

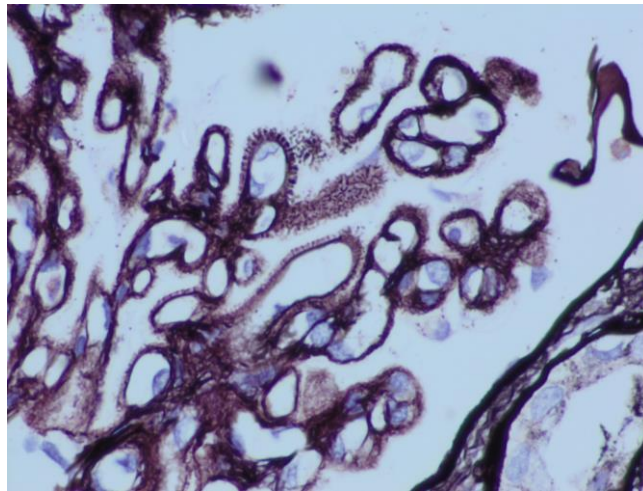


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Área de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**TERAPÉUTICA DE LA
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
IDIOPÁTICA**



Mónica Martín Velázquez

Noviembre, 2015

Directora:

Inmaculada Bellido Estevez


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Mónica Martín Velázquez

 <http://orcid.org/0000-0002-2646-1249>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Inmaculada Bellido Estevez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifican que:

Dña. Mónica Martín Velazquez ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “**Terapéutica de la glomerulonefritis membranosa idiopática**”, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

Lo que firmo en Málaga a 12 de Noviembre de 2015.

Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estevez





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Al Dr Alfonso Valera, por enseñarme la finalidad de la Nefrología, introducirme el “gusanillo de las glomerulonefritis” y hacer del trabajo un sitio agradable en el que estimularse para progresar....



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a todas las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis doctoral:

En primer lugar, quiero agradecer a mi directora de la tesis, Inmaculada Bellido, el trabajo realizado para llevarla a cabo.

A mi familia, padres y hermana, a quienes les debo todo. Gracias por vuestro infinito amor, paciencia y dedicación.

A Antonio Camaño, por saberme llevar, tranquilizarme y enseñarme a dar a cada cosa su valor. Nunca dejes de brillar.

Una especial mención, a las doctoras Isabel García y Miriam León, anatomopatólogas del Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Gracias por vuestra exquisitez y buen hacer en el trabajo, además de la calidad humana.

Quiero también dar las gracias a todo el personal médico y de enfermería, compañeros y amigos, que me habéis soportado hasta lograr este ansiado objetivo...

Mónica Martín Velázquez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESUMEN

Introducción. La Glomerulonefritis Membranosa (GNM) es una enfermedad glomerular crónica, que al microscopio óptico, bajo inmunofluorescencia y microscopía electrónica muestra en el glomérulo un engrosamiento de la membrana basal glomerular, la presencia de “spikes” o púas, y depósitos granulares de IgG y de complemento a lo largo de las asas del capilar glomerular. La probabilidad de remisión espontánea y de progresión depende, en gran medida, de la edad, el género, el grado de proteinuria, la presencia de HTA y la función renal al inicio. Sin embargo, todos estos factores pronósticos son cualitativos y por lo tanto su aplicación en la práctica clínica es complicada. Según estos criterios, los pacientes con bajo riesgo de progresión presentan un ClCr normal, proteinuria $<4\text{gr/día}$ y función renal estable durante los 6 meses del periodo de observación. Los pacientes con un riesgo de progresión intermedio (es decir, que aproximadamente 50-55% de los pacientes tendrán una probabilidad de desarrollar ERC en 10 años) tendrán función renal normal sin cambios durante 6 meses de observación, pero continuarán con proteinuria entre 4-8 gr/día . Por último, serán clasificados como de alto riesgo de progresión (65-80% de probabilidad de progresión a ERC en los 10 años siguientes al diagnóstico), los que tengan una proteinuria $>8\text{gr/día}$, independientemente del grado de disfunción renal. Las guías KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) para la práctica clínica nefrológica, recomiendan el tratamiento cíclico con esteroides y ciclofosfamida como la primera opción terapéutica en pacientes con GNM idiopática. Los inhibidores de la calcineurina se consideran en el momento actual, la opción terapéutica secundaria, seguidos de las terapias alternativas con Rituximab y el Micofenolato. La finalidad de este trabajo es recopilar todas las glomerulonefritis membranosas idiopáticas que han sido diagnosticadas en nuestro centro de trabajo (H.R.U Virgen de la Victoria de Málaga) y determinar la evolución que han presentado con el protocolo terapéutico establecido, adaptando la información existente en ensayos y guías a nuestros pacientes, para intentar dar respuesta al final de este trabajo a las siguientes cuestiones: ¿Qué características presentan los pacientes que han hecho remisiones espontáneas?, ¿Qué inmunosupresión ha mostrado mejores resultados? ¿Cuánto ha tardado en lograrse remisión parcial/completa? ¿Qué inmunosupresores han frenado la aparición de recaídas? Para conocer en profundidad la evolución, tratamiento y pronóstico de esta interesante y complicada patología.

Objetivos. Determinar las características de los pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática en nuestro medio, especialmente de los pacientes que han hecho remisiones espontáneas. Caracterizar los tratamientos utilizados, especialmente los tratamientos inmunosupresores, e identificar el tratamiento inmunosupresor más eficaz y seguro, determinar el tiempo que ha necesitado para lograr una remisión parcial y completa e identificar los inmunosupresores que han frenado la aparición de recaídas.

Material y métodos. Hemos realizado un estudio retrospectivo y observacional, en el que se recogieron datos de las historias de los pacientes desde Noviembre del 1991,

hasta Junio 2015 de la Unidad de Nefrología del Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Se recogieron todos los datos clínicos de pacientes diagnosticados de glomerulonefritis membranosa idiopática desde Noviembre de 1991, hasta Abril del 2014. Dado que el seguimiento mínimo de los pacientes ha sido de 6 meses a 3 años, la finalización de la recogida de datos se realizó en Junio del 2015. Se han incluido los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión: Criterios de inclusión: ambos género y mayores de 18 años, diagnosticados de glomerulonefritis membranosa idiopáticas mediante biopsia renal (incluyendo todos los grados histológicos) con cualquier estado de afectación renal y de proteinuria. Criterios de exclusión: menores de 18 años, con serología viral para virus hepatitis B, hepatitis C y VIH negativos, presencia de datos analíticos o pruebas de imagen compatible con enfermedad tumoral de cualquier etiología o LES, que no dieran su consentimiento informado para el uso de los datos y que no presentaran recogidos en la historia al menos el 60% de los datos requeridos.

Resultados. Se recogió la información de 74 pacientes con biopsias que mostraron GNM. De ellos fueron excluidos 15 pacientes, 4 con GNM secundarias, (3 de ellas a virus de la hepatitis C y 1 a carcinoma microcítico de pulmón) y 12 pacientes porque presentaban menos de un 60% de los datos requeridos para la realización del estudio recogidos en sus historia. La población finalmente analizada estuvo compuesta por 58 pacientes, seguidos en el servicio a partir de Junio de 1992. La edad media de los pacientes a su entrada en el estudio fue de $47,71 \pm 2,02$ años, de ellos un 62,1% fueron hombres y un 37,9% mujeres. Su peso medio fue de $83,22 \pm 2,34$ kg, talla media $1,67 \pm 0,02$ m e IMC medio $29,19 \pm 1,77$ (kg/m²). El tiempo desde que el paciente refiere comienzo de la sintomatología hasta la realización de la biopsia fue muy variable desde 0-240 meses, con una media de $16,01 \pm 5,05$ meses. En el 80% de los casos la GNM se presentó con un síndrome nefrótico completo (proteinuria >3.5 g/24h, hipoalbuminemia, hiperlipidemia), por tanto, la mayoría de los casos, son diagnosticados con relativa presteza, porque el paciente percibe el edema típico del síndrome nefrótico. En el resto de los casos se detectó proteinuria no nefrótica y el diagnóstico se retrasó considerablemente por la ausencia de síntomas.

Conclusiones. La glomerulonefritis membranosa en sus formas agresivas, principalmente en el varón, se asocia a alto riesgo de deterioro de función renal. Los estadios histopatológicos son progresivos, sin embargo, aunque presentan cierta correlación con la clínica, tienen una pobre relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento. El régimen empleado de Ciclofosfamida iv durante 12 meses asociado a esteroides ha inducido remisión completa/parcial de la enfermedad en pacientes con GNM grave, a largo plazo en nuestros pacientes. Tacrólimus se muestra muy eficaz en la reducción de la proteinuria con un amplio margen de seguridad en pacientes con glomerulonefritis membranosa de severidad moderada. La opción de limitar el tratamiento inmunosupresor a pacientes con rápido deterioro de la función renal, reduce los posibles efectos adversos asociados. Un enfoque conservador debe mantenerse en los pacientes que muestran una disminución progresiva de la proteinuria durante el primer año de seguimiento, a condición de que la función renal siga siendo normal y que dicha regla también puede ser aplicable a pacientes con proteinuria masiva. Por lo tanto en este grupo de pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia y un tratamiento conservador (que debería incluir un IECA o un ARAII) durante los primeros 12 o 18 meses de seguimiento.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Concepto y epidemiología.	3
1.2 Fisiopatología.	4
1.3 Diagnóstico e Histología. Tipos.	8
1.4 Clínica y valoración clínica. Asociaciones.	18
1.5 Marcadores de función renal, biomarcadores y utilidad.	21
1.6 Tratamiento.	26
a. Posibles tratamientos.	28
i. Agentes alquilantes. Clorambucil y Ciclofosfamida.	28
ii. Inhibidores de la calcineurina. Ciclosporina y Tacrólimus.	30
iii. Esteroides.	34
iv. Micofenolato mofetilo.	34
v. Rituximab.	35
vi. ACTH.	36
b. Farmacología de los tratamientos descritos.	50
i. IECAS/ARAI.	50
ii. Esteroides.	53
iii. Agentes Alquilantes. Clorambucil y Ciclofosfamida.	54
iv. Inhibidores de la calcineurina. Ciclosporina y Tacrólimus.	56
v. Micofenolato Mofetilo.	58
vi. Rituximab.	59
vii. ACTH.	59
1.7 Pronóstico.	61
1.8 GNM en el trasplante renal.	63
1.9. Hipótesis de trabajo	67
2. OBJETIVOS	69
3. MATERIAL Y METODOS	73
3.1 Diseño del estudio y permisos.	75
3.2 Muestra de pacientes.	75
3.3 Datos recogidos. Plan de trabajo.	76
3.4 Análisis estadístico.	82
3.5 Anexos de material y métodos.	83
4. RESULTADOS	85
4.1 Análisis descriptivo de la población.	87
4.2 Análisis comparativo de la población.	103
4.3 Análisis comparativo de eficacia y seguridad de Ciclofosfamida y tacrólimus.	150

5. DISCUSIÓN	165
5.1 Discusión General. Foto global.	167
5.2 Discusión específica.	168
5.3 Limitaciones del estudio.	174
5.4 Posibilidades de futuro.	174
6. CONCLUSIONES	175
7. DICCIONARIO DE SIGLAS	179
8. BIBLIOGRAFÍA	183
9. PUBLICACIONES	193

INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y epidemiología.

El término glomerulonefritis (GN) se emplea para designar las enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo, aunque posteriormente se pueden ver implicadas las demás estructuras de la nefrona. Hablamos de GN primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de GN secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica como es el caso del lupus. (Fernández Fresnedo G. 2010)

El término Glomerulonefritis Membranosa (GNM) o Nefropatía membranosa (NM) se utiliza para describir una enfermedad glomerular crónica que al Microscopio Óptico (MO), bajo inmunofluorescencia (IF) y Microscopía electrónica (ME) muestra una serie de características diferenciales en el glomérulo, incluyendo engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), “spikes” o púas, depósitos granulares de IgG y complementos a lo largo de las asas del capilar glomerular y depósitos subepiteliales electrodensos.

La GNM idiopática o primaria en oposición al término secundaria se puede considerar como un diagnóstico de exclusión; se utiliza cuando no existe una causa que se deduzca tanto de la historia, la exploración física y pruebas complementarias (analítica general, serología, pruebas de imagen). La forma secundaria de la enfermedad (aproximadamente 1/3 de los casos) puede estar asociada a infecciones (Virus de la Hepatitis B, especialmente en el este de Asia), neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedades autoinmunes (lupus en mujeres jóvenes) o fármacos como Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antibióticos. (Sudesh P. Makker and Alfonso Tramontano. 2011).

Incidencia

La GNM idiopática puede ocurrir en todos los grupos de edad, ambos sexos y todas las razas, siendo el principal origen de síndrome nefrótico en adultos (> 40 años) caucásicos.

La nefropatía membranosa (NM) es el diagnóstico anatomopatológico más común en los adultos con síndrome nefrótico. La frecuencia relativa de NM en la biopsia renal se ha reducido a entre 15 y 33% a partir de 1990. Esto refleja, al menos en parte, un aumento en la frecuencia relativa con la que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es identificado en los pacientes negros e hispanos con síndrome nefrótico (Haas M, Meehan SM, et al. 1997).

La GNM en los niños es poco frecuente, y suele presentarse como síndrome nefrótico o proteinuria asintomática. Contribuye a menos del 5% de los casos de síndrome nefrótico en niños. La forma secundaria de la NM es más frecuente en niños (75%) que en adultos (25%). La mayoría de los casos (>75%) de MN en niños son secundarias a infecciones crónicas virales (por ejemplo, hepatitis B), enfermedades autoinmunes (LES, tiroiditis), o drogas. (Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. 1978).

Actualmente, la incidencia de GNM en el norte de Europa es de 5-10 casos por millón población/año (McQuarrie, E.P., Mackinnon. B. et al 2010) y es la responsable del 6% de todas las causas de enfermedad crónica terminal debidas a GN primarias.

1.2. Fisiopatología.

Lo que conocemos hoy en día sobre la patogénesis de la GNM, ha sido estudiado a partir del modelo de Heymann. Fue descrito por primera vez en 1959 por Heymann utilizando una forma activa de inmunización con preparados de riñón de rata en adyuvante completo de Freund (Heymann W, Hackel DB, et al. 1959).

Posteriormente se utilizó la denominada Fx1A (fracción proteica obtenida del borde en cepillo del túbulo proximal) que produce proteinuria a las 4-6 semanas de la inmunización, fijación del Anticuerpos (Ac) y complementos (C) en las paredes de los capilares glomerulares, así como depósitos electrodensos en la vertiente subepitelial de la MBG y un patrón granular por IF. En un principio se pensó que la Nefritis de Heymann era secundaria a la formación de CI Fx1A/anti-Fx1A. Investigaciones posteriores demostraron que la lesión era producida por la unión del Ac Circulante al Ag Fx1 presente en las uniones de los pies de los podocitos. Durante muchos años se ha investigado sobre la naturaleza del antígeno (Ag) nefrotogénico de Heymann presente en la Fx1A. Estos estudios han demostrado que el principal Ag es una glicoproteína de 330 kD (gp330), recientemente denominada megalina, identificada por Kerjaschki D y Farquhar a principio de los 80 y que se asemeja al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), siendo capaz de formar complejos con otra proteína más pequeña denominada proteína asociada al receptor (RAP). La unión del Ac a la membrana celular del podocito es seguida de la activación del C con separación, recubrimiento y diseminación de los agregados Ag/Ac por la superficie de la célula epitelial, formando los característicos depósitos subepiteliales. (Francisco Mampaso, Elena Nieto et al. 2002). Ver imagen 1.

