

RESPUESTA AL ESQUEMA PONTICELLI EN PACIENTES CON NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA. BARRANQUILLA 2011-2013

RESPONSE SCHEME PONTICELLI IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY. BARRANQUILLA 2011-2013

Iván Aldana¹, Isabel Diazgranados², Gustavo Aroca³, Raúl García⁴

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta al esquema Ponticelli en pacientes con nefropatía membranosa idiopática Barranquilla 2011-2013.

Materiales y Métodos: Estudio analítico tipo ensayo clínico en 21 pacientes con nefropatía membranosa idiopática confirmados por biopsia renal en quienes se realizó tratamiento según esquema Ponticelli; se les realizó proteinuria en 24 horas, creatinina, depuración de creatinina y hemograma tipo IV, al inicio, durante los controles de seguimiento y a los 6 meses después de haber finalizado el esquema.

Resultados: Al ingresar, la media de la proteinuria fue $7,46 \pm 4,15$ gr/24 hr y a los seis meses fue de $1,93 \pm 1,55$ gr/24 hr; la creatinina al inicio fue $1,43 \pm 0,88$ mg/dl y al terminar el esquema $1,33 \pm 0,82$ mg/dl; se logró remisión total en el 23,8%, remisión parcial en el 66,7% y no se presentó respuesta terapéutica en el 9,5%.

Conclusiones: La aplicación del esquema Ponticelli produjo marcada disminución de la proteinuria, y respuesta terapéutica total o parcial en la mayoría de los pacientes, ambos considerados factor de buen pronóstico en el síndrome nefrótico, no obstante, debido a la discrepancia con algunos estudios, como el de Ponticelli, es necesario continuar la investigación en este campo.

Palabras Clave: Esquema Ponticelli, nefropatía membranosa idiopática.

ABSTRACT

Objective: Assess response to Ponticelli scheme in patients with idiopathic membranous nephropathy. Barranquilla 2011-2013.

Materials and methods: Analytical study type clinical trial in 21 patients with idiopathic membranous nephropathy confirmed by renal biopsy who underwent treatment according Ponticelli scheme; were performed 24h-proteinuria, creatinine, creatinine clearance and type IV blood count at the beginning, during routine follow-up, and 6 months after completion of the scheme.

Results: On admission, the mean proteinuria was 7.46 ± 4.15 g/24 hr and at six months was 1.93 ± 1.55 g/24 hr; creatinine at baseline was 1.43 ± 0.88 mg/dl and $1.33 \pm$ finish the scheme 0.82 mg/dl; complete remission was achieved in 23.8%, partial response in 66.7% and no therapeutic response at 9.5% is present.

Conclusions: The implementation of the scheme Ponticelli produced marked diminution of proteinuria, and total or partial therapeutic response in most patients, both considered good prognostic factor in nephrotic syndrome; however, due to disagreement with some studies, such as Ponticelli, and adverse effects, is necessary to continue research in this field

Keywords: Ponticelli scheme, idiopathic membranous nephropathy.

Recibido: Noviembre de 2013

Aceptado: Febrero 5 de 2014

-
1. MD Residente de Medicina Interna III año Universidad Libre, Barranquilla
 2. MD Residente de Medicina Interna III año Universidad Libre, Barranquilla, isadis13@gmail.com
 3. MD Internista Nefrólogo. Clínica de la Costa, Barranquilla
 4. MD Patólogo. Clínica de la Costa, Barranquilla

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, las enfermedades renales ocupan la novena causa de muerte en la población general, con 37.251 casos en el año 2000, de los cuales la incidencia más importante se encuentra en el grupo de edad de 65 años y más con 31.225 casos que corresponden al 1,7 % del total de muertes, con una tasa de 89,8 por 100.000 habitantes, constituyendo así un problema de salud frecuente en la población ya que genera un alto costo social y económico (1,2).

Los registros latinoamericanos de nefrología reportan que la prevalencia de glomerulopatías primarias como causa de enfermedad renal crónica es de 19,3%, cifras que varían a nivel mundial, 35% en Australia y Nueva Zelanda, 12,4% en Europa y 15,5 % en Estados Unidos (1).

La nefropatía membranosa es una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en los adultos; en algunos estudios se ha demostrado que el pronóstico de la función renal fue favorable a largo plazo en la mayoría de los casos, con independencia de recibir o no tratamiento. Sin embargo, no debe olvidarse que un subgrupo de pacientes (15 a 50% según las series) desarrolla insuficiencia renal progresiva, casi siempre asociada al mantenimiento de síndrome nefrótico con proteinurias masivas (3).

