



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

**“Remisión de la proteinuria en pacientes con glomerulopatía membranosa
primaria refractaria a ciclofosfamida tratados con rituximab en comparación
con tacrolimus”**

TESIS:

**Para obtener el grado de especialista en
NEFROLOGÍA**

Presenta

Dra. Marcela Alejandra Jiménez Hernández

Asesor

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel



Ciudad de México, febrero de 2021



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. Luis Enrique Alvarez Rangel

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

Dr. Luis Enrique Alvarez Rangel

Asesor de Tesis

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

Dra. Marcela Alejandra Jiménez Hernández

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

Número de registro de Protocolo: R-2020-3501-082

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|----|
| Resumen..... | 4 |
| Introducción..... | 6 |
| Material y métodos..... | 12 |
| Resultados..... | 14 |
| Discusión..... | 16 |
| Conclusión..... | 20 |
| Bibliografía..... | 21 |
| Anexos..... | 29 |

“Remisión de la proteinuria en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida tratados con rituximab en comparación con tacrolimus”

Introducción: El 30% de los casos de nefropatía membranosa primaria son refractarios a tratamiento, por lo que se han estudiado regímenes alternativos con rituximab (RTX) y tacrolimus (TAC). Realizamos un estudio con el objetivo de comparar la tasa de remisión en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida tratados con rituximab vs tacrolimus.

Material y métodos: cohorte retrospectiva de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractarios a tratamiento con ciclofosfamida. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al tratamiento de segunda línea recibido: 1) tratamiento con tacrolimus y 2) tratamiento con rituximab. Se analizaron los porcentajes de remisión completa, parcia y global (completa + parcial) en cada grupo a los 12 meses de tratamiento Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, chi cuadrada y t de studen o sus equivalentes no paramétricas.

Resultados: la remisión global se observó en 57.1% (12 casos) del grupo de rituximab y 63.6% (7 casos) del grupo de tacrolimus ($p=0.722$). En tanto que la remisión parcial se observó en 57.1% (12 casos) del grupo de rituximab y en 27.3% (3 casos) del grupo de tacrolimus, ($p=0.108$). Se observó una diferencia significativa a favor de tacrolimus en la remisión completa ($p=0.003$), cuatro casos (36.4%) en el grupo de tacrolimus y ninguna remisión en grupo de rituximab.

Conclusión: El tratamiento de segunda línea con tacrolimus obtiene un descenso más rápido de la proteinuria y un mayor porcentaje de remisión completa al compararse con rituximab.

Palabras clave: nefropatía membranosa primaria, rituximab, tacrolimus.

"Remission of proteinuria in patients with primary membranous glomerulopathy refractory to cyclophosphamide treated with rituximab compared to tacrolimus"

Introduction: 30% of cases of primary membranous nephropathy are refractory to treatment, so alternative regimens have been studied with rituximab (RTX) and tacrolimus (TAC). We carried out a study with the objective of comparing the remission rate in patients with primary membranous glomerulopathy refractory to cyclophosphamide treated with rituximab vs tacrolimus.

Material and methods: retrospective cohort of patients with primary membranous glomerulopathy refractory to treatment with cyclophosphamide. The patients were divided into two groups according to the second-line treatment received: 1) treatment with tacrolimus and 2) treatment with rituximab. The percentages of complete, partial and global remission (complete + partial) were analyzed in each group at 12 months of treatment. For the analysis, descriptive statistics, chi square and student's t or their non-parametric equivalents were used.

Results: global remission was observed in 57.1% (12 cases) of the rituximab group and 63.6% (7 cases) of the tacrolimus group ($p = 0.722$). While partial remission was observed in 57.1% (12 cases) of the rituximab group and in 27.3% (3 cases) of the tacrolimus group, ($p = 0.108$). A significant difference in favor of tacrolimus was observed in complete remission ($p = 0.003$), four cases (36.4%) in the tacrolimus group and no remission in the rituximab group.

Conclusion: Second-line treatment with tacrolimus achieves a faster decrease in proteinuria and a higher percentage of complete remission when compared with rituximab.

Key words: primary membranous nephropathy, rituximab, tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía membranosa primaria (NMP) es una enfermedad autoinmune renal primaria y causa principal de síndrome nefrótico en la edad adulta (1); clínicamente caracterizado por síndrome nefrótico completo; definido como la presencia de proteínas en la orina (> 3.5 grs/24hrs) en un 80% de los casos y proteinuria subnefrótica (<3.5 grs/24hrs) en el 20% de los casos restantes, asociado a edema e hipoalbuminemia. A nivel histológico presenta un patrón de lesión glomerular con engrosamiento de la membrana basal glomerular, celularidad normal, inmunofluorescencia positiva para IgG y C3 a lo largo del capilar glomerular, así como la presencia de depósitos subepiteliales de complejos inmunes en la microscopia electrónica (2)

Esta enfermedad presenta una incidencia anual de 1.2 por cada 100,000 habitantes/año a nivel mundial (3); con una edad de presentación entre los 50 y 60 años de edad, aunque un 23% o más tienen más de 60 años de edad (6) Presentando además predominio en el género masculino en relación 2:1 (2, 7).

En México y en nuestro centro, es la segunda causa de enfermedad glomerular primaria en pacientes adultos (8) con una prevalencia documentada por reportes de biopsias renales hasta del 15% (9).

Al diagnóstico, 60-70% de los pacientes presentan síndrome nefrótico y 30-40% hematuria macroscópica (2). La función renal es normal al momento de presentarse la enfermedad hasta en el 90% de los casos (10).

La persistencia de la proteinuria (específicamente la albuminuria), en pacientes con enfermedades glomerulares se ha asociado a una rápida progresión del deterioro renal, así como a aumento de la morbimortalidad (15).

El inicio del estudio de la fisiopatología de esta enfermedad comienza a finales de 1970 cuando modelos de estudio previos fueron propuestos por dos grupos de investigadores en Holanda y Boston Massachusetts, estudiaron la nefritis de Heymann como un modelo experimental en ratas con nefropatía membranosa

haciendo una observación que cambio la pauta de entendimiento sobre la NMP (3, 19).

La fisiopatología de la NMP permaneció indefinida y clasificada como idiopática, hasta 2009 cuando Beck y colaboradores establecen la naturaleza autoinmune órgano específica de la enfermedad debido a la identificación de depósitos de inmunoglobulinas G subtipo 4 en el espacio subepitelial dirigidas contra el receptor 1 tipo M de fosfolipasa A2 (PLA2R) que se encuentra en la superficie del podocito en el 70% de los casos (20, 21). En el 15% de los pacientes se puede encontrar el antígeno glomerular sin la presencia de anticuerpos IgG4 circulantes séricos contra PLA2R (16).