Imagen1. Patogénesis de GNM.

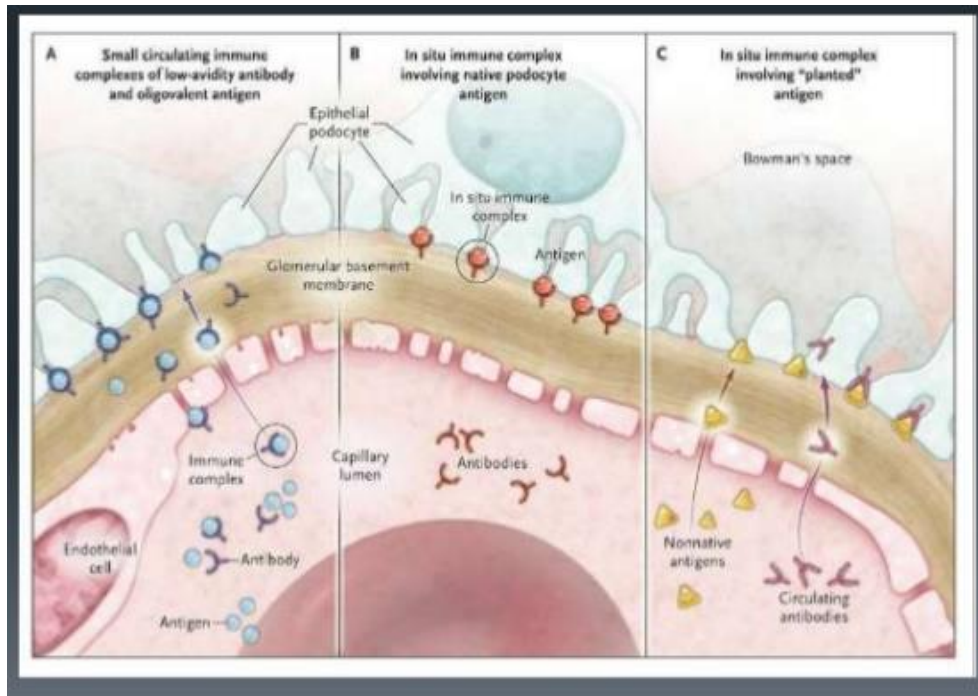


Imagen tomada de <http://es.slideshare.net>

Debiec et al fueron los primeros investigadores que hablaron del antígeno diana en humanos. Describieron un caso de NM neonatal en un recién nacido cuya madre tenía un déficit de endopeptidasa neutra (NEP). Durante el embarazo, la madre creó autoanticuerpos contra NEP que atravesaron la placenta uniéndose a las NEP expresadas en los podocitos del feto. (Dabiec, H. et al. 2002). Por este motivo la NEP, que se expresa en los podocitos, es el blanco probable de la rara forma prenatal. Estos hallazgos, junto con los informes que muestran que C5b-9 se observa en la orina de pacientes con aparición reciente de GNM, proporciona evidencia adicional de que las aportaciones del modelo de Heymann son relevantes para la enfermedad humana.

El avance más importante se ha producido con el descubrimiento de autoanticuerpos circulantes contra el tipo M del receptor de la Fosfolipasa A2 (PLA2R). PLA2R es un receptor transmembrana, altamente expresado en los podocitos glomerulares y que ha sido identificado como un antígeno importante en GNM idiopática en humanos. Un grupo de investigadores, en el año 2009, usando western blot de extractos de proteínas de glomérulos humanos normales con muestras de suero de pacientes con glomerulopatía membranosa, encontraron que la mayoría de pacientes con nefropatía membranosa idiopática tienen anticuerpos contra un epitopo en el receptor de la fosfolipasa A2 de tipo M, indicando que la PLA2R es un antígeno importante en esta enfermedad (Laurence H, Beck Jr et al. 2009). De los datos acumulados hasta el momento, se extrae que los anticuerpos contra PLA2R, primariamente de la subclase

IgG4 están presentes en el 70% de los pacientes. Dichos autoanticuerpos parecen estar ausentes o ser sumamente infrecuentes en los pacientes con la forma secundaria de NM. Mientras que la subclase de IgG, IgG4, domina en la GNMI, los depósitos de IgG1, IgG2 e IgG3 predominan en las formas secundarias.

El destacado papel del PLA2R, en la patogénesis de la NM ha sido respaldado por la asociación del polimorfismo de un nucleótido en el gen de la PLA2R y el desarrollo de la enfermedad (Julia M. Hofstra, Fernando C. Fervenza et al. 2013).

En múltiples artículos se ha descrito que los Anti PLA2R, tienen una correlación significativa con la actividad clínica de la enfermedad (Hofstra JM, Beck LH et al. 2011). Por ello la evolución del título de anticuerpos anti-PLA2R tras el inicio del tratamiento podría ser útil para predecir la respuesta. En un estudio reciente (Segarra Medrano. A, Jatem-Escalante, E et al, 2014), se realizaron determinaciones repetidas del título de anticuerpos anti-PLA2R antes y durante los doce meses siguientes al inicio del tratamiento en 36 enfermos afectados de NMI que recibieron tacrólimus, con el objetivo de analizar el valor predictivo de la evolución del título de anticuerpos anti-PLA2R sobre la respuesta clínica. Las conclusiones que se alcanzaron incluyeron que la reducción en el título de anticuerpos anti-PLA2R tras el inicio del tratamiento precede a la remisión de la proteinuria y se relaciona con la respuesta clínica.

Existe otro estudio en el que se midieron los anticuerpos anti-PLA2R en muestras de suero de 35 pacientes con GNM que fueron tratados con rituximab. Las muestras de suero se recogieron antes del tratamiento con rituximab y a los 1, 3, 6, 9, y 12 meses después del tratamiento. 25 (71%) tenían anticuerpos PLA2R al inicio del estudio. De éstos, los anticuerpos PLA2R disminuyeron o desaparecieron en 17 (68%) semanas o meses antes de cualquier cambio observado en la proteinuria. Los pacientes que tenían una disminución de anti-PLA2R tenían más probabilidades de lograr la remisión en comparación con aquellos en los que el nivel de anticuerpos anti-PLA2 no cambió (59% frente al 0%, respectivamente a los 12 meses y 88% frente a 33% por ciento, respectivamente a los 24 meses). Un paciente que recayeron tuvo un retorno de anticuerpos anti-PLA2R antes de la aparición de proteinuria. (Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al.2011).

Dadas los resultados previos podríamos extrapolar dos utilidades a la práctica clínica: el ritmo de reducción del título de anticuerpos puede utilizarse como estimador del tiempo de respuesta y la reducción relativa del título de anticuerpos en los primeros meses puede servir de guía para predecir la respuesta.

La Trombospondina Tipo-1 que contiene el dominio -7A (THSD7A) es, como PLA2R, una proteína transmembrana expresada en los podocitos. THSD7A puede ser el antígeno responsable en aproximadamente el 10% de los pacientes con GNM idiopática que son negativos para los anticuerpos anti-PLA2R. La asociación de THSD7A con NM

fue examinado en un estudio de 154 pacientes con NM idiopática anti-PLA2R-negativas, 74 pacientes con MN idiopática anti-PLA2R-positivo, 76 pacientes con otra enfermedad glomerular, y 44 controles sanos. Se identificaron autoanticuerpos específicos para THSD7A en los sueros de 15 de 154 pacientes con NM idiopática anti-PLA2R-negativas, pero no en los sueros de otros individuos. Además, la IgG que se eluyó de las biopsias renales de uno de estos 15 pacientes fue específico para THSD7A, proporcionando un mayor apoyo que THSD7A era el antígeno diana en estos pacientes. (Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. 2014).

Además de la PLA2R, THSD7A, y la endopeptidasa neutra, (NEP) los anticuerpos dirigidos contra otros antígenos expresados por los podocitos pueden contribuir a la patogénesis de la MN.

Ha sido estudiada, la reactividad de la IgG4 sérica frente a la aldosa reductasa, superóxido dismutasa 2, y alfa-enolasa, así como la PLA2R y la endopeptidasa neutra, en 186 pacientes con NM, 36 pacientes con glomeruloesclerosis focal, y 60 pacientes con nefropatía IgA. Los títulos elevados de IgG4 contra la PLA2R, alfa-enolasa, de la aldosa reductasa, y la superóxido dismutasa 2 se encontraron en 60%, 43%, 34%, y 28% de los pacientes con MN, respectivamente, pero no en pacientes con otras enfermedades glomerulares. (Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. 2012). Aproximadamente la mitad de los pacientes que eran negativos para el PLA2R tenía un título elevado para alguno de los otros tres anticuerpos. Aunque estos antígenos son predominantemente intracelulares, se ha propuesto que el daño en el podocito provoque que las enzimas intracelulares se trasladen a la superficie celular donde son accesibles a los anticuerpos circulantes, causando la amplificación de la lesión inmune y posiblemente agravando el curso de la enfermedad.

Otros antígenos han sido identificados en pacientes con NM secundaria. Estos antígenos incluyen el ADN de doble cadena en el lupus eritematoso sistémico (LES), la tiroglobulina en la tiroiditis, el antígeno de la hepatitis B, el antígeno treponema y el *Helicobacter pylori* en dichas infecciones, y el antígeno carcinoembrionario y antígeno prostático específico en los tumores pertinentes. La patogenicidad de estos antígenos no está comprobada. (Ronco P, Debiec H. 2005)

Las células T helper activan diferentes mecanismos inmunes y parecen jugar un papel en la patogénesis de la glomerulonefritis y en la génesis de la proteinuria en NM. El subconjunto Th1 tiende a predominar en las formas proliferativas y con semilunas de la glomerulonefritis, mientras Th2 predomina en NM y en la enfermedad de cambios mínimos. (Tipping PG, Kitching AR. 2005). Apoyando al papel patogénico de Th2 en NM es la observación en un modelo de nefritis lúpica que provoca la delección del gen WSX-1 (que codifica un receptor de citoquinas para el montaje de la respuesta Th1),

esto provoca un desplazamiento hacia una respuesta Th2, y convierte el patrón proliferativo difuso que normalmente se ve, en un patrón membranoso.

1.3. Diagnóstico e Histología. Tipos.

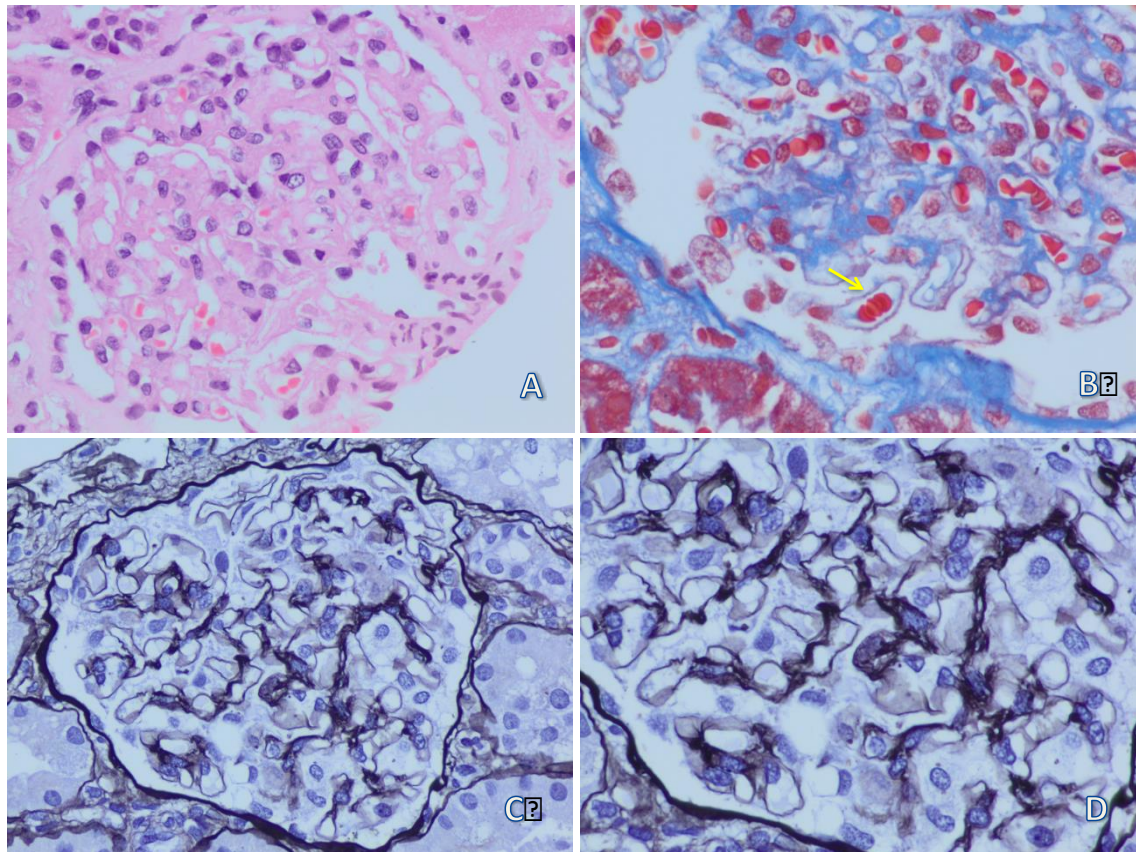
La NM fue descrita por primera vez en 1957 por David Jones quien objetivó las típicas alteraciones de la MBG en una biopsia de riñón utilizando un Microscopio Óptico.

La NM se caracteriza por un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada. El engrosamiento es debido a la presencia de depósitos de complejos inmunes a lo largo de la pared capilar.

La microscopía óptica revela, con las tinciones apropiadas (plata) unas imágenes muy características de la enfermedad, las llamadas “púas” ó “spikes” en su expresión inglesa. Se trata de prolongaciones espiculares de la membrana basal hacia el exterior que tratan de englobar los depósitos inmunes.

Se distinguen cuatro estadios anatomopatológicos de la NM: en el estadio I, se observan los depósitos de inmunocomplejos, pero la pared capilar es aún normal, sin engrosamiento o con un mínimo ensanchamiento difícil de diferenciar de la normalidad óptica, por lo tanto, no permite la diferenciación con otras causas de síndrome nefrótico, como las lesiones mínimas. Es necesaria la inmunofluorescencia, que muestra depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar, y la microscopía electrónica, cuyo hallazgo característico es la presencia de depósitos electro-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de todos los glomérulos. (Figura 1)

Figura 1. Cortes histológicos de biopsias con GNM estadio I.



