



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Tesis:

**“Remisión y recaída de la proteinuria en pacientes con
glomerulopatía membranosa idiopática en tratamiento con
pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa más esteroide
oral”**

Para obtener el grado de Médico Especialista en Nefrología

Presenta

Dra. Ida Jayna Ruiz Serrano.

Asesor:

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Hoja de Autorización

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Ida Jayna Ruiz Serrano

Residente de tercer año de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo R-2017-3501-42

Agradecimientos

A dios por haberme guiado a lo largo de este tiempo de mi vida y por brindarme fortaleza para seguir adelante.

A mi madre Dalia Rosa Serrano Lezama por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, el amor y la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien.

A mi padre Héctor Ranulfo Ruiz Ruiz por sus valores, el amor y el apoyo para la continuación de mis ideales.

A mi hermano Héctor Eduardo Ruíz Serrano por su ejemplo de perseverancia y constancia que me ha infundado siempre y sus consejos brindados en los momentos difíciles.

Al Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel por su apoyo y confianza en la elaboración de este trabajo y su capacidad para guiar mis ideas en el desarrollo de esta tesis y en mi formación como nefróloga

A los médicos que durante estos años con sus conocimientos y experiencia contribuyeron en mi formación académica y profesional.

Por último quiero agradecer a mis compañeros de la residencia de Medicina Interna y Nefrología por el tiempo y las experiencias que contribuyeron a mi crecimiento personal y profesional.

A todos ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud

Índice

Resumen	página 4
Abstract	página 5
Antecedentes	página 6
Material y métodos	página 13
Resultados	página 15
Discusión	página 17
Conclusiones	página 21
Bibliografía	página 22
Anexos	página 28

Resumen.

Introducción: La glomerulopatía membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico en adultos. El estándar de tratamiento incluye ciclofosfamida oral y prednisona. Poco se conoce la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa más prednisona.

Material y métodos: estudio cohorte retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria diagnosticada por biopsia renal del 1º de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016 que recibieron tratamiento con un pulso mensual de ciclofosfamida intravenosa más prednisona oral por 6 meses. Se determinó el porcentaje de remisión global, remisión completa, remisión parcial, recaída y efectos adversos asociados al tratamiento. Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias simples y proporciones. Se realizó comparación de medias y chi cuadrada para evaluar las diferencias entre el grupo que alcanzó remisión y el grupo que no logró remisión. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados: Fueron incluidos 49 pacientes con una edad media de 48.81 ± 12.61 años, observándose una tasa de remisión global del 87.7% (43 casos), remisión parcial del 53% (26 casos) y completa del 34.7% (17 casos). A un año, sólo el 7.3% (3 casos) presentó recaída. Fueron reportados uno o más eventos adversos relacionados con el tratamiento en 9 pacientes (18.8%).

Conclusiones: El tratamiento con bolos de ciclofosfamida más prednisona oral es una alternativa terapéutica en el manejo de la glomerulopatía membranosa idiopática con una baja incidencia de eventos adversos.

Palabras clave: glomerulopatía membranosa, ciclofosfamida.

Summary.

Introduction: Membranous glomerulopathy is the leading cause of nephrotic syndrome in adults. The standard of treatment includes oral cyclophosphamide and prednisone. The efficacy of treatment with intravenous cyclophosphamide plus prednisone is unknown.

Material and methods: We performed a retrospective study in clinical files of patients with primary membranous glomerulopathy diagnosed by renal biopsy from January 1, 2013 to December 31, 2016 who received treatment with a monthly pulse of intravenous cyclophosphamide plus oral prednisone for 6 months. The percentage of overall remission, complete remission, partial remission, relapse, and adverse events associated with treatment were determined. Quantitative variables are presented as mean standard deviation and categorical variables as simple frequencies and proportions. Means and chi square comparison were performed to evaluate the differences between the group that achieved remission and the group that did not achieve remission. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total remission rate of 87.7% (43 cases), partial remission of 53% (26 cases), and complete remission of 34.7% (17 cases) were included, with a mean age of 48.81 ± 12.61 years. At one year, only 7.3% (3 cases) relapsed. One or more treatment-related adverse events were reported in 9 patients (18.8%).

Conclusions: Treatment with cyclophosphamide boluses plus oral prednisone is a therapeutic alternative in the management of idiopathic membranous glomerulopathy with a low incidence of adverse events.

Key words: membranous glomerulopathy, cyclophosphamide.

Antecedentes:

La glomerulopatía membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico en los adultos y la segunda causa de insuficiencia renal crónica terminal en los pacientes con glomerulopatías primarias con una incidencia a nivel mundial de un caso nuevo por cada 100 000 habitantes por año. ⁽¹⁾⁽²⁾

En la mayoría de las ocasiones se desconoce la etiología, por lo que se utiliza el término idiopático o primario hasta en un 75% de los casos. ⁽³⁾ Las causas secundarias se pueden presentar hasta en una tercera parte, asociándose a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren), infecciones (hepatitis B y C), medicamentos (AINES, sales de oro, D-penicilamina) y neoplasias (cáncer de colon, estómago, mama, pulmón, melanoma, linfomas). ⁽³⁾⁽⁴⁾

Estudios en cohortes de diferentes grupos étnicos han confirmado la presencia de anticuerpos anti-PLA2R en aproximadamente el 70% de los pacientes. ⁽⁵⁾

