



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR.
EDUARDO LICEAGA"**

**CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA VS INHIBIDORES DE
LA CALCINEURINA COMO TRATAMIENTO EN
NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA DE ALTO
RIESGO. ¿EL BENEFICIO EN MAKE SE CONSERVA EN LA
PRESENTACIÓN IV?**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:
ANGELA MARÍA CÓRDOBA HURTADO

TUTOR DE TESIS
DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ



CIUDAD DE MÉXICO, 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.

Tabla de Contenido

AGRADECIMIENTOS	2
ABREVIATURAS	3
1. ANTECEDENTES	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	9
GENERAL.....	9
ESPECÍFICOS.....	9
5. HIPÓTESIS	10
6. METODOLOGÍA	11
6.1. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	11
6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	11
6.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES	12
6.5. PROCEDIMIENTO.....	13
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
7. RESULTADOS	14
8. DISCUSIÓN	23
9. CONCLUSIÓN	26
10. BIBLIOGRAFÍA	28

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento infinito a mamá, por ser mi soporte y refugio en todo momento, por enseñarme a ver disfrutar la vida más allá de los obstáculos que se puedan presentar.

ABREVIATURAS

NMI: nefropatía membranosa idiopática

ERC: enfermedad renal crónica

MAKE: eventos mayores adversos renales

ESKD: enfermedad renal crónica terminal

ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo

INC: inhibidor de ciclosporina

CYC: ciclofosfamida

TAC: tacrolimus

CsA: ciclosporina

PLA2R: receptor de fosfolipasa A2

1. Antecedentes

La nefropatía membranosa idiopática (NMI) es la segunda causa más frecuente de síndrome nefrótico en el mundo. [1] Con incidencia de 1.2/100000 por año. [2–5] Etiológicamente el 30% son secundarias a entidades sistémicas (nefropatía membranosa secundaria) [4] y el 70% restante presenta autoanticuerpos nefritogénicos constituyendo nefropatía membranosa primaria ó idiopática. [6,7] Las consecuencias clínicas de la NMI es un síndrome nefrótico que favorece la aparición de eventos trombóticos, infección y riesgo cardiovascular. [8–10]

El pronóstico de la función renal se ha asociado directamente al grado de proteinuria. [11,12] Más 90% de los pacientes presentan función renal normal [13]. Las remisiones espontáneas en pacientes con bajo riesgo con curso natural de la enfermedad se presentan hasta 32%. [14] La pérdida progresiva de función renal es de 60% en pacientes de alto riesgo no tratados, con progresión a enfermedad renal crónica terminal (ESKD) de 35%, en comparación con un 10-20% en pacientes tratados. [12]

Los criterios de respuesta a tratamiento (KDIGO 2012) son, respuesta completa: excreción de proteínas <0.3gr/día y concentración de albúmina sérica y creatinina sérica normal. Respuesta parcial: Excreción de proteínas <3.5gr/día y reducción del valor pico en más de 50%, normalización de la albúmina sérica y creatinina sérica estable. [6,7,15]. Para elegir el tratamiento según KDIGO 2020 existen cuatro grupos de riesgo basados en el grado de proteinuria, deterioro de función renal y manifestaciones de síndrome nefrótico que pongan en riesgo la vida. En pacientes con riesgo bajo el tratamiento es conservador. [11]

El uso de inmunosupresores se recomiendan en moderado hasta muy alto riesgo, cuando exista al menos un factor de riesgo de progresión de enfermedad. [6,7] Además de esta clasificación, se deben tener en cuenta otros factores como: características del paciente, deseo de paridad, disponibilidad del fármaco, eficacia del mismo, experiencia de médico y perfil de efectos adversos. [7] Los esquemas

de inmunosupresión incluyen ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina y rituximab. [3,6,7,16]

El uso de ciclofosfamida oral se describió por *Ponticelli et al.* el cual aleatorizó a pacientes con NMI con clorambucil y ciclofosfamida alternado con esteroide. La remisión compuesta (parcial+completa) en ciclofosfamida fue de 93% y en clorambucil 82% ($p:0.116$). Remisión completa 37% y 27% respectivamente. [17] *Jha et al.*, en un estudio con 10 años de seguimiento, comparó el régimen propuesto por Ponticelli con esquema conservador sin inmunosupresor, demostrando remisión compuesta (parcial y completa) del 67% para ciclofosfamida. Sobrevida libre de diálisis de 65% para el grupo control y 89% para ciclofosfamida ($p:0.016$). El objetivo combinado MAKE (doblar creatinina sérica, enfermedad renal crónica terminal y muerte por cualquier causa) fue significativamente más frecuente en grupo de tratamiento conservador ($p=0.0006$). No hubo diferencia entre grupos en complicaciones de tipo infeccioso y no hubo evidencia de malignidad. [18] Se acepta por lo tanto la eficacia de ciclofosfamida oral en remisión parcial y completa manteniendo respuestas a largo plazo (> 24 meses), con tasas de recaída aceptables y lo más importante efecto en objetivos compuestos relevantes como son enfermedad renal crónica terminal, supervivencia por fuera de diálisis y doblar creatinina sérica. [16,19,20].

Los estudios comparativos entre inhibidores de calcineurina y ciclofosfamida oral son escasos, en un metanálisis que reúne la evidencia hasta 2016 se realiza la observación de la gran variabilidad de los estudios, seguimientos, esquemas, definiciones de respuesta heterogéneas, con calidad estadística deficiente. Teniendo en cuenta estas debilidades no existen diferencias a 12 meses con respecto a respuesta a tratamiento, recaída, ni efectos adverso. [21–24]

En una Cohorte retrospectiva recientemente publicada de un grupo griego, con más de 30 años de seguimiento, en pacientes con ciclofosfamida se observaron iguales tasas de respuesta completa y parcial, pero menores tasas de enfermedad renal crónica terminal y de no respuesta a tratamiento (16.7% vs 29.1%). Así como

mayor riesgo de recaídas en el grupo con inhibidores de calcineurina (25,2%) vs ciclofosfamida (6,4%) ($p < 0.0001$). [25]

Debido a sus efectos tóxicos la prescripción de la ciclofosfamida debe reservarse a expertos y restringirse a pacientes con alto riesgo de progresión, así como limitarse en personas con deseo de paridad ya que estas están sujetas a la dosis acumulada del medicamento y del esquema usado.

