



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

REMISIÓN Y RECAÍDA DE LA GLOMERULOPATÍA
MEMBRANOSA PRIMARIA EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO ALTERNO CON PULSOS DE
CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MAS ESTEROIDE
ORAL

TESIS
PARA OBTENER EL:
TITULO DE ESPECIALISTA

EN
NEFROLOGÍA

P R E S E N T A
DR. MARIO ARTURO SILVA REYNEROS



ASESOR:
DRA. MARIA INÉS GIL ARREDONDO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 22 de junio de 2021**

Dra. GIL ARREDONDO MARIA INES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **REMISIÓN Y RECAÍDA DE LA GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ALTERNO CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MAS ESTEROIDE ORAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-083

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A padre y madre sin cuyo amor y apoyo no sería lo que soy hoy.

A hermana por ser mi compañera de aventuras.

A mi asesora de tesis Dra. Maria Inés Gil gran impulsora de mi formación académica.

A Dios.

ÍNDICE.

I. RESUMEN	5
II. MARCO TEORICO	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. JUSTIFICACIÓN	18
V.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
VI. HIPÓTESIS	19
VII. OBJETIVO	20
VIII. PACIENTES Y MÉTODOS:	21
IX. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
X. CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
XII. DEFINICIÓN DE VARIABLES	24
XIII. ASPECTOS ÉTICOS	27
XIV.RESULTADOS	29
XV. DISCUSION	33
XVI. CONCLUSIONES	36
XVII. BIBLIOGRAFÍA	37
XVIII. ANEXOS	40

I.- RESUMEN

REMISIÓN Y RECAÍDA DE LA GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ALTERNO CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MAS ESTEROIDE ORAL

INTRODUCCIÓN: La nefropatía membranosa es una enfermedad glomerular caracterizada por depósito subepitelial de complejos inmunes, es primaria en el 70-80% de los casos. El esquema inmunosupresor de primera línea, una terapia de 6 meses, alternando ciclos mensuales de corticoesteroides orales e intravenosos con agentes alquilantes orales, llamado esquema de Ponticelli modificado, presenta remisión del 80% y recaídas 6%. Sin embargo este centro hospitalario no cuenta con ciclofosfamida oral, por lo que administra ciclofosfamida intravenosa como alternativa. **OBJETIVO:** Determinar el porcentaje de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral que presentan remisión y recaída a los 6 meses, analizar factores de riesgo para recaída y describir los efectos adversos asociados al uso de ciclofosfamida. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio cohorte retrospectiva 12 pacientes del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019 con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria, revisando grado de fibrosis, inmunofluorescencia y antiPLA2R; demográficas edad, sexo, IMC; comorbilidades: hipertensión, dislipidemia, uso de IECA, ARAII; bioquímicas colesterol, albumina, proteinuria de 24 horas y filtrado glomerular. Efectos adversos que se hayan presentado. Se dividieron en 2 grupos, el primero aquellos que tuvieron respuesta completa y/o parcial; comparativa basal y a 6 meses posteriores a terminar al tratamiento con aquellos que presentaron recaída; y segundo grupo aquellos que no alcanzaron remisión. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Análisis univariado: las variables cualitativas se presentaron en frecuencias simples y porcentajes. Para el análisis bivariado en las variables cualitativas se utilizará χ^2 y para variables cuantitativas t student; para evaluar diferencias entre grupos, para las variables de medidas repetidas se utilizó ANOVA, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo **RESULTADOS:** La edad media de los pacientes fue de 47.7 ± 14.2 años, con predominio de hombres en un 82%. El grupo de respuesta fue 75% de los casos (50% completa, 25% parcial) y 25% sin respuesta. A los 6 meses 2 (16.6%) pacientes del grupo de remisión presentó recaída y ningún paciente lo hizo a los 12 meses. En cuanto a la búsqueda de factores de riesgo para presentar recaída a 6 meses se encontró la edad mayor a 40 años con un OR de 7 (0.39-123.35); la presencia de PLA2R OR 1 (0.0511-78.25), proteinuria >6 gramos 1.75 (0.09-30.83) y deterioro de la función renal definido con un filtrado menor a 60ml/mn OR 1.6 (0.10-24.7) ninguno de los cuales fue estadísticamente significativo. Las infecciones como eventos adversos se presentaron en el 25%. **CONCLUSIONES:** En pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral los 6 meses alcanza porcentaje de remisiones completas y/o parciales equiparable con el Ponticelli modificado; al comparar con estudios que utilizan el mismo esquema que este centro los resultados encontrados son similares.

DATOS DEL ALUMNO		DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO: APELLIDO MATERNO: NOMBRES: TELEFONO: UNIVERSIDAD: FACULTAD: CARRERA: N° DE CUENTA: CORREO	SILVA REYNEROS MARIO ARTURO 8681544192 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO MEDICINA NEFROLOGÍA 519228218 marioarturosilva@gmail.com		
DATOS DEL ASESOR		DATOS DEL ASESOR	
APELLIDO PATERNO: APELLIDO MATERNO: NOMBRES: CORREO:	GIL ARREDONDO MARIA INÉS drainesgil@gmail.com		
DATOS DE LA TESIS		DATOS DE LA TESIS	
TITULO: PAGINAS: AÑO: NUMERO DE REGISTRO:	REMISIÓN Y RECAÍDA DE LA GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ALTERNO CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MAS ESTEROIDE ORAL 44 2021 R- 2021- 3601- 083		

II. MARCO TEORICO

1.1 DEFINICIÓN

La nefropatía membranosa es una enfermedad glomerular caracterizada por depósito subepitelial de complejos inmunes que se presenta con proteinuria en rango nefrótico (en 75% de los casos) y con un patrón de lesión glomerular patognomónico, que se caracteriza por engrosamiento de la pared capilar y presencia de espículas en la microscopía de luz. De acuerdo a la etiología puede ser primaria en el 70- 80% de los casos, es decir sin una etiología aparente; o secundaria aquellas que son asociadas a otras enfermedades o exposiciones como infecciones (Virus de hepatitis, VIH, parasitosis,etc.), malignidad (Pulmón, próstata, hematológicas, etc.), enfermedades autoinmunes (lupus, tiroiditis, diabetes), drogas y sustancias (analgésicos no esteroideos, oro, probenecid entre otros) como causas más frecuentes.¹