En 2014 otro antígeno THSD7 fue identificado, encontrándose la presencia de anticuerpos contra THSD7 en 8 a 14% de pacientes con glomerulopatía membranosa que fueron negativos para PLA2R. ⁽⁶⁾

El síndrome nefrótico es la presentación clínica inicial hasta en un 60 a 80% de los casos, y el porcentaje restante se manifiesta con proteinuria subnefrótica (< 3.5 gramos/24 horas) progresando hasta en un 60% a un síndrome nefrótico completo. La hematuria microscópica se presenta hasta en un 50% de los pacientes, siendo manifestaciones menos frecuentes la hematuria macroscópica y la lesión renal aguda. Aproximadamente hasta el 80% de los pacientes con glomerulopatía membranosa tienen presión arterial normal y tasa de filtrado glomerular normal. ⁽⁷⁾⁽⁸⁾

El diagnóstico de glomerulopatía membranosa se confirma mediante la realización de una biopsia renal. El análisis histopatológico en la microscopía óptica muestra el engrosamiento de la membrana basal glomerular, en la inmunofluorescencia directa se observa depósito de inmunoglobulina G y C₃ a lo largo de la membrana basal glomerular; y en la microscopía electrónica se demuestra la presencia de depósitos subepiteliales electrondensos. ⁽⁷⁾

Para determinar el riesgo de progresión para enfermedad renal crónica de los pacientes con glomerulopatía membranosa se ha estratificado a los pacientes en tres grupos. El grupo de bajo riesgo incluye a aquellos pacientes con proteinuria menor a 4 g/24 horas y función renal normal por más de 6 meses, observándose un 5% de riesgo de progresión para insuficiencia renal crónica a 5 años. El grupo de mediano riesgo se define a aquellos pacientes con proteinuria entre 4 y 8 gramos en 24 horas por más de 6 meses a pesar de haber recibido tratamiento conservador (Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y/ o inhibidores del receptor de angiotensina II) , teniendo una probabilidad de progresión a insuficiencia renal crónica hasta en un 50% de los casos a 5 años. Finalmente, los pacientes de alto riesgo aquellos con proteinuria mayor a 8 gramos en 24 horas por más de 6 meses y/o deterioro de la función renal, teniendo un 65 a 80% de riesgo de progresión a enfermedad renal crónica en 5 años. ⁽⁹⁾

Referente al tratamiento, la evidencia científica recomienda el inicio de terapia inmunosupresora en pacientes con riesgo alto de progresión de enfermedad renal crónica y en aquellos con síndrome nefrótico persistente, siendo controversial el esquema inmunosupresor de primera línea a utilizar. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

En 1979 se realizó el primer estudio clínico controlado en pacientes con Glomerulopatía membranosa, en el que se incluyeron 72 pacientes con síndrome nefrótico sin deterioro de la función renal, de los cuales 34 recibieron altas dosis de prednisona (125 mg) en días alternos y 38 placebo, observándose una reducción en la velocidad de deterioro de la función renal con el esteroide. ⁽¹³⁾

Publicándose posteriormente otros dos ensayos clínicos controlados en los que se demostró inefectiva su utilización como monoterapia en pacientes con Glomerulopatía membranosa; además de que el empleo de altas dosis de prednisona oral se asocia al incremento en el número de efectos secundarios. ^{(14) (15) (16)}

Ponticelli y colaboradores realizaron un estudio clínico controlado en 81 pacientes con síndrome nefrótico y función renal normal, asignados de forma aleatoria en 2 grupos, el primero de 39 pacientes que recibieron tratamiento conservador, y el segundo de 42 pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor con clorambucilo más metiprednisolona IV, observándose un incremento significativo en la tasa de remisión de la proteinuria y mejoría en la sobrevida renal comparado con el tratamiento conservador (Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y/ o antagonista del receptor de angiotensina II). Desde entonces, el esquema con clorambucilo oral más esteroide es conocido como régimen de Ponticelli. ⁽¹⁷⁾

Estudios posteriores compararon el uso de clorambucilo oral más esteroide contra ciclofosfamida oral más esteroide, observándose una tasa similar de remisión en ambos grupos, con una menor cantidad de efectos adversos en el grupo de ciclofosfamida. A partir de este estudio, el tratamiento con

ciclofosfamida oral más esteroide se denomina régimen de Ponticelli modificado.⁽¹⁸⁾

A pesar de que la eficacia del régimen de Ponticelli modificado ha sido probado, la mayoría de los clínicos han dudado sobre la utilización de ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria debido al incremento de los eventos adversos (mielosupresión, náusea, alopecia, cistitis hemorrágica, azoospermia, falla ovárica e incremento en el riesgo de neoplasias).^{(19) (20)}

En una cohorte retrospectiva de 272 pacientes con glomerulopatía membranosa, los cuales 127 fueron tratados con ciclofosfamida oral con una dosis acumulada promedio de 37 gramos con un seguimiento a 6 años, la incidencia de neoplasias fue aproximadamente tres veces mayor comparado a pacientes que no recibieron tratamiento con ciclofosfamida.⁽²²⁾