Respecto a los estudios con ciclofosfamida intravenosa, la experiencia de esta vía de administración y su seguridad se basa en el esquema indicado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA. En nefropatía membranosa los estudios son aún limitados; sin embargo, el uso de ciclofosfamida intravenosa se plantea como una alternativa adecuada en países sin presentación oral de ciclofosfamida como México. Con evidencia de desenlaces similares a la oral, la ciclofosfamida IV muestra una respuesta compuesta de 81,2%, completa de 40.6% y parcial de 40.6%, recaídas en 19.2%, con sobrevida renal del 100%, y menores efectos adversos sin asociarse a muerte. [26] Al valorar otros desenlaces se ha documentado mejoría de albúmina sérica [27] reducción progresiva de niveles del anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R), anticuerpo que ha sido asociado con respuesta a tratamiento. Demostrando la eficacia del fármaco en estatus clínico e inmunológico. [28]

Son aún más limitados los estudios comparativos entre ciclofosfamida intravenosa e inhibidores de calcineurina sin encontrar diferencias en remisión, eventos adversos serios, ni en objetivos secundarios de tipo proteinuria en 24 horas, albúmina, creatinina y tasa de filtrado glomerular, pero con tasas de recaída a favor de ciclofosfamida. [29] En México no existe la presentación oral, por lo tanto basándose en la experiencia obtenida con ciclofosfamida para vasculitis ANCA asociada y recientemente en nefropatía membranosa, se sugiere el uso de ciclofosfamida intravenosa como una opción de tratamiento efectiva, la cual reduce la dosis acumulada y efectos adversos, sin afectar la efectividad clínica, con mejor adherencia a tratamiento.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NMI, es la primera causa de síndrome nefrótico en no diabéticos en el mundo, su tratamiento eficaz es esencial para evitar la progresión a enfermedad renal crónica terminal. En México no existe la presentación oral de ciclofosfamida, más sí la intravenosa, se ha demostrado que la ciclofosfamida intravenosa presenta tasas de respuesta similar al tratamiento en pacientes con NMI de alto riesgo, con igual perfil de seguridad que la presentación oral. Es poca la evidencia de estudios comparativos con ciclofosmida Intravenosa e inhibidores de calcineurina, ninguno en población latinoamericana.

3. JUSTIFICACIÓN

En NMI de alto riesgo la ciclofosfamida intravenosa presenta tasas de respuesta y perfil de seguridad similar a la presentación oral. En México no existe la presentación oral de ciclofosfamida, más sí la intravenosa. Es poca la evidencia de estudios comparativos con ciclofosmida Intravenosa e inhibidores de calcineurina, ninguno en población latinoamericana. Comparar la eficacia de respuesta a tratamiento de estos dos fármacos en población mexicana y evaluar el riesgo progresión de la ESKD, duplicación de creatinina sérica y supervivencia renal sin diálisis, sustentará el uso racional de estos dos fármacos, al ser estos la única opción accesible para este grupo poblacional. Permitiendo impactar de manera directa en la presencia de desenlaces a largo plazo (>36 meses) a nivel renal.

4. OBJETIVOS

General

Comparar el riesgo de presentar MAKE (muerte, progresión a ESKD, duplicación de creatinina sérica) en pacientes con nefropatía membranosa idiopática de alto riesgo, tratados con ciclofosfamida intravenosa vs inhibidores de calcineurina.

Específicos

- Determinar el riesgo de progresión de enfermedad renal crónica entre los dos tipos de esquema inmunosupresor.
- Conocer la frecuencia de necesidad de terapia de sustitución renal entre los grupos de esquema inmunosupresor.
- Comparar la frecuencia de pacientes que duplicaron los niveles de creatinina con respecto a basal de acuerdo al esquema inmunosupresor.
- Comparar la frecuencia de pacientes con respuesta compuesta, parcial y completa.
- Comparar la frecuencia de efectos adversos de acuerdo a la gravedad de los mismos en los dos grupos.
- Determinar el riesgo de recaída de nefropatía membranosa idiopática de acuerdo al esquema inmunosupresor.

5. HIPOTESIS

El tratamiento de pacientes con NMI de alto riesgo con ciclofosfamida IV, tendrá una proporción <10% en MAKE (ESKD, duplicación de creatinina sérica y muerte por cualquier causa), en comparación con pacientes tratados con inhibidor de calcineurina a mediano plazo (>24 meses).

6. METODOLOGÍA

6.1. Población y tamaño de la muestra

Expedientes clínicos de personas con diagnóstico de NMI durante el periodo de 1 de Enero de 2012 a 1 de Enero de 2020.

Debido a la naturaleza de la enfermedad de interés, cuya incidencia es muy baja (1.2/100000 por año). En el presente el tamaño de muestra se realizará a conveniencia, se incluirán todos los expedientes completos de pacientes con diagnóstico de NMI que hayan recibido tratamiento durante el periodo de 1 de Enero de 2012 a 1 Enero de 2020.

6.2. Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos de personas con diagnóstico histopatológico de NMI.
- Expedientes clínicos de personas con tratamiento con Inhibidores de calcineurina o ciclofosfamida.
- Expedientes clínicos de personas que cuenten con expediente completo.
- Expedientes clínicos de personas que tengan seguimiento por al menos 12 meses (2 mediciones).
- Expedientes clínicos de personas con edad de 18 años o más.

6.3. Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos de personas con GM secundaria definida por alteraciones en marcadores de etiología inmunológica (C3 bajo, C4 bajo, Anti-DNA positivo, ANA positivo), evidencia neoplasias a cualquier nivel o panel viral para hepatitis B o C reactivo.
- Expediente incompleto.