Hasta el 80% de los pacientes con glomerulopatía membranosa son considerados primarios; siendo este término otorgado gracias a la identificación de la presencia de anticuerpos conocidos (PLA2R y THSD7A), aunque estos también han sido identificados en pacientes con NMP secundaria en algunos casos, dejando solo 10 % de los casos sin etiología identificable (23).

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad está basado en los hallazgos encontrados en la biopsia renal siendo: 1.- el engrosamiento de la membrana basal glomerular, con presencia de espículas o defectos de llenado en las tinciones con metenamina de Jones y ácido peryódico de Schiff 2.- depósitos de IgG y C3 en inmunofluorescencia directa a lo largo de paredes capilares y 3.- depósitos subepiteliales en la microscopia electrónica, siendo estas las características que definen a la enfermedad (25).

En la microscopia óptica, el glomérulo puede parecer normal al inicio de la enfermedad a pesar del rango de proteinuria. Pero posteriormente presentara cambios en la membrana basal glomerular, con presencia de depósitos y formación subepitelial de las espículas de la membrana basal sobre la superficie externa de la pared capilar, los cuales se hacen evidentes con la tinción de plata metenamina de Jones (26).

La inmunofluorescencia en pacientes con anticuerpos anti-PLA2R / THSD7A generalmente revela depósitos difusos, uniformes, finamente granulares de IgG4 a

lo largo de las superficies externas de todas las paredes capilares. El antígeno PLA2R o THSD7A co-localizado con IgG4 puede ser visto por inmunofluorescencia con técnicas apropiadas para mejora de antígenos y puede persistir por semanas o meses después de que los anticuerpos sean indetectables a nivel sérico y que haya terminado la formación de complejos inmunes (27). Los componentes del complemento incluyendo C3, C4d y C5b-9 están comúnmente presentes, pero no el C1q (28).

En cuanto al tratamiento de dicha patología la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomienda inicio de terapia inmunosupresora en aquellos pacientes que se presentan con proteinuria nefrótica persistente a pesar de tratamiento no inmunosupresor por más de 6 meses (29, 30), utilizando varios medicamentos inductores de remisión colocando a la ciclofosfamida (CTX) (18) vía oral en dosis mensuales alternantes con esteroides como primera línea de tratamiento, sin embargo debido a diversos efectos adversos derivados del uso a largo plazo de CTX, tales como riesgo de neoplasias posteriores, trastornos menstruales, toxicidad gonadal con infertilidad e infecciones (31, 32), se han estudiado regímenes alternativos con ciclosporina (CSA), tacrolimus (TAC) y rituximab (RTX) (33, 34).

Los inicios del tratamiento se remontan a 1974 cuando Donadio et al, realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado con 22 pacientes adultos con NMP; administrando ciclofosfamida oral 1.5-2.5 mg/kg/día (promedio 1.8 mg) por un año; concluyendo que el tratamiento con ciclofosfamida oral por un año no tenía efecto favorable sobre la proteinuria, la función renal o los aspectos morfológicos de la lesión glomerular (35).

En 1984 Ponticelli et al, realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes adultos con NMP, asignando tratamiento sintomático solo vs 6 meses de metilprednisolona. En el grupo de tratamiento hubo un total de 32 pacientes de los cuales 16 alcanzaron remisión completa a los 6 meses de tratamiento, 4 pacientes alcanzaron remisión completa 5-8 meses después de concluido el tratamiento, 3 pacientes presentaron recaída de proteinuria no nefrótica y 1 presento síndrome

nefrótico 1-6 años después de terminado el estudio. Lo anterior concluye en que el tratamiento de primera línea con CTX cuenta con una tasa de remisión global (remisión completa + parcial) de un 70-80% por lo que existe un 20-30% que son refractarios a tratamiento de primera línea con ciclofosfamida IV + esteroide (33); definiendo respuesta al tratamiento (parcial o completa) como la disminución de la concentración de proteínas urinarias y mejoría o estabilización de la función renal (26).

Debido a que la proteinuria como factor de persistencia de la enfermedad y refractariedad a tratamiento en la NMP se considera un marcador de daño renal crónico, factor de progresión a enfermedad renal terminal (40) y un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (41), sumado a que las terapias convencionales de repetición con CTX con dosis acumuladas mayores a 10g están asociadas a mayores efectos adversos; actualmente han surgido diversos tratamientos inductores de remisión que han reportado remisión parcial o completa en pacientes que no alcanzan remisión global con esquema de primera línea (42) (43).

Dentro de estos esquemas, se han propuesto a los inhibidores de la calcineurina y biológicos anti-CD20. Sin embargo, la evidencia se limita a series de casos o experiencias unicéntricas, con pocos ensayos clínicos aleatorizados (44).

En 2010 Min Chen et al, en un estudio multicéntrico revisó la eficacia y seguridad del uso de tacrolimus más esteroide vs el tratamiento clásico de esteroide más ciclofosfamida en pacientes con NMP, teniendo como objetivo primario la tasa de remisión global y la supervivencia renal como objetivo secundario. La remisión global a los 6 meses fue mayor en el grupo de tacrolimus que en el de ciclofosfamida 85% vs 65% respectivamente con una $p < 0.05$ (47).

Si bien el resultado obtenido por Min Chen et al, era un resultado muy alentador, en 2016 Ramachandran et al, publicaron un estudio donde comparan el uso del tacrolimus más esteroide contra ciclofosfamida más esteroide de manera cíclica (Régimen de Ponticelli modificado RPM) inicialmente los pacientes fueron tratados con antiproteinúrico (IECA o ARA II) durante 6 meses y al no obtener respuesta se

otorgó tratamiento con tacrolimus más esteroide o ciclofosfamida más esteroide durante 6 meses. En el grupo de tacrolimus se alcanza remisión global en 74.2% (26 pacientes) vs 60% (21 pacientes) del grupo de RPM.

En los últimos años se ha propuesto la utilización de Rituximab en el tratamiento de NMP refractaria a ciclofosfamida, e incluso en algunos estudios se ha propuesto como tratamiento de primera línea debido a aparentes menores efectos secundarios y no inferioridad respecto a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina) (MENTOR), sin embargo, no se ha comparado directamente con el tratamiento de primera línea ya establecido (CTX). El rituximab (RTX) (39) es un anticuerpo monoclonal contra la superficie del antígeno CD-20 de la célula B y en el entendido de que diversas alteraciones en la formación de autoanticuerpos contra antígenos expresados en los podocitos por la célula B, se ha considerado que la depleción de estas puede tener implicaciones en la modificación de la patogénesis de la NMP. Con el uso de dicho fármaco se documentado que puede presentar respuesta inmunosupresora 6 e incluso 12 meses después de la aplicación, aunque existen estudios donde se comenta que se ha visto respuesta al mismo hasta 24 meses después de la aplicación (40).