Por lo que se han buscado otras terapias alternativas para disminuir el perfil de toxicidad del fármaco, sin reducir su eficacia terapéutica.⁽¹¹⁾ En este sentido, el reducir la dosis acumulada de ciclofosfamida se ha propuesto como alternativa para reducir sus efectos tóxicos. Una de las opciones es emplear la ciclofosfamida en bolos IV mensuales más prednisona oral de forma similar a la terapia de inducción en nefritis lúpica. De esta forma se logra disminuir la dosis acumulada de más de 30 gramos a menos de 10 gramos.^{(21) (22)}

Otra alternativa evaluada durante los últimos años es el empleo de inhibidores de calcineurina, anticuerpos monoclonales anti-CD20, micofenolato mofetilo y azatioprina como tratamiento para esta enfermedad.^{(11) (12)}

Debido al efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la calcineurina (atribuidos a cambios hemodinámicos a nivel glomerular), inmunoreguladores y su efecto

directo sobre el podocito; ⁽¹¹⁾ Cattran y colaboradores realizaron un ensayo clínico controlado en el que se comparó a 9 pacientes con deterioro de la función renal y proteinuria en rango nefrótico que fueron tratados con ciclosporina a dosis de 3.5 mg/kg por día por 12 meses, y 8 pacientes que recibieron placebo. Se observó una disminución en los niveles de proteinuria en aquellos tratados con ciclosporina aunque ningún paciente alcanzó la remisión parcial o completa. ⁽²³⁾ Estudios posteriores demostraron además una mayor tasa de recaídas en pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina. ⁽¹¹⁾
(24)

Recientemente, tacrolimus a dosis de 0.05 mg/Kg/día fue comparado con tratamiento conservador en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria. Se observó una remisión del 98% en el grupo de tacrolimus en comparación al grupo control, sin embargo se observó recaída hasta en el 50% de los pacientes al suspender el tratamiento. ⁽²⁵⁾ Debido a la elevada tasa de remisión, Ramachandram y colaboradores en un total de 70 pacientes con Glomerulopatía membranosa primaria compararon tacrolimus (n= 35 pacientes) contra ciclofosfamida (n= 35 pacientes) observando un porcentaje de remisión de la proteinuria similar a los 12 meses de tratamiento (71% vs 77% respectivamente), siendo más frecuente el porcentaje de recaídas en el grupo de tacrolimus; posterior a la discontinuación de su administración hasta en un 50% de los casos. ⁽²⁶⁾

Desafortunadamente el empleo de inhibidores de calcineurina de forma crónica es nefrotóxico, además de incrementar el riesgo de diabetes, hipertensión, sintomatología gastrointestinal (diarrea) por lo que su utilización

debe realizarse bajo una vigilancia estricta que incluya los niveles del fármaco en sangre. ⁽¹²⁾

Recientemente se han realizado estudios con Rituximab (un anticuerpo monoclonal anti CD20) con la finalidad de disminuir la incidencia de eventos adversos asociado a la utilización de otros inmunosupresores. Se ha descrito diferentes esquemas de dosificación del rituximab ^{(27) (28) (29)} reportándose remisión parcial del 35-40% , remisión completa de 15-20% ⁽³⁰⁾ con una porcentaje de recaídas del 5 al 25% ⁽³¹⁾ menor en comparación a los inhibidores de la calcineurina ⁽¹¹⁾

Ruggenti y colaboradores realizaron un estudio clínico en el que se incluyeron 132 pacientes con glomerulopatía membranosa idiopática y proteinuria en rango nefrótico tratados con Rituximab, de los cuales 37% habían tenido falla de respuesta a la terapia inmunosupresora previa, observándose una remisión parcial en el 31% de los casos, y remisión completa en el 33%. No obstante, el tiempo en el cual se alcanza la máxima tasa de remisión a 2 años de haber iniciado el tratamiento, lo que sugiere un efecto tardío sobre la proteinuria. ⁽³¹⁾

La utilización de azatioprina, micofenolato de mofetilo y ACTH en ensayos clínicos controlados no ha mostrado mayor eficacia en comparación a otros esquemas inmunosupresores. ^{(32) (33) (34)}

A pesar de las diferentes opciones terapéuticas actuales, la utilización de agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucilo) ha mostrado una mayor tasa de remisión de la proteinuria con una menor porcentaje de recaídas: ^{(11) (12)} por lo que recientemente se han realizado estudios clínicos en los que se ha empleado la administración de ciclofosfamida intravenosa, observándose una

menor toxicidad que con su administración oral; en consecuencia una disminución en el número de efectos adversos manteniendo un buen perfil terapéutico.^{(35) (36)}

Jiangzi Yuan y colaboradores en 2010, realizaron un estudio en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria con proteinuria en rango nefrótico, fueron tratados con pulsos mensuales de ciclofosfamida IV (500-750 mg/m²) y prednisona oral por 6 meses, observándose remisión en el 81.2% de los casos a 15 meses y recaída nefrótica en 15% de los pacientes.⁽³⁵⁾

Kanigicherla y colaboradores realizaron un estudio clínico en el que se incluyeron dos tipos de pacientes con el diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria con proteinuria en rango nefrótico: 1) sin antecedente de terapia inmunosupresora previa (n=9), y 2) con antecedente de inmunosupresión previa que presentaron recaída de la proteinuria (n=8). Los 17 pacientes recibieron pulsos con ciclofosfamida intravenosa y esteroide oral por 6 meses. Se obtuvo remisión completa en el 64% de los casos, remisión parcial en el 35% y recaída de la proteinuria en el 1.7%, reportándose como efectos secundarios más frecuentes las infecciones.