La mayoría de los casos de glomerulopatía membranosa primaria son mediadas por anticuerpos dirigidos contra el receptor de fosfolipasa A1 (anti PLA2R) en un 85% de los casos y por trombospondina tipo 1 con el domino 7A (THSD7A) en un 3-5% de los casos. Cabe mencionar que estos anticuerpos no son totalmente específicos de nefropatía membranosa primaria, un 5% de los pacientes PLA2R positivo van a desarrollar cáncer a los 2 años y un 20% de los pacientes THSD7A positivo presentarán cáncer; y hasta un 10% de las glomerulopatías membranosas primarias no van a expresar anti-PLA2R ni THSD7A. ²

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía membranosa es una causa común de síndrome nefrótico en adultos, siendo responsable de un 15-50% del total de los casos de síndrome nefrótico dependiendo de la edad, aumentando su frecuencia después de los 40 años. Se reporta una incidencia en Europa de 5-10 casos por millón de habitantes al año(1), en Estados Unidos 12 casos por millón de habitantes al año; en México no existe un registro de la incidencia de glomerulopatías sin embargo diversos estudios en centros regionales la ubican como la primera o segunda causa de enfermedad glomerular, siendo responsable de un 15-27% de las glomerulopatías que son sometidas a biopsia renal. ^{3,4}

1.3 FISIOPATOLOGÍA

El depósito de IgG resulta en la formación in situ de complejos inmunes mediada por el complejo de ataque a la membrana, sin embargo otras teorías indican que los complejos inmunes se formarían en la circulación con depósito, una vez formados, “plantados” subepitelial; y una tercera teoría habla sobre autoanticuerpos que se unen al podocito. ⁵

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones más comunes son síndrome nefrótico, con edema asociado, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, un 80% de los casos se presenta con proteinuria nefrótica; sin embargo el 61% de los pacientes que no tienen proteinuria >3.5 gramos al inicio, más tarde se tornarán nefróticos. ⁶

Tiene un pico de incidencia a los 50-60 años, un 20% de los casos aparecen en mayores de 60 años. Un 90% de los casos tiene función renal normal en la presentación. Un 32% tiene remisión espontánea dentro de los primeros 2-3 años de evolución. Otras manifestaciones tromboembolia <1% de los casos, hematuria 50% de los casos, deterioro de la función renal 10-20%, hipertensión 30%. 6

1.5 DIAGNÓSTICO

El estándar de oro para el diagnóstico de nefropatía membranosa es la biopsia renal, incluso en aquellos pacientes que tengan positividad anti-PLA2R/THSD7A. Por microscopía de luz en la cual se encuentran los glomérulos pueden tener aspecto normal en estadios tempranos, sin embargo conforme progresa la enfermedad se presentan cambios en la membrana basal con engrosamiento y formación de “espículas” subepiteliales, sobre la superficie externa de la pared capilar. Con la tinción de plata metenamina se pueden observar dichas espículas. La inmunofluorescencia por microscopía revela, si es el caso, positividad de anti-PLA2R/THSD7A en un patrón difuso, uniforme, granular fino de IgG4 a lo largo de la superficie externa de la pared capilar; puede estar presente C3, C4d. La microscopía electrónica confirma depósitos exclusivamente de localización subepitelial electrón densos. 7

1.7 DEFINICIONES DE RESPUESTA CLÍNICA DE NEFROPATÍA

MEMBRANOSA

Respuesta clínica	Definición
Remisión completa	Proteinuria <0.3g/día
Remisión parcial	>50% de reducción de proteinuria basal y que se encuentre entre 0.3 y 4.5g/día
Recaída	Recurrencia de proteinuria >3.5gramos/día después de una remisión.
Enfermedad renal terminal	TFG <15ml/minuto o requerimiento de diálisis o trasplante

KDIGO 2012

1.8 TRATAMIENTO

El tratamiento se puede dividir en coadyuvante e inmunosupresor, una vez realizada la investigación adecuada para excluir una causa secundaria, esto debe realizarse en todos los pacientes con biopsia probada para glomerulopatía membranosa. 8

El tratamiento adyuvante consiste en restricción de la ingesta de proteínas de 0.6-0.8 gramos por kilogramo, control de la presión arterial 125-75mmHg (se debe considerar bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos y beta bloqueadores como última opción), tratamiento de hiperlipidemia con estatinas,

control del edema y anticoagulación, recomendada con albúmina sérica <2.5g/dl. Reducir la ingesta de sodio, bloqueo con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o antagonista de receptores de angiotensina (ARA) hasta las máximas dosis toleradas. ^{9, 10}

Las recaídas de nefropatía membranosa primaria se trata con reinstauración de la misma terapia que resultó en remisión inicial, solo se puede repetir una vez. (10)

Los criterios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para ofrecer un tratamiento inmunosupresor son los siguientes:

1. Presencia de síndrome nefrótico y al menos uno de los siguientes criterios:

a) Proteinuria en orina de 24 horas que persiste >4gramos y que permanezca por encima del 50% de la proteinuria basal y que no muestre un declive progresivo, con los tratamientos antiproteinúricos y antihipertensivos, después de una observación de 6 meses.

b) La presencia de síntomas relacionados al síndrome nefrótico que sean severos, incapacitantes o amenacen la vida;

c) Elevación de la creatinina sérica de 30% o más dentro de los 6-12 meses que siguieron al diagnóstico, pero con tasa de filtrado glomerular mayor a 25-30ml/min/1.73m² y que estos cambios no se expliquen con otra causa.