El tratamiento de la glomerulopatía membranosa es un tema aún hoy fuente de controversia y, en gran medida, la decisión frente a un paciente determinado depende del riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal. Mientras algunos autores recomiendan sistemáticamente una conducta inicialmente conservadora dada la posibilidad de remisión espontánea y el buen pronóstico a largo plazo de pacientes de bajo riesgo, otros, considerando la pobre capacidad predictiva, no comparten la utilidad de esta conducta y prefieren administrar un curso de drogas inmunosupresoras a todos

los pacientes, especialmente en aquéllos con síndrome nefrótico, dado que varios trabajos prospectivos y controlados han demostrado su superioridad frente a tratamientos conservadores. Debe señalarse enfáticamente que, más allá de las estrategias orientadas a modular el componente inmunológico de la enfermedad, en todos los casos debe tratarse enérgicamente la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diátesis trombofílica (4-6).

Los corticoides, en comparación con tratamientos sintomáticos, no mejoran la probabilidad de remisión ni la sobrevida renal de los pacientes con síndrome nefrótico y nefropatía membranosa (7,8). Ponticelli en 1989, mostró que el tratamiento combinado con citotóxicos producía remisión parcial o completa de la proteinuria, en una proporción importante de pacientes con nefropatía membranosa (9-11).

Un estudio realizado por Flores et al sobre nefropatía membranosa idiopática en Chile, con 82 pacientes, muestra su predominio en el sexo masculino y una edad de presentación de 40,5 años; con hallazgos iniciales de síndrome nefrótico en el 96%, hipertensión en 39% y enfermedad renal en 15%; un 40% desarrollan progresión de su enfermedad con deterioro gradual o rápidamente de la función 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 los pacientes experimentan remisión de la enfermedad y otro 30%, persiste con enfermedad activa. Los pacientes de este estudio se dividieron en proporciones casi iguales hacia la remisión o muerte renal (12).

En una revisión de la experiencia de la Clínica Mayo, la supervivencia renal a 10 años fue del 75% y no se encontró relación con el tratamiento empleado. Otros estudios han confirmado esta evolución generalmente favorable (13,14). En un estudio realizado en Italia, con 100 nefropatías membranosas del adulto, no tratadas con ningún tratamiento inmunosupresor, más del 60%

de los casos habían remitido total o parcialmente al cabo de seis años de seguimiento, y el pronóstico de la función renal fue igualmente favorable en la mayoría de los casos (6).

En una revisión del servicio de Nefrología del Hospital 12 de octubre de Madrid, en 46 casos de pacientes con glomerulonefritis idiopática no tratadas, encontraron que al final del seguimiento un 56% de los casos mantenía función renal completamente normal: de ellos 12 habían entrado espontáneamente en remisión completa, 11 en remisión parcial y solo 3 pacientes mantenían proteinuria en rango nefrótico. Por el contrario, el 44% restante había desarrollado enfermedad renal: de los cuales 11, estaban en diálisis y los otros 9 presentaban distintos grados de enfermedad renal. La aparición de la enfermedad renal se detectó dentro de los 30 primeros meses de evolución y a la mayoría en los primeros 18 meses (7).

Según datos de Nefrored, a nivel local entre enero de 2008 a abril del 2012 se han registrado 188 casos de glomerulopatía primaria en adultos, de los cuales la membranosa es la más frecuente, con 52%, seguida de la membrano-proliferativa con 37%; sin embargo, se desconocen estadísticas sobre el curso de los esquemas de tratamiento instaurados en estos pacientes debido a las características demográficas de la población.

El tratamiento de la nefropatía membranosa idiopática continua siendo motivo de controversia. Por una parte, algunos autores, como Ponticelli (13), defienden el uso de esteroides más clorambucil o ciclofosfamida en todo paciente con síndrome nefrótico y función renal normal, independiente del tiempo de evolución. Su experiencia, resumida antes, favorece esta actitud, a la que hay que añadir una llamativa baja incidencia de efectos secundarios en la experiencia de estos autores. Sin embargo, esta política agresiva ha recibido numerosas críticas, basadas principalmente en los numerosos y serios efectos adversos registrados por otros grupos al usar

estas pautas de inmunosupresión. Hay que tener en cuenta además, que la mayoría de pacientes con nefropatía membranosa idiopática son de edad avanzada, por lo que el riesgo de infecciones, diabetes esteroidea y otras complicaciones, es elevado.