6.4. Definición de Variables

VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	TIPO DE VARIABLE.	UNIDAD DE MEDICIÓN.	CODIFICACIÓN
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cualitativa, discreta.	Años.	No aplica
Género.	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Cualitativa, dicotómica.	Hombre, mujer.	0: femenino 1: masculino
Creatinina sérica	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina que es un nutriente útil para los músculos. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la función de los riñones.	Cuantitativa continua.	mg/dl.	No aplica
Albúmina	La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, una de las más abundantes en el ser humano.	Cuantitativa, continua.	gr/dl.	No aplica
Tasa de filtrado glomerular.	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman: este índice es para medir la función renal.	Cuantitativa, continua	ml/min	No aplica
Enfermedad renal crónica terminal.	Estadío clínico del paciente con enfermedad renal crónica en el cual es necesario someterlo a terapia de reemplazo renal, con Hemodiálisis o diálisis.	Cualitativa dicotómica	Si o No	0: Ausente 1: Presente
Proteinuria.	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.	Cuantitativa, continua.	mg/24 horas.	0: menor de 0,3 gr/gr 1: 0,3-3gr/gr 2: mayor a 3gr/gr
Estatus a 6-12-24 meses de seguimiento.	Estado clínico del paciente en base a criterios de remisión descritos en guías KDIGO 2012.	Cualitativa, discreta.	Remisión parcial. Remisión completa. Recaída.	0: Remisión parcial. 1: Remisión completa. 2: no remisión 3: recaída
Efectos adversos	Aparición de efecto asociado al uso del fármaco deletéreo para la salud del paciente.	Cualitativa discreta.	Efecto adverso encontrado	No aplica
Recaída	Reaparición de proteinuria > 3,5 gr/día en pacientes con previos criterios de remisión completa o parcial.	Cualitativa dicotómica	Si o No	0: no recaída 1:Recaída

PLA 2R	Receptor de anticuerpo contra el receptor de fosfolipasa A 2, marcador en biopsia renal por la técnica de inmunohistoquímica, cuyo hallazgo positivo es sugestivo de enfermedad primaria.	Cualitativa dicotómica	Si o No	0: Ausente 1: Presente
Depósito de complemento	Depósito por inmunofluorescencia en tejido de boipsia renal de fragmentos de complemento (C3, C4)	Cualitativa dicotómica	Si o No	0: Ausente 1: Presente

6.5. Procedimiento

Estudio retrospectivo, analítico. Se acudirá al servicio de Archivo General del Hospital General de México para la recolección de datos directamente del expediente clínico. Se obtendrán los datos bioquímicos de archivo de laboratorio y se integrará una base de datos caracterizando las diferencias clínicas, sociodemográficas, inmunológicas, bioquímicas e histopatológicas presentes en los pacientes con diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática.

6.6. Análisis estadístico

Las características basales se expresarán con frecuencias y proporciones para variables categóricas, medias y desviación estándar para variables con distribución normal. Mediana y rango para variables que no presenten una distribución normal. Para diferencias entre parámetros cuantitativos con distribución normal se usarán t de student test, para datos no paramétricos U de Mann-Whitney. En parámetros cualitativos Chi cuadrada o test exacto de Fisher. Se realizaron curvas de sobrevida y regresión de Cox para valorar la magnitud de los efectos reportados como Hazard Ratios.

Se considera valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos e IC al 95%.

Análisis estadístico con IBM SPSS para Mac, Versión 25

7. RESULTADOS

Se analizaron 340 expedientes de los cuales 37 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De estos 14 (37.8%) fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa y 23 (62,2%) con inhibidores de calcineurina ,(26% recibieron tacrolimus y 74% ciclosporina). Del total de la población la edad promedio fue de 46 ± 15 años, con un tiempo de seguimiento en meses de 45 ± 24 meses, el 54% (n) pertenecientes al género masculino, las comorbilidades más frecuentemente presentadas fueron Hipertensión Arterial Sistémica 10(27%), Diabetes Mellitus tipo 2 4(10%).

A nivel clínico la presentación inicial se caracterizó por tener edema (75%), orina espumosa (45%) hipertensión arterial (23%), deterioro de función renal al diagnóstico de (43%), fenómenos tromboticos de tipo trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar (18%), siendo esta la única característica diferente entre grupos con mayor frecuencia en aquellos tratados con ciclofosfamida 6(42%) en comparación con inhibidores de calcineurina 1(4.3%) $p=0.004$. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales

	Total N= 37	Ciclofosfamida IV N= 14	Inhibidor de Calcineurina N= 23	p
Características clínicas				
Edad, años *	46 \pm 15	42 \pm 17	49 \pm 13	0.81
Seguimiento, meses *	45 \pm 24	44.3 \pm 23.7	45.4 \pm 24.6	0.89
Género, masculino (%) ¶¶	20 (54.1)	8(57)	12 (53)	0.76
Comorbilidades (%) ¶¶				
Hipertensión arterial	10 (27)	3 (21.4)	7 (30.4)	0.55
Diabetes mellitus tipo 2	4 (10.8)	2 (14.3)	2 (8.7)	0.59
Otras	4 (10.8)	2 (14.3)	2 (8.7)	0.82
Presentación inicial (%) ¶¶				
Edema	28 (75)	11(78)	17 (73)	0.74
Bromuria	17(45.9)	6(42.9)	11 (47)	0.76
Hipertensión	10 (23)	4(38)	6 (26)	0.86
Fenómenos tromboticos	7(18)	6 (42.9)	1 (4.3)	0.004
Otros	6(16)	1 (7.1)	5 (21)	0.23
Deterioro de función renal	16 (43)	7 (50)	9 (39)	0.51

p <0,05 significativa, U de Mann Whitney, * T Student (X \pm DE), ° medianas (rango), Chi² ¶¶.

las características bioquímicas basales fueron: albúmina sérica promedio de 3.07 ± 1.89 gr/dl, radio de proteinuria/creatinuria 10.43 ± 4.4 gr/gr, creatinina basal 1.33 ± 0.79 mg/dl, con tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI de 75.24 ± 33 ml/min/1.73/m², dislipidemia con cifras de colesterol total en promedio de 333 ± 98 mg /dl, triglicéridos 274 ± 157 mg/dl. En promedio el complemento se reportó C3 111 ± 30 mg/dl, C4 29 ± 21 mg/dl. Examen general de orina con 10 ± 17 eritrocitos por campo.(Tabla 2)