Respecto a cómo y cuándo el uso de Rituximab en la NMP ha sido administrado; existen múltiples publicaciones sobre su efectividad, siendo una de las primeras la realizada en 2002 por Remuzzi et al, utilizando 4 dosis de RTX semanales calculados a 375 mg/m² de SC en 8 pacientes; con seguimiento de 20 semanas, teniendo como objetivo primario la remisión global (parcial o completa), alcanzándose solo en 25% de los pacientes con disminución de la proteinuria del 70% (42). Una de las cortes más representativas que propone el uso de RTX como tratamiento inicial (no expuesto a otro inmunosupresor) de la NMP con proteinuria nefrótica severa, fue realizada a través de un estudio piloto, abierto de 15 pacientes con diagnóstico histopatológico; aplicando dos dosis quincenales de RTX de 1g; aplicando una tercera dosis 6 meses después a pacientes con remisión pero con recuperación de conteos de células B; obteniendo remisión global cercana al 60% (49). Con efectos adversos menores como prurito, dolor

muscular, adelgazamiento y caída de cabello y un caso de neumonía adquirida en la comunidad no complicada.

La tendencia de valorar eficacia y seguridad de RTX como segunda línea de tratamiento para nefropatía membranosa primaria refractaria, continuo en estudios con pacientes que habían sido tratados anteriormente con otros agentes inmunosupresores (esteroides solos o combinados con alquilantes o inhibidores de calcineurina), utilizando dosis semanales, quincenales o monodosis (50) encontrando también disminución significativa de la proteinuria del $50.5 \pm 25.1\%$ y $60.9 \pm 17.4\%$ al año del tratamiento y $52.7 \pm 31.5\%$ y $69.4 \pm 40.3\%$ a los dos años

Actualmente se encuentra en espera de resultados un ensayo aleatorizado europeo controlado multicéntrico y abierto para evaluar la eficacia del tratamiento secuencial con Tacrolimus-Rituximab versus esteroides más ciclofosfamida en pacientes con nefropatía membranosa primaria: el estudio STARMEN, iniciado en abril 2015 (51).

En este contexto, la terapia de primera línea con prednisona + ciclofosfamida obtienen remisión en el 70 a 80% de los casos. No obstante, en los casos refractarios poco se conoce cuál de las otras terapias disponibles (Rituximab o Tacrolimus) alcanza mayores tasas de remisión de la proteinuria. El presente estudio pretende establecer el mejor tratamiento de segunda línea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria tratados en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1º de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018. Fueron incluidos hombres y mujeres mayores de 16 años con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria refractarios a tratamiento con seis bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa + prednisona oral y que recibieron como segunda línea de tratamiento rituximab o tacrolimus. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, nefropatía membranosa secundaria y/o antecedente de alergia a alguno de los tratamientos. Fueron eliminados pacientes con pérdida de seguimiento y/o pérdida de su seguridad social. Para el cálculo de la muestra se utilizó una fórmula para diferencia de proporciones obteniéndose un tamaño de muestra de 18 pacientes en cada grupo.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes incluidos, se identificaron los casos refractarios a la primera línea de tratamiento con seis bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa + prednisona. Se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la segunda línea de tratamiento que recibieron: 1) pacientes tratados con tacrolimus y, 2) pacientes tratados con rituximab. En todos los casos se recabaron datos demográficos (edad y género), datos clínicos (peso, talla, IMC, dosis acumulada de ciclofosfamida) y datos de laboratorio (proteínuria en orina de 24 horas, creatinina sérica, depuración de creatinina en orina de 24 horas y niveles de tacrolimus en sangre) a los 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses.

La remisión completa se definió como el descenso de la proteinuria por debajo de 0.3 g/24 horas, la remisión parcial como el descenso en el 50% de la proteinuria para ubicarse en niveles de 0.3 a 3.5 g/24 horas, la remisión global como la suma

de los casos de remisión completa + remisión parcial y la no remisión se consideró cuando los niveles de proteinuria persistieron por encima de 3.5 g/24 horas.

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana con rango intercuartilar (RIC) dependiendo de si hubo distribución normal o libre distribución; en tanto que las variables categóricas se expresan como frecuencias simples y proporciones. Para las comparaciones entre grupos se utilizó prueba en t de student y chi cuadrada de acuerdo a la naturaleza de la variable, o bien su equivalente no paramétrico. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 25.

RESULTADOS

Entre el 1º de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018 fueron diagnosticados mediante biopsia renal un total de 110 pacientes con nefropatía membranosa primaria. Entre ellos se identificaron 32 casos (29.09%) que no lograron remisión (proteinuria persistente ≥ 3.5 g/24 horas) por lo que fueron considerados refractarios a la primera línea de tratamiento con seis bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa + prednisona oral.

De los 32 pacientes incluidos, 21 (65.6%) recibieron tratamiento de segunda línea con rituximab (RTX) y 11 (34.4%) recibieron tratamiento con tacrolimus (TAC). Del total de 32 pacientes, el 75% (24 casos) corresponden al género masculino y 25% (8 casos) al género femenino, con un promedio de edad de 47.06 ± 11.53 años. Con respecto a la terapia antiproteinúrica, el empleo de IECAs se observó en el 81.3% (26 pacientes), los ARAll se utilizaron en el 75% (24 pacientes) y el doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs + ARAll) en 68.8% (22 pacientes). No se observaron diferencias entre los grupos tratados con tacrolimus y rituximab como se observa en la Tabla 1. Tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de fibrosis intersticial (31% con rituximab vs 23% con tacrolimus, $p=0.845$) ni atrofia tubular (29% con rituximab vs 21% con tacrolimus, $p = 0.214$). La dosis acumulada promedio de ciclofosfamida intravenosa fue de 8.64 ± 2.91 g, no encontrándose diferencia entre el grupo de rituximab y tacrolimus ($p=0.289$).

En cuanto al estado bioquímico previo al inicio de la segunda línea de tratamiento con rituximab o tacrolimus. La media de proteinuria fue de 9.38 ± 6.01 g/24 horas y no se observaron diferencias entre los grupos (9.25 ± 5.90 y 9.62 ± 6.49 g/24 horas con rituximab y tacrolimus respectivamente, $p=0.214$). Tampoco se encontraron diferencias en la creatinina sérica (0.639), albúmina sérica ($p=0.457$) y tasa de filtrado glomerular ($p=0.558$), tabla 1.