No se utiliza tratamiento inmunosupresor con una creatinina persistentemente elevada >3.5mg/día con tasa de filtrado glomerular (TFG) <30ml/min por 1.73m² y reducción del tamaño renal por ultrasonido o con infecciones concomitantes severas o que amenacen la vida. ^{9,10}

El esquema inmunosupresor recomendado de primera línea establecido es una terapia de 6 meses, alternando ciclos mensuales de corticoesteroides orales e intravenosos con agentes alquilantes orales también llamado esquema de Ponticelli modificado el cual se administra de la siguiente manera: Mes 1 metilprednisolona 1g diario IV por tres dosis, seguido de metilprednisolona oral 0.5mg/kg/día por 27 días. Mes 2: Clorambucil oral (0.15-0.2mg/kg/día) o ciclofosfamida oral (2mg/kg/día) por tres días. En el mes 3 y 5 se otorga el mismo tratamiento que el mes 1. Y el mes 4 y 6 se otorga el tratamiento con los alquilantes orales, es el único que ha demostrado reducir el riesgo a enfermedad renal terminal y muerte en pacientes con deterioro de la función renal en estudios aleatorizados; en seguimiento a 10 años un 92% del grupo de intervención estaban vivos y con función renal normal (P= 0.0038). KDIGO 2012. ^{10,11}

Ponticelli en 1984 realizó dicho estudio aleatorizado (n81) con diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria comparando metilprednisolona más clorambucil contra el grupo control de tratamiento conservador, con seguimiento de 1 a 7 años resultando en un aumento significativo de la remisión en el grupo de intervención, dio como resultado lo siguiente: 23 de 32 pacientes tratados (71.8%) tuvieron remisión completa o parcial, comparado contra 9 de 30 del grupo control (29%) (p= 0.001) por lo cual se denomina al esquema metilprednisolona alternado con clorambucil como de Ponticelli. Más tarde en 1998 el mismo autor comparó ciclofosfamida oral como grupo de intervención y clorambucil como grupo control, logrando observar una reducción de efectos adversos en el grupo de ciclofosfamida, denominándose a este como Ponticelli modificado. En total 87 pacientes tuvieron

seguimiento por al menos un año, 36 de 44 (86%; IC 95%, 67.3-91.8%) asignados al grupo de metilprednisolona con clorambucil entraron en remisión completa o parcial del síndrome nefrótico, frente a 40 de 43 (93%; IC95%, 80.9-98.5%) asignados al grupo de metilprednisolona y ciclofosfamida ($p=0.116$). De los pacientes que lograron la remisión del síndrome nefrótico, 11 de 36 en el grupo de clorambucilo (30,5%) y 10 de 40 en el grupo de ciclofosfamida (25%) tuvieron una recaída del síndrome nefrótico entre 6 y 30 meses. ^{12,13}

Sin embargo los esteroides y los agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida) incrementan la tasa de remisión con nefropatía membranosa, pero aumenta el riesgo de padecer diabetes, mielotoxicidad, infecciones, cáncer. ¹⁴

Una alternativa es tacrolimus 0.05mg/kg/día durante 6 meses, se descontinúa si no hubo remisión completa o parcial después de 6 meses. Pueden reducir la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa pero son nefrotóxicos, deben evitarse en pacientes con deterioro de la función renal, también incrementan el riesgo de hipertensión y sintomatología gastrointestinal, debe realizarse un monitoreo constante de niveles sanguíneos del mismo. Se tiene una eficacia de tacrolimus contra placebo a los 12 meses en remisión completa o parcial de 82% vs 24%, con recaída del síndrome nefrótico a los 18% cerca del 58% al retirar el fármaco. ^{15,16}

El estudio MENTOR del 2019 por Akiaterini Nikolopoulou y colaboradores es un ensayo clínico multicéntrico, con una muestra de 130 pacientes, reporto que rituximab, un anticuerpo anti CD20, es superior a la ciclosporina para la remisión de

síndrome nefrótico en pacientes con nefropatía membranosa, además de ser mejor tolerado. Dicho estudio encontró que la remisión con rituximab fue 35% a los 6 meses, sin embargo con una tendencia de respuesta al tratamiento más lenta (2 años). Sin embargo hasta 40% de los pacientes no respondieron al tratamiento con rituximab. Demostrando una remisión completa o parcial a los 12 meses fue de 60% para rituximab y 52% para ciclosporina. ¹⁷

El estudio STARMEN de 86 pacientes con glomerulopatía membranosa comparó ciclofosfamida con glucocorticoides, con la combinación de tacrolimus más una sola dosis de rituximab a los 6 meses. A los 24 meses el grupo de la ciclofosfamida tenía una tasa de remisión completa o parcial del síndrome nefrótico mayor (83.7% vs 58.1%), pero también una mayor aparición de adversos. En cuanto a recaídas fue de 2.7% en grupo de corticoesteroides con ciclofosfamida y 12% en el grupo de rituximab con tacrolimus. ^{18,19}

Un meta-análisis de 13 agentes inmunosupresores, incluidos en 48 ensayos realizado por Zheng en 2019, comparando la efectividad de dichos agentes para tratar la glomerulopatía membranosa primaria en adultos con síndrome nefrótico, (n= 2736 pacientes) mostro que la mayoría de los regímenes, excepto leflunoamida, mizoribina, y esteroides, mostraron una probabilidad más alta y significativa de remisión completa, comparada con el grupo de no uso de inmunosupresores (grupo control). El esquema de tacrolimus + tripterygium wilfordii, tacrolimus y ciclofosfamida fueron superiores a los otros agentes inmunosupresores. En cuanto al esquema cíclico (Ponticelli modificado) se obtuvo una remisión parcial o completa

a 24 meses del 84% (RR 1.44; IC95% 1.08-1.92), una remisión completa a 24 meses del 60% (RR 2.36% (IC 95%; 1.34 - 4.16) y una recaída del 3%. cuando se comparaba contra el uso de tacrolimus y rituximab: remisión parcial o completa 58%, remisión completa 26% recaída de 12%.²⁰