Como tratamiento coadyuvante se recomienda la utilización de diuréticos para la disminución del edema.⁽¹⁰⁾ El empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) para el control de la tensión arterial y la proteinuria.⁽³⁷⁾

⁽³⁸⁾ La utilización de hipolipemiantes está sustentada por el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) que recomienda el uso de estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica y TFG <45 ml/min/1.73m².⁽³⁹⁾ De igual forma, la anticoagulación está

indicada en caso de albúmina <2.5 g/dL por riesgo incrementado de eventos tromboembólicos en pacientes con glomerulopatía membranosa. ^{(40) (41)}

Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en expedientes clínicos de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria diagnosticada por biopsia renal durante el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años que recibieron tratamiento con bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (0.75 g/m²SC) más prednisona oral (0.75 a 1 mg/Kg/día, con descenso progresivo de la dosis) durante 6 meses. Se excluyeron pacientes con el diagnóstico de glomerulopatía membranosa secundaria y pacientes con glomerulopatía membranosa primaria que no recibieron el tratamiento ya mencionado.

Se recabaron datos demográficos (edad, género, peso, talla e índice de masa corporal), clínicos (presencia de hipertensión, dislipidemia, tratamiento previo, alteraciones histológicas en la biopsia renal), y de laboratorio (proteinuria en orina de 24 horas, creatinina sérica, albúmina sérica y tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación CKD EPI) a los meses 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 de iniciado el tratamiento con ciclofosfamida-prednisona.

Se determinó el porcentaje de remisión global, remisión completa y remisión parcial, así como el porcentaje de recaída y efectos adversos asociados al tratamiento.

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias simples y proporciones. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la respuesta al tratamiento: 1) el grupo de los pacientes que alcanzaron remisión, y 2) el grupo de pacientes que no alcanzaron remisión. Se utilizó prueba en t de grupos no

relacionados para evaluar las diferencias de medias entre ambos grupos. En caso de variables categóricas se empleó chi cuadrada para evaluar las diferencias entre grupos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS V21.

Resultados

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1º de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016, fueron incluidos 49 pacientes con glomerulopatía membranosa primaria diagnosticada por biopsia renal en esta unidad. La edad media de los pacientes incluidos fue de 48.81 ± 12.61 años, con predominio del género masculino (33 casos, 67.3%), el resto de los las características demográficas se observan en la tabla 1.

En la biopsia renal, la presencia de fibrosis intersticial grado I se observó en el 47% de los casos, siendo menos frecuentes la fibrosis grado II (25%) y la fibrosis grado III (2%). En el 18% de los casos sólo se observó mínima fibrosis (tabla 1).

El 34.6% de los casos (17 pacientes) recibieron algún tratamiento inmunosupresor previo a la administración de pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa + prednisona. El fármaco más utilizado fue la metilprednisolona en el 16.3%, seguida de ciclofosfamida previa en el 12.2% (oral o en en bolos intravenosos) y micofenolato de mofetilo en el 10.2%, el resto de los inmunosupresores empleados se puede observar en la tabla 1. En cuanto a la presencia de comorbilidades previas al inicio de tratamiento, la hipertensión arterial y la dislipidemia se observaron en el 42% y el 89.8% respectivamente.

La proteinuria basal fue de 11.89 ± 5.29 g/24 horas y descendió de forma significativa a 6.85 ± 4.59 , 5.25 ± 3.51 , 3.92 ± 3.45 , 3.72 ± 4.05 y 2.99 ± 4.65 g/24 horas a los meses 1, 2, 3, 6 y 12 meses respectivamente (figura 1 y tabla 2). Se logró la remisión global en el 87.8% (43 pacientes), remisión completa 34.7% (17 pacientes), remisión parcial en el 53.1% (26 pacientes). Sólo 6

pacientes no alcanzaron remisión (12.2%). Al dividir a los pacientes entre los que alcanzaron remisión y los que no alcanzaron remisión, se puede observar en la figura 1 como la diferencia en la proteinuria entre los dos grupos fue significativa desde el primer mes de tratamiento. De forma similar, la albúmina sérica basal (1.91 ± 0.62 g/dL) incremento de forma significativa a 2.28 ± 0.72 , 2.51 ± 0.91 , 2.68 ± 0.70 , 2.97 ± 0.71 y 3.48 ± 0.82 g/dL respectivamente, durante los meses 1, 2, 3, 6 y 12 de tratamiento (tabla 2 y figura 2). No se observó un cambio significativo en la creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular calculada por CKD EPI (tabla 2).

Como terapia adyuvante se utilizaron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el 73.5% de los pacientes, antagonistas del receptor de angiotensina II en el 71.4%, y el doble bloqueo del sistema renina angiotensina solo en 46.9% de los casos. Sólo el uso de IECAs se asoció con remisión completa de la proteinuria como se observa en la tabla 3. El empleo de estatinas para el tratamiento de la dislipidemia se observó en el 67.3% de los pacientes.

Durante el seguimiento, tres pacientes (7.3%) presentaron una recaída y solo un paciente presentó una segunda recaída (1.4%) como se observa en la tabla 4.