Tabla 2. Características bioquímicas

Características bioquímicas				
Albumina Sérica (gr/dl)*	3.07 ± 1.89	1.79 ± 0.15	1.93 ± 0.15	0.56
Radio Proteinuria/ Creatinuria (gr/gr)*	10.43 ± 4.4	9.8 ± 0.89	10.8 ± 1.04	0.52
Creatinina (mg/dl) °	1 (3.3)	1(1.2)	1 (3.3)	0.67
TFG (ml/min/1,73/m2)*	75.24 ± 33	78.13 ± 33.3	78 ± 7.4	0.88
C3 (mg/dl) °	106 (126)	116 (117)	105 (99)	0.89
C4 (mg/dl) °	24 (39)	30 (33)	23,5 (34)	0.89
Colesterol total (mg/dl)*	333 ± 98	346 ± 26	335 ± 21	0.76
Triglicéridos (mg/dl) °	86 (122)	158 (275)	73 (122)	0.19
Examen general de orina				
pH *	6.1 ± 0.65	6.09 ± 0.25	6.3 ± 0.14	0.40
Densidad *	1016 ± 7.5	1018 ± 2.79	1017 ± 1.5	0.57
Proteínas (mg/dl)*	482 ± 311	361 ± 57	522 ± 73	0.25
Glucosa (mg/dl)*	0(1000)	0 (150)	0(1000)	
Eritrocitos (xc) *	3 (38)	3 (10)	3 (38)	0.81
Leucocitos (xc)*	1 (14)	2 (8)	1 (14)	0.15
Cilindros hialinos (xc) *	0 (153)	0 (153)	0 (153)	0.52

p <0,05 significativa, U de Mann Whitney, * T Student ($X \pm DE$), ° medianas (rango), Chi²¶.

La biopsia renal reportó un porcentaje de fibrosis intersticial de $23 \pm 15\%$, la tinción para PLA2R fue positiva en 55% de los pacientes, en un 24% del tejido no se pudo realizar el estudio y solo un 20.7% tuvieron un resultado negativo. La arteriopatía más frecuentemente reportada fue la moderada con un 60%, el depósito de complemento visto por inmunofluorescencia fue de 82% para C3C, 20% para C4 y 6,9% para C1q. Las inmunoglobulina más frecuentemente depositada como es de esperarse es IgG con 100%, seguida de IgM en un 31% e IgA en un 27%. Tanto

en las características clínicas como bioquímicas y tisulares en biopsia renal, no se encontraron diferencias significativas en los grupos a excepción de los fenómenos tromboticos ya mencionados. (Tabla 3)

Tabla 3. Características histológicas de biopsia renal

Características histológicas de biopsia renal				
% de fibrosis intersticial *	23 ± 15	23 ± 11	21 ± 15	0.89
PLA2R (%)[¶]				0.66
Negativo	6(20.7)	2(25)	4(19)	
Positivo	16 (55.2)	5 (62.5)	11(52)	
No se realizó	7(24.1)	1 (12.5)	7(24.1)	
Arteriopatía (%)[¶]				0.55
Ausente	2 (6.1)	0 (0)	2 (9.1)	
Leve	8 (24)	4 (36)	4 (19)	
Moderada	20 (60)	6 (54)	14 (63)	
Avanzada	3 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	
Complemento (%)[¶]				
C3C	24 (82)	7(87)	17 (81)	0.67
C4	6 (20)	2(25)	4 (19)	0.72
C1q	2 (6.9)	0(0)	2 (9.5)	0.36
Inmunoglobulinas (%)[¶]				
IgA	8 (27)	3 (37)	5 (23)	0.46
IgG	29 (100)	8 (100)	21 (100)	
IgM	9 (31)	3 (37)	6 (28.6)	0.64

p <0,05 significativa, U de Mann Whitney, * T Student (X ± DE), ° medianas (rango), Chi² ¶.

Con respecto al tratamiento con ciclofosfamida dos pacientes suspendieron el tratamiento medico por la presencia de eventos adversos, para el resto de los pacientes el número de bolo en promedio de 5.43 ± 1.5 bolos, la dosis acumulada en gramos fue de 6.8 ± 2.2 gr. Mientras que, los pacientes que recibieron inhibidor de calcineurina 26%(6) recibió tacrolimus con dosis promedio de 0.05 ± 0.35 mg/kg, el 74%(17) recibió ciclosporina con dosis promedio de 3.25 ± 0.60 mg/kg. El número de niveles en promedio durante el tratamiento fue de 4 ± 4, de estos el porcentaje de niveles medidos que cumplían la meta establecida para esta enfermedad de TAC (3-8ng/ml) CsA (125-225ng/ml) fueron el 28%, con un promedio de meses de toma de 22 ± 14 meses.

Objetivos tipo MAKE (ESKD, duplicación de creatinina sérica y muerte por cualquier causa)

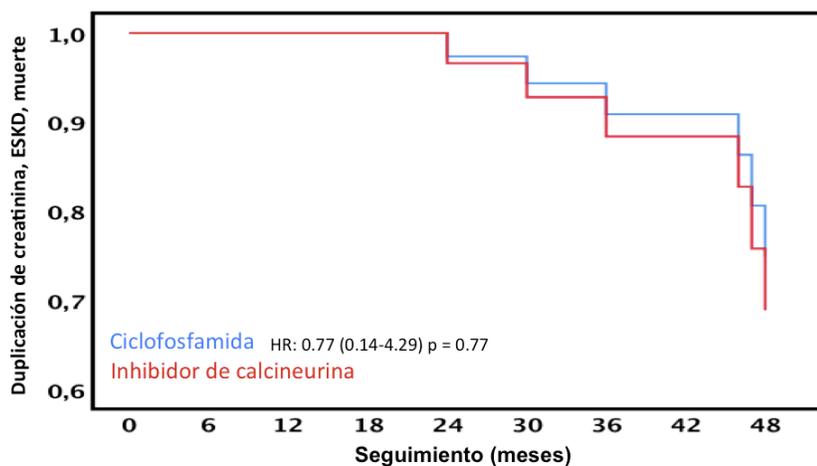
El objetivo primario definido como la probabilidad e desarrollar MAKE (ESKD, duplicación de creatinina sérica y muerte por cualquier causa) se presentó en el 16% del total de la población, en un total de 2 pacientes (14.3%) en el grupo de ciclofosfamida IV y 4 (17.4%) en el grupo de inhibidores de ciclosporina, con un hazard ratio de 0,77 (95% CI 0.14-4.29, p:0.77). Al evaluar cada uno de los componentes del objetivo compuesto se encontró que el 13.5% del total de la población presentó duplicación de creatinina un paciente (7.1%) en el grupo de CYC y 4 pacientes (17.4%) en el grupo de INC, con un hazard ratio de 0.38 (95% CI 0.04-3.47, p:0.39). Enfermedad renal crónica terminal se encontró que el 8.1% en el grupo de CYC, un paciente (7.1%) y dos pacientes (8.7%) en el grupo de INC, con un hazard ratio de 0.77 (95% CI 0.07-8.55, p:0.83). (Tabla 2, Figura 1-3).