Posterior al inicio de la segunda línea de tratamiento, la proteinuria disminuyó progresivamente en ambos grupos como se observa en la figura 1. El en grupo de tacrolimus descendió de 9.62 ± 6.49 hasta 4.47 ± 5.06 g/24 horas a los 12 meses de tratamiento. Por su parte, en el grupo de rituximab, la proteinuria descendió de 9.38 ± 6.01 hasta 4.82 ± 3.87 g/24 horas a los 12 meses. El descenso en la proteinuria fue superior en el grupo de tacrolimus a los 4, 6 y 8 meses de tratamiento ($p=0.013$, $p=0.022$ y $p=0.027$, respectivamente). Sin embargo, esta diferencia desaparece a los 10 y 12 meses.

En contraste, la albúmina sérica se incrementó progresivamente durante los 12 meses de tratamiento (de 2.82 ± 0.86 a 3.73 ± 0.41 g/dL en el grupo de tacrolimus, y de 2.61 ± 0.79 a 3.44 ± 0.88 g/dL en el grupo de rituximab). En la figura 2 se observa una tendencia aparente a favor de tacrolimus, sin embargo, esta diferencia en la albúmina sérica no fue estadísticamente significativa.

De igual forma las diferencias en la creatinina sérica (figura 3) y la tasa de filtrado glomerular (figura 4) no fueron significativas durante los 12 meses de tratamiento.

En la tabla 2 se observan los desenlaces primarios, la remisión global (remisión completa más parcial) fue similar en ambos grupos ($p=0.722$), 57.1% (12 casos) en el grupo de rituximab y 63.6% (7 casos) en el grupo de tacrolimus. Datos similares se encontraron en la remisión parcial ($p=0.108$), 57.1% (12 casos) en el grupo de rituximab y 27.3% (3 casos) en el grupo de tacrolimus. No obstante, se observó una diferencia significativa a favor de tacrolimus en la remisión completa ($p=0.003$), cuatro casos (36.4%) en el grupo de tacrolimus y ninguna remisión en grupo de rituximab. No se observaron diferencias en la no remisión ($p=0.722$), en el grupo de rituximab 42.9% (9 casos) vs 36.9% (4 casos) en el grupo de tacrolimus. Finalmente, en la figura 5 se muestra que la sobrevida libre de falla de tratamiento fue similar en ambos grupos ($p=0.107$).

DISCUSIÓN

La nefropatía membranosa primaria es la segunda causa de síndrome nefrótico en adultos; tanto en la casuística internacional como en la local (1) (49). Después del tratamiento de primera línea con ciclofosfamida intravenosa más esteroides, 20-30% de pacientes no presentan remisión de la proteinuria (8).

Aunque en el inicio la función renal puede ser normal; esta enfermedad tiene una progresión a ERC terminal con necesidad de terapia de remplazo renal en el 30-50% de los pacientes en un periodo de diez años (13), por lo que es necesario contar con tratamientos eficaces de segunda línea para lograr la remisión de la proteinuria en estos pacientes. En el presente estudio se observó que tacrolimus fue superior en remisión completa a los 12 meses de tratamiento (36.4% con tacrolimus vs 0% con rituximab, $p=0.003$). Sin embargo, la remisión parcial ($p=0.108$) y la remisión global ($p=0.722$) fueron similares en ambos grupos. Nuestros resultados son similares a los reportados por otros centros a nivel internacional (42) (46) (56).

Existe poca información sobre el uso de rituximab como segunda línea de tratamiento. En 2012 Ruggenti y colaboradores reportaron un estudio en el cual se incluyeron 32 pacientes con nefropatía membranosa que emplearon rituximab como terapia de segunda línea. El 56.25% de los pacientes alcanzaron remisión parcial o completa. La recaída se observó en 12.3% de los pacientes que alcanzaron remisión (40). De forma similar, en nuestro estudio el 57.1% (12 casos) del grupo de rituximab alcanzó remisión parcial o completa.

En cuanto al tacrolimus como segunda línea de tratamiento, la información es aún más escasa. Sólo se cuenta con la experiencia obtenida de los estudios en los que se empleó como primera línea de tratamiento. En el presente trabajo, el 63.6% (7 casos) del grupo de tacrolimus alcanzó remisión parcial o completa. Estos resultados se encuentran ligeramente por debajo de lo reportado por otros grupos.

En 2007, Praga y colaboradores publicaron un trabajo en el cual incluyeron un grupo de 25 pacientes con nefropatía membranosa primaria tratados con tacrolimus durante 18 meses y lo compararon con un grupo control, la remisión parcial + completa fue observada en 56% a los 6 meses, 72% a los 12 meses y 76% a los 18 meses. Desafortunadamente la recaída de la proteinuria se observó en 9 de 19 pacientes que habían alcanzado la remisión (47%). Estos resultados son consistentes con lo reportado por Ramachandran y colaboradores quienes analizaron los resultados de 35 pacientes con nefropatía membranosa idiopática tratados con tacrolimus combinado con esteroides como primera línea de tratamiento y lo compararon con un grupo de 35 pacientes tratados con ciclofosfamida oral más esteroides (esquema de Ponticelli modificado). A los 12 el grupo de tacrolimus alcanzó la remisión el 71.42% de los casos vs el 77.14% en el grupo de ciclofosfamida. Por ello se consideró que la terapia con tacrolimus era no inferior a la terapia con ciclofosfamida oral más esteroides (33). Sin embargo, a los 24 meses, permanecieron en remisión parcial o completa el 43% del grupo de tacrolimus y 80% del grupo de ciclofosfamida. La recaída de la proteinuria se observó en el 40% con tacrolimus y sólo en 6.7% con ciclofosfamida (48). En este contexto, la tendencia de los estudios mencionados con tacrolimus muestra porcentajes de remisión global de la proteinuria superiores al 70% pero con episodios de recaída hasta en el 40-50% de los casos.

El comportamiento de la proteinuria durante los 12 meses de tratamiento aporta datos de gran interés. Nuestros resultados muestran que el descenso de la proteinuria fue significativamente mayor en el grupo de tacrolimus a los 4, 6 y 8 meses. No obstante, esta diferencia se pierde a los 10 y 12 meses de tratamiento. Este descenso anticipado en el grupo de tacrolimus coincide con los hallazgos reportados por otros autores (33) (47).

Ambos grupos emplearon seis bolos mensuales de ciclofosfamida intravenosa + prednisona oral como primera línea de tratamiento. La dosis acumulada de ciclofosfamida fue similar en ambos grupos (8.46 g en el grupo de rituximab y 8.98 g en el grupo de tacrolimus, $p=0.785$). En nuestro centro se emplean dosis

reducidas de tanto de ciclofosfamida como de esteroides con el fin de disminuir los efectos tóxicos gonadales y predisposición a infecciones o neoplasias, además de no ofrecer beneficio extra al presentar mayor inmunosupresión. En cuanto al uso de terapia antiproteinúrica con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el empleo de IECAs se observó en el 81.3% (76.2% en el grupo de rituximab vs 90.9% en el grupo de tacrolimus, $p=0.311$), los ARAII se utilizaron en el 75% (66.7% con rituximab y 90.9% con tacrolimus, $p=0.133$) y el doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs + ARAII) en 68.8% (61.9% con rituximab vs 81.8% con tacrolimus, $p=0.248$). Los grupos fueron similares por lo que las diferencias en el comportamiento de la proteinuria no pueden ser atribuidas al efecto de otros inmunosupresores (ciclofosfamida y prednisona) ni al efecto de los antiproteinúricos (IECAs y ARAII).