El protocolo seguido por los anatomopatólogos para el tratamiento de este tipo de muestras es en primer lugar la tinción de Hematoxilina –Eosina seguidos de las técnicas histoquímicas de PAS, Tricrómico de Masson y Plata Metenamina por este orden. La técnica idónea es la plata Metenamina con la que pueden observarse los spikes (detalle histológico más característico de esta enfermedad).

A) Tinción de Hematoxilina Eosina. 40X. Glomérulos sin alteraciones ópticas.

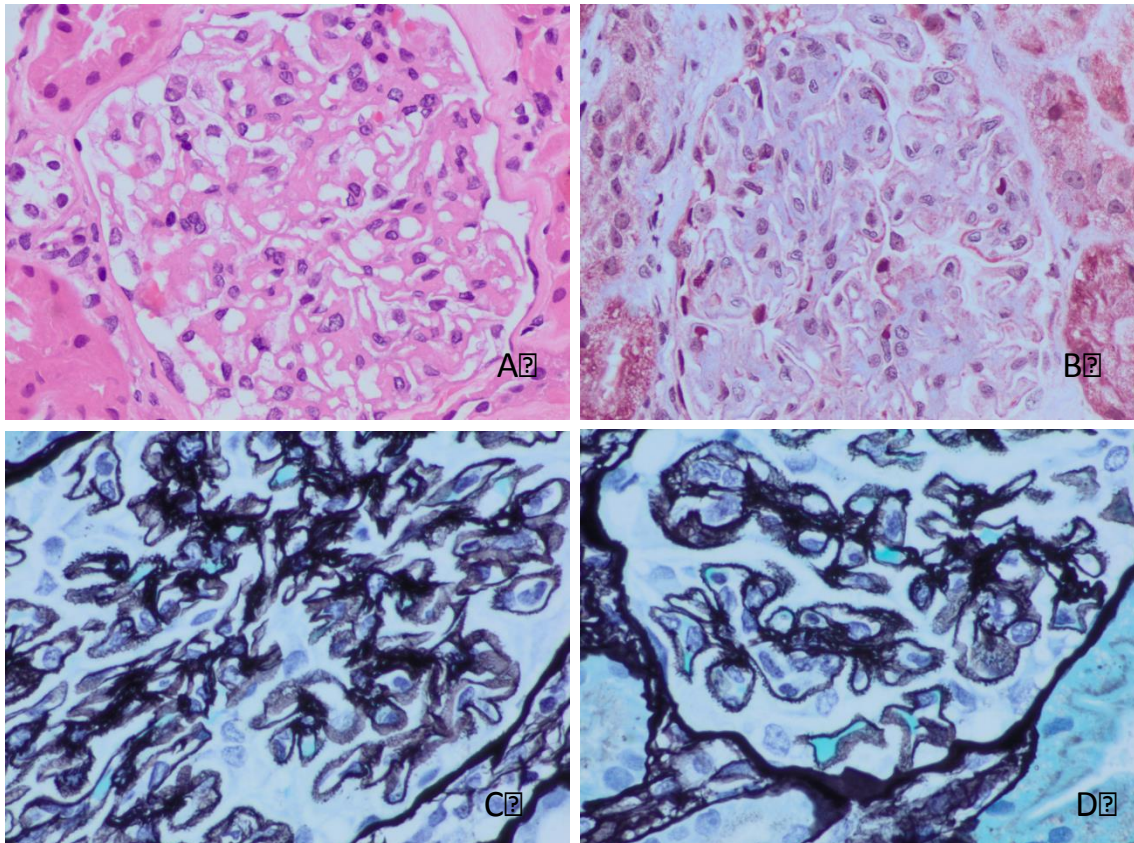
B) Tinción Tricrómico de Masson. 60X. Señalado con flecha los depósitos de inmunocomplejos en la vertiente externa de la membrana basal del capilar glomerular.

C y D) Tinción de Plata Metenamina. 40X y 60X. No se visualizan los “spikes”. Membranas capilares lisas y finas. (Imagen propia).

En el estadio II, son ya evidentes el engrosamiento de la pared capilar glomerular y las “púas” o “spikes” en las tinciones con plata. Estos spikes se componen de colágeno del tipo IV y de otros componentes como laminina, proteoglicanos y vitronectina, y podrían ser originados por mediadores producidos por el podocito u otros mecanismos que estimulan cambios en la membrana basal glomerular (MBG). En algunas secciones son observados los espacios o agujeros que producen los depósitos inmunes en el vertiente exterior de la MBG. Existen casos en los que estos agujeros tienen una forma irregular que da un aspecto reticulado a la MBG. La celularidad no suele estar aumentada, si está presente sugiere una GNM secundaria.

La formación de los “spikes” de GBM es "casi" diagnóstico de GNM, sin embargo, se han descrito algunos algunos casos en los que el aspecto similar ha generado confusión como es el caso de la amiloidosis con amplia formación de proyecciones perpendiculares en la MBG, la GN fibrilar e inmunotactoide y en el déficit de lecitina colesterol acil transferasa. (Figura 2)

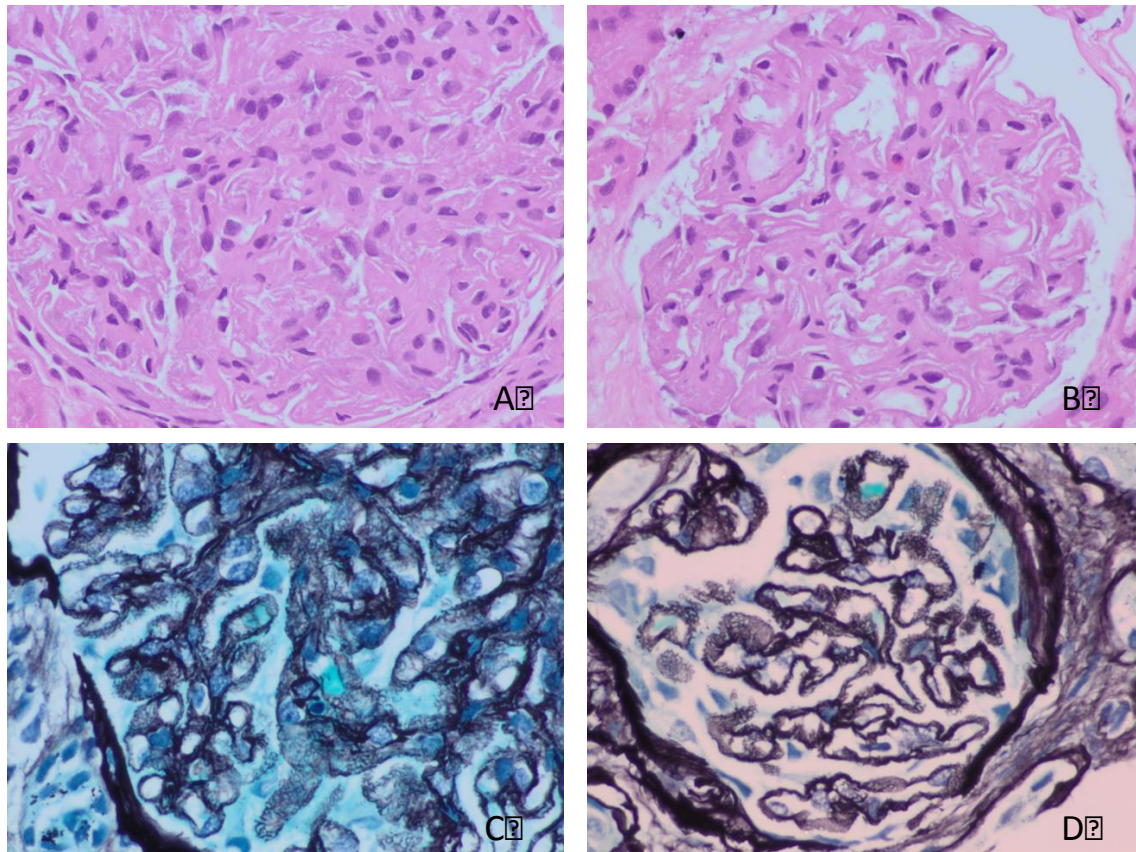
Figura 2. Cortes histológicos de biopsia con GNM estadio 2.



- A) Tinción Hematoxilina –Eosina. 40X. Engrosamiento difuso de las asas capilares.
 B) Tinción Tricrómico de Masson. 40X. En rojo se observan los depósitos de inmunocomplejos a lo largo de la vertiente externa de la membrana basal del capilar glomerular.
 C y D) Tinción de Plata Metenamina. 60X. Spikes. (Imagen propia)

En el estadio III, las prolongaciones de la membrana basal han logrado ya rodear los inmunocomplejos y las paredes capilares muestran un claro engrosamiento y desestructuración. (Figura 3)

Figura 3. Cortes histológicos de biopsia con GNM estadio 3.

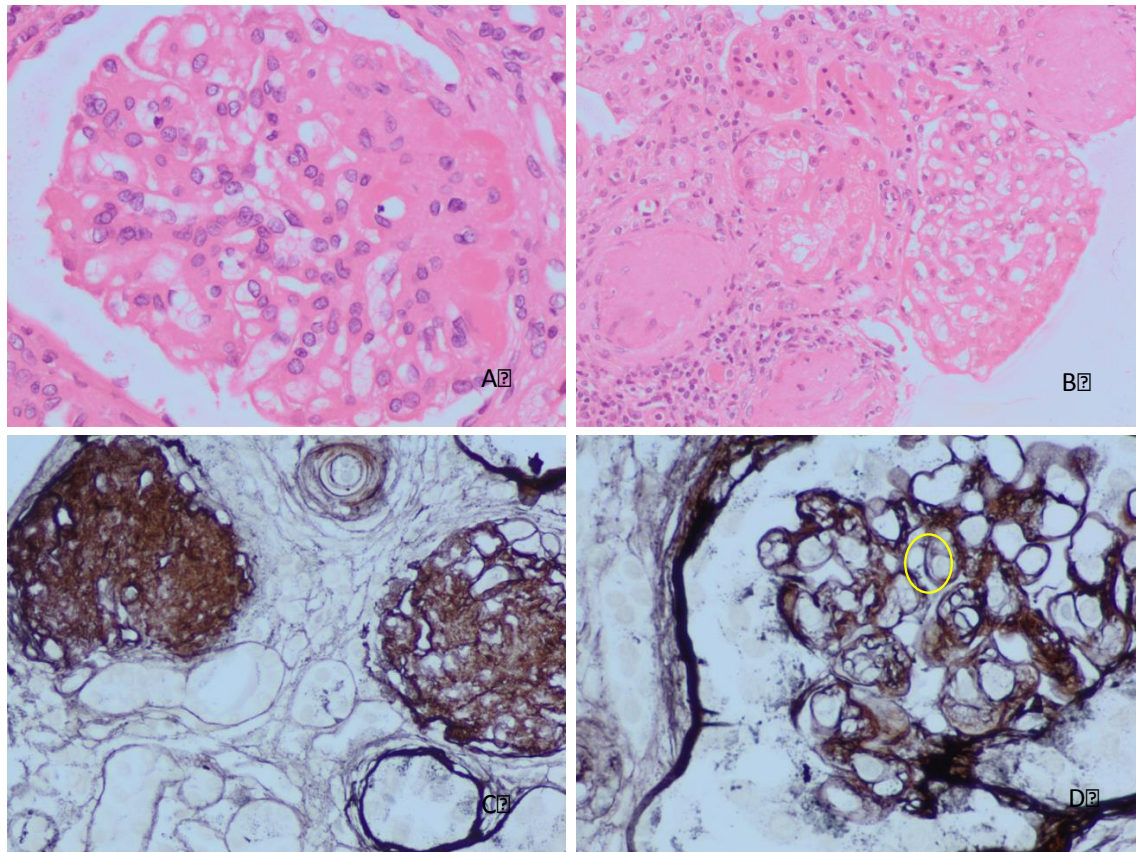


A y B) Tinción de Hematoxilina- Eosina. 60X y 40X. Engrosamiento de las asas del capilar glomerular.

C y D) Tinción de Plata Metenamina. 60X. Predominio de imágenes en “cadena” o “guirnalda”. (Imagen propia)

Finalmente, en el estadio IV se observa una esclerosis avanzada, tanto de numerosos glomérulos como del túbulointersticio. La MBG se encuentra irregularmente engrosada, sin la presencia de depósitos electro-densos. En estos casos, el diagnóstico se suele sustentar por la presencia de otras áreas con lesiones en estadio II o III como se muestra en la figura 4. (Figura 4).

Figura 4. Cortes histológicos de biopsia con GNM estadio 4.



A) Tinción de Hematoxilina – Eosina. 40X. Esclerosis segmentaria.

B) Tinción de Hematoxilina – Eosina. 20X. Lesiones en estadio avanzado, con predominio de glomérulos esclerosados (de cuatro glomérulos que se observan en la foto 3 están esclerosados).

C) Tinción de Plata Metenamina. 40X. Esclerosis global del ovillo capilar.

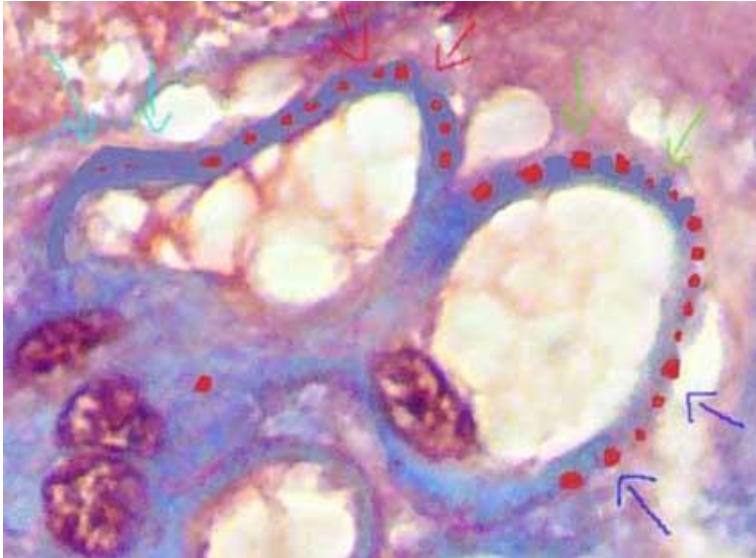
D) Tinción de Plata Metenamina. 60X. Puede haber depósitos hialinos y restos de imágenes en “cadenetas o guirnaldas”. Rodeado con círculo amarillo, formación de doble contorno por reabsorción de los inmunocomplejos dentro de la membrana basal. (Imagen propia)

Los estadios histopatológicos son progresivos. Sin embargo, aunque presentan cierta correlación con la evolución clínica, es importante señalar, que tienen una pobre relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento, a excepción de la fibrosis túbulointersticial. (Yoshimoto K, Yokoyama H, et al. 2004).

La remisión es posible en cualquiera de estas etapas, y la progresión a la insuficiencia renal crónica se ha descrito desde las etapas I y II. No está claro si estas etapas se desarrollan en períodos de tiempo más o menos determinado.