Tabla 2. Objetivo primario (MAKE)

	Total N= 37 (%)	Ciclofosfamida IV N= 14 (%)	Inhibidor de Calcineurina N= 23 (%)	P	HR	CI	P
MAKE (%)	6 (16)	2 (14.3)	4 (17.4)	0.84	0.77	0.14-4.29	0.77
Duplicación de creatinina (%)	5 (13.5)	1 (7.1)	4 (17.4)	0.37	0.38	0.04-3.47	0.39
ERSD	3 (8.1)	1 (7.1)	2 (8.7)	0.86	0.77	0.07-8.55	0.83
Muerte	1 (2.7)	1 (7.1)	0 (0)	0.194			

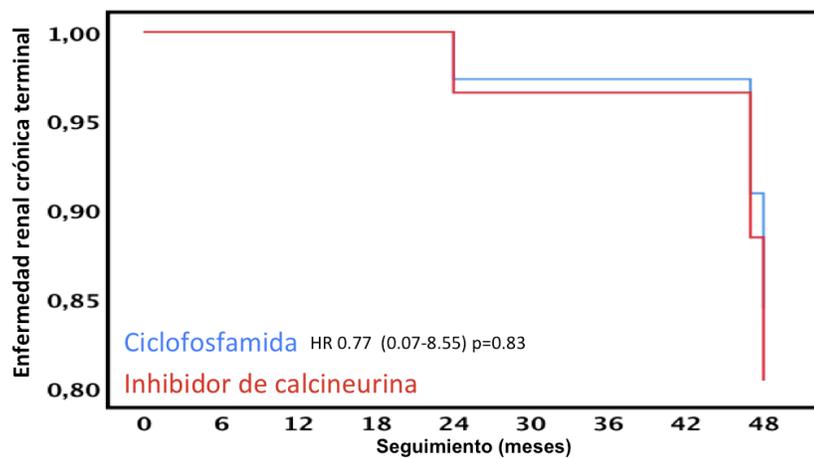
p <0,05 significativa. Chi². Hazard ratio

Figura 1. Objetivo compuesto- Regresión de Cox



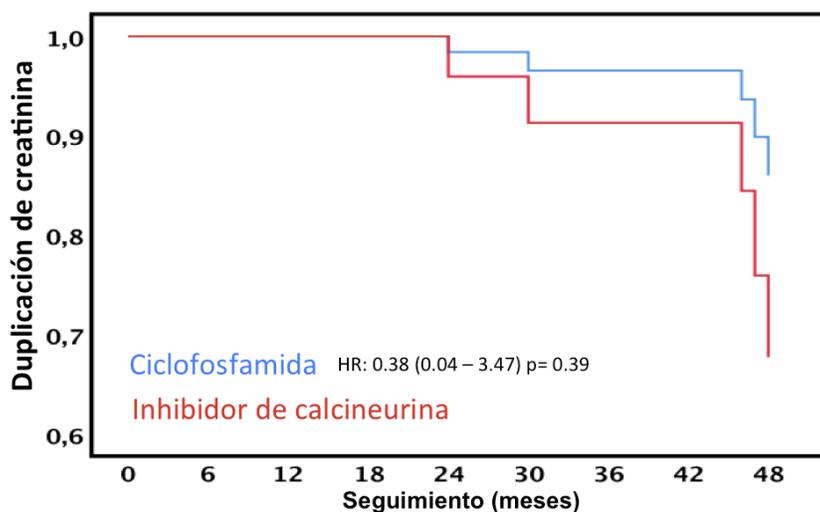
Ciclofosfamida	14	14	14	13	12	12	9	6	5
Inhibidor de calcineurina	23	23	23	21	20	16	14	11	7

Figura 2. Objetivo Secundario – Enfermedad renal crónica terminal



Ciclofosfamida	14	14	14	13	12	12	9	6	5
Inhibidor de calcineurina	23	23	23	21	20	16	14	11	7

Figura 3. Objetivo Secundario – Duplicación de Creatinina



Ciclofosfamida	14	14	14	13	12	12	9	6	5
Inhibidor de calcineurina	23	23	23	21	20	16	14	11	7

Objetivos secundarios

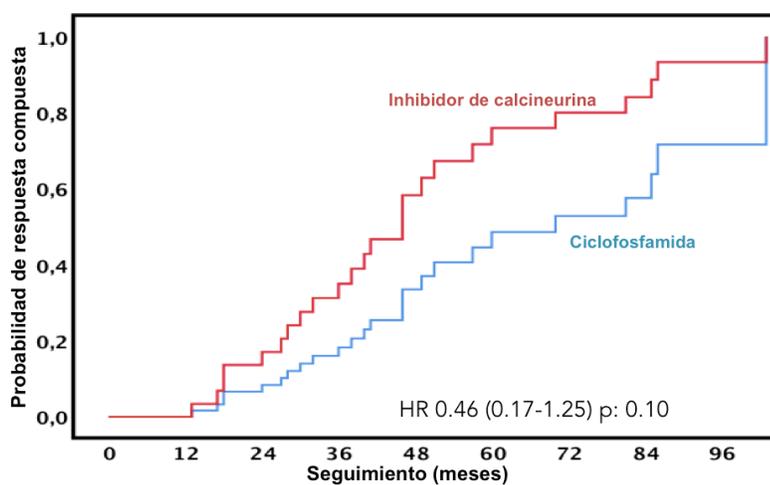
Tipo de respuesta: no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos, en respuesta compuesta y completa, mas sí en parcial, con los siguientes valores: Respuesta compuesta se presentó en el 25 (67.56%) del total de la población, 5(35%) en el grupo de ciclofosfamida y 20 (87%) en el grupo de inhibidores de calcineurina, con un hazard ratio de 0.46 (95% CI 0.17-1.25, p:0.10). Respuesta completa 17(45%) del total de población, 4 (28.6%) en el grupo de ciclofosfamida y 13 (56.5%) en el grupo de inhibidor de calcineurina. Con un hazard ratio de 0.54 (95% CI 0.17-1.69, p:0.29). La respuesta parcial se presentó en un total de 8 pacientes (29.6%) del total de población, en el grupo de ciclofosfamida un paciente (7,2%), 7(30,4%) en el grupo de inhibidor de calcineurina. Con un hazard ratio de 0,09 (95% CI 0.013-0.73, p:0.02). (Tabla 3, Figuras 4-6)