En relación a los efectos adversos asociados al tratamiento, uno o más eventos adversos se registraron en 9 pacientes (18.4%) de los casos, siendo los más frecuentes las náuseas en un 12.2% y las infecciones en el 10.2%, reportándose sólo 3 casos de infecciones de vías urinarias, un caso de faringoamidalitis bacteriana y un absceso odontogénico (Tabla 5)

Discusión

El estándar de oro en el tratamiento de la glomerulopatía membranosa primaria es el conocido como esquema de Ponticelli modificado que consiste en 6 meses de tratamiento e incluye el empleo de tres bolos de 1 g de metilprednisolona en días consecutivos seguidos de prednisona oral a 0.4mg/Kg/día durante 27 días los meses 1, 3 y 5 alternado con ciclofosfamida oral 2.5 mg/Kg/día los meses 2, 4 y 6. Los resultados reportados con este esquema de tratamiento incluyen una remisión global del 93.1%, remisión completa en 37.2% y remisión parcial en el 55.8% de los casos.⁽¹⁸⁾

Desafortunadamente, el éxito de los tratamientos que incluyen ciclofosfamida oral, se acompaña de efectos colaterales con una incidencia variable que va desde 12.5% hasta 69% de los casos. Estos eventos adversos limitan su empleo y favorecen la suspensión del tratamiento.^(11, 18)

La dosis acumulada de ciclofosfamida es de suma importancia en la aparición de los eventos adversos.⁽¹⁹⁾ En un paciente promedio de 70 Kg de peso y 1.70m de talla, el esquema de Ponticelli modificado requiere de una dosis acumulada de ciclofosfamida de 15.75 g. El esquema de tratamiento propuesto en nuestro estudio con administración de ciclofosfamida intravenosa en bolos mensuales durante 6 meses, requiere una dosis acumulada de sólo 8.15 g en el mismo paciente. Nuestros resultados incluyen una remisión global en el 87.7%, con remisión completa en el 34.7% y remisión parcial en el 48.97%. Esto plantea la posibilidad de una eficacia equiparable al estándar de oro (ciclofosfamida oral + esteroides) con una incidencia de eventos adversos menor (18.6%) probablemente relacionada con una dosis acumulada menor de ciclofosfamida.⁽³⁵⁾

El esquema de tratamiento que proponemos tiene un efecto favorable sobre la proteinuria de forma temprana. El descenso de la proteinuria y el incremento en la albúmina sérica fue significativo en nuestro estudio desde el primer mes de tratamiento alcanzando la remisión parcial en promedio a los 4.02 ± 3.12 meses y la remisión completa a los 4.67 ± 4.62 meses. Esto plantea que es una alternativa de tratamiento eficaz en el corto plazo. Nuestros resultados muestran una respuesta aún más rápida (4 meses) que la obtenida con los esquemas de ciclofosfamida oral (6 meses), rituximab (7.1 meses) y tacrolimus (6 meses).^(17, 25, 26, 31)

La aparición de recaídas durante el seguimiento es importante debido a que empobrece el pronóstico en términos de sobrevida renal. El porcentaje de recaídas en nuestro estudio fue del 7.3 %. Aunque es menor al reportado por Ponticelli (31% en el grupo tratado con clorambucilo y 25% en el grupo de ciclofosfamida oral),⁽¹⁷⁾ nuestros resultados deben tomarse con precaución debido a que el seguimiento aún es corto (12 meses). A pesar de ello, Chen y cols reportaron un porcentaje de recaída del 22% a los 15 meses en pacientes tratados con ciclofosfamida oral; esto sugiere que nuestra tasa de recaída es baja a pesar del corto seguimiento.^(11,12) Al comparar nuestros resultados obtenidos con ciclofosfamida intravenosa con los obtenidos por otros grupos que emplearon otros inmunosupresores. Podemos observar tasas de recaída con tacrolimus que van desde 47% hasta de 73%. En tanto que con rituximab se han observado tasas de recaída que oscilan entre el 5 y el 25%.⁽¹¹⁾

Mucho se ha especulado durante la última década sobre el potencial empleo de Rituximab como primera línea de tratamiento en la nefropatía membranosa primaria. En 2017 Ruggenti y colaboradores analizaron una cohorte

retrospectiva en la que compararon el tratamiento basado en rituximab contra el tratamiento a base de ciclofosfamida oral. El grupo de rituximab alcanzó remisión parcial acumulada en el 75.5% de los pacientes, remisión completa en el 47.4%, y se presentó recaída en el 24.35%. Los resultados fueron superiores en el grupo de ciclofosfamida oral alcanzando una remisión parcial acumulada en el 96.5%, remisión completa en el 47.4% y se observó recaída en el 27.6% de los pacientes. Aunque los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo de ciclofosfamida, la dosis acumulada fue muy superior a la empleada por otros grupos (hasta 36 g) y a la recomendada en las guías K DIGO para manejo de esta enfermedad.⁽⁴²⁾ El tratamiento que proponemos con una menor dosis acumulada de ciclofosfamida tiene una efectividad similar a los esquemas de ciclofosfamida oral en términos de remisión, con una baja tasa de recaídas y una tasa de eventos adversos menor, teniendo como ventaja adicional el bajo costo del tratamiento. No se presentaron eventos adversos graves ni defunciones en nuestro estudio. La incidencia de efectos adversos del 18.6% predominando los síntomas gastrointestinales (náuseas, vomito) seguido de las infecciones en el 10.2%.