Aunque la remisión completa fue superior en el grupo de tacrolimus, la supervivencia libre de falla de tratamiento fue similar en los grupos tratados con rituximab o tacrolimus ($p=0.107$). Sin embargo, habrá que esperar si durante el seguimiento aparecen las recaídas en los pacientes tratados con tacrolimus como lo refiere otros autores (48).

Nuestro estudio tiene como limitantes a considerar, en primer término que el número de pacientes incluidos aún es pequeño, especialmente en el grupo de tacrolimus. Sin embargo, es difícil incrementar de forma rápida el número de pacientes debido a la rareza de la enfermedad (nefropatía membranosa primaria refractaria a tratamiento con ciclofosfamida + esteroides). Habrá que esperar si al incrementarse el número de pacientes, se mantienen las tendencias observadas hasta el momento. El corto tiempo de seguimiento (12 meses) es la otra limitante de nuestro estudio, en especial resulta de interés conocer el número de recaídas que puedan presentarse en el grupo de tacrolimus. Otros grupos han observado una tasa de recaída hasta del 50% en los pacientes al retirarse el tratamiento con tacrolimus (33) (48). Otro de los aspectos importantes a considerar será los efectos colaterales a largo plazo asociados al tacrolimus (especialmente diabetes

y nefrotoxicidad crónica). Incrementar el seguimiento de este estudio puede resolver algunas de las dudas que aún tenemos en este campo de la nefrología.

El estudio STARMEN (A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEmbranous Nephropathy) pretende evaluar el uso combinado de Tacrolimus-Rituximab y compararlo contra el estándar de oro (ciclofosfamida + esteroides). Dicho esquema combina los efectos antiproteinúricos a corto plazo del tacrolimus, con los efectos inmunosupresores a largo plazo del rituximab, para lograr remisiones completas más duraderas (51). Habrá que esperar la publicación de los resultados debido a que podría ser una gran alternativa como terapia de segunda línea el empleo simultáneo de tacrolimus y rituximab.

CONCLUSIONES

En nefropatía membranosa idiopática refractaria a ciclofosfamida + esteroides, el tratamiento de segunda línea con tacrolimus obtiene un descenso más rápido de la proteinuria y un mayor porcentaje de remisión completa al compararse con rituximab.

BIBLIOGRAFIA

1. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66(3):898-904.
2. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(6):983-97.
3. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1978;62(6):1275-87.
4. Kerjaschki D. Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis. gp330-anti-gp330 immune complexes form in epithelial coated pits and rapidly become attached to the glomerular basement membrane. *J Exp Med* 1987;166(1):109-28.
5. Debiec H, Guigonis V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346(26):2053-60.
6. Barbour S, Reich H, Cattran D. Short-term complications of membranous nephropathy. *Contrib Nephrol* 2013;181:143-51.
7. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983;157(2):667-86.
8. Reyes I, Calleja C, González A. Experiencia de ocho años en reportes de biopsias renales en el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza". *Nefrología Mexicana* 2001;22:156-7.

9. Bertolatus J, Hunsicker L. Recurrent and de novo glomerular disease in renal transplants. *Immunologic Renal Diseases: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*; 2001. p. 1225.
10. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy--A Modern View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(3):609-16.
11. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(2):85-9.
12. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):697-704.
13. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Leoni A, Banfi G, Passerini P, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3408-15.
14. Kronbichler A, Oh J, Meijers B, Mayer G, Shin JI. Recent Progress in Deciphering the Etiopathogenesis of Primary Membranous Nephropathy. *Biomed Res Int* 2017;2017:1936372.
15. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):128-39.
16. Gonzalez Bedat M, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefro Lat* 2017;14:12-21.

17. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):A7-A8.
18. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-544.
19. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest* 1978;38(4):502-10.
20. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21.
21. 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(24):2277-87.
22. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(4):203-13.
23. Ronco P, Debiec H. Antigen Identification in Membranous Nephropathy Moves toward Targeted Monitoring and New Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):564-9.

- 24.Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1417-22.
- 25.Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015;114(2):102-11.
- 26.Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy*. *Am J Kidney Dis* 2015;66(3):e15-e7.
- 27.Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2013;28(7):1839-44.
- 28.Ma H, Sandor DG, Beck LH. The Role of Complement in Membranous Nephropathy. *Semin Nephrol* 2013;33(6):531-42.
- 29.De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):421-30.
- 30.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(15):946-50.
- 31.Ram R, Guditi S, Kaligotla Venkata D. A 10-year follow-up of idiopathic membranous nephropathy patients on steroids and cyclophosphamide: a case series. *Ren Fail* 2015;37(3):452-5.

32. 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(6):1066-73.
33. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology* 2016;21(2):139-46.
34. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenti P. Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):261-9.
35. Donadio JV, Jr., Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974;6(6):431-9.
36. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol* 1981;1(1):11-6.
37. 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(3):444-50.
38. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1899-904.

- 39.Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2188-98.
- 40.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(8):1416-25.
- 41.Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, Lafayette RA, Rovin BH, Aslam N, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab versus Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (MENTOR). *Nephron* 2015;130(3):159-68.
- 42.Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360(9337):923-4.
- 43.Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):932-7.
- 44.Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):734-44.
- 45.Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59(4):1484-90.
- 46.Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):905-19.

- 47.Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010;339(3):233-8.
- 48.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):610-6.
- 49.Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A, Filippi C, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1851-7.
- 50.Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011;33(5):461-8.
- 51.Rojas-Rivera J, Fernandez-Juarez G, Ortiz A, Hofstra J, Gesualdo L, Tesar V, et al. A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEmbranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J* 2015;8(5):503-10.
- 52.McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414-30.
- 53.Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015;114(2):102-11.

54. Gomez-Diaz RA, Garcia-Bello JA, Mondragon-Gonzalez R, Diaz-Flores M, Valladares-Salgado A, Gallardo JM, et al. Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease: PON1 and treatment modality. Arch Med Res 2013;44(8):645-9.

55. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. [Clinical research V. Sample size]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(5):517-22.