Tabla 3. Tipos de respuesta

	Total n= 37valores (%)	Ciclofosfamida IV n= 14 (%)	Inhibidor de Calcineurina n= 23 (%)	P	HR	CI	P
Respuesta compuesta	25 (67.56)	5 (35.7)	20 (87)	0.001	0.46	0.17-1.25	0.10
Respuesta completa	17 (45.9)	4 (28.6)	13 (56.5)	0.09	0.54	0.17-1.69	0.29
Respuesta parcial	8 (29.6)	1 (7.2)	7 (30.4)	0.001	0.09	0.013-0.73	0.02

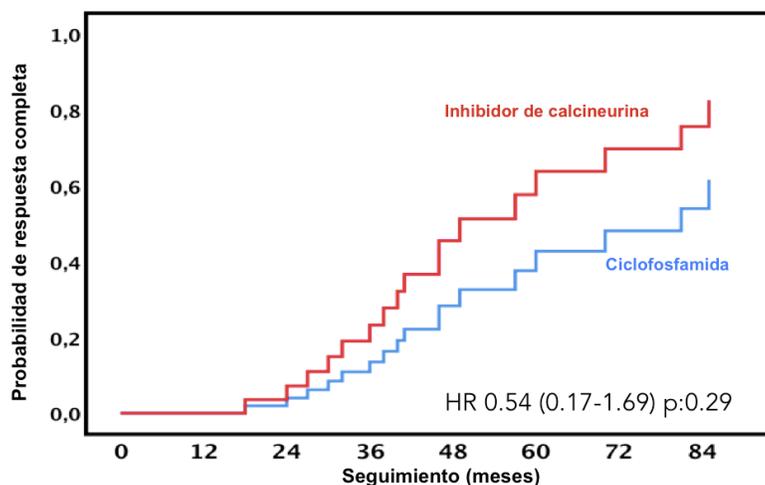
Chi² p <0,05 estadísticamente significativa. Hazard ratio

Figura 4. Regresión de Cox - respuesta compuesta al tratamiento



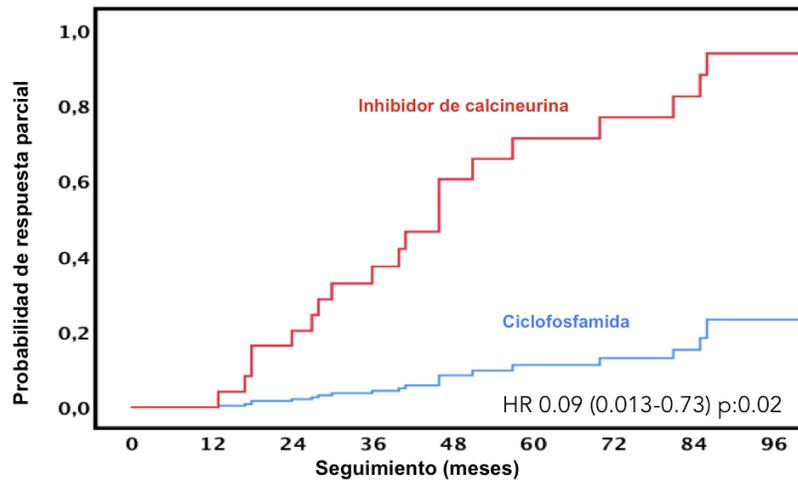
Ciclofosfamida	14	14	12	9	5	3	2	1	1
Inhibidor de calcineurina	23	23	20	14	7	5	4	3	1

Figura 5. Regresión de Cox de respuesta completa al tratamiento



Ciclofosfamida	14	14	12	9	5	3	2	1	1
Inhibidor de calcineurina	23	23	20	14	7	5	4	3	1

Figura 6. regresión de Cox de respuesta parcial al tratamiento



Ciclofosfamida	14	14	12	9	5	3	2	1	1
Inhibidor de calcineurina	23	23	20	14	7	5	4	3	1

Recaída: no hubo diferencias en el riesgo de presentar recaída entre los dos grupos, en el total de población el 24%(6) de aquellos que respondieron presentaron recaída, en el grupo de ciclofosfamida un 20%(1) y en el de inhibidores de calcineurina 35% (5), de los cuales 10% (2) presento esta recaída al disminuir la dosis del fármaco. Con un hazard ratio a favor de la ciclofosfamida de 0.63 (95% CI 0.08-14.5, p:0.64). En el total de población aquellos que presentaron más de 3 recaídas durante todo su seguimiento fueron 10.8% de la población, 21% en el grupo de ciclofosfamida y 4.3% en el grupo de inhibidor de calcineurina. (Tabla 4)

Tabla 4. Recaídas

	Total n= 37 (%)	Ciclofosfamida IV n= 14 (%)	Inhibidor de Calcineurina N= 23 (%)	P	HR	CI	P
Recaída	6(24)	1 (7,14/20)	5 (21/35)	0.85	0.63	0.08-4.5	0.64
Recaída al disminuir la dosis	2 (9.5)	0	2 (8.6/10)	---			
>3 recaídas	4 (10.8)	3 (21)	1(4.3)	0.35			

Chi² p <0,05 estadísticamente significativa. Hazard ratio

Eventos adversos

La incidencia de eventos adversos fue de 67% (25). Los efectos adversos más frecuentemente presentados en el total de población fueron infección con un 18.9%, con mayor frecuencia en pacientes con inhibidores de calcineurina (26.1%) vs ciclofosfamida 7.1% aunque sin diferencias estadísticas entre grupos, la infección más frecuente reportada fue infección de vías urinarias seguida de celulitis y neumonía.

Los eventos adversos metabólicos con mayor incidencia fueron dislipidemia 8.1%, Diabetes Mellitus de reciente diagnóstico 16%, hirsutismo 2.7%, los cuales únicamente se observaron en inhibidores de calcineurina y temblor 16%, cefalea 5.4%. A nivel hematológico solo 1 paciente en el total del grupo presentó citopenias 2.7% el cual se encontraba en el grupo de ciclofosfamida. De estos eventos adversos solo el 8.3% fue tan severo como para requerir el cambio de tratamiento y 10.8% llegó a requerir hospitalización considerándose evento adverso mayor. No se diferencia entre grupos. Se reportó una muerte en el grupo de ciclofosfamida asociada a infección, el desarrollo de este evento adverso ocurrió tras el tratamiento de recaída y tras administración de rituximab, no durante el periodo en que el paciente se expuso a ciclofosfamida.