Como se mencionó previamente, los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) tienen resultados inferiores en términos de remisión, con una elevada tasa de recaída.⁽¹¹⁾ Teniendo como desventaja adicional el efecto neurotóxico en el mediano plazo. En nuestro estudio, los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular no se modificaron de forma significativa. Existen antecedentes de otros grupos que han empleado bolos de ciclofosfamida intravenosa como alternativa de tratamiento de la nefropatía

membranosa primaria. Jiangzi y cols realizaron un estudio retrospectivo en 32 pacientes obteniendo remisión completa en 40.6% y remisión parcial 40.6%, con una tasa de recaída del 15%.⁽³⁵⁾

Nuestro estudio tiene como limitaciones el diseño retrospectivo y el corto periodo de seguimiento. No obstante, muestra claras tendencias que plantean el empleo del tratamiento de bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa más prednisona oral durante seis meses como una alternativa al esquema de Ponticelli modificado. Será importante diseñar un estudio prospectivo con este esquema de tratamiento y con mayor seguimiento para corroborar nuestros hallazgos.

Conclusiones

El tratamiento con ciclofosfamida intravenosa en pulsos mensuales por 6 meses en combinación a prednisona oral es una alternativa terapéutica con resultados similares a los obtenidos con el esquema de Ponticelli modificado, pero con menor incidencia de eventos adversos.

Bibliografía

1. McQuarrie, E. P., Mackinnon, B., Stewart, G. A., Geddes, C. C. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a Northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1009–1010.
2. Li S, Wang L, Zhang M, Zhou W, Fang W, Wang Q, et al. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron* 2017;135:87–96.
3. Glassock, R. J. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(Suppl 1):64–71.
4. Ronco P, Debiec H. Series Updates in renal medicine 1 Pathophysiological advances in membranous nephropathy : time for a shift in patient ' s care. *Lancet* 2015;385:1983–92.
5. Cattran DC, Brenchley PE. Science Into Improved Clinical Management. *Kidney Int* 2016;4:1–9.
6. Tomas NM, Beck LH, Meyer-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;371:2277–87.
7. Alfaadhel T, Cattran D. Membranous Nephropathy: Review Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis* 2015;1:126–137.
8. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: Diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:905–919.

-
9. Thompson A, Cattran DC, Blank M, Nachman PH. Complete and Partial Remission as Surrogate End Points in Membranous Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1-8.
 10. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:186-197.
 11. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JFM. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:443–58.
 12. Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Ga G, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:1-369.
 13. Cecil H. Coggins , Richard R. Glassock et al. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1301-6.
 14. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-215.
 15. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party *Q J Med* 1990;74:133-56.

-
16. Hopper J, Jr., Biava CG, Tu WH. Membranous nephropathy: high-dose alternate-day therapy with prednisone. *West J Med* 1981;135:1-8.
 17. 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;310:946-50.
 18. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50.
 19. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide Toxicity: Characterising and Avoiding the Problem. *Drugs* 1991;42:781-95.
 20. Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1066-73.
 21. Austin HA 3d, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
 22. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: Daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994;121:328-333.

-
23. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1130-5.
24. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484-90.
25. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatia Membranosa: Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-30.
26. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology* 2016;21:139-46.
27. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923-924.
28. Fervenza, F. C. *et al.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 9:117–125.
29. Bomback, A. S., Derebail, V. K., McGregor, J. G., Kshirsagar, A. V., Falk, R. J., & Nachman, P.H. Rituximab Therapy for Membranous Nephropathy: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:734–744.

-
30. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2016;9: 788-793
31. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416–25.
32. Goumenos, D. S., Ahuja, M., Davlouros, P., El Nahas, A. M. & Brown, C. B. Prednisolone and azathioprine in membranous nephropathy: a 10-year follow-up study. *Clin Nephrol* 2006;4: 317–323.
33. Dussol, B. et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1 year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 23:699–705.
34. Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar(R) Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1570-1576.
35. Yuan J, Fang W, Zhang W, Ni Z, Qian J. Treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy with monthly i.v. pulse cyclophosphamide and oral steroids: A single centre's retrospective study. *Nephrology* 2011;16:440–5.
36. Kanigicherla DAK, Hamilton P, Czaplak K, Brenchley PE. Intravenous Pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission

-
- in New-incident and relapsing Primary Membranous Nephropathy. *Nephrology* 2016;23: 1-31.
37. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R et al. Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:91-6.
38. Ruggenenti P, Mosconi L, Vendramin G et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;35:381-91.
39. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377: 2181-92.
40. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190-195.
41. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43–51.
42. Van den Brand, J., Ruggenenti, P., Chianca, A., Hofstra, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28 :1-9.