56. Praga M, Barrio V, Fernández-Juárez G, Luño J, For the Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. Kidney Int 2007;71:924-930.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales

| | Total N=32 | Rituximab N= 21 | Tacrolimus N= 11 | p |
|--|--|--|--|----------|
| | No. de casos (%) | No. de casos (%) | No. de casos (%) | |
| Género | | | | |
| Masculino | 24 (75) | 16 (76.2) | 8 (72.7) | 0.830 |
| Femenino | 8 (25) | 5 (23.8) | 3 (27.3) | 0.830 |
| Terapia antiproteínica | | | | |
| IECAs | 26 (81.3) | 16 (76.2) | 10 (90.9) | 0.311 |
| ARAI | 24 (75.0) | 14 (66.7) | 10 (90.9) | 0.133 |
| IECAS + ARAI | 22 (68.8) | 13 (61.9) | 9 (81.8) | 0.248 |
| | Media ± DE (Mediana, RIC) | Media ± DE (Mediana, RIC) | Media ± DE (Mediana, RIC) | |
| Edad (años) | 47.06 ± 11.53 (51, 41.50-53.50) | 46.62 ± 13.12 (52, 40.00-53.00) | 47.91 ± 8.17 (51, 43.00-54.00) | 0.785 |
| Peso (Kg) | 75.48 ± 14.00 (73.50, 63.50-81.00) | 74.34 ± 13.89 (73.00, 65.70-79.00) | 77.64 ± 14.63 (79.00, 62.00-90.00) | 0.434 |
| Talla (m) | 1.65 ± 0.06 (1.65, 1.60-1.69) | 1.64 ± 0.05 (1.64, 1.60-1.67) | 1.67 ± 0.07 (1.65, 1.62-1.69) | 0.327 |
| IMC (kg/m ²) | 27.63 ± 4.15 (27.70, 23.43-29.68) | 27.52 ± 4.19 (27.54, 23.43-29.67) | 27.83 ± 4.27 (28.09, 23.03-32.15) | 0.845 |
| Fibrosis intersticial (%) | 28.33 ± 16.31 (30.00, 20.00-40.00) | 31.00 ± 15.44 (30.00, 20.00-47.50) | 23.00 ± 17.51 (22.50, 00.50-40.00) | 0.214 |
| Atrofia tubular (%) | 26.33 ± 16.13 (25.00, 15.00-40.00) | 29.00 ± 15.27 (27.50, 20.00-45.00) | 21.00 ± 17.29 (20.00, 0.50-40.00) | 0.214 |
| Proteinuria basal (g/24hrs) | 9.38 ± 6.01 7.07 (4.53-13.09) | 9.25 ± 5.90 6.22 (4.39-14.50) | 9.62 ± 6.49 7.34 (4.64-11.67) | 0.639 |
| Creatinina sérica basal (mg/dL) | 1.19 ± 0.75 0.88 (0.79-1.27) | 1.32 ± 0.89 0.90 (0.80-1.40) | 0.95 ± 0.23 0.84 (0.76-1.20) | 0.457 |
| Albúmina sérica basal (g/dL) | 2.68 ± 0.81 2.85 (2.15-3.25) | 2.61 ± 0.79 2.70 (2.10-3.20) | 2.82 ± 0.86 2.90 (2.20-3.40) | 0.558 |
| TFG basal (ml/min/1.73m ²) | 81.46 ± 29.48 91.30 (62.50-103.70) | 77.39 ± 32.58 89.10 (50.60-103.50) | 89.22 ± 21.69 96.00 (69.50-106.60) | 0.289 |
| Dosis acumulada de CYC (g) | 8.64 ± 2.91 (7.80, 7.20-8.30) | 8.46 ± 2.72 (7.80, 7.20-8.20) | 8.98 ± 3.37 (7.80, 7.10-8.40) | 0.785 |

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: Antagonistas de receptor de angiotensina II. TFG: Tasa de filtrado glomerular. CYC: ciclofosfamida. IMC: índice de masa corporal

* Se realizó Chi² para variables dicotómicas, t de student para variables con distribución normal y U-Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 2. Remisión global, completa, parcial y no remisión

| | <u>Total</u> n = 32 | <u>Rituximab</u> n = 21 | <u>Tacrolimus</u> n = 11 | p |
|---------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Remisión Global – n (%) | 19 (59.4) | 12 (57.1) | 7 (63.6) | 0.722 |
| Remisión Completa – n (%) | 4 (12.5) | 0 (0) | 4 (36.4) | 0.003 |
| Remisión Parcial – n (%) | 15 (46.9) | 12 (57.1) | 3 (27.3) | 0.108 |
| No Remisión - n (%) | 13 (40.6) | 9 (42.9) | 4 (36.4) | 0.722 |

* Se realizó Chi2 para variables dicotómicas, t de student para variables con distribución normal y U-Mann Whitney para variables con libre distribución.