En muchos casos hay una apariencia mixta, con zonas que presentan varias etapas. Para la clasificación de estos casos se requiere una buena observación para determinar el patrón dominante. (Figuras 5, 6 y 7)

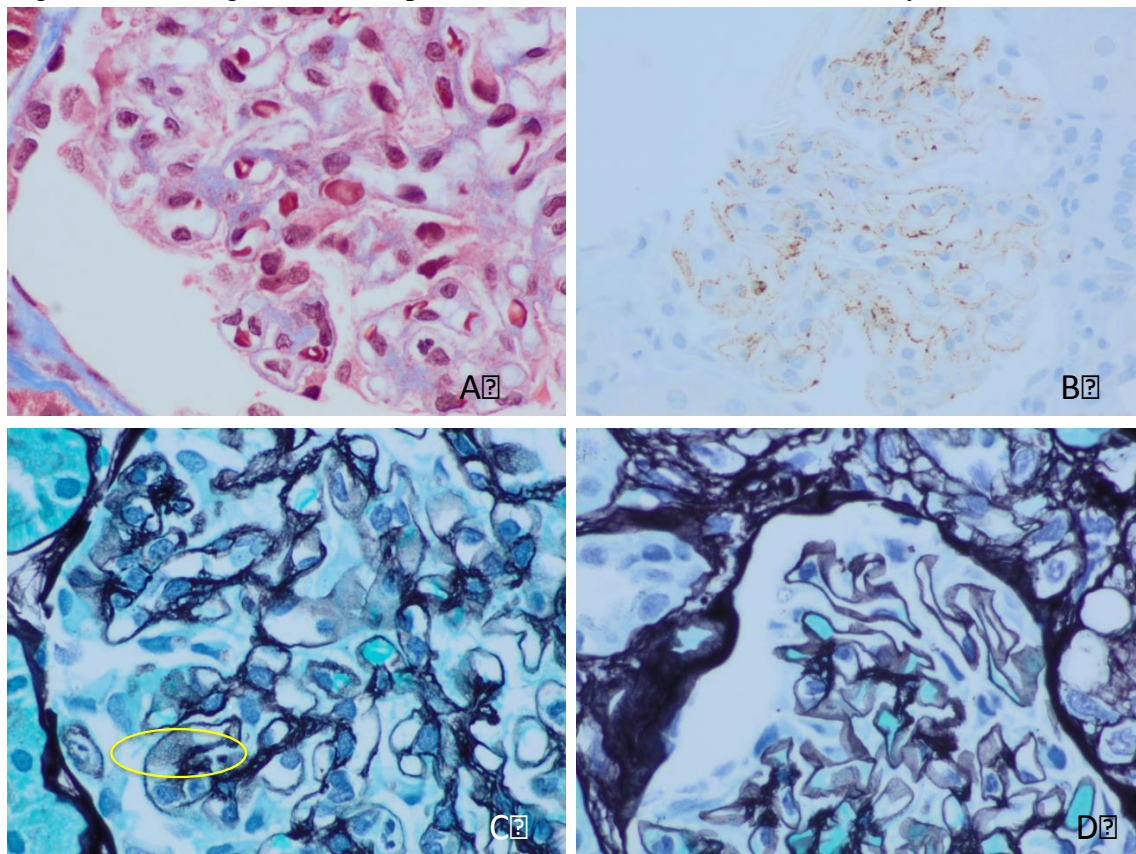
Figura 5. Histología de una biopsia de MBG con lesiones en estadio I, II, III y IV.



La foto representa las características de las diferentes etapas descritas anteriormente de la GNM. En el estadio I (flechas azul oscuras) los depósitos sin generar aún la reacción de la MBG y por lo tanto sin “spikes” . En la etapa II ya se objetiva la reacción producida por la MBG como proyecciones perpendiculares, spikes, que intentan rodear los depósitos (flechas verdes). En el estadio III el material de la MBG ha rodeado completamente los depósitos (flechas rojas). Y en la etapa IV la MBG está muy engrosada e irregular y los depósitos han desaparecido casi por completo (flechas azul claro).

(Esquema de una microfotografía de un corte teñido con tricrómico de Masson, X1000) (Imagen tomada de www.kidney pathology.com). Consultada 1 de Octubre del 2015.

Figura 6. Histología de una biopsia de MBG con lesiones en estadio I y II

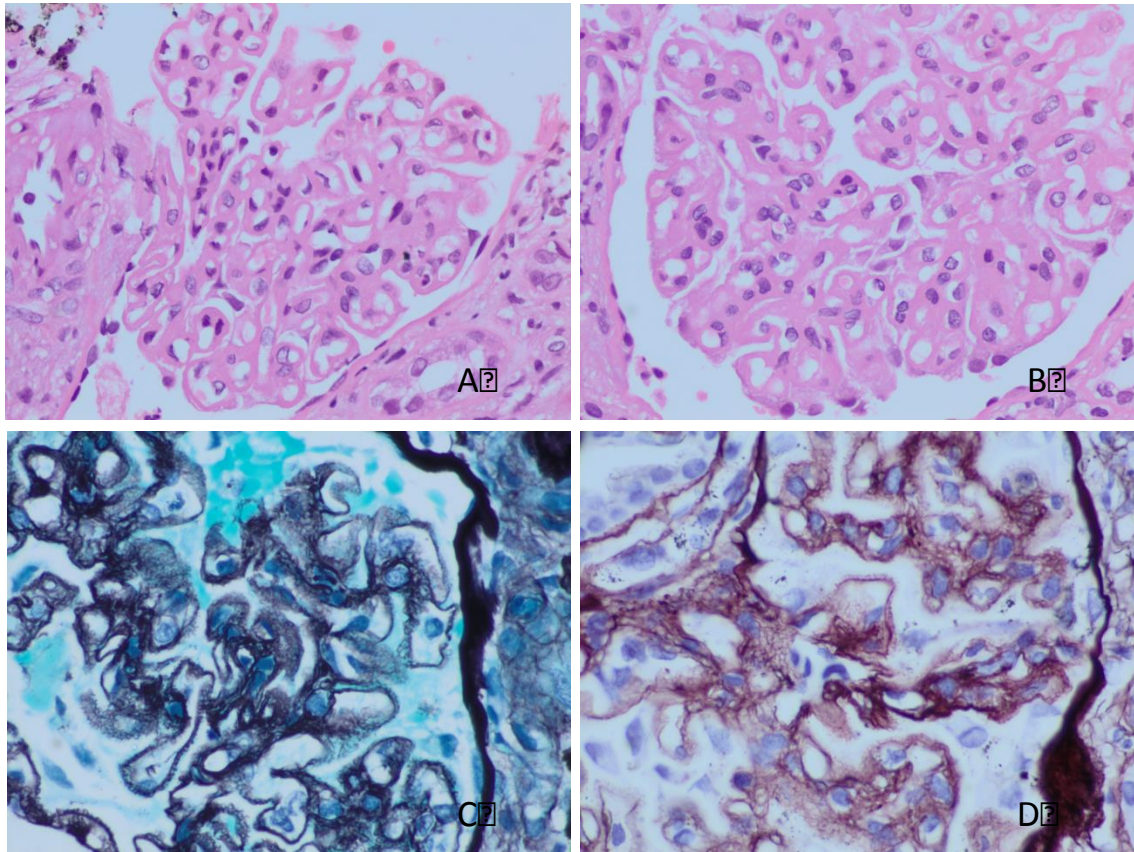


A) Tinción de Tricrómico de Masson. 60X. Ligeramente engrosamiento de las asas capilares, junto con depósito de inmunocomplejos en la vertiente externa de la membrana basal del capilar glomerular.

B) Inmunotinción por CD4. Patrón parietal contiguo a lo largo de la membrana basal glomerular.

C y D) Tinción de Plata Metenamina. 60X. Spikes aislados y múltiples burbujas u oquedades en cortes tangenciales de la membrana basal del capilar glomerular que corresponden al espacio que dejan los depósitos de inmunocomplejos. (Imagen propia)

Figura 7. Histología de una biopsia de MBG con lesiones en estadio II y III.



A y B) Tinción Hematoxilina -Eosina. 60X. Engrosamiento de las asas capilares glomerulares

C y D) Tinción de Plata Metenamina. 60X. Spikes e imágenes en cadeneta o guirnalda. (Imagen propia).

El intersticio, los túbulos y vasos muestran cambios inespecíficos. Un aspecto vacuolado se puede observar en el citoplasma de las células tubulares. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular se correlacionan con la severidad del daño crónico y son buenos indicadores de pronóstico, como hemos indicado anteriormente, por lo que han de ser cuantificadas en leves, moderadas y severas. Las causas de daño tubulointersticial, como en muchos glomerulopatías, parecen estar relacionadas con la alteración de la circulación glomerular y la atrofia secundaria. La proteinuria también puede jugar un papel importante en el daño tubular.

Otros cambios que se describen en la GNM son la esclerosis segmentaria, hiper celularidad mesangial, la presencia de células inflamatorias y necrosis, sin embargo, en estos casos hay que sospechar una forma secundaria. Hay documentada la coexistencia de GNM y nefropatía IgA, diabetes, y GNM con semilunas. En el caso de GNM con semilunas, el curso es mucho más severo y el pronóstico tiende a la malignidad; en varios de estos casos, se han detectado anticuerpos anti-MBG.

Con inmunofluorescencia (IF) las características que se observan es un depósito granular parietal de IgG (Figura 8 y 9), acompañado de depósitos de C3 en la mayoría (75%) de los casos (Figura 10). La inmunotinción IgG generalmente es más intensa que C3. La tinción puede ser vista como granulaciones grandes o granulaciones más pequeñas formando agrupaciones densas que dan un aspecto pseudolinear. Observadas en detalle, se puede demostrar que estos depósitos se encuentran hacia la parte externa de la MBG.

Otras inmunoglobulinas también pueden ser identificadas, aunque es una minoría de casos en una minoría de casos, especialmente IgM e IgA. Los depósitos de C1q o C4 obligan a estudiar una causa secundaria de GNM, al igual que los depósitos mesangiales.

La subclase IgG4 es la más frecuente. Este subtipo de IgG fija pobremente el complemento y esto explicaría la tinción más débil de C3 (Doi T et al. 1984)

Figura 8. Inmunofluorescencia con anticuerpos anti-IgG marcado con fluoresceína, (X400)

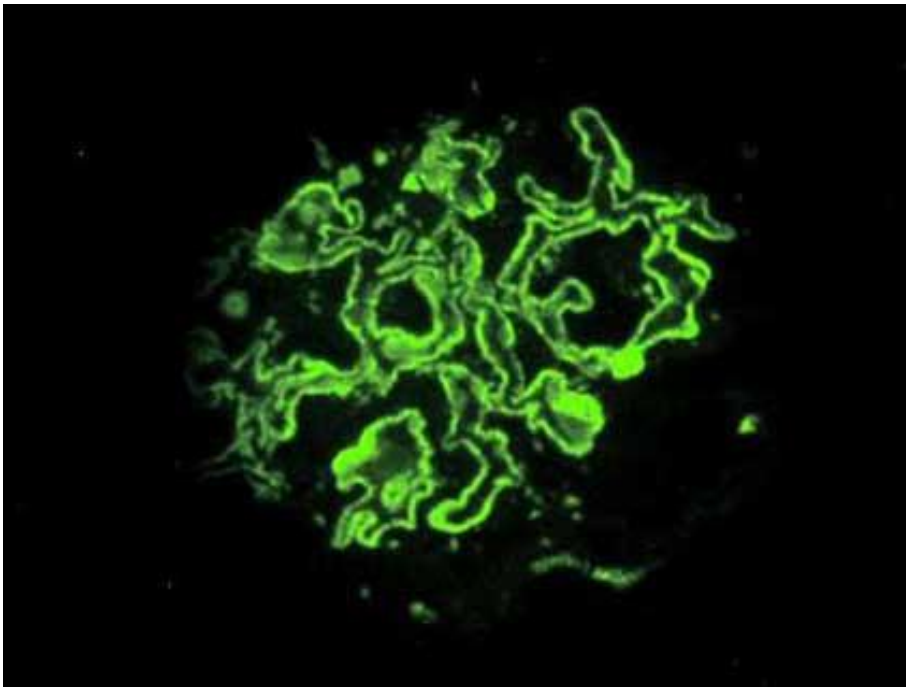
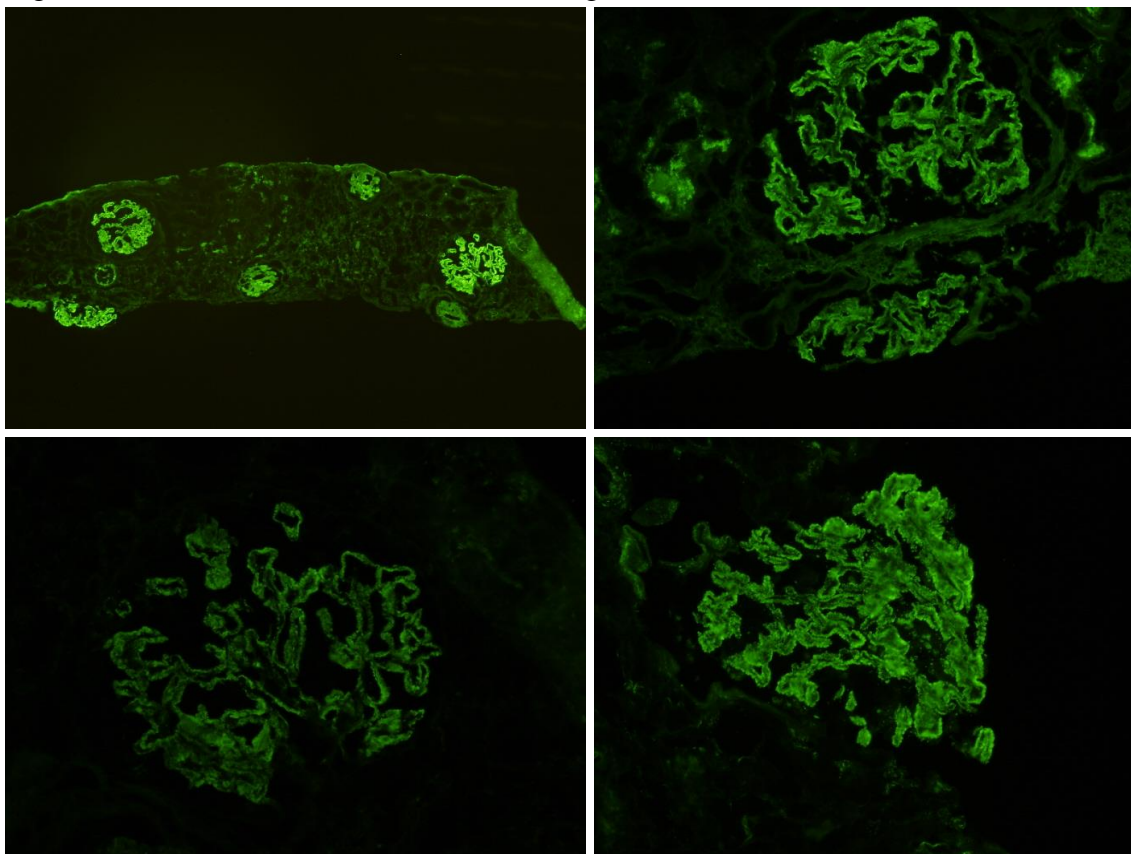


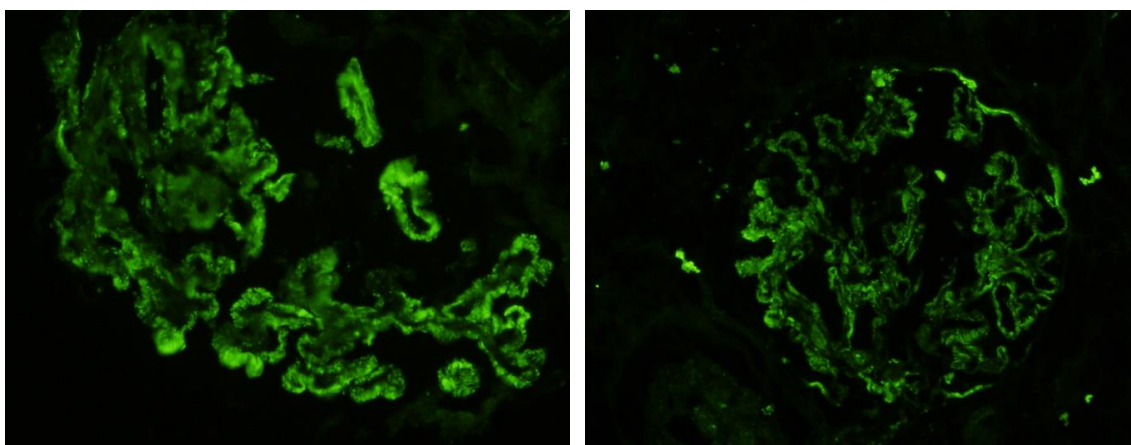
Imagen tomada de www.kidneypathology.com, consultada el 1 de Octubre de 2015.