Por otra parte el uso indiscriminado de estas pautas de tratamiento agresivas en una entidad que cursa con más de un 50% de remisiones espontáneas parece poco justificado, sobre todo, si se considera, que la mayoría de las remisiones son relativamente precoces, en los 2 primeros años de evolución. A estas políticas agresivas se oponen otras que desaconsejan el uso de cualquier tipo de inmunosupresión, con base en la alta tasa de remisiones espontáneas y en el pronóstico generalmente favorable de la entidad. Sin embargo, con esta política radicalmente conservadora, se dejaría sin ninguna opción de tratamiento inmunosupresor a un porcentaje significativo (15 a 50% de los casos) que desarrollan enfermedad renal crónica progresiva (13).

Por lo anterior es importante realizar este estudio, ya que al no existir estudios a nivel nacional y local, sobre esquemas de tratamiento, se mostrará la casuística del comportamiento terapéutico en la población local, El objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta al esquema Ponticelli en pacientes con nefropatía membranosa idiopática en una clínica de la ciudad de Barranquilla 2011-2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico tipo ensayo clínico, realizado con base en los datos suministrados por Nefrored. En el periodo de estudio, se presentaron en total, 64 pacientes con diagnóstico de glomerulopatías primarias; de los cuales hubo 21 con nefropatía membranosa idiopática confirmados por biopsia renal en quienes se realizó tratamiento según esquema Ponticelli; los criterios de ingreso al estudio fueron, edad ≥ 16 años, biopsia renal informada como Glomerulonefritis Membranosa,

la ausencia de evidencia clínica y por laboratorio, de enfermedad sistémica (Lupus eritematoso sistémico, neoplasias, hepatitis B), y firma del consentimiento informado; se excluyeron los pacientes en tratamiento con otras alternativas de terapia inmunosupresora.

Una vez identificados los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les explicó el objetivo de esta investigación, los beneficios y los posibles efectos adversos del esquema Ponticelli. Los pacientes incluidos aceptaron su participación mediante firma de consentimiento informado. A continuación se explica el esquema Ponticelli, aplicado a los pacientes:

Mes 1: Metilprednisolona intravenosa (IV): 1gr diario durante los días 1, 2, y 3. Prednisona oral (0.5mg/kg/día) durante los 27 días restantes.

Mes 2: Ciclofosfamida oral (2mg/kg/día).

Mes 3: Igual que el mes 1.

Mes 4: Igual que el mes 2.

Mes 5: Igual que el mes 1.

Mes 6: Igual que el mes 2.

Tabla 1. Características de la muestra

Criterio	
Histopatológico	%
I	4,8%
II	57,1%
III	28,6%
IV	9,5%
Clínico	%
Síndrome nefrótico	90,5%
ERC	23,8%

Fuente: Historias clínicas Nefrored, Clínica de la Costa

A todos los pacientes incluidos en este estudio, se les realizó paraclínicos (proteinuria en 24 horas, creatinina, depuración de creatinina, hemograma tipo IV), al inicio,

durante los controles de seguimiento y a los 6 meses una vez finalizado el esquema Ponticelli; la proteinuria y la creatinina en orina se realizaron en auto-analizadores que empleó la técnica de química seca. Las pruebas de laboratorio fueron realizados en los laboratorios de las respectivas instituciones prestadores de servicios de salud.

Se diligenció formulario de recolección de la información prediseñado. Al terminar el periodo de recolección de la información, estos datos fueron tabulados en Excel y llevados a programa Epi-Info versión 3.5.3; adicionalmente se valoraron parámetros cuantitativos, y se determinaron las frecuencias absolutas, porcentajes, media estadística.

RESULTADOS

El sexo masculino mostró la mayor prevalencia con el 52,4%; el 47,6% de la población estaba entre los 35 a 50 años, con una media de $37,2 \pm 11,7$ años.

El comportamiento de acuerdo a la clasificación histopatológica, mostró que el estadio II alcanzó la mayor prevalencia con 57,1%. Al inicio de esquema Ponticelli el 90,5% de los pacientes estaban en síndrome nefrótico, el 23,8% presentaban enfermedad renal crónica (Tabla1).