8. DISCUSIÓN

Esta cohorte mexicana no presentó diferencias entre los esquemas de ciclofosfamida intravenosa vs inhibidores de calcineurina para el objetivo primario de MAKE (ESKD, duplicación de creatinina sérica y muerte por cualquier causa) con seguimiento de 45 meses en promedio, así como en tasas de respuesta compuesta y completa, en recaídas y eventos adversos .

Tradicionalmente la mayoría de estudios se han enfocado en determinar el tipo de respuesta a tratamiento como objetivo principal, en el caso de inhibidores de calcineurina debido a su mecanismo de acción por lo general existen altas tasas de respuesta a tratamiento, pero estas no son sostenidas y obligan al paciente al consumo del fármaco por periodos prolongados con altas tasas de recaídas tras su disminución o retiro. KDIGO 2021, recomienda el uso de ciclofosfamida vía oral en pacientes con alto riesgo o muy alto riesgo, debido a la evidencia existente con respecto a objetivos relevantes a largo plazo como son enfermedad renal crónica terminal, muerte y duplicación de creatinina, cuya evidencia se encuentra a favor del uso de ciclofosfamida, siendo limitada para otro tipo de tratamientos como son rituximab e inhibidores de calcineurina en especial a largo plazo.[7]

Con respecto a la frecuencia de eventos tipo MAKE, Jha *et al* y Ram *et al*, reportó en 2007 y 2015 respectivamente 2 cohortes a largo plazo con seguimiento a 10 años, cuyo objetivo principal fue evaluar este tipo de desenlaces, Identificando la sobrevida libre de diálisis el grupo con tratamiento con ciclofosfamida oral en 89% en comparación con el conservador 65% (p:0.016), la probabilidad de sobrevida sin alcanzar el objetivo compuesto (MAKE) fue de 79% para ciclofosfamida vs 44% para grupo conservador (p:0.006). Ram *et al*, a su vez desglosó los objetivos en enfermedad renal crónica terminal con un porcentaje de 10%, muerte en 0% y duplicación de creatinina en un 12%. [20,30]. Con respecto a inhibidores de calcineurina, son muy pocos los estudios que han evaluado este tipo de desenlaces menos a largo plazo, el más relevante es el publicado por el grupo griego en 2019, cohorte comparativo entre Ponticelli modificado oral vs inhibidores de calcineurina con seguimiento a 121 meses en promedio, los desenlaces tipo

MAKE únicamente evaluó riesgo de presentar enfermedad renal crónica terminal, el cual se encontró a favor de ciclofosfamida 16.7% vs inhibidor de calcineurina 29.1% (p:0.04). [25] En nuestro cohorte el porcentaje de eventos tipo MAKE fue de 14.3% en el grupo de ciclofosfamida vs 17.4% en inhibidores de calcineurina con un Hazard ratio de 0.77 (95% CI 0.14-4.29, p:0.77). Sin significancia estadística.

Es importante tener en cuenta que para evaluar este tipo de desenlaces el factor tiempo es el mayor determinante, demostrado en el estudio de Ram *et al.* donde de manera relevante las curvas de sobrevida mostraron diferencias entre grupos a partir del mes 80 aproximadamente.[20] Nuestro seguimiento en comparación con la mayoría de estudios publicados al respecto es significativamente mayor, pero para la evaluación de este tipo de desenlaces puede requerirse mayor tiempo de seguimiento para que la tendencia previamente descrita adquiera significancia estadística. Con respecto al objetivo secundario de respuesta a tratamiento, la mayoría de los estudios reportan altas tasas de respuesta compuesta a tratamiento en el grupo de ciclofosfamida entre 79 a 93%, [25,29,31] en comparación con inhibidores de calcineurina la cual oscila entre 52.1% a 91.8%. [21,24,25,29,31] En nuestro cohorte la tasa de respuesta a ciclofosfamida fue de 35.7% vs 87% en el grupo de inhibidores de calcineurina, con diferencia estadísticamente significativa, la probabilidad de presentar respuesta compuesta del grupo de ciclofosfamida vs inhibidor de calcineurina no fue estadísticamente significativo (HR 0.46; 95% CI 0.17-1.25, p:0.10). Este hallazgo estuvo influenciado en su mayoría por la probabilidad de presentar respuesta parcial la cual si presentó significancia estadística (HR 0,09; 95% CI 0.013-0.73, p:0.02) a favor de inhibidores de calcineurina. Hallazgo que difiere de los publicados en otras series. Dentro de las posibles explicaciones encontramos la dosis usada de ciclofosfamida, en la mayoría de reportes con presentación IV la dosis acumulada en promedio es de 7.2gr, siendo la mayoría mayores a 8 gr, [26,27,29] al comparar la dosis usada de forma oral, las dosis promedio reportadas son superiores, por ejemplo recientemente el estudio Starmen en 2020 reportó un promedio de 10 ± 3.5 gr, [32] Ri-Cyclo, con dosis máxima de 14gr, [33] Ponticelli reporta dosis de hasta 13.5 gr. [17] En nuestro caso la dosis promedio fue de 6.8 ± 2.2 gr. Al retirar

a 2 pacientes que no completaron el esquema por evento adverso asociado, la dosis promedio fue de 7.8 gr en aquellos que completaron el esquema. Al comparar las dosis entre el uso VO vs IV observamos que la dosis IV usada es menor a la administrada de forma VO. La ciclofosfamida es un fármaco cuya biodisponibilidad oral oscila entre el 85-100%, las dosis IV vs VO deberían por lo tanto ser similares, o al menos 15% menor en el caso de la IV. [34] En el caso de nefropatía membranosa no existen estudios de bioequivalencia entre la administración intravenosa y oral, lo ideal sería poder realizarlos para asegurar que los dos tipos de administraciones son comparables y no requieren ajustes de dosis.

En eventos adversos no hubo diferencia entre los grupos similar a lo reportado en los previos estudios. Llama la atención que no se reportó ningún tipo de neoplasia o infertilidad, el cual es uno de los efectos adversos más limitantes en el uso de ciclofosfamida.