Figura 9. Inmunofluorescencia con Ac Anti-IgG.



Patrón parietal contiguo.
Imagen propia.

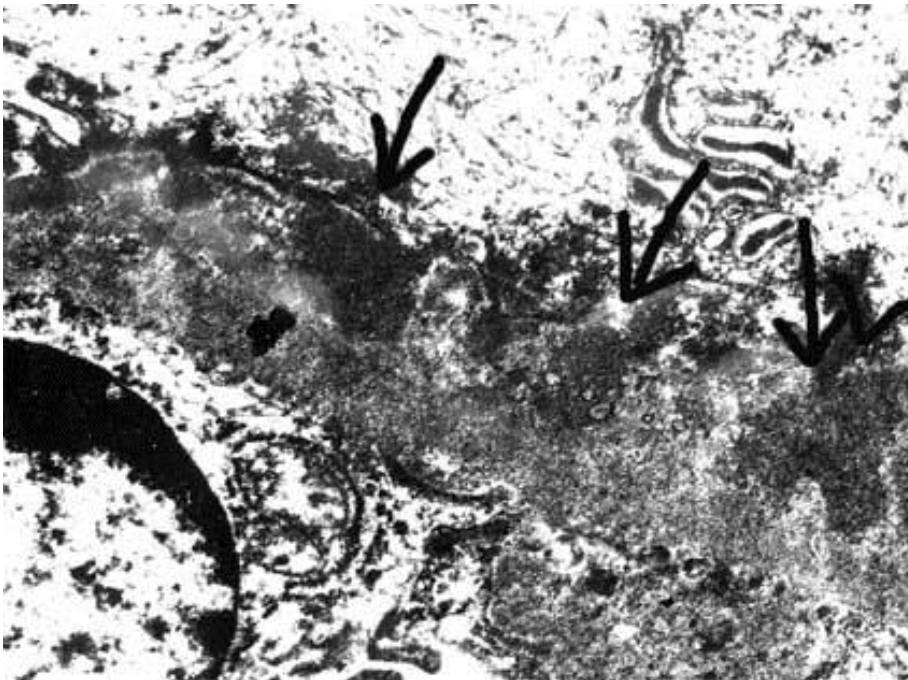
Figura 10. Inmunofluorescencia con Ac Anti-C3.



Patrón parietal contiguo.
Imagen propia.

Mediante microscopía electrónica se observan depósitos electro densos en el epitelio externo de la MBG, entre este y la célula epitelial, es decir subepiteliales. (Figura 11) Estos depósitos son habitualmente difusos y se encuentran distribuidos de forma homogénea aunque en algunos casos se distribuyan de manera irregular. Los spikes o púas se observan como proyecciones irregulares de la MBG entre los depósitos subepiteliales. Como comentamos anteriormente, con la progresión de la enfermedad, estas proyecciones se van alargando hasta rodear los depósitos. De esta forma se observa una membrana basal glomerular engrosada. Habitualmente los depósitos son bastante amorfos; la presencia de depósitos organizados debe alertarnos de una posible nefritis lúpica. Como en otras muchas enfermedades, hay una pérdida o borramiento variable de los podocitos.

Figura 11. Depósitos electro densos en el epitelio externo de la MBG y subepiteliales (entre la célula epitelial).



Las flechas indican los depósitos electro-densos subepiteliales, característicos. Entre los depósitos se observan los spikes. Aumento original, x 6000. Tomada de www.kidneypathology.com.

1.4. Clínica y valoración clínica

Clínicamente, la mayoría de los pacientes (80%) debutan con un síndrome nefrótico completo (proteinuria $>3,5$ gr/día, hipoalbuminemia, hiperlipidemia) o proteinuria

detectada de forma incidental en una analítica urinaria de rutina y función renal conservada.

Debido a que la patología subyacente se debe a la acumulación gradual de depósitos subepiteliales y el daño resultante en el podocito, las características del síndrome nefrótico, en especial el aumento de peso y el edema de miembros inferiores, se desarrolla a un ritmo más lento que el observado en pacientes con enfermedades tipo GN por cambios mínimos o glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Por lo tanto, la aparición precisa de la enfermedad, es menos probable que sea bien detallada por el paciente o el médico.

La cuantía de la proteinuria es variable, desde subnefrótica a más de 20 g/día. La proteinuria está típicamente presentes durante varios meses antes del diagnóstico de GNM por biopsia renal, lo que pone aún más de relieve, el desarrollo gradual del proceso de la enfermedad. Otras anomalías comunes en el análisis y la microscopía de orina incluyen cuerpos grasos ovales, las gotas de lípidos y cilindros grasos.

La hematuria microscópica se produce en hasta un 50%, pero los cilindros hematícos son poco frecuentes. La hematuria macroscópica es muy rara y obliga a descartar la presencia de trombosis de las venas renales o tumores urológicos. La glucosuria en presencia de niveles normales de glucosa en la sangre es común en los pacientes con síndrome nefrótico, probablemente como consecuencia de la tubulotoxicidad directa de la proteinuria masiva.

La hipoalbuminemia e hiperlipidemia severa casi siempre están presentes al momento del diagnóstico en los pacientes con síndrome nefrótico pero, por lo general, no en pacientes con proteinuria en rango subnefrótico.

Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen presión arterial y tasa de filtración glomerular normales al comienzo. La insuficiencia renal aguda (IRA) es poco común, y puede ser debido a hipovolemia, nefritis intersticial aguda debida a el uso de diuréticos u otros fármacos nocivos para el riñon , glomerulonefritis con semilunas (asociada con sedimento activo) o trombosis aguda de la vena renal que conlleva al infarto renal, como causa más rara.

Las complicaciones, de existir, son las de un síndrome nefrótico, las trombosis venosas en diversas localizaciones y, en ocasiones, el tromboembolismo pulmonar como consecuencia de la hipercoagulabilidad puede ser la primera manifestación clínica. Esta hipercoagulabilidad es debida a la disminución en la sangre, por pérdidas urinarias de la antitrombina III.

Asociaciones frecuentes:

Patología Tiroidea:

Es conocida la asociación entre patología tiroidea y enfermedades glomerulares. Destaca la asociación entre la enfermedad de Graves y la nefropatía membranosa. Con respecto a la tiroiditis autoinmune se ha descrito también esta misma nefropatía así como la nefropatía Ig A, la enfermedad por cambios mínimos y la glomerulonefritis membranoproliferativa. (Peña Porta JM, Gonzalez Igual et al. 2008).

La coincidencia de la patología tiroidea y glomerular se podría explicar por la existencia de una patogénesis autoinmune común a ambos procesos y la incidencia podría ser más alta de lo sospechado, encontrándose proteinuria en un elevado porcentaje de pacientes con tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves. La Glomerulonefritis membranosa se ha observado asociada a anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales.

Como señalan algunos autores, la asociación más frecuente encontrada en nuestro medio es con la enfermedad de Graves. Sin embargo, existen casos esporádicos de aparición de esta patología en otras glomerulonefritis, como es el caso de la membrano-proliferativa (GNMP), enfermedad de cambios mínimos y vasculitis ANCA asociada.

Se trata de una tiroiditis autoinmune de etiología no muy bien conocida. Se caracteriza por hiperplasia difusa de la glándula tiroides resultando en un bocio e hiperfunción de la glándula o hipertiroidismo.

El tratamiento con I131 de la enfermedad de Graves puede producir Sd nefrótico y GN Membranosa como resultado de la liberación de antígenos desde el tejido tiroideo.

La mayoría de los pacientes se controlan con esteroides u otros fármacos inmunosupresores, aunque la terapia con yodo o tiroidectomía radical ha sido eficaz en aquellos pacientes con episodios de repetición. (Vakrani GP, Ramakrishnan S, Rangarajan D. 2013)

En segundo lugar de frecuencia, como hemos comentado anteriormente, se encuentra la Tiroiditis autoinmune o tiroiditis de Hashimoto, caracterizada por la destrucción de la glándula tiroides, mediada por autoanticuerpos. Esta enfermedad produce como sintomatología bocio e hipotiroidismo. El diagnóstico se sospecha por los síntomas y se comprueba mediante análisis de laboratorio, donde se detecta TSH elevada, T3 y T4 normales o bajas, y niveles elevados de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO o anti-tiroperoxidasa; anti-TG o anti-tiroglobulina) que son los responsables de la autodestrucción del tiroides. En todos nuestros casos la tiroiditis se diagnosticó previamente al diagnóstico de la enfermedad renal, en base a la positividad de los

anticuerpos antitiroideos y clínicamente se manifestó como un hipotiroidismo clínico o subclínico.

En ocasiones existe paralelismo entre la remisión del síndrome nefrótico y la normalización de la TSH, sin ser necesario el empleo de levotiroxina, corticoides u otros inmunosupresores, que sí son administrados en otros casos publicados.

Por lo tanto habría que resaltar la necesidad de investigar la función tiroidea en los casos de síndrome nefrótico aparentemente idiopático. (Merino JL, Fernández Lucas M, et al. 2004).

1.5. Marcadores de función renal, biomarcadores y utilidad

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) cursa en muchos pacientes de forma asintomática durante tiempo. Determinar de forma adecuada la función renal tiene gran importancia en la práctica clínica, tanto para el diagnóstico precoz de la nefropatía como para el seguimiento de la progresión y previsión del inicio de tratamiento renal sustitutivo.

Con frecuencia, la detección inicial de la enfermedad renal se realiza a partir de un análisis rutinario en el que se observa un aumento en la concentración de creatinina en sangre y/o alteración en el análisis cualitativo de la orina. El dato del aumento de creatinina debe completarse con una estimación del FG. El análisis cualitativo de la orina denominado anormal y sedimento, útil en la orientación diagnóstica de la posible etiología de la nefropatía, requerirá otras exploraciones complementarias (analíticas, radiológicas o estudio anatomopatológico mediante biopsia). Resulta útil por la inmediatez de la información, el bajo coste y la simplicidad de obtención de la muestra. (Castaño Bilbao, Slon Roblero MF, Garcia Fernandez, N . 2009).

- Tasa de filtrado glomerular (GFR): es el aclaramiento plasmático de una sustancia a su paso por el riñón. Se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min). La mejor estimación del FG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se absorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal.

Distintas sustancias exógenas y endógenas, se han utilizado para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal. Para estas mediciones, se requiere conocer los niveles en sangre y orina de la sustancia y el volumen urinario:

- Las sustancias exógenas administradas vía intravenosa, se consideran como la técnica de elección para la medición de GFR, sólo se utilizan en estudios de investigación por su complejidad y coste. Los ejemplos que hay en la actualidad son la Inulina y los Isótopos radiactivos ($^{99\text{Tm}}$ DTPA, ^{51}Cr -EDTA, ^{131}I otalamato, iohexol).

- Las sustancias endógenas utilizadas frecuentemente para el cálculo de la tasa de filtración glomerular son la Creatinina y la Urea. La creatinina sérica, es la sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de FG. Deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular. Diariamente, entre un 1-2% de la creatina muscular se convierte a creatinina. Por tanto, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular. Debido a esta secreción tubular, que puede aumentar hasta el 50% en la insuficiencia renal, el cálculo del FG mediante esta sustancia puede estar sobreestimado en determinados casos. De hecho, aun cuando este error de estimación podría estar equilibrado por un error semejante y de signo contrario atribuible a la técnica de determinación de la creatinina sérica (reacción de Jaffé), se acepta que suele haber siempre una sobreestimación en la tasa de FG calculada a partir de la creatinina en sangre y orina.

Como, por otro lado, no se puede garantizar que la recogida de la orina sea adecuada (completa y correcta), sobre todo en ancianos y niños, se han propuesto distintas fórmulas, que estiman el FG sin requerir recogida de orina de 24 horas.

Ecuación de Cockcroft-Gault

Se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, entre 18 y 92 años, con predominio del sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 ml/min. Fue publicada en 1976 y ha sido utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Tiene en cuenta la variación de creatinina plasmática, que se produce con relación al peso, edad, sexo (lo que exige multiplicar por 0,85 el resultado obtenido en las mujeres). Además, el valor final se debe ajustar a la superficie corporal. Sobrestima ligeramente el valor del aclaramiento medio de urea y creatinina con una diferencia media de 0,7 ml/min/1,73 m². (European best Practice Guidelines for Peritoneal dialysis. 2005).

Ecuación MDRD

A principios de la década de los 90 se realizó en Estados Unidos un estudio multicéntrico para evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal: MDRD. El objetivo fue obtener una ecuación que estimara el FG y mejorara la exactitud de la fórmula Cockcroft-Gault.

Se estudió retrospectivamente una población de 1.628 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de enfermedad renal crónica (FG medio de 40 ml/min/1,73 m² medido por el aclaramiento 125I-Iotalamato). En su inicio, la fórmula incluía seis variables (MDRD-6): concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia. Posteriormente, Levey desarrolló una fórmula

abreviada (MDRD-4) que incluye sólo el valor de creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza.