El comportamiento de parámetros de laboratorio al inicio y durante el control a los seis meses, mostró que de acuerdo a la proteinuria, la media al inicio fue de $7,46 \pm 4,15$ gr/24 hr y al final del esquema terapeutico fue de $1,93 \pm 1,55$ gr/24 hr); al ingreso la media de la creatinina fue de $1,43 \pm 0,88$ mg/dl, al control final media de $1,33 \pm 0,82$ mg/dl; la media de la depuración de creatinina al ingreso fue de $87,2 \pm 38,3$ ml/min y de $93,2 \pm 40,2$ ml/min al finalizar el esquema. (Tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento de parámetros de laboratorio al inicio y a los seis meses

Paraclínicos	Ingreso	Control	Análisis
en 24 horas (gr/24 hr)	7,46 ± 4,15	1,93 ± 1,55	P: 0,0001 T: 5,7 IC: 95%
Creatinina (mg/dl)	1,43 ± 0,88	1,33 ± 0,82	P: 0,71 T: 0,36 IC: 95%
Depuración de creatinina (ml/min)	87,2 ± 38,3	93,2 ± 40,2	P: 0,62 T: 0,49 IC: 95%

Fuente: Historias clínicas Nefrored, Clínica de la Costa

Se logró remisión total en el 23,8%, remisión parcial en el 66,7% y no se presentó respuesta terapéutica en el 9,5%. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de acuerdo con la evolución posterior al esquema Ponticelli

Evolución	n	%
Remisión total	5	23,8%
Remisión parcial	14	66,7%
No respuesta	2	9,5%
TOTAL	21	100%

Fuente: Historias clínicas Nefrored, Clínica de la Costa

Tabla 4. Distribución de acuerdo con los efectos adversos

Efectos adversos	n	%
Gastrointestinales	12	52,1%
Infecciones	5	23,8%
Prurito/urticaria	3	14,3%
Acne severo	2	9,5%
Otros	4	19%
Ninguno	5	23,8%

Fuente: Historias clínicas Nefrored, Clínica de la Costa

La distribución de acuerdo con efectos adversos se muestra en la tabla 4; donde los efectos gastrointes-

tinales (gastritis, diarreas, náuseas, vómitos) alcanzaron la mayor prevalencia con un 52,1%, le siguen los procesos infecciosos 23,8%, prurito y/o urticaria 14,3%, acné severo 9,5%, y otros efectos 19%; no se presentó ningún tipo de efecto adverso asociado en el 23,8%.

DISCUSIÓN

La nefropatía membranosa es una enfermedad caracterizada por el depósito de inmunocomplejos a nivel subepitelial. Su presentación clínica más frecuente es el síndrome nefrótico (SN), y es hoy en día la primera causa de SN en el adulto caucásico. Un porcentaje de enfermos muy importante (superior al 40% en muchas series) desarrolla remisión espontánea de la enfermedad sin ningún tipo de tratamiento, mientras que otro porcentaje también considerable (en torno al 30-40%) desarrolla insuficiencia renal progresiva acompañada de proteinuria nefrótica. Ponticelli en 1989 (13), mostró que el tratamiento combinado con citotóxicos producía remisión parcial o completa de la proteinuria, en una proporción importante de pacientes con nefropatía membranosa. Sin embargo, la literatura es controvertida en cuanto a la eficacia del esquema descrito por Ponticelli, por lo tanto se describen los resultados de esta investigación.

De acuerdo con la clasificación histopatológica, en el estadio II se observó la mayor frecuencia, seguida del estadio III, luego el IV y finalmente el estadio I; diversos estudios (4,7,10) han descrito una mayor frecuencia cuando se realiza el diagnóstico histopatológico en el estadio II, lo que concuerda con los hallazgos reportados en esta investigación.

La mayoría de los pacientes al momento de ser incluidos en el estudio, presentaban síndrome nefrótico; y en un pequeño porcentaje se presentó como enfermedad renal crónica; esta distribución es similar a lo señalado por Debiec (14), quien describe, que los pacientes han recibido previamente diferentes multiterapias antes de la consulta nefrológica. Se debe mencionar también

que el mayor porcentaje de los pacientes involucrados en esta investigación, presentaban hipertensión arterial asociada. Tanto la hipertensión arterial como la proteinuria juegan un rol importante en la progresión de la enfermedad renal, y el efecto antiproteinurico que causa la disminución de las cifras tensionales, es uno de los mecanismos más importantes en la nefroprotección.