Este estudio presenta algunas limitaciones, en primer lugar su carácter retrospectivo, el número de pacientes reclutados, no evidencia sérica de anticuerpos PLA2R que nos permitan clasificar el riesgo, predecir y evaluar la respuesta a tratamiento. El seguimiento a pesar de ser superior a la mayoría de estudios, para evaluar desenlaces tipo MAKE requeriría más de 80 meses según la evidencia disponible para mostrar significancia estadística. Este estudio no fue realizado con el objetivo de evaluar tipo de respuesta a tratamiento.

9. CONCLUSIÓN

No existen diferencias significativas en los desenlaces tipo MAKE a mediano plazo en NMI al comparar el tratamiento con ciclofosfamida IV vs inhibidores de calcineurina. Es posible que este hallazgo se deba al corto tiempo de seguimiento del estudio en promedio de 45 meses, se considera que posiblemente al prolongar el tiempo de seguimiento (> 80m) la diferencia alcance significancia estadística, similar a la vista en estudios a largo plazo con ciclofosfamida vía oral.

No existen diferencias significativas en la respuesta compuesta a tratamiento a mediano plazo en NMI al comparar el tratamiento con ciclofosfamida IV vs inhibidores de calcineurina. Sin embargo, al subdividir los tipos de respuesta existe mayor probabilidad de alcanzar respuesta parcial con inhibidores de calcineurina en comparación con ciclofosfamida intravenosa, probablemente asociada a su consumo prolongado del mismo.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes y mayores seguimientos, idealmente prospectivos para poder fortalecer estas asociaciones.

Se requieren estudios de bioequivalencia en nefropatía membranosa idiopática para asegurar que el uso de los dos fármacos a las dosis establecidas son comparables.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Ronco P, Debiec H. Updates in renal medicine 1 Pathophysiological advances in membranous nephropathy : time for a shift in patient ' s care. 2014:1983–92.
2. Tsuchiya K, Mackinnon B, Stewart G. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transpl* 2010:1009–10.
3. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy : time for a paradigm shift. *Nat Rev Dis Prim* 2017;**13**:563–79.
4. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:1–15.
5. Mcgrogan A, Franssen CFM, Vries CS De. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide : a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transpl* 2011;**26**:414–30.
6. Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ *et al*. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. 2019:268–80.
7. Draft PR. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON GLOMERULAR DISEASES CONFIDENTIAL : DO NOT DISTRIBUTE PUBLIC REVIEW DRAFT. 2020.
8. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar A V *et al*. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016;**89**:1111–8.
9. Li S, Guo J, Zuo K *et al*. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study. *Thromb Res* 2012;**130**:501–5.
10. Leeaphorn N, Kue-a-pai P, Thamcharoen N *et al*. Prevalence of Cancer in Membranous Nephropathy : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Nephrol J Nephrol* 2014;**133**:26:29–35.

11. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J *et al.* The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;**4**:1417–22.
12. Thompson A, Cattran DC, Blank M *et al.* Complete and Partial Remission as Surrogate End Points in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:2930–7.
13. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B *et al.* Anti-Phospholipase A 2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:2545–58.
14. Polanco N, Gutie E, Vigil A *et al.* Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;**21**:697–704.
15. N OJ of the I. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;**3**:Supplement.
16. Logt A Van De, Hofstra JM, Wetzels JF *et al.* Expert Review of Clinical Pharmacology Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;**9**:1463–78.
17. Ponticelli C. A Randomized Study Comparing Methylprednisolone Plus Chlorambucil Versus Methylprednisolone Plus Cyclophosphamide in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:444–50.
18. Jha V, Ganguli A, Saha TK *et al.* A Randomized , Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;**4**:1899–904.
19. Rojas-rivera JE, Carriazo S, Ortiz A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults : KDIGO 2012 , cyclophosphamide and cyclosporine A are out , rituximab is the new normal. *Clin Kidney J* 2019;**12**:629–38.

20. Ram R, Guditi S, Venkata DK. A 10-year follow-up of idiopathic membranous nephropathy patients on steroids and cyclophosphamide : a case series steroids and cyclophosphamide : a case series. *Ren Fail* 2015;**37**:452–5.
21. Ting T, Zhang C, Wei H *et al*. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy : A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev J* 2016;**16**:136–45.
22. Li S, Wang L, Zhang M *et al*. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron* 2017;**135**:87–96.
23. Zou H, Jiang F, Xu G. Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail* 2019;**41**:673–81.
24. Li Y, Huang J, Li X *et al*. Original article A comparison of cyclophosphamide versus tacrolimus in terms of treatment effect for idiopathic membranous nephropathy : A meta-analysis. *Nefrología* 2019;**39**:269–76.
25. Stangou M, Marinaki S, Papachristou E *et al*. Immunosuppressive regimens based on Cyclophosphamide or Calcineurin inhibitors : Comparison of their effect in the long term outcome of Primary Membranous Nephropathy. *PLoS One* 2019;**14**:1–15.
26. Yuan J, Fang WEI, Zhang W *et al*. Treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy with monthly i . v . pulse cyclophosphamide and oral steroids : A single centre ' s retrospective study. *Nephrology* 2011;**16**:440–5.
27. Roberts G, Mathrani V, Alejmi A. Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2017;**10**:450–4.
28. Kanigicherla DAK, Hamilton P, Czapla K *et al*. Intravenous Pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in New-incident and relapsing Primary Membranous Nephropathy. *Nephrol*

2018;**23**:60–8.

29. Zou, Honghong Jliang, Fang Xu G. Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med J* 2020;**50**:612–9.

30. Jha V, Ganguli A, Saha TK *et al.* A Randomized , Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. 2007:1899–904.

31. Ramachandran R, Kumar V, Bharati J *et al.* Long-Term Follow-Up of Cyclical Cyclophosphamide and Steroids Versus Tacrolimus and Steroids in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney Int Reports* 2021, DOI: 10.1016/j.ekir.2021.07.028.

32. Rabasco C, Cabello V, Varela A *et al.* The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and. 2021:986–98.

33. Scolari F, Delbarba E, Santoro D *et al.* Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. 2021:972–82.

34. Jonge ME De, Huitema ADR, Rodenhuis S *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**:1135–64.