Fueron excluidos en este estudio los pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con creatinina superior a 7 mg/dl y aquellos con otras comorbilidades. Por este motivo, no se recomienda utilizar esta ecuación en ancianos, hospitalizados y diabéticos, ya que se sobrestima significativamente el FG con respecto al calculado mediante el aclaramiento medio de urea y creatinina. (Levey AS, Greene T, Kusek.1992)

Ecuación CKD-EPI

La ecuación CKD-EPI se basa en las mismas cuatro variables que la ecuación MDRD. La principal limitación de la ecuación (MDRD) anteriormente descrita, es la tendencia a subestimar el filtrado glomerular en los valores más altos del mismo. Para aumentar la concordancia en los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal crónica se estableció una nueva fórmula: la ecuación desarrollada por la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), a partir de métodos de medida de creatinina estandarizados y que según los autores podría sustituir a la ecuación MDRD en la rutina clínica, ya que se obtienen mejores resultados y menos sesgos. (Levey AS, Stevens LA, et al. 2009)

La Cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13.300 Da) que pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína-proteasa. Es filtrada en el glomérulo y catabolizada a nivel tubular. A diferencia de la creatinina, se produce de forma constante por las células nucleadas y aparentemente no es modificable por la dieta. Por este motivo, en los últimos años se ha propuesto como posible medida indirecta del FG. Sin embargo, también parece estar influenciada por el sexo, la masa muscular, la edad, las alteraciones funcionales del tiroides y la toma de esteroides. Por este motivo, su uso en poblaciones trasplantadas, entre otras, está limitado.

La cistatina C es una de las sustancias endógenas que parece ser más eficaz que la creatinina para detectar el deterioro inicial de la función renal, sobre todo en el fracaso renal agudo. Sin embargo, aunque hay estudios que muestran una mejor correlación con el FG de los niveles de cistatina C en sangre respecto a los de creatinina, y que incluso existen ecuaciones estimativas del FG que incluyen la cistatina C, sus ventajas clínicas están aún en estudio. Se ha propuesto su uso para poblaciones con menor producción endógena de creatinina (niños, ancianos y cirróticos). Por otro lado, parece que la cistatina C predice el riesgo cardiovascular y la mortalidad global mejor que la creatinina y las ecuaciones derivadas de ésta, sin poder diferenciar si esta ventaja es por ser mejor marcador de función renal o porque ejerce efectos cardiovasculares independientes del FG. (Dharnidharka VR, Kwon C et al. 2002).

- Datos de orina: Las características de la orina, pueden revelar datos orientativos de la patología nefrourinaria. El estudio cualitativo de una muestra única de orina (10-15 ml) es de gran utilidad en el estudio inicial de la enfermedad renal, con las ventajas de la inmediatez del resultado, el bajo coste y no ser invasivo. Sin embargo, la eficiencia de este análisis depende de varios factores:

- Experiencia del observador al microscopio del sedimento de orina.

- Adecuada recogida y procesamiento de la orina: estudiar, en lo posible, la orina de la primera micción de la mañana, evitar ejercicio físico intenso en las 72 horas previas a la recogida de la orina (puede favorecer la presencia de proteinuria, hematuria y cilindruria), evitar recoger la orina durante el período menstrual, en caso de secreción vaginal (p. ej. leucorrea), utilizar un tampón interno para evitar contaminación, higiene de manos y del meato urinario previo a la recogida, recoger el tercio medio de la micción (desechar la primera y la última parte de la micción para evitar contaminación de células y secreción uretral y/o vaginal), cierre e identificación correcta del recipiente, el análisis de la muestra debe realizarse en un plazo de dos horas tras su recogida.

Los datos más destacados que medimos en la orina, son:

- **Proteínas**: La detección de proteínas en la orina de forma rápida se realiza mediante método colorimétrico o turbimétrico. La tira reactiva sólo detecta la presencia de albúmina en valores superiores a 300 mg/día, pero no la de otras. Por otro lado, la medición semicuantitativa y expresada en forma de cruces puede variar mucho, dependiendo de que la orina esté diluida (infraestima la presencia de proteínas) o concentrada (sobrestima). El contraste intravenoso puede dar falsos positivos las primeras 24 horas tras su administración.

El método turbimétrico utiliza el ácido sulfosalicílico y permite detectar todo tipo de proteínas. También presenta falsos positivos tras la administración de contraste intravenoso. Consiste en mezclar un volumen determinado de orina, con ácido sulfosalicílico al 3%, en una proporción de 1/3 y graduar la turbidez que se observa en forma de cruces (de 0 a ++++).

La positividad para proteínas, sea por tira colorimétrica o por turbidimetría, exige un estudio posterior cuantitativo en micción única o en orina de 24 horas. El límite normal de las proteínas en orina de 24 horas es: 150 mg/día en adultos y 140 mg/m²/día en niños, y contienen tanto proteínas filtradas por el glomérulo como sintetizadas en el túbulo (proteína de Tamm-Horsfall). Hoy en día, existe suficiente evidencia para recomendar los estudios de proteinuria o albuminuria en micción única y expresado como cociente respecto a gramos de creatinina, frente a los estudios con recogida de orina de 24 horas. Se acepta que la presencia de albúmina en orina (>30 mg/g de

creatinina) es frecuente en enfermedades sistémicas como la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular, y que su aumento se asocia a incremento en el riesgo cardiovascular. La persistencia de proteinuria en cantidad anómala indica daño renal, bien por alteración de la barrera glomerular (si predomina la albúmina), bien por déficit de la absorción tubular de proteínas filtradas secundario a enfermedad túbulo-intersticial o filtración de proteínas en exceso (mieloma múltiple).

La excreción de proteínas puede aumentar transitoriamente en infecciones urinarias, situaciones de estrés (fiebre, insuficiencia cardíaca, ejercicio) y alteraciones metabólicas (hiperglucemia).

- Glucosa: Medición semicuantitativa mediante tira que aparece en situación patológica (exceso de glucosa filtrada por hiperglucemia o defecto de reabsorción tubular proximal de glucosa). El defecto de reabsorción tubular proximal de glucosa suele asociarse a otros defectos en la reabsorción de solutos (síndrome de Fanconi). También puede aparecer en el mieloma múltiple. Esta determinación no es útil para monitorizar control de diabéticos por la baja sensibilidad: refleja la media de glucemia en el plasma, deben ser valores de hiperglucemia moderados, y depende de la concentración de la orina.

- Hemoglobina: Detectable mediante tira reactiva. Puede ser positiva con sólo 1-2 hematíes/campo, y por tanto resulta tan sensible como el estudio del sedimento urinario. Sin embargo, puede dar falsos positivos si la orina es muy alcalina.

- Sedimento de orina. La observación del sedimento urinario por un experto al microscopio permite detectar la presencia de células, cilindros, bacterias y/o cristales. El microscopio de contraste de fases facilita la identificación de partículas, y los filtros de luz polarizada la de cristales. Se recomienda examinar al menos 10 campos de pequeño y gran aumento y valorar la observación según el pH y la densidad (pH básico y densidades bajas facilitan la lisis de eritrocitos).

Entre las células que pueden aparecer en la orina, la presencia de 1-3 hematíes por campo y/o 1-3 leucocitos por campo, ambos de 400 aumentos, se considera normal. La observación de un mayor número de hematíes se asocia a hematuria, llamada microscópica cuando sólo se detecta por tira reactiva o en el sedimento. Puede aparecer hasta en un 4% de los adultos en los que hay que descartar neoplasia de vía urinaria. También puede asociarse a litiasis. Pero hasta un 20% de los que tienen microhematuria no se detecta causa y se cataloga de primaria o benigna. Con el microscopio de contraste de fases se pueden detectar hematíes dismórficos, característicos de lesiones glomerulares cuando el porcentaje observado es superior al 60%. La hematuria macroscópica, evidente al observar una muestra de orina, exige siempre un estudio de microscopía para el estudio de las células.

Aunque los leucocitos en la orina en cantidad anormal sugieren infección o contaminación, también aparecen en patologías glomerulares proliferativas, sarcoidosis y nefritis intersticial.

Los cilindros son formaciones cilíndricas con bordes regulares, originados en la luz tubular renal, y con una matriz habitualmente constituida por la ucoproteína de Tamm-Hosfall. Los hialinos, constituidos sólo por proteínas, suelen aparecer en orina concentrada o cuando existe tratamiento diurético.

Los fosfatos amorfos son granulaciones finas en grupos y no tienen valor patológico. (Castaño Bilbao, Slon Roblero MF, Garcia Fernandez, N . 2009).

1.6. Tratamiento

El tratamiento de la NMI ha sido un tema intensamente debatido durante muchos años. Los objetivos del tratamiento incluyen las complicaciones del síndrome nefrótico, la prevención en el deterioro de la función renal y la limitación de los efectos adversos de la terapia específica.

Dados los beneficios pronósticos que añade el control de la proteinuria, uno de los objetivos primarios del tratamiento es su reducción.

Aunque el tratamiento inmunosupresor ha sido utilizado para esta enfermedad durante más de 4 décadas, el descubrimiento de los autoanticuerpos en pacientes con NMI ha dado el soporte retrospectivo del uso de estas terapias. En las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) del 2012 se ha publicado el tratamiento para la GNM. Recomiendan que el inicio de la terapia inmunosupresora debe ser indicado en aquellos pacientes, afectados de síndrome nefrótico y con al menos una de las características que se detallan a continuación:

1. Proteinuria persistente $>4\text{gr/día}$ y mantenida en más del 50% del valor basal, y que no muestre un descenso progresivo con las terapias antihipertensivas y antiproteinúricas durante un periodo de observación de al menos 6 meses (Grado de evidencia 1B)
2. Presencia de síntomas severos, incapacitantes o que supongan una amenaza para la vida en relación con el síndrome nefrótico (Grado de evidencia 1C).
3. Incremento de la Creatinina sérica en más del 30% o más dentro de los 6-12 meses siguientes al diagnóstico. Siempre que la tasa de filtración glomerular

(eGFR) no sea menor de 25-30 ml/min/1.73m² y este cambio no sea explicable por otro tipo de complicaciones (Grado de evidencia 2C).

A su vez, recomiendan no utilizar terapia inmunosupresora en aquellos pacientes que presenten cifras de Creatinina sérica persistentemente >3,5mg/dl o una eGFR < 30ml/min/1.73m² y un tamaño renal disminuido medido mediante ecografía (<8cm de diámetro máximo) o en aquellos con infecciones severas concomitantes o que amenacen la vida del sujeto (Guías KDIGO.2012).

Los inmunosupresores que revisaremos a continuación poseen una eficacia probada y similar para inducir remisión del síndrome nefrótico y preservar la función renal, pero tienen sus limitaciones. En primer lugar, aproximadamente el 20% de los enfermos pueden presentar resistencia a uno o a varios fármacos. En segundo lugar la evidencia disponible indica que, tras el inicio de la terapia, la probabilidad de respuesta aumenta de forma progresiva con el tiempo, incluso más allá del periodo de exposición al fármaco. Por último, comentar que la falta de respuesta a uno de los regímenes no predice con fiabilidad la falta de respuesta a otro, si no se observa remisión después del tratamiento cíclico con un agente alquilante / esteroides, una alternativa es utilizar ICN.

La GNM parece constituir un riesgo especial para la tromboembolia venosa y trombosis vascular espontánea (trombosis venosa profunda, TEP...), en mayor medida que otras causas de síndrome nefrótico. A pesar de que la evidencia para la utilización de anticoagulación profiláctica en pacientes con GNM y síndrome nefrótico severo es escasa, ésta debe ser considerada cuando la concentración de albúmina de suero es < 2.0-2.5 g/dl con uno o más de los siguientes: proteinuria >10 gr/día, IMC >35 kg/m², antecedentes de tromboembolismo, antecedentes familiares de trombosis o embolia con predisposición genética documentada, clase III o IV (NYHA) de insuficiencia cardíaca congestiva y reciente cirugía abdominal u ortopédica. (Bellomo R, Atkins RC.1993).

La duración de la anticoagulación profiláctica necesaria para un beneficio óptimo en comparación con el riesgo no se conoce, pero parece razonable continuar la terapia durante el tiempo que el paciente permanece nefrótico o con una albúmina en suero > 3.0 g/dl.

A. POSIBLES TRATAMIENTOS.

La tabla 1 resume los ensayos más relevantes de los descritos a continuación (tabla 1).

Un gran número de terapias ha sido utilizadas incluyendo agentes antiproteínúricos, corticoides solos o asociados con drogas alquilantes, ciclosporina, tacrólimus, Ig intravenosa, MMF y rituximab. Todos estos tratamientos conllevan una posible toxicidad, por lo tanto la selección inicial de los pacientes con alto riesgo de progresión es muy importante para minimizar los eventos adversos.

AGENTES ALQUILANTES. CLORAMBUCIL Y CICLOFOSFAMIDA

La utilización de clorambucil y esteroides a meses alternos fue iniciada a partir de 1980s con el régimen de Ponticelli (Ponticelli et al., 1984, 1989) según el siguiente esquema:

- Mes 1: Metilprednisolona i.v. 1gr diario durante tres días, luego prednisona oral (0,5 mg/Kg/día) durante 27 días.
- Mes 2: Clorambucil oral (0,15-0,2 mg/Kg/día) o Ciclofosfamida oral (2 mg/Kg/día) durante 30 días.
- Mes 3: repetir mes 1.
- Mes 4: repetir mes 2.
- Mes 5: repetir mes 1
- Mes 6: repetir mes 2.

Después de 10 años de seguimiento, el 90% de los tratados (n=42) y el 60% de los controles (n=39) estaban vivos y con función renal normal (p=0.0038) (Ponticelli et al., 1995).

En otro ensayo del grupo de Ponticelli, el mismo régimen detallado anteriormente fue comparado con esteroides únicamente durante 6 meses (el clorambucil fue sustituido por prednisona oral (0,5 mg/Kg/día). Una proporción significativamente mayor de pacientes del brazo de clorambucil remitieron en los primeros tres años (Ponticelli et al., 1992).

De forma más reciente, en el trabajo retrospectivo del Hospital 12 de Octubre, se demostró nuevamente la eficacia del tratamiento inmunosupresor con clorambucil. Estudiaron a 39 pacientes con GNM objetivada a través de biopsia renal. Dividieron en dos grandes grupos dependiendo de las pautas terapéuticas llevadas a cabo en dicho Hospital a lo largo de los años, de forma que aquellos estudiados durante el primer periodo 1975-1989 recibieron tratamiento conservador y los estudiados en el periodo de 1990-2000 recibieron terapia inmunosupresora con prednisona oral durante los 6 primeros meses además de clorambucil (0,15 mg/kg/día) durante las primeras 14 semanas. Ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas al

momento de la biopsia renal. Después de cuatro años de seguimiento, la probabilidad de supervivencia renal sin requerimientos de terapia sustitutiva de función renal (TSFR) fue de 55% en el primer grupo y del 90% en el segundo ($p < 0,001$) y tras siete años de seguimiento fue del 20% y 90% respectivamente ($p < 0,001$). Los efectos adversos de la terapia inmunosupresora fueron infrecuentes aunque severos, 2 pacientes presentaron neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, et al. 2002).