Anexos

	Total n= 49	Remisión n=43	No remisión n=6	P
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	48.41 ± 12.61	48.14 ± 13.14	50.33 ± 2.66	0.694
Peso (Kg)	74.84 ± 12.67	73.65 ± 11.84	83.33 ± 16.23	0.079
Talla (m)	1.65 ± 0.08	1.64 ± 0.08	1.68 ± 0.03	0.254
IMC (kg/ m2)	27.6 ± 4.02	27.34 ± 3.79	29.49 ± 5.42	0.223
Creatinina sèrica (mg/ DI)	1.02 ± 0.058	1.0 ± 0.061	1.12 ± 0.26	0.659
Albúmina sèrica (mg/dL)	1.72 ± 0.62	1.96 ± 0.058	1.53 ± 0.94	0.125
TFG CKDEPI (ml/min por 1.73 m²)	77.79 ± 29.82	92.5 ± 29.65	79.83 ± 20.19	0.318
Proteinuria (gr/ 24 horas)	11.88 ± 5.29	10.36 ± 4.86	10.45 ± 5.67	0.069
	No. Casos (%)	No. Casos (%)	No. Casos (%)	
Género	49 (100%)			
Femenino	16 (32.7%)	16 (37.2%)	0 (0%)	0.069
Masculino	33 (67.3%)	27 (62.8%)	6 (100%)	0.069
Hipertensión	21 (42.9%)	20 (46.5%)	1 (16.7 %)	0.166
Dislipidemia	44 (89.8%)	38 (88.4%)	6 (100%)	0.378
Uso de IECAS	36 (73.5%)	34 (79.1%)	2 (33.3%)	0.017
Uso de ARA2	35 (71.4%)	30 (69.8%)	5 (83.3%)	0.491
Doble bloqueo del SRAA	23 (53.1%)	21 (48.8%)	2 (33.3%)	0.476
Uso de estatinas	16 (32.7%)	31 (72.1%)	2 (33.3%)	0.058
Terapia inmunosupresora Previa				
Metilprednisolona	8 (16.3%)	7 (16.3%)	1 (16.7%)	0.981
Clorambucilo	3 (6.1%)	3 (7%)	0 (0 %)	0.504
Micofenolato de Mofetilo	5 (10.2%)	3 (7%)	2 (33.33%)	0.046
Azatioprina	4 (8.2%)	4 (9.3%)	0 (0%)	0.436
Ciclofosfamida Previa	6 (12.2%)	5 (11.6%)	1 (16.7%)	0.724
Ciclosporina	4 (8.2%)	3 (7%)	1(16.7%)	0.417
Fibrosis Intersticial				
Mínima	9 (18.4%)	8 (18.6%)	1 (16.7%)	0.135
Grado I	23 (46.9%)	22 (51.2%)	1 (16.7%)	0.135
Grado II	12 (24.5%)	10 (23.3%)	2 (33.3%)	0.135
Grado III	1 (2%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0.135
Fibrosis no reportada	4 (8.2%)	2 (4.7%)	2 (33.3%)	0.135

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos.

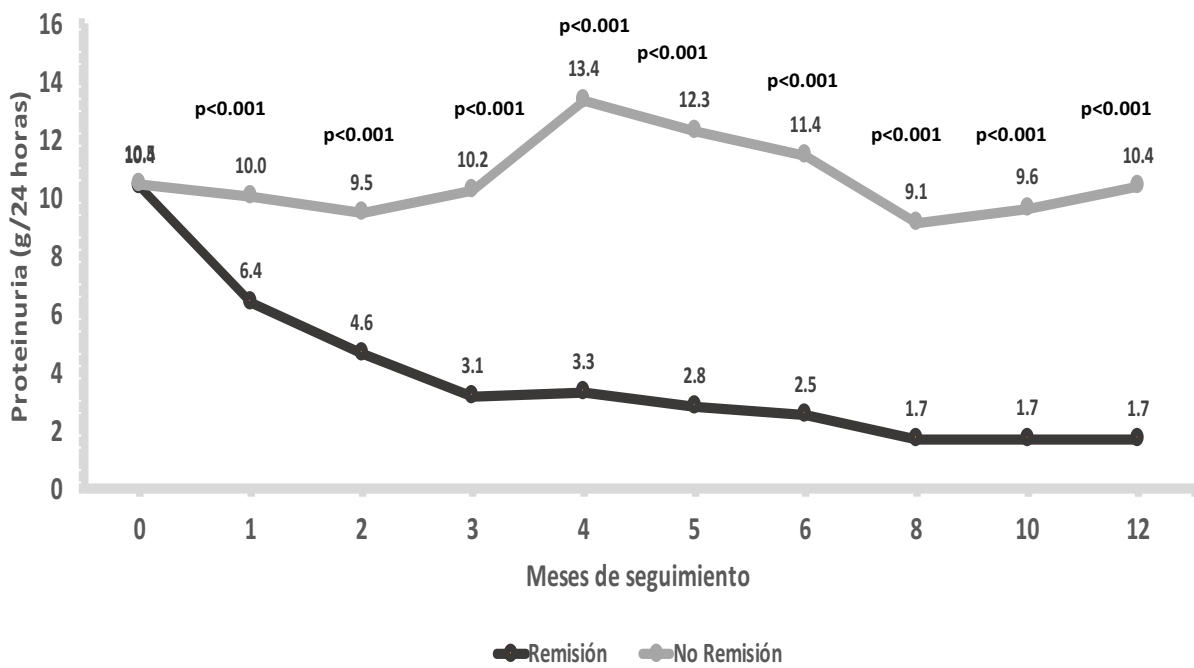


Figura 1. Evolución de la Proteinuria durante el seguimiento de los pacientes.