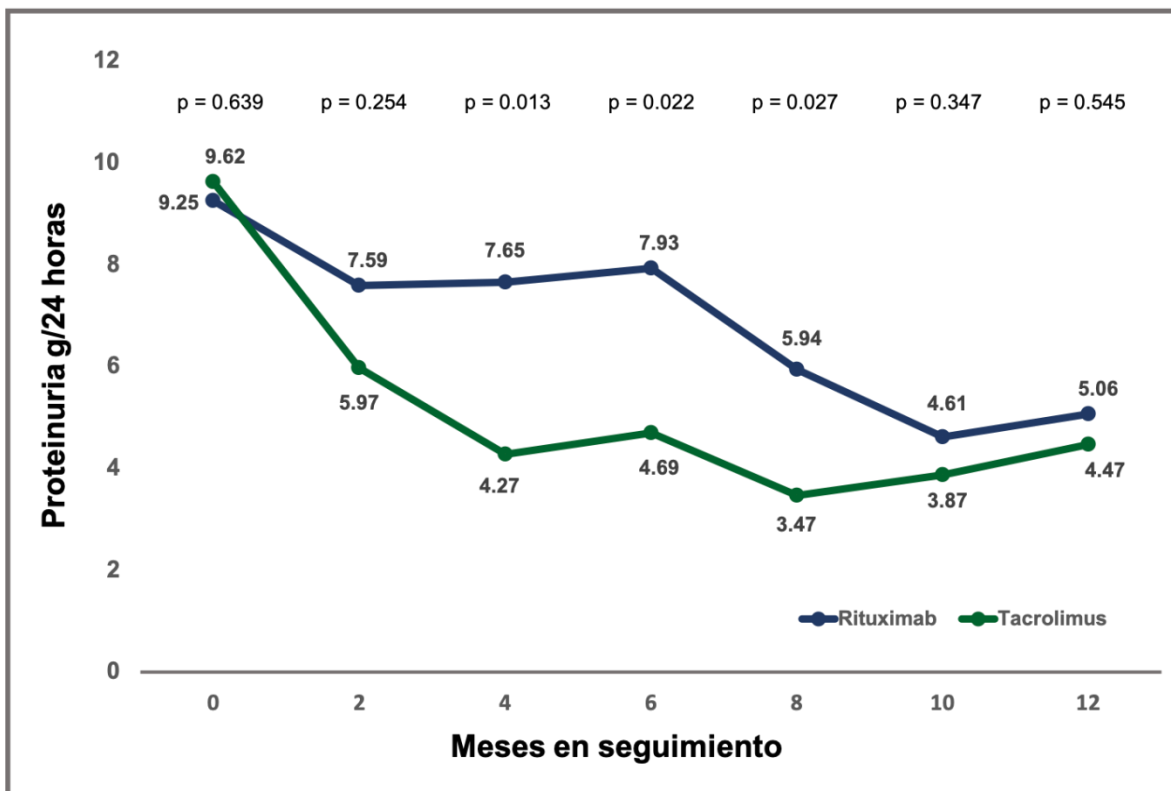


Figura 1. Proteinuria en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida. Comparación del grupo tratado con Rituximab vs Tacrolimus.

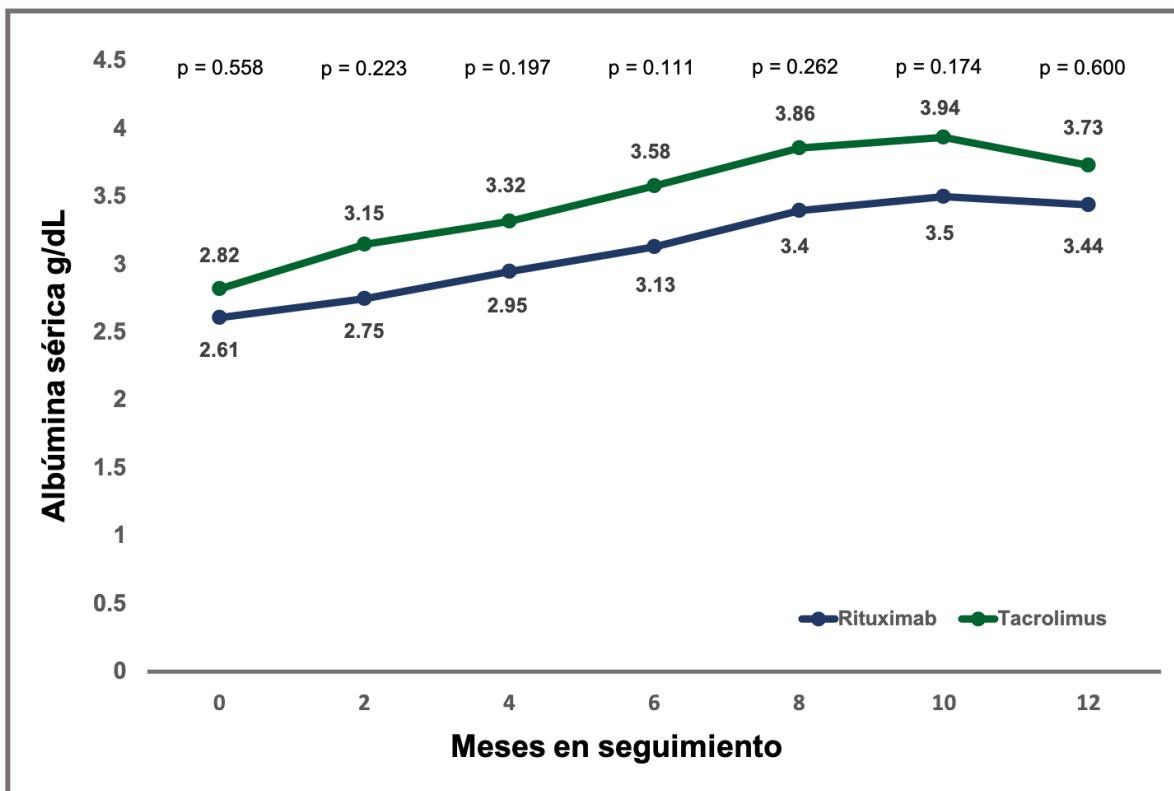


Figura 2. Albúmina sérica en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida. Comparación del grupo tratado con Rituximab vs Tacrolimus.

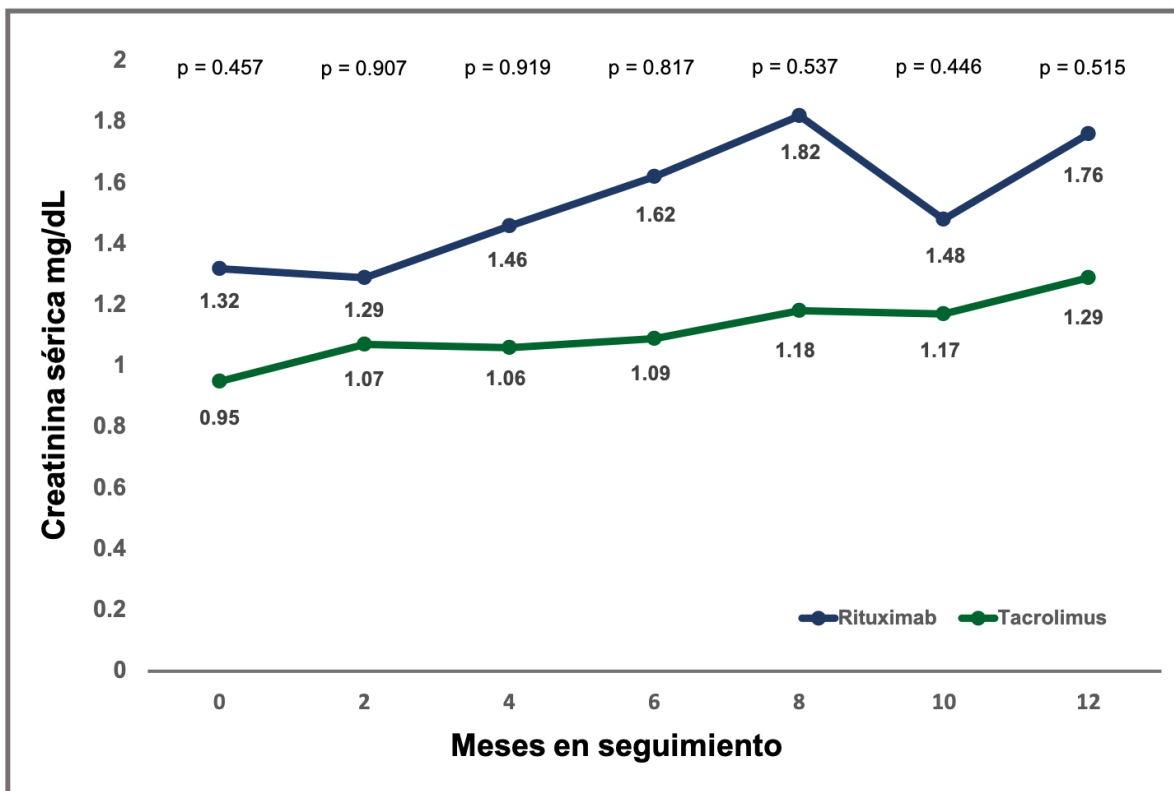


Figura 3. Creatinina sérica en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida. Comparación del grupo tratado con Rituximab vs Tacrolimus.