Otro ensayo comparó en un año de seguimiento, la misma combinación semestral de clorambucil alternado con esteroides frente a Ciclofosfamida oral (2.5 mg/Kg/día) alternada con esteroides. La remisión del síndrome nefrótico, medido a través de la disminución de la proteinuria media, se dio con una frecuencia similar en los dos brazos (82% vs 93 $p=0,116$). Otro de los objetivos medidos en este estudio fue el efecto del tratamiento sobre la función renal, evaluado a través de la creatinina plasmática, en ambos grupos la Creatinina plasmática mejoró en la cohorte de los 12 meses y se mantuvo estable en las cohortes de los 24 y 36 meses. Sin embargo, se observaron mayores efectos adversos en el grupo del clorambucil en comparación con la Ciclofosfamida (Ponticelli et al., 1998).

En estudios más recientes como el de Jha V. et al., 2007 que compara también el efecto durante 6 meses de prednisona y ciclofosfamida (siguiendo la pauta de Ponticelli) de manera alterna frente al tratamiento de soporte para el Síndrome Nefrótico, demuestra que los pacientes inmunodeprimidos con ciclofosfamida mostraban un descenso significativamente mayor de la prevalencia de edemas, HTA, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, uso de IECAS y ARAII y una mejor calidad de vida; con una incidencia de infecciones similar en ambos grupos de tratamiento; u otros aún más recientes como es el de Eriguchi M et al, en el que la administración de ciclofosfamida y prednisona a bajas dosis producen una alta tasa de remisión a los 6 meses y mejora de la calidad de vida (Eriguchi M , Oka H et al. 2009)

Existen ensayos como el del grupo de Du Buf-Vereijken PWG, prospectivo de largo seguimiento comparado con un grupo histórico en el que la función renal mejoró o se estabilizó en todos los pacientes aunque con frecuentes efectos adversos y una alta tasa de recidivas. (Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. 2004).

Cuando hablamos de ciclofosfamida intravenosa, la evidencia es menor o casi inexistente. Hay un ensayo del año 1994 en el que se compara en 18 pacientes con glomerulonefritis membranosa, el tratamiento clorambucil oral y ciclofosfamida intravenosa. A los seis meses del inicio del tratamiento, los niveles de creatinina sérica disminuyeron en el grupo de pacientes tratados con clorambucil mientras que incrementaron en el grupo de la ciclofosfamida. El descenso de la proteinuria fue similar en ambos grupos, con un descenso del ratio proteína/creatinina 2,6 y 3,1

gr/mmol respectivamente. Un paciente del grupo del clorambucil y 4 pacientes del grupo de la ciclofosfamida alcanzaron Insuficiencia renal terminal, por lo que concluyeron que los pulsos mensuales intermitentes de ciclofosfamida intravenosa preservaban peor la función renal al menos en su grupo de estudio. (Reichert LJM, Huysmans FTM, Assmann K, et al. 1994)

Estos datos de ensayos mostrados anteriormente evidencian que tanto Clorambucil como Ciclofosfamida alternados con Metilprednisolona pueden producir una remisión del síndrome nefrótico en la mayoría de los pacientes. Este tiene un mayor impacto si consideramos el enorme riesgo cardiovascular que presentan los pacientes afectos de síndrome nefrótico, además del aumento de probabilidad de eventos trombóticos.

Las evidencias actuales de estudios en pacientes inmunodeprimidos, indican el uso de profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol en aquellos pacientes que reciban agentes alquilantes, para la prevención de *Pneumocystis jirovecii*. Las mujeres que presenten riesgo de osteoporosis (mujeres añosas o postmenopaúsicas) deben recibir bifosfonatos, a menos que estén contraindicados, si son tratadas con esteroides.

En pacientes con insuficiencia renal, la médula ósea es más susceptible a los efectos tóxicos de los agentes alquilantes, y también puede ser elevada la susceptibilidad a las infecciones. Por lo tanto, se recomienda no exceder las dosis diarias para clorambucil de 0,1 mg / kg y ciclofosfamida de 1,5 mg / kg en pacientes con Crs > 2,0 mg/dl y limitar a 6 meses la duración de la terapia.

La inducción de cáncer es una preocupación importante cuando se utilizan agentes alquilantes durante un período prolongado. Dosis acumuladas de más de 36 g de ciclofosfamida (equivalente a 100 mg al día durante 1 año) se han asociado con un riesgo 9,5 veces mayor de cáncer de vejiga en pacientes con granulomatosis de Wegener. Cursos de larga duración también se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades de tipo linfoproliferativo, mielodisplásico y leucemias. Debido a esto, los cursos repetidos (más de dos) de terapias con fármacos alquilantes no se aconsejan (Faurshou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L et al. 2008).

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (ICN). CICLOSPORINA Y TACRÓLIMUS

Otra alternativa de tratamiento en los pacientes con GNMi es el uso de los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina y Tacrólimus).

Las dosis recomendadas en cada caso son de:

-Ciclosporina: 3.5-5 mg/Kg/día vía oral en dos dosis separadas 12h, con prednisona 0,15 mg/Kg/día , durante 6 meses. Los niveles séricos de Ciclosporina que no han

mostrado toxicidad son 125-175 ng/ml (104-146 nmol/l) si medimos niveles basales o 400-600 ng/ml (333-500nmol/l) si medimos niveles pico o postdosis.

-Tacrólimus: 0,05-0,075 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis separadas 12 horas, sin prednisona, durante 6-12 meses.

Se recomienda para ambos tratamientos, iniciar en las dosis más bajas e ir subiendo de manera gradual si es necesario, de esta manera se evita la nefrotoxicidad aguda.

La dosis de ICN debe ser reducida en intervalos de 4-8 semanas hasta alcanzar niveles del 50% aproximado de la dosis inicial y debería ser mantenido al menos 12 meses (Grado de evidencia 2C), ya que el riesgo de recaídas es mayor con una discontinuación temprana de la terapia.

Estos tratamientos deben ser suspendidos a los 6 meses si no alcanzamos una remisión completa o parcial (Grado de evidencia 2C).

Los niveles deben ser monitorizados regularmente durante el periodo de tratamiento inicial, y si existe un incremento inexplicable de la Crs (>20%) durante el transcurso del tratamiento. (Guía KDIGO 2012).

Ciclosporina

El uso de Ciclosporina en el tratamiento de la GNMI consta de varios estudios no controlados, en los que se observa un importante beneficio inicial, pero una gran tasa de recaídas.

En el ensayo de Daniel C. Cattran et al., 2001, se tratan 51 pacientes afectados de GNMI y proteinuria en rango nefrótico durante 26 semanas, randomizados en dos grupos; ciclosporina + prednisona frente a placebo + prednisona. El seguimiento se hace a 78 semanas.

El 75% del grupo tratado vs 22% del grupo control ($p < 0.001$) tuvieron una remisión completa o parcial de la proteinuria a la semana 26. Se produjeron un 43% de recaídas en el grupo que habían presentado remisión con Ciclosporina vs 40% del grupo placebo. La insuficiencia renal, definida como la duplicación de la Creatinina basal se objetivó en dos pacientes de cada grupo.

Debido a las evidencias mostradas como en el ensayo anterior, en los pacientes que responden a la ciclosporina, se recomienda continuar el tratamiento al menos durante 1 año, e incluso bajas dosis de Ciclosporina de forma prolongada (1.5 mg/Kg/día) pueden ser consideradas para el mantenimiento de aquellos pacientes que han alcanzado una remisión completa o parcial, especialmente si tienen un elevado riesgo de recaídas.

Existe otro ensayo del mismo grupo canadiense en el que se ha utilizado la Ciclosporina en pacientes con proteinuria masiva y deterioro renal progresivo. Al inicio del tratamiento CrCl fue de 55ml/min y la media de proteinuria 11gr/dl. Después de 12 meses de tratamiento con ciclosporina, hubo una reducción significativa en la pérdida de proteínas y la tasa de deterioro de función renal mejoró de 2.4 a 0.7 ml/min ($P>0,02$), esta mejoría prosiguió después de dos años de la suspensión del tratamiento con Ciclosporina (Cattran DC et al., 1995).

Para el estudio de la ciclosporina en pacientes con proteinuria de alto grado (10g/día) e insuficiencia renal progresiva (ClCr aproximadamente 55 ml / min) el mismo autor canadiense citado anteriormente, creó un ensayo en el que 17 pacientes fueron randomizados al grupo de placebo (n=8) frente al tratamiento con ciclosporina (n=9). Se mostró una reducción significativa en la tasa de pérdida de la función renal con el uso de la ciclosporina. (Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al; 1995)

Tacrólimus.

Respecto al tacrólimus, existe un ensayo randomizado controlado que utilizó tacrólimus en monoterapia (sin corticoides), mostrando una probabilidad de remisión del 94% después de 18 meses de tratamiento cuando lo comparamos con el 35% del grupo control que únicamente estaban tratados con las terapias de soporte. Una limitación muy importante de este ensayo en el que nuestro Hospital participó, fue el pequeño número de pacientes incluidos, 25 tratados con tacrólimus frente a 23 del grupo control. (Praga M et al, 2007).

De manera posterior, el mismo grupo, años más tarde han publicado otro estudio de cohortes retrospectivo, observacional y multicéntrico (nuestro centro también está incluido) en el que se observaron los efectos del tacrólimus en un tiempo de tratamiento de $17.6 \pm 7,2$ meses. Se objetivó que alcanzaron remisión completa o parcial 103 pacientes. Las recaídas se analizaron en los 79 pacientes respondedores (RC/RP) que cesaron el tratamiento con tacrólimus. La mediana de seguimiento después de la retirada del tacrólimus fue de 3-87 meses y la reaparición del síndrome nefrótico en 35/79 pacientes (44%). (Caro J et al, 2014).

La información que podemos extraer de estos estudios, es que el Tacrólimus induce remisión del Síndrome Nefrótico en una elevado porcentaje de pacientes con GNM idiopática, sin necesidad de tratamiento concomitante con corticosteroides. Las dosis de tacrólimus y los niveles en sangre necesarios para alcanzar remisión son relativamente bajos, siendo por tanto, muy bien tolerado y produciendo un muy bajo número de efectos secundarios. El principal fallo del fármaco es el elevado número de recaídas tras la discontinuación. Aproximadamente la mitad de los pacientes recaen tras la suspensión del tratamiento con tacrólimus, parecido a lo que sucede con la

Ciclosporina, y además, la evidencia que sustenta la prolongación del uso de bajas dosis de tacrólimus para mantener la remisión, es muy baja.

La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina puede ser incrementada en presencia de un daño de la función renal preexistente. En estos casos, regímenes basados en la utilización de ciclofosfamida serían más aconsejable aunque con una reducción en la dosis del fármaco.

La tabla 1 resume los estudios comparativos entre inhibidores de la calcineurina y agentes alquilantes más relevantes (tabla 1).

Existe un ensayo en población asiática con GNMI que compara tacrólimus (n=39) durante 6-9 meses frente a ciclofosfamida oral (n=34) durante 4 meses. Ambos grupos recibieron prednisona en dosis descendientes. Los resultados indicaron que no hubo diferencias entre los tratamientos en cuanto a la remisión parcial o completa (79% vs. 69%), o los efectos adversos a los 12 meses de seguimiento. Las recaídas se produjeron en aproximadamente el 15% de ambos grupos. Estos datos apoyan el uso de tacrolimus, a corto plazo (con o sin esteroides concomitantes) como una alternativa al régimen de fármacos alquilantes orales. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de un régimen basado en tacrolimus para GMN sigue siendo incierto. (Chen M, Li H et al. 2010)

En la actualidad se está llevando a cabo el ensayo aleatorizado y prospectivo, STARMEN, en el que somos unos de los centros participantes, que tiene como objetivo principal evaluar si la terapia secuencial con tacrólimus durante seis meses a dosis plenas, seguido de una dosis de RTX y tres meses con tacrólimus a dosis descendentes hasta su suspensión, lleva a un mayor incremento en la proporción de pacientes con GNM primaria sin insuficiencia renal, a la remisión completa (definida como una reducción de la proteinuria desde el nivel basal, a un valor de proteinuria igual o menor de 0,5 gr/24h con función renal estable $TGF_{\alpha} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y a la remisión parcial (definida como una reducción de la proteinuria basal a un valor menos de 3,5 gr/24h, siendo 50% menor que el valor basal, con función renal estable $TGF_{\alpha} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), cuando se compara con pacientes que reciben el tratamiento cíclico con corticoesteroides y CFA durante 6 meses. La evaluación se llevará a cabo a los 24 meses (Estudio STARMEN).

Por otra parte, los estudios prospectivos controlados que estudian el tratamiento de pacientes con GNMI y deterioro de función renal ($eGFR 30-60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) son muy limitados. Por lo que la evidencia actual es insuficiente para hacer una recomendación específica.

La toxicidad hematológica de los agentes alquilantes es mucho mayor en sujetos con insuficiencia renal, y la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina en aquellos con daño renal previo supone un gran problema.

Por lo tanto, todas estas drogas han de usarse con extrema precaución.

ESTEROIDES

Las guías recomiendan con una grado ed evidencia 1B la no utilización de esteroides en monoterapia como tratamiento inicial de la GNM. Un estudio realizado en el año 1979 observó en un grupo de 72 pacientes afectos de GMN que un curso de 2 a 3 meses de altas dosis de prednisona a días alternos produjo una reducción significativa en comparación con el placebo (grupos aleatorizadamente randomizados) en la progresión de la insuficiencia renal, aunque no se observó efectos sobre la proteinuria. (Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. 1979).

Posteriormente el grupo de Cattran realizó otro ensayo comparando un grupo con un curso de 6 meses de prednisona administrada a días alternos (n = 81) frente al grupo sin tratamiento específico (n = 77). Con dicho ensayo demostraron que no existía ningún beneficio significativo del tratamiento con corticosteroides en monoterapia, ya sea en la inducción de la remisión o en la preservación de la función renal, incluso después de que los datos se ajustaron para la inclusión sólo de pacientes con proteinuria inicial >3,5 gr/24 hours. (Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. 1989).

MICOFENOLATO MOFETILO

El Micofenolato Mofetilo (MMF) es otro de los fármacos que no ha demostrado eficacia como terapéutica inicial para el tratamiento de la GNM. Parece no inducir remisiones ni retrasar la progresión a ERC.

Se publicó un estudio en el año 2007 en el que treinta y dos pacientes con GNMi y deterioro de la función renal (Cr_s >1,5 mg / dl) fueron tratados con MMF oral 1 g dos veces al día durante 12 meses, en combinación con corticosteroides. Dicho grupo fue comparado con otro grupo conformado por el mismo número de pacientes (N=32) tratados con ciclofosfamida 1,5 mg / kg / día oral en combinación con corticosteroides (controles históricos) durante el mismo tiempo. La remisión de la proteinuria a los 12 meses fue del 66% con MMF vs. 72% con ciclofosfamida (p = 0.3). Los efectos adversos ocurrieron a una tasa similar en los dos grupos, pero las recaídas eran mucho más comunes con MMF, y se observaron incluso durante el tratamiento. (Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M et al. 2007).