En 2020 Luzardo, realizó un estudio retrospectivo, observacional, cohorte con una muestra de 55 pacientes tratados entre 1990 y 2017 con un curso de 6 meses alternando esteroides (mes 1, 3 y 5) más ciclofosfamida intravenosa (dosis única de 15mg/kg en el mes , 2, 4 y 6). 71% de los pacientes obtuvieron respuesta clínica, 42% con respuesta completa y 16% respuesta parcial. La mediana para alcanzar la remisión parcial y completa fue 5.9 y 11.5 meses respectivamente. La ausencia de respuesta fue observada en 29% de los pacientes. La recaída ocurrió en 27% de los pacientes a los 34 meses después de discontinuar el tratamiento. Como conclusión el estudio demostró que reemplazar la ciclofosfamida oral con un pulso único en los meses 2, 4 y 8 del régimen de Ponticelli modificado puede ser una alternativa efectiva y segura.²¹

Un segundo estudio llevado por Mathrani del 2017, llevado a cabo entre 2010 y 2014, una muestra de 41 pacientes recibieron pulsos de ciclofosfamida intravenosa y prednisolona oral, con seguimiento de 2 años; teniendo como objetivo primario medir el tiempo de remisión del síndrome nefrótico (normalización de la albúmina). Dicha cohorte fue comparada con una base de 47 pacientes que no recibieron tratamiento inmunosupresor y solo recibieron tratamiento de cuidado de soporte, al compararlos a los 18 meses de la terapia 74% de los pacientes tratados tuvieron

una albúmina normal, concluyendo que el esquema de ciclofosfamida intravenosa es bien tolerado, seguro y efectivo. ²²

1.6 PRONÓSTICO

La pérdida de la función renal ocurre en 60% de los pacientes no tratados, 35% de los pacientes progresan a enfermedad renal terminal a 10 años. La incidencia de enfermedad renal terminal secundario a glomerulopatía membranosa es de 1.9 por millón al año. Solo un 10-20 % de los pacientes con nefropatía membranosa progresa a enfermedad renal terminal. ^{23,24}

Otros factores de riesgo de progresión descritos son edad mayor de 40 años, sexo masculino, tasa de filtrado glomerular disminuida en la presentación, persistencia de anti PLA2R positivo después de la terapéutica, C3 positivo en la inmunofluorescencia de la biopsia, expresión de B2 microglobulina urinaria. ^{25,26}

Laluck en 1999, con un seguimiento a 101 meses +/- 56 meses (n:92), encontro 71% de los pacientes se mantuvieron con remisión y 29% sufrió recaída. En el grupo de recaída 46% lo hizo en rango no nefrótico y 36% en nefrótico (basal 70% nefrótico y 30 subnefrótico); el nivel de creatinina sérica se mantuvo estable un 86% de los pacientes. En cuanto al tratamiento 70% no tuvo tratamiento específico, 23% tratamiento esteroide solo o en combinación con inmunosupresor. ²⁷

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía membranosa es una de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos, se divide en primaria o secundaria de acuerdo a la etiología. En el caso de la nefropatía membranosa primaria se utilizan esquemas de tratamiento encaminados a alcanzar la remisión completa y/o parcial ya que es el principal factor de riesgo de morbimortalidad.

El tratamiento que ha mostrado reducir la mortalidad y la progresión a enfermedad renal terminal es el Esquema de Ponticelli (metilprednisolona y clorambucil oral) con el cual se logran remisiones parciales y/o completas en un 20% y 60% de los pacientes respectivamente y 6% de recaídas al término del tratamiento.

El esquema de Ponticelli modificado utiliza tratamiento cíclico de metilprednisolona con ciclofosfamida en lugar de clorambucil, teniendo tasas de remisión y efectos adversos similares, sin embargo con un mayor número de recaídas.

IV. JUSTIFICACIÓN

En nuestro centro se utiliza dicho esquema de primera línea en pacientes con nefropatía membranosa primaria, sin embargo desconocemos el porcentaje de remisiones, recaídas al término del esquema y los factores de riesgo de falta de respuesta por lo que es conveniente realizar un seguimiento de dichos pacientes.

¿ Qué porcentaje de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan remisión?

¿Qué porcentaje de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan recaída?

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

VI. HIPÓTESIS

El 80% de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento con pulsos alternos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan remisión completa y/o parcial.

El 6% de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento con pulsos alternos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan recaída.

VII. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Determinar el porcentaje de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan remisión parcial y/o completa.
- Determinar el porcentaje de pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral presentan recaída.

Objetivo específico

- Analizar factores de riesgo en los pacientes que presentan recaída de la proteinuria.
- Identificar los efectos adversos más frecuentes en el esquema de tratamiento (ciclofosfamida intravenosa y esteroide oral).

VIII. PACIENTES Y MÉTODOS:

UNIVERSO DEL TRABAJO

El estudio se realizó en pacientes con el diagnóstico histopatológico de glomerulopatía membranosa primaria adscritos al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido de 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019.

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohorte retrospectiva.

X. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- * Edad > 18 años
- * Género indistinto
- * Síndrome nefrótico completo y/o incompleto con diagnóstico histopatológico de glomerulopatía membranosa primaria
- * Tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida intravenosa y esteroide oral de primera línea

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- *Suspensión del esquema de tratamiento antes del término

4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- * Datos incompletos en el expediente clínico

5.- PROCEDIMIENTOS

El estudio es una cohorte retrospectiva de revisión de expedientes acerca de un tratamiento ya utilizado en pacientes en tiempo pasado.

XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis univariado: las variables cualitativas se presentan en frecuencias simples y porcentajes, las variables cuantitativas con medidas de tendencia central o dispersión de acuerdo a tipo de distribución.

Para el análisis bivariado en las variables cualitativas se utilizó χ^2 y para variables cuantitativas de acuerdo a la distribución t student o U Mann Whitney para evaluar diferencias entre grupos, para las variables de medidas repetidas se utilizará ANOVA y/o Friedmann de acuerdo a su distribución, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo, se utilizará el programa de SPSS 27.