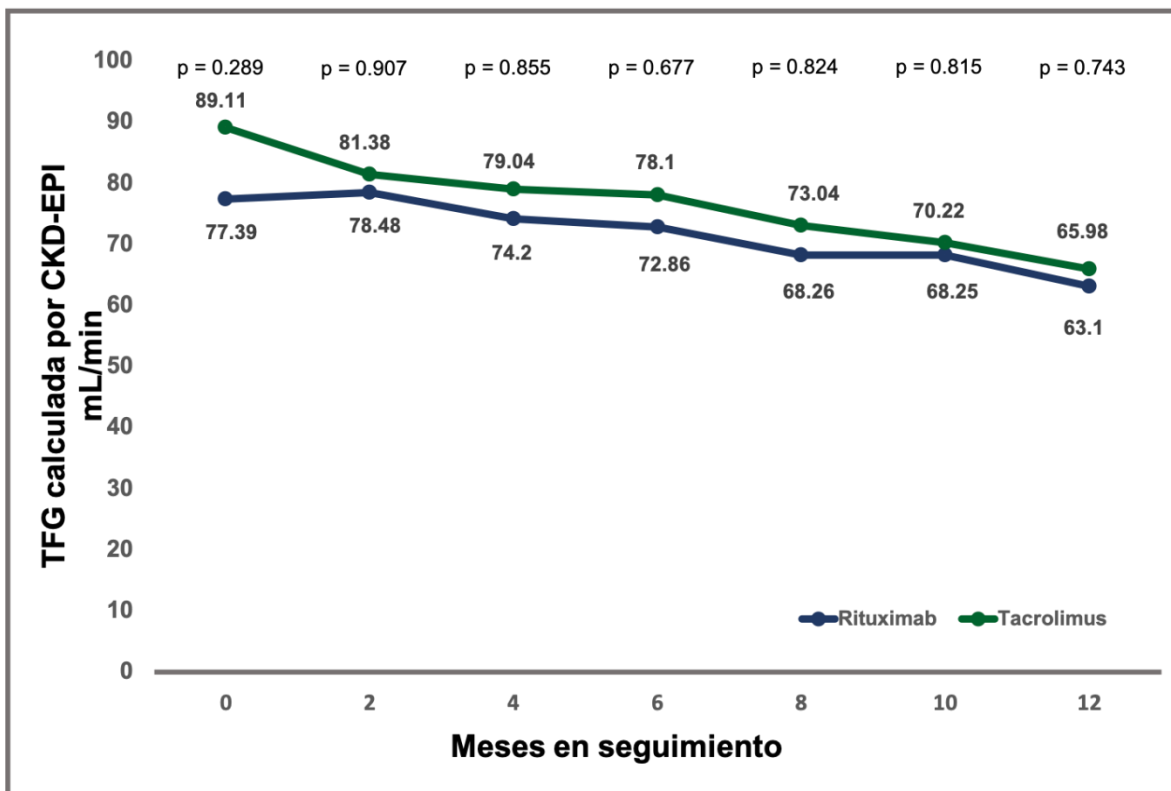


Figura 4. Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) calculada por la ecuación CKD EPI en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida. Comparación del grupo tratado con Rituximab vs Tacrolimus.

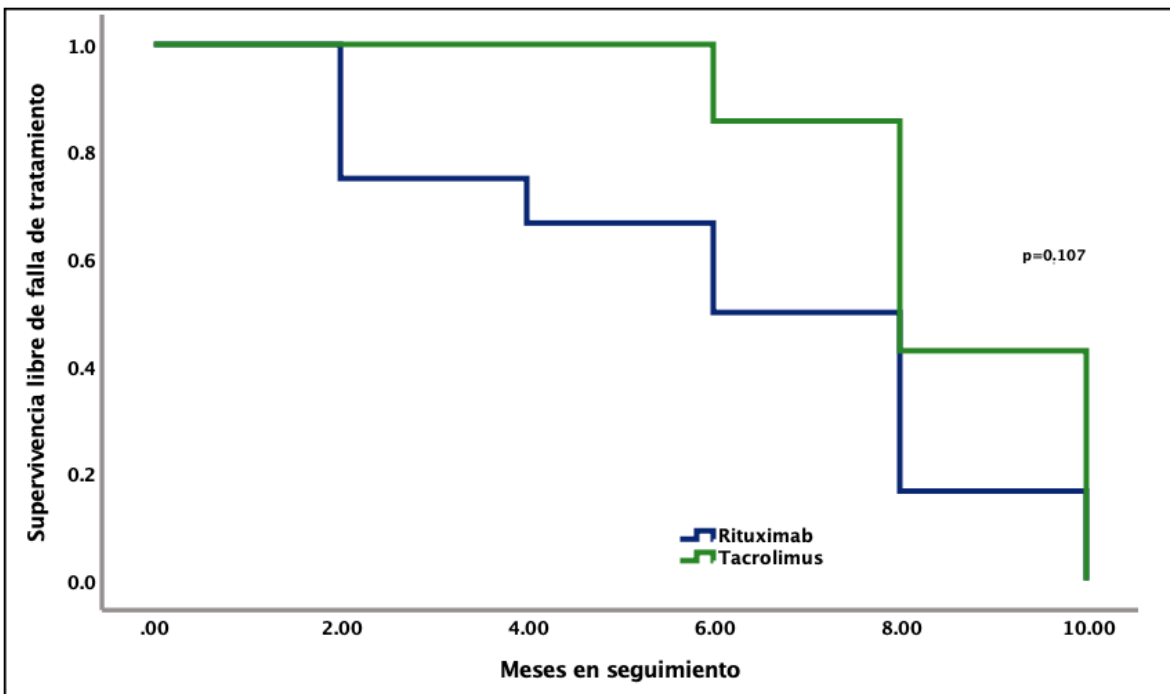


Figura 5. Sobrevida libre de falla de tratamiento en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria refractaria a ciclofosfamida. Comparación del grupo tratado con Rituximab vs Tacrolimus.

