observa-

ción clínica de estos pacientes nos reveló que la modalidad de respuesta a la terapia es individual: 1) Algunos pacientes responden rápidamente, en pocos días, a tratamiento esteroide, una respuesta que evoca lo que sucede en la enfermedad por cambios glomerulares mínimos. 2) En otros, la respuesta es lenta, en varias semanas; algunos de estos pacientes han respondido favorablemente a la introducción de ciclofosfamida en dosis bajas luego de comprobar resistencia a esteroides<sup>9</sup>. 3) Finalmente, algunos pacientes demuestran una completa refractariedad a cualquier tipo de terapia.

Pensamos que un grupo heterogéneo de pacientes conforman lo que histológicamente se denomina como nefropatía membranosa idiopática. La respuesta a la terapia es variable e impredecible y, además de factores individuales, puede depender de la precocidad con que se instala la terapia<sup>10</sup> y su duración.

Coincidimos con Cameron<sup>2</sup> en que un óptimo manejo de los pacientes con nefropatía membranosa aún no ha sido establecido.

## Bibliografía

1. Rosenberg HG: Primary glomerular diseases. *Path Res Pract*, 181:489-523, 1986.
2. Cameron JS, Healy MJ y Adu D: The medical research council trial of short-term high dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med*, New Series, 74:133-156, 1990.
3. Cameron JS: Membranous nephropathy: the treatment dilemma. *Am J Kidney Dis*, 1:371-375, 1982.
4. Collaborative study of the adult nephrotic syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 301:1301-1306, 1979.
5. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M y Locatelli F: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 1:8-13, 1989.
6. Cattran D, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R y Ritchie S: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 4: 210-215, 1989.
7. Peto R, Pike MC y Armitage P: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer*, 35:1, 1977.
8. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Neild GH, Ogg CS y Hicks J: The long term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 16:13-19, 1981.
9. West ML, Jindal KK, Bear RA y Goldstein MB: A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*, 32:579-584, 1987.
10. Relman AS: What have we learned about the treatment of idiopathic membranous nephropathy with steroids? *N Engl J Med*, 320:248-250, 1989.