XII. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de medición
Sexo	Características fenotipo y genotipo al momento del nacimiento	Se dividirán en 2 grupos: 1 - masculino 2 - femenino	Cualitativa ordinal		Expediente clínico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años	Expediente clínico
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla	Se dividirá en 4 grupos: 0: <18: bajo peso 1: 18 a 25: peso normal 2: 25 a 30: sobrepeso 3: > 30: obesidad	Cualitativa ordinal	Kg/m ²	Expediente clínico
Albúmina	Proteína humana que constituye más del 50% de las proteínas sanguíneas, soluble, de 66kD	Se dividirá en dos grupos: 0: <3.4 1:3.5-4	Cuantitativa continua	g/dl	Expediente clínico
Hipertensión arterial sistémica	Es la fuerza de su sangre al empujar contra las paredes de sus arterias.	0:<130/80 1:>130/80mm Hg	Cualitativa dicotómica	Mm/Hg	Expediente clínico
Dislipidemia	Alteración de los niveles de lípidos séricos	0:Ausente 1:Presente Colesterol >200mg/dl o	Cualitativa dicotómica	mg/dl	Expediente clínico

		trigliceridos >150mg/dl			
Uso de IECA	Inhibidor de enzima convertidora	0:ausente 1:presente	Cualitativa ordinaria		Expediente clínico
Uso de ARA II	Antagonista de receptores de angiotensina	0:ausente 1:presente	Cualitativa ordinaria		Expediente clínico
Doble bloqueo SRAA	Uso de IECA y ARA2 conjunto como medida antiproteinúrica	0:ausente 1:presente	Cualitativa ordinaria		Expediente clínico
Filtración glomerular	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	0: >90 1:60-90 2.30-60 3. 15-30 4: <15	Cuantitativa ordinal	ml/min/m ²	Expediente clínico
C3 en biopsia renal	es una proteína del sistema inmune. Factor de mal pronostico si se encuentra	0:ausente 1:presente	Cualitativa ordinaria	Positivo o negativo	Expediente clínico
Fibrosis en biopsia renal	Grado de formacion de tejido fibroso en la biopsia	Se dividirá en 4. Grado I, grado II; Grado III y no se describio.	Cualitativa ordinaria	Porcentaje	Expediente clínico
Antipla2r positivo	Anticuerpo responsable 80% de glomerulopat	0:ausente 1:presente 2:no se realizó	Cualitativa ordinaria	Si/no	Expediente clínico

	ía membranos a primaria.				
Proteinuria en 24 horas	Excrecion urinaria de proteinas en 24 horas	0:<3.5gramos 1:3.5-8gr 2:>8gramos	Cuantitati va continua	g/día	Expedient e clínico

Variable dependiente	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de medición
Remisión completa	Proteinuria <0.3g/día Normalización de albumina y función renal	0: ausente 1: presente	Cualitativa dicotómica	Gramos/día	Expediente clínico
Remisión parcial	>50% de reducción de proteinuria basal y que se encuentre entre 0.3 y 4.5g/día	0: ausente 1: presente	Cualitativa dicotómica	Gramos/día	Expediente clínico
Recaída	Recurrencia de proteinuria >3.5gramos/día después de una remisión.	0: ausente 1: presente	Cualitativa dicotómica	Gramos/día	Expediente clínico

XIII. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

- Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III.
- Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes en tratamiento se mantendrán en absoluta confidencialidad entre el paciente y el investigador principal
- Este protocolo será sometido a su aprobación por el comité local de investigación en salud (CLIES) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal:

Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades

infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Riesgo de la Investigación: Sin riesgo

Contribuciones y Beneficios: Obtener conocimiento científico, no se obtendrá beneficio para los participantes

Balance Riesgo Beneficio: Sin riesgo

Confidencialidad: Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos (Anexo II) serán mantenidas En los expedientes. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no llevarán ningún dato personal de los participantes. Sólo podrán ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación.

XIV. RESULTADOS

El estudio se realizó en el período comprendido del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019, 12 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad fue de 47.7 ± 14.2 años, con predominio de hombres en un 82%. El resto de las características demográficas se observan en la tabla 1.

En cuanto a las comorbilidades 16.7% cursó con hipertensión arterial sistémica y 61.1% con dislipidemia.

Los bioquímicos basales fueron proteinuria 8.4 ± 3.96 gr, albúmina 2.08 ± 0.72 gr/dl; colesterol 288 ± 94.2 mg/dl y filtrado glomerular 79.5 ± 37.9 ml/min.

En cuanto a los hallazgos histológicos la presencia de C3 se encontró en 16.7% al igual que PLA2R. Cabe aclarar que el resto del porcentaje se considera negativo porque no se contaba con el marcador documentado en el expediente. La fibrosis con afección menor al 25% se presentó en 44.4% y en 16.4% se encontró fibrosis de 25 al 50%.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas

Variable	
Edad — años	47.7 ± 14.2
Sexo — Masculino	82%
IMC — Kg/m ²	26.4 ± 2.8
Comorbilidades n(%)	
HAS	16.7
Dislipidemia	61.1
Bloqueo SRAA	
IECA	16.7
ARA II	16.7
Doble bloqueo	5.6
Hallazgos histológicos n(%)	
C3 en biopsia	16.7
Fibrosis	
Grado I	44.4
Grado II	16.7
PLA2R +	16.7
Bioquímicos	
Albumina g/dL	2.08 ± 0.72
Colesterol mg/dL	288.7 ± 94.9
Proteinuria 24 hrs gr/día	$8.4 \text{ gr} \pm 3.96$
TFG ml/minuto	79.5 ± 37.9

IMC. Índice de masa corporal. HAS Hipertensión arterial sistémica. SRAA Sistema renina angiotensina aldosterona.

IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II antagonista del receptor de angiotensina

PLA2R receptor tipo M de la fosfolipasa A2. TFG Tasa de filtrado glomerular

Tabla 2. Tipo de respuesta en tratamiento de nefropatía membranosa primaria

	Total de pacientes n=12	Remisión n=9	No remisión n=3	Valor P
Edad — años	47.7 ± 14.2	48.7± 14	44.6 ± 17.7	0.64
Sexo — Masculino	82	77.7	100	0.04
IMC — Kgm2	26.4 ± 2.8	27.34± 2.3	24.1± 2.97	0.63
Comorbilidades				
HAS (%)	16.7	22	33	0.001
Dislipidemia (%)	61.1	88	100	0.94
Bloqueo SRAA				
IECA (%)	16.7	33	0	0.001
ARA II (%)	16.7	22	33	0.54
Doble bloqueo (%)	5.6	11	0	0.23
Hallazgos histológicos				
C3 en biopsia (%)	16.7	33	0	0.001
Fibrosis				0.85
Grado I (%)	44.4	88	66.6	
Grado II (%)	16.7	11	33.3	
PLA2R + (%)	16.7		33.3	0.54
Bioquímicos				
Albumina g/dL	2.08 ±0.72	2.03 ± 0.82	2.23± 0.32	0.06
Colesterol mg/dL	288.7± 94.9	267.44 ± 89.5	352.6 ± 96.5	0.85
Proteinuria 24 hrs gr/día	8.4 gr± 3.96	9.31 ± 4.24	5.79± 0.69	0.035
TFG ml/minuto	79.5 ± 37.9	81.08± 41.2	75± 32.3	0.39

Al comparar los grupos de remisión con el de no remisión se encontró con significancia el sexo masculino (p= 0.4), la presencia de hipertensión arterial sistémica (p= 0.001), el hallazgo de C3 en el estudio de histopatología (p=0.001), la proteinuria (p= 0.035) y la hipoalbuminemia (p= 0.06). El resto de las variables no tuvieron significancia estadística.

La remisión completa y/o parcial con el tratamiento propuesto se presentó en 75%. 50% presentó remisión completa y 25% remisión parcial; el restante 25% no respondió al tratamiento. A los 6 meses 2 pacientes del grupo de remisión presentó recaída y ningún paciente lo hizo a los 12 meses. Tabla 2.

Al comparar las características de los grupos de remisión con el de no remisión se encontró significativo únicamente el sexo masculino ($p= 0.04$). La presencia de hipertensión arterial sistémica en 22% de los pacientes con remisión y 33.3% en el grupo de no remisión ($p= 0.001$), el hallazgo de C3 en el estudio de histopatología ($p=0.001$). La proteinuria en el grupo de remisión, fue discordante con lo esperado, siendo mayor en este grupo 9.31 ± 4.24 ($p= 0.035$) que en el grupo de no remisión de 5.79 ± 0.69 . Figura 1. El filtrado glomerular fue mayor en el grupo de remisión que en el de no remisión, sin embargo no tuvo significancia estadística.

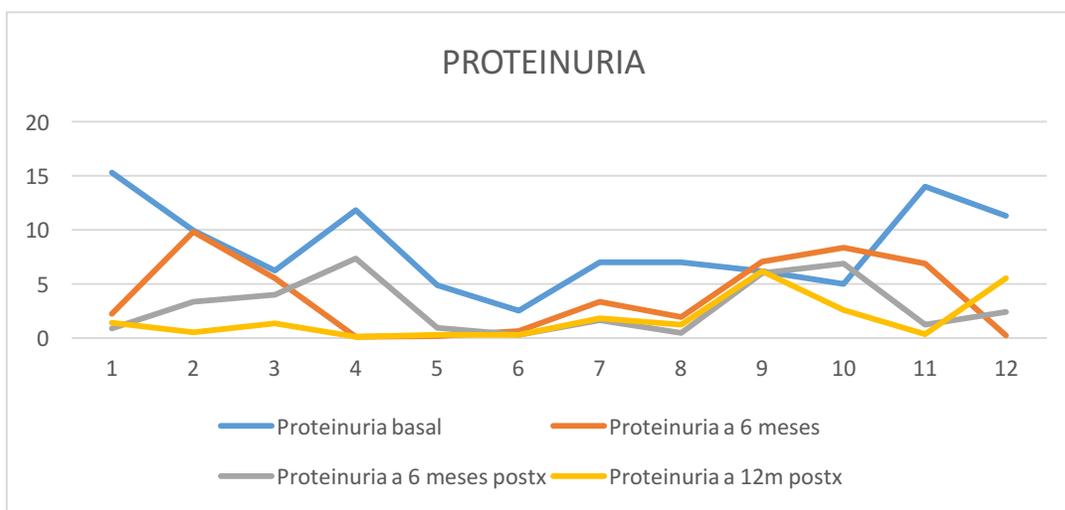


Figura 1. Proteinuria de 24 horas en periodo comprendido desde características basales hasta 12 meses posteriores al termino de tratamiento.

En el apartado de efectos adversos, se documentaron infecciones en 25% de los casos, de las cuales 66% fue infección de vías áreas y un 33% infección de vías urinarias, situaciones que retrasaron el esquema de tratamiento.

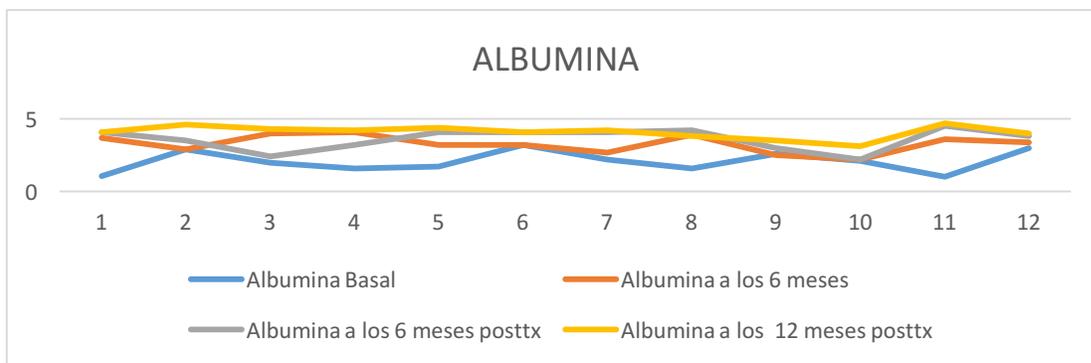


Figura 2. Albumina sérica en periodo comprendido desde características basales hasta 12 meses posteriores al termino de tratamiento.

En cuanto a la búsqueda de factores de riesgo para presentar recaída a 6 meses se encontró la edad mayor a 40 años con un OR de 7 (0.39-123.35); la presencia de PLA2R OR 1 (0.05-78.25), proteinuria >6 gramos 1.75 (0.09-30.83) y deterioro de la función renal definido con un filtrado menor a 60ml/mn OR 1.6 (0.10-24.7) ninguno de los cuales fue estadísticamente significativo. Contrario a lo esperado la fibrosis intersticial y la hipoalbuminemia no se encontraron como factores de riesgo como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a falta de respuesta a 6 meses.