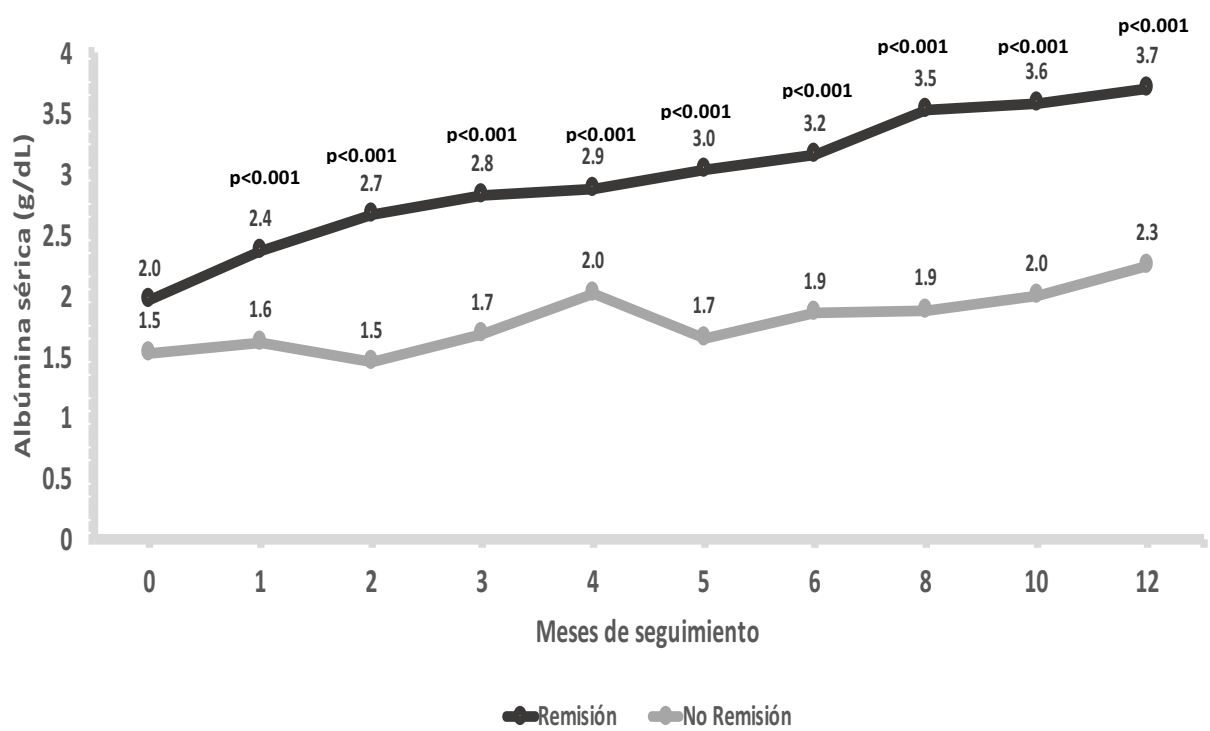


Figura 2. Evolución de la Albúmina sérica durante el seguimiento de los pacientes.

	Creatinina sèrica (mg/ dL)	Albúmina sèrica (mg/dL)	TFG CKD EPI (ml/min por 1.73 m2)	Proteinuria (gr/ 24 horas)
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Pico	1.17 ±0.62	1.72 ± 0.62	77.79 ± 29.82	11.88 ± 5.29
Basal	1.02 ±0.58	1.91±0.62	90.95 ±28.8	10.37±4.9
Mes 1	0.91 ±0.38***	2.28±0.72*	93.48±26.45****	6.85 ±4.59*
Mes 2	0.85±0.33**	2.51±0.91*	97.96±26.6*	5.25 ±3.51*
Mes 3	0.86±0.36***	2.68±0.7*	97.33 ±26.21****	3.92±3.45*
Mes 4	0.88±0.29***	2.77±0.66*	95.39±23.29****	4.42±4.55*
Mes 5	0.88±0.29***	2.85±0.9*	94.28±23.04****	3.89±4.43*
Mes 6	0.88±0.29***	2.97±0.71*	92.06±26.16****	3.72 ±4.05*
Mes 8	0.96±0.42****	3.3±0.79*	90.46±28.06****	2.7±3.64*
Mes 10	1.02±0.47****	3.34 ±0.87*	85.12± 29.57****	2.89±4.27*
Mes 12	1.02±0.48****	3.48 ±0.82*	85.76± 30.73****	2.99 ±4.65*

*p<0.001, **p<0.01, ***p<0.05, ****p=ns

Tabla 2. Modificaciones bioquímicas en pacientes con nefropatía membranosa tratados con bolos mensuales de ciclofosfamida.

	Remisión Global	Remisión completa	Remisión Parcial
	No. Casos (%)	No. Casos (%)	No. Casos (%)
Uso de IECAS	34 (79.1%)	15 (88.2%)	34 (79.1%)
Uso de ARA 2	30 (69.8%)	11 (64.7%)	30 (69.8%)
Doble bloqueo del SRAA	21 (48.8%)	9 (52.9%)	21 (48.8%)

Tabla 3. Remisión global, completa y parcial.

Recaídas	Primera Recaída	Segunda Recaída
No. Casos (%)	No. Casos (%)	No. Casos (%)
3 (7.3% %)	3 (7.3%)	1 (2.4 %)

Tabla 4. Recaídas.

	No. Casos (%)
	9 (18.4 %)
Leucopenia	0 (0%)
Trombocitopenia	0 (0%)
Náuseas	6 (12.2%)
Vómito	1 (2%)
Infecciones	5 (10.2%)
Infecciones de Vías urinarias	3 (6.1%)
Faringoamigdalitis	1 (4.9%)
Absceso odontogénico	1 (4.9%)

Tabla 5. Efectos colaterales de tratamiento con bolos mensuales de ciclofosfamida.