La proteinuria al inicio del esquema Ponticelli, fue marcada, pero esta disminuyó al final del tratamiento, similar a la encontrada en los estudios Ponticelli, y fue significativa; Praga (7) describe un comportamiento similar en cuanto a los niveles de la proteinuria en pacientes con esquema Ponticelli. Sin embargo, en otros estudios no se encontró disminución significativa de la proteinuria (5,13). La remisión de la proteinuria es un factor de buen pronóstico en el síndrome nefrótico; por lo que este hallazgo significativo en esta investigación se orienta hacia una buena respuesta al esquema Ponticelli.

La creatinina al inicio y al final del esquema Ponticelli, se reportó, en la mayoría de los pacientes, dentro de niveles normales, similares a los descritos por Segarra (15) y Troyanov (16). En cuanto a la depuración de creatinina, al inicio y al final de la aplicación del esquema Ponticelli, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Al valorar la respuesta terapéutica al esquema Ponticelli, se observó una mayor respuesta en remisión parcial, seguida de la total y, por último sin respuesta terapéutica. Estos resultados son comparables con lo reportado por autores como Mezzano (3), Praga (7), Hogan (17), entre otros autores; y por el contrario difieren de los descritos por Ponticelli (14) que describe remisión completa y parcial en una proporción importante de pacientes; sin embargo la alta frecuencia de pacientes en remisión parcial, hace que los resultados de esta investigación sean esperanzadores, ya que a pesar de

no contar con un consenso mundial, la remisión parcial es considerada un factor de buen pronóstico.

El comportamiento de los efectos adversos asociados al esquema terapéutico, se mostró similar al descrito en la literatura (7,11), donde los efectos gastrointestinales son los de mayor frecuencia, y en menor cuantía, las infecciones asociadas, prurito/urticaria, acné severo; la ciclofosfamida fue el citotóxico asociado al esteroide de mayor frecuencia, por presentar menor frecuencia de efectos adversos. Vale la pena resaltar que a pesar que en esta investigación la frecuencia fue relativamente alta, ninguno de estos efectos exigió la suspensión del esquema terapéutico.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación son esperanzadores para la aplicación del esquema Ponticelli en pacientes con Síndrome nefrótico, teniendo en cuenta la importante disminución de la proteinuria y la elevada frecuencia de remisiones totales o parciales, obtenidas en este estudio; sin embargo, la discrepancia con algunos estudios, como el de Ponticelli, hace necesario continuar la investigación en este campo. Por otro lado, la frecuencia alta de efectos adversos plantea sugiere que la terapia inmunosupresora debería ser reservada para pacientes que presentan factores de mal pronóstico cuando se realiza el diagnóstico o para aquellos con evolución desfavorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Couser W. Membranous Nephropathy: A long road but well traveled J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1184-1187
2. Nagaku M, Stuart J, Couser W. Cellular response to injury in Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1195-120
3. Mezzano S, Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egado J. Nefropatía membranosa. Nefrología clínica. 2003; 2:302-308

4. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner R, Holley KE, Offord KP, *et al.* Idiopathic membranous nephropathy: the natural history in untreated patients. *Kidney Int.* 1988; 33: 708-715
5. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschutz O, Eissele R, Freislederer A, Ohlschlegel C, *et al.* Long term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo interstitial changes. *Clin Nephrol.* 1989; 31: 67-76
6. Schieppati A, Moscón L, Perna A, Mecea G, Bertari T, Garattini S, *et al.* Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993; 329: 85-8
7. Praga M. Tratamiento de la glomerulonefritis membranosa. *Rev Nefrología.* 2005; 5: 467-474
8. Base de datos Nefrored. 2012.
9. Couser W. Membranous Nephropathy: A long road but well traveled *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1184-1187
10. Nagaku M, Stuart J, Couser W. Cellular response to injury in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1195-120
11. Cattran D. Management of membranous nephropathy: When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188 – 1194
12. Flores C, Ardiles A, Blackburn T, Alruiz p, Mezzano S. Anticuerpos antifosfolípidos en nefropatía membranosa idiopática. *Rev Méd Chile.* 2005; 133: 287-293
13. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Gras C, *et al.* Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;310:946-950
14. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschenes G, *et al.* Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011; 364:2101-2110
15. Segarra A, Praga, Ramos N. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083-88.
16. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey TW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66:1199-1205.
17. Hogan S, Muller KE, Jennette JC, Falck RG. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75