	OR	95% CI	P
Edad >40 años	7	(0.39-123.35)	0.23
PLA2R	2	(0.0511-78.25)	1
Fibrosis intersticial	1	(0.0625-15.98)	1
Proteinuria >6gr	1.75	(0.09-30.83)	1
Filtrado glomerular <60ml	1.6	(0.10-24.7)	1
Albumina <2.5mg	1	(0.062-15.98)	1
HAS	0.57	(0.003-10.06)	1

Se encontró como factores de riesgo edad mayor a 40 años, presencia de PLA2R, proteinuria, deterioro de la función renal, sin embargo al tratarse un tamaño de muestra pequeño, se acompañó de intervalos de confianza amplios que no permiten llegar a un valor P estadísticamente significativo.

XV. DISCUSIÓN

El 91% de los casos de nefropatía membranosa primaria en el centro se presentó con proteinuria nefrótica, en la literatura se reporta 80% al inicio y posteriormente en la historia natural de la enfermedad se tornarán nefróticos, se presentan con un pico de aparición de la enfermedad a los 47 años. ⁶

El porcentaje de respuesta global, a los 6 meses en pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral posterior a finalizar el tratamiento fue 74.9% siendo éste una respuesta completa 50% de los casos y respuesta parcial 25%. Al comparar con Ponticelli original (clorambucil) se encontró una respuesta del 71.8% ¹². La respuesta con Ponticelli modificado (ciclofosfamida oral) se describió en 86%.¹³

Con lo anterior se establece que el esquema de ciclofosfamida intravenosa con esteroide oral tiene una remisión comparable con los esquemas de tratamiento originales.

Al comparar con un estudio que utiliza el mismo esquema de ciclofosfamida intravenoso con esteroide oral que nuestra unidad, Luzardo 2020 encontró un 71% respuesta clínica (parcial 16% y completa 42%). La recaída ocurrió en 27% de los pacientes a los 34 meses después de discontinuar el tratamiento, nuestro estudio no tuvo un seguimiento tan prolongado, presentando una recaída de la enfermedad de 16% a los 6 meses posterior a terminar el tratamiento. Luzardo también describió la ausencia de respuesta fue observada en 29% de los pacientes aún con tratamiento establecido. Los hallazgos de Luzardo concuerdan con el porcentaje de

respuesta encontrado en nuestro estudio, excepto la recaída que se asocia a un seguimiento pequeño. ²¹

Una tercera fuente, Mathrani en 2017, encontró 74% de remisión a los 18 meses al utilizar ciclofosfamida intravenosa con esteroide oral, concordando con nuestro estudio. ²²

La recaída encontrada en nuestro protocolo fue del 16% a los 6 meses, sin embargo no concordando con la literatura, Laluck 1999 describe 29% de recaída, que se atribuye principalmente al corto seguimiento de los pacientes. Sin embargo es de resaltar la importancia de las recaídas en la sobrevida renal, de ahí que se busque un esquema con el mínimo de ellas.

Los factores de riesgo de mal pronóstico descritos son sexo masculino, tasa de filtrado glomerular disminuida en la presentación, persistencia de anti PLA2R positivo después de la terapéutica, C3 en la inmunofluorescencia de la biopsia.

^{25,26}. En nuestro estudio se encontro únicamente sexo masculino con significancia estadística el resto de variables no tuvieron significancia, con IC amplios debido al tamaño pequeño de la muestra.

Durante el tiempo que se realizó la recolección de datos, el tratamiento evolucionó y las guías KDIGO 2021 fueron publicadas, encontrándose que el uso de ciclofosfamida fue desplazado, aunque no completamente sustituido, por rituximab a inhibidores de calcineurina. Reservando el uso de ciclofosfamida solo a pacientes de muy alto riesgo (Un paciente de muy alto riesgo es aquel en que el síndrome nefrótico amenaza la vida o con rápido deterioro de la función renal).

Es decir actualmente hay una tendencia a no utilizar el tratamiento con ciclofosfamida con glucocorticoides como primera línea. En cuanto a la presencia de infecciones como eventos adversos del uso de ciclofosfamida la infección urinaria y de vía respiratoria fueron las más frecuentes, sin embargo nos queda como limitante el hecho de que los efectos adversos reportados en cuanto a efectos oncológicos o de infertilidad ameritan un tiempo de seguimiento mayor.

Nuestro estudio cuenta con varias debilidades, el diagnóstico de glomerulopatía membranosa primaria, se realiza como diagnóstico de exclusión con apoyo de clínica, laboratorios y resultado histopatológico ya que el centro no cuenta con Anti PLA2R ni sérico ni en el estudio de la biopsia, por tanto es posible que esta glomerulopatía sea infradiagnosticada y por eso el número de casos sea pequeño. Lo mismo aplica para la presencia de C3 en la biopsia renal. La muestra muy pequeña, en parte atribuido a ser una enfermedad poco frecuente en nuestro centro y con los criterios de inclusión estrictos (solo pacientes con tratamiento de primera línea, que cumplieron tratamiento); el seguimiento es corto, además de las debilidades propias de un estudio de diseño retrospectivo, al tratarse de una enfermedad poco común es difícil asegurar un seguimiento de buena calidad y un número adecuado de participantes para hallar las diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre grupos, aumento de factores de confusión, perdidas de seguimiento, de información y datos. Un estudio prospectivo con el esquema de tratamiento descrito y un ampliación del período de seguimiento es necesario y cubrirá las flaquezas de este estudio. Aún con debilidades el estudio actual sienta un precedente para encontrar áreas de oportunidad y mejorar.

XVI. CONCLUSIONES

En pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en tratamiento alterno con pulsos de ciclofosfamida intravenosa más esteroide oral los 6 meses se alcanza remisión completa y/o parcial equiparable a esquema de Ponticelli modificado.

XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Couser William, Primary Membranous Nephropathy, Clin J Am Soc Nephrol. 2017,12: 983–997,
2. Khairallah P., Bomback A., Membranous nephropathy and cancer in the era of PLA2R testing, Journal of Onco-Nephrology, 2018, Vol 2 (2-3) 50-55
3. Chavez V., Orizaga C., Becerra G., et al, Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos, Gaceta Medica de Mexico, 2014,150:403-8, 2014
4. Mendez A., Medel T., Fuentes E., Frecuencia de glomerulopatías en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Revisión de 7 años. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 2004, Volumen 9, Numero 2, 23-36
5. Ronco P., Debiec H., Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges, Nat. Rev. Nephrol. 2012, 8, 203–213
6. Wei L., Ting Y., Ping M., Membranous nephropathy: a review of the pathogenesis, diagnosis, and treatment, Journal of the Formosan Medical Association (2015) 114, 102
7. Colving-Chang, Diagnostic Pathology Kidney Diseases, Elsevier, segunda edición, 2015, 89-98
8. Hofstra J., Fervenza F., Wetzels J., Et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy, Nat. Rev. Nephrol. 2013, 9. 443–458
9. Garabed E. Lameires N. Et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, Official Journal of International Society of Nephrology, Kidney International Supplements, 2012,186-189
10. Schiepati A, Mosconi L, Perna a, et a. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy, N Eng J Med 1993; 329:85
11. Ruggenenti P., Fervenza F., Remuzzi G, Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift, Nature Reviews Nephrology, 2017, 563-579,
12. Ponticelli C, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N. Eng. J Med 1984; 310-946-50
13. Ponticelli C. Altieri P, et al, a Randomized study comparing

- methylprednisolone pulse clorambucil versus methylprednisolone in idiopathic membranous nephropathy 1998, 0:444-50
14. Kanigicherla DAK, Hamilton P, et al, Pulse of cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in new incident and relapsing primary membranous nephropathy. *Nephrology* 2016; 23:1-31
 15. Floege J, Barbour SJ, Catran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part1), conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019, 95:268
 16. Praga M, Juarez B, Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: randomized controlled trial, *Kidney Int.* 2007; 71 (9):924
 17. Aikaterini N., Griffith M., MENTOR heralds a new era of therapy for membranous nephropathy, *N. Engl. J. Med.* 2019).381, 36–46
 18. Fernandez G, Rojas-Rivera J, Wetzels A. et al, The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy, *Kidney International*, 2020
 19. Miller G, Zimmermann R, Blank M, et al. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy, *J AM Soc, Nephrol* 2015; 26,2930
 20. Zheng Q, Liu W, Sun W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. 2019. *BMJ open*, 9(9), e030919
 21. Luzardo L. Ottati G. Cabrera J. et al, Substitution of oral intravenous cyclophosphamide in membranous nephropathy, *Kidney* 360, 2020: 1(9). 943-949
 22. Mathrani V. Abdulfattah A, Sian G, Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy, *Clin Kidney J.* 2017 Aug; 10(4): 450–454.

23. Colvin OM. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. *Curr Pharm Des.* 1999 Aug;5(8):555-60
24. Ogino M, Prsanna T. NCBI Statperls, Cyclophosphamide, National Institutes of Healths, Jan 2021
25. Cattran DC, Kim E, et al. Membranous nephropathy quantifying remission duration on outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:995
26. Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytosan). A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Dec;11(6):1115-26.
27. Alsharman L, Laurence H, Membranous nephropath: core curriculum. *Am J Kidney Dis.*77(3):440-453., 2021.

XVIII. ANEXOS

ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO. Al ser un protocolo de estudio cohorte retrospectivo, sólo se utilizan expedientes por lo que no aplica el utilizar consentimiento informado.

ANEXO II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XX



REMISIÓN Y RECAÍDA DE LA GLOMERULOPATÍA
MEMBRANOSA PRIMARIA EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO ALTERNO CON PULSOS DE
CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MAS ESTEROIDE
ORAL

Iniciales: _____ Edad: _____ Sexo: () M () F

No. expediente: _____

Nombre:

NSS:

Sexo: Masculino / Femenino

Edad:

IMC: 0: <18: bajo peso 1: 18 a 25: peso normal 2: 25 a 30: sobrepeso 3: > 30: obesidad

Albumina: >3.5 / <3.5g/dl

Presión arterial: >130/80mm/Hg / <130/80mmHg

Dislipidemia: Si/no
Colesterol
Triglicéridos

IECA: si/no

ARA: si/no

Doble bloqueo: Si/no

Tasa de filtrado glomerular:

Al inicio:

0: >90

1:60-90

2.30-60

3. 15-30

4: <15

TFG A 1 año

0: >90

1:60-90

2.30-60

3. 15-30

4: <15

C3 en biopsia renal: si/no

Fibrosis: si/no Se dividirá en 4. Grado I, grado II; Grado III y no se describio.

PLA2R positivo s/no

Proteinuria en 24 horas

Inicial:

0:<3.5gramos

1:3.5-8gr

2:>8gramos

1 año:

0:<3.5gramos

1:3.5-8gr

2:>8gramos

- **Remisión completa**
- **Remisión parcial**
- **Recaída.**

ANEXO III. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

1. Recursos humanos

Asesor:

Dra. María Inés Gil Arredondo

Médico Adscrito de Nefrología

Autor:

Dr. Mario Arturo Silva Reyneros

Profesor titular del curso de especialidad:

Dra. María Inés Gil Arredondo

Médico Adscrito de Nefrología

2. Recursos materiales:

Los requerimientos necesarios para el presente trabajo comprenden:

* Expediente clínico electrónico del instituto

* Expediente clínico físico

* Sistema de datos bioemédicos donde estan almacenados los resultados de laboratorio.

3. Recursos financieros:

Uso de material del colectivo destinado de hospitalización

ANEXO IV. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2021

ACTIVIDADES	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
	2021				2021		
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Antecedentes	X						
Marco Teórico	X						
Elaboración de protocolo	X						
Revisión		X	X				
Correcciones			X				
Organización de Material				X			
Análisis de Resultados					X		
Conclusiones						X	
Entrega						X	X