Para ver el uso de MMF en monoterapia se realizó un ensayo con adultos afecto de Síndrome nefrótico secundarioa GNM con bajo riesgo de progresión (Dussol B,

Morange S, Burtey S et al, 2008). En el estudio se asignó aleatoriamente a treinta y seis pacientes a terapia conservadora n=18 (bloqueo de SRAA, estatinas, diuréticos, dieta baja en sal y proteínas) y MMF (2 gr/día, sin esteroides) o terapia conservadora sola (n=17) durante 12 meses. La probabilidad de una remisión completa o parcial no fue diferente entre los dos grupos después de 12 meses.

En el año 2007, el grupo español del Dr. Segarra expone los resultados de un estudio multicéntrico diseñado para analizar la eficacia y seguridad del MMF en monoterapia en una cohorte bastante amplia (98 pacientes) afectados de GN primarias (membranosa, IgA, IGM, FSGS...) resistentes a otros tratamientos con GFR 30-80 ml/min. El tratamiento fue de MMF 2 gr/día durante un año. 54% de pacientes alcanzaron remisión completa o parcial sin apreciarse diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular. Concluyeron que el MMF en monoterapia produce un descenso moderado de la proteinuria en <50% de los pacientes que no presentaban otras opciones terapéuticas (Segarra A, Amoedo ML, Martínez García JM et al. 2007).

Por lo tanto y a modo de resumen, mientras que un régimen de MMF más esteroides podría tener una eficacia comparable a la pauta estándar de agentes alquilantes cíclicos más esteroides, la evidencia actual es contradictoria, de baja calidad y sólo a corto plazo. La alta frecuencia de recaídas con MMF reduce sustancialmente el entusiasmo con respecto a este enfoque de la terapia de GNM. La monoterapia con MMF parece ser inefectiva.

RITUXIMAB

Hasta el momento actual, hay escasos ensayos que utilicen rituximab como tratamiento inicial del GNMi, aunque los grandes estudios observacionales han proporcionado datos alentadores.

Un estudio piloto utilizó cuatro dosis semanales de rituximab (375 mg / m²) en ocho pacientes nefróticos con GNM y les hizo seguimiento durante 1 año. La proteinuria disminuyó significativamente a los 12 meses, y la función renal se mantuvo estable en todos los pacientes (Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al. 2003).

Un estudio observacional de los mismos investigadores sugiere que rituximab es probable que sea más eficaz en pacientes con grados mínimos de daño tubulointersticial (Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M et al. 2006). La teoría que exponen estos autores es que, la lesión intersticial depende, al menos en parte, de la exposición continuada de las células epiteliales renales a proteínas ultrafiltradas, componentes del complemento, y quimiocinas, que promueven la síntesis de moléculas proinflamatorias y fibrogénicas. Las citoquinas y agentes fibrogénicos que contribuyen a dicha respuesta (MCP-1, RANTES, osteopontina, y TGF-1) se han detectado en estudios de biopsias de pacientes

con GNM en progresión. Los daños tubulointersticiales de alto grado en los pacientes que son menos sensibles a rituximab pueden reflejar la activación sostenida de estos mecanismos.

Recientemente, otro estudio observacional prospectivo en el que 20 pacientes con NMI y proteinuria basal persistente 45 g/día recibieron tratamiento de rituximab (375 mg / m² semanal, cuatro dosis), con repetición del tratamiento a los 6 meses, independientemente de la respuesta. Las proteinurias basales de 11,9 g/día disminuyeron a 4,2 g/día y 2,0 g/día a los 12 y 24 meses respectivamente, mientras que ClCr aumentó 72,4 a 88,4 ml/min a los 24 meses. Entre los dieciocho pacientes que completaron los 24 meses de seguimiento, cuatro presentaron una remisión completa, 12 presentaron una remisión parcial (remisión completa más parcial de 80%). Uno de los pacientes sufrió una recaída durante el seguimiento. Más del 50% de los pacientes en este ensayo piloto no había respondido al tratamiento previo. No se observó toxicidad a corto plazo de rituximab. Este estudio también reforzó la observación, de que la proteinuria disminuye gradualmente y se requieren muchos meses para que llegue a su punto más bajo. (Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. 2010).

Aún más actual es el ensayo llevado a cabo por el equipo de Ruggenti. Tras una media de seguimiento de 29 meses después de la administración de Rituximab (N=100), 65 pacientes alcanzaron remisión completa o parcial. La media de tiempo hasta alcanzar la remisión fue de 7,1 meses. No se objetivaron eventos adversos serios en relación con el tratamiento. Los autores, concluyen por lo tanto, que el rituximab puede producir remisiones, mejoras y estabilizaciones de la función renal en pacientes con GNMi de alto riesgo. (Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. 2012)

Los resultados obtenidos con Rituximab son alentadores. Parece tener una alta probabilidad de acciones beneficiosas sobre el proceso de la enfermedad. La tasa de recaída a largo plazo es desconocido, pero a corto plazo se muestra baja. Dada la falta de ensayos, no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre el uso de rituximab como tratamiento inicial de la GNM.

ACTH (HORMONA ADRENOCORTICOTROPA)

En la década de los 50-60, la ACTH fue utilizada ampliamente para el tratamiento de la nefrosis en la infancia probablemente causada por la enfermedad de cambios mínimos. Este tratamiento ha sido utilizado en lugar de los esteroides ya que no suprime las glándulas suprarrenales y produce un menos retraso en el crecimiento.

La utilización del tratamiento con un análogo sintético de ACTH (ACTH1-24; Synacthen Depot) se asoció con reducción de la albuminuria en pacientes con nefropatía membranosa idiopática. Esto se observó incidentalmente durante un ensayo en pacientes

afectos de síndrome nefróticos con nefropatía membranosa idiopática que se centró en los efectos hipolipemiantes de ACTH. La marcada reducción de la albuminuria se observó en todos los participantes del estudio, lo que sugirió que este efecto no fue coincidencia. (Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. 1999)

Un estudio observacional y un pequeño ensayo proporcionan evidencia de baja calidad para la utilización de ACTH como terapia inicial en la GNM.

El ensayo (Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al. 2006) comparó metilprednisolona i.v. y corticosteroides orales además de un agente citotóxico (n =16) vs. ACTH sintética (n =16) como terapia inicial en paciente con GNM y constató que eran de similar eficacia, por lo menos a corto plazo. Los efectos secundarios asociados con el uso de ACTH sintética incluyeron mareos, intolerancia a la glucosa, diarrea, y el cambio de coloración de la piel a bronce, que se resolvió después de finalizar la terapia. Hasta que se realicen ECA más amplios y de gran alcance, no se pueden hacer recomendaciones para el uso de ACTH (sintético o intactos) para el tratamiento inicial de IMN.

Tabla 1. Resumen de los ensayos más relevantes en relación con el tratamiento de GNM.

Ensayo	Población con la patología	Tratamiento (dosis)	Eficacia Endpoints primarios	Seguridad	Seguimiento
Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome, 1979	72 pacientes ≥ 16 años con Sd Nefrótico por GNMi	Randomizados: tratamiento Prednisona 100-150mg ó Placebo durante 8 semanas a días alternos.	-Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. - Función renal a través de la medición de la tasa de filtrado glomerular.		
Ponticelli et al, 1984	67 adultos con GNMi	Randomizados: tratamiento sintomático ó Curso de 6 meses de Metilprednisolona alternados con Clorambucil.	-Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática.	2 pacientes excluidos del estudio: -Úlcera péptica -Intolerancia Gástrintestinal (ambos a Clorambucil).	7 años
Ponticelli et al, 1989	81 adultos GNMi y proteinuria $\geq 3,5$ gr/día.	Randomizados: Tratamiento sintomático ó Metilprednisolona (1 gr/día 3 días y posteriormente vo 0,4mg/Kg/día 27 días) alternado con Clorambucil (0,2 mg/Kg/día) durante 6	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática.	- 3 pacientes fallecidos. 2 en el grupo control y 1 paciente en el tratado con clorambucil.	2-11 años (media 5 años)

		meses.			
Cattran DC et al, 1989	158 adultos con GNMI	Randomizados: Tratamiento sintomático ó Prednisona administrada a días alternos (45 mg/m ² 48 de superficie corporal)	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática.		48 meses
Ponticelli et al, 1992	92 GNM y proteinuria $\geq 3,5$ gr/día.	Randomizados: Metilprednisolona 1 gr los tres primeros días de los meses 1-3 y 5 y posteriormente prednisona oral 0,4 mg/Kg/día excepto los días del gr iv ó Metilprednisolona (1 gr/día 3 días y posteriormente vo 0,4mg/Kg/día 27 días) alternado con Clorambucil (0,2 mg/Kg/día) durante 6 meses.	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. -Presencia de HTA. -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR.	4 pacientes excluidos del grupo de clorambucil: -1 Neutropenia febril. -1 dolor abdominal. -Neumonía y herpes zoster. -Disfunción hepática. 1 paciente excluido del grupo esteroides por TVP y TEP.	24-84 meses
Louis JMR et al, 1994	18 pacientes con GNMI, síndrome nefrótico y deterioro de función renal.	Randomizados: Clorambucil 0,15 mg/Kg/día los meses 2, 4 y 6 y prednisona (3 pulsos iv de metilprednsolona	-Función renal a través de los niveles de Creatinina sérica. -Descenso de la proteinuria a través del	En el grupo de clorambucil: -1 paciente requirió tratamiento sustitutivo de la	Media 15 meses (6-36 meses)

		seguidos de prednisona oral 0,5 mg/Kg/día en los meses 1,3 y 5) o ciclofosfamida iv (750 mg/m ²) a meses alternos durante 6 meses y metilprednisolona (3 pulsos intravenosis de 1 gr los meses 1, 3 y 5).	ratio proteinuria/creatinuria. -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR.	función renal. En el grupo de ciclofosfamida iv: -4 pacientes requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal. -1 fallecido tras 6 meses del inicio de la terapia.	
Ponticelli et al,1995	81 adultos con GNMI	Randomizados: Tratamiento sintomático ó Metilprednisolona (1 gr/día 3 días y posteriormente vo 0,5mg/Kg/día 27 días) alternado con Clorambucil (0,2 mg/Kg/día) durante 6 meses.	- Supervivencia a los 10 años - Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR a los 10 años.. - Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. - Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico.	4 pacientes excluidos del grupo de clorambucil por: -2 úlceras pépticas. -1 Neumonitis -1 Intolerancia gástrica. Otros Eventos adversos sin suspender tto: Leucopenias moderadas, temblores, leucopenia,	10 años

				ansiedad, dolor abdominal e incremento de las transaminasas	
Cattran DC et al, 1995	17 pacientes con alto riesgo de progresión: -Disminución del CrCL $>6 = 8$ ml/min. -Proteinuria persistente en rango nefrótico.	Randomizados a Ciclosporina Frente a Placebo.	-Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. -Proteinuria.		1 año
Ponticelliet al, 1998	87 adultos con GNMi y proteinuria $>3,5$ gr/día. Creatinina sérica $<1,7$ mg/dl.	Randomizados: Metilprednisolona (1 gr/día 3 días y posteriormente $0,4$ mg/Kg/día 27 días) alternado con Clorambucil (0,2 mg/Kg/día) ó alternado con Ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día) durante 6 meses.	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. -Recaidas del Sd Nefrótico en pacientes que habían alcanzado la remisión -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR	6 pacientes excluidos del grupo de clorambucil por: -2Leucopenias -2 Neumonías. -1 Aplasia de médula ósea. -1 náuseas. (4 Herpes Zoster no excluidos) 2 pacientes excluidos del grupo de la CFM -1Náuseas y vómitos -1AIT.	1 año

Cattran DC et al, 2001	51 adultos con GNMI y proteinuria en rango nefrótico.	Randomizados; Ciclosporina (3,5mg/Kg/día) y Prednisona (0,15 mg/Kg/día) ó Placebo y Prednisona (0,15 mg/Kg/día).	- Numero de remisiones parciales o completas. - Tiempo hasta alcanzafr una reducción del ClCr del 50% ó una duplicación de la Creatinina Basal. -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR.	En el grupo de tratamiento con Ciclosporina: - 10 pacientes aumentaron la dosis o el número de antihipertensivos. - 4 Pacientes presentaron náuseas.	78 semanas
Torres A et al, 2002	39 pacientes con GNMI e IR definida como Creatinina sérica >1,5 mg/dl en tres determinaciones consecutivas.	Primer periodo (1975-1989) N=20: restricción de sal en la dieta, diuréticos, estatinas y antihipertensivos (incluyendo IECAS). Segundo periodo (1990-2000) N=19: prednisona oral durante 6 meses comenzando con 1 mg/kg/día en el primer mes, 0.5 mg/kg/día durante el segundo mes y 0.5 mg/kg/día a días alternos desde el tercer mes hasta el sexto, asociado	-Supervivencia renal medida como necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal. - Numero de remisiones parciales o completas. - Supervivencia	- 2 Neumonías por Pneumocystis Jirovecii - 4 Herpes Zoster - 1 Psicosis por esteroides - 1 DM por esteroides. - 1 Necrosis ósea avascular.	7 años

		simultáneamente a clorambucil oral (0.15 mg/kg/día) durante las primeras 14 semanas.			
Ruggenti P et al, 2003	8 pacientes con GNMi, CICr>20 ml/min y proteinuria>3,5gr durante 6 meses.	Todos recibieron además del tratamiento sintomático 1 dosis semanal durante 4 semanas de Rituximab a dosis de 375 mg/m ² .	- Numero de remisiones parciales o completas. - Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática.	3 eventos adversos ocurrieron en tres pacientes tras la administración del Rituximab: -1 laringoespasma que requirió la administración de metilprednisolona la 2º vez. -1 dolor torácico atribuido a ansiedad. - Rash cutáneo que requirió la administración de metilprednisolona la 2º vez.	12 meses
Du Bui-Vereijken PWG et al, 2004	65 pacientes con IRC (Creatinina sérica >1,5 mg/dl)	Tratados con Ciclofosfamida oral 1.5–2.0 mg/kg/día durante 12 meses y esteroides (metilprednisolona 3 × 1 g, i.v. los	- Evolución de la función renal. - Numero de remisiones parciales o completas. - Número de recaídas.	Efectos secundarios: -27 leucopenias. -10 anemias -3 trombocitopenias. -17 infecciones	Media de seguimiento de 51 meses (5-132)

		meses 1, 3 y 5, y prednisona oral 0.5 mg/kg/48 h durante 6 meses.	- Progresión a enfermedad renal terminal con necesidad de TSFR. -Supervivencia.	-2 alteraciones de la función hepática. -DM inducida por esteroides.	
Ponticelli C et al, 2006	32 pacientes con GNMI	Randomizados: Tratamiento Metilprednisolona alternado con Ciclofosfamida durante 6 meses ó ACTH sintética IM administrada 2 veces/semana durante 1 año.	- Numero de remisiones parciales o completas.	Dos pacientes de cada grupo suspendieron el tratamiento por eventos adversos.	24 meses
Jha V et al, 2007	93 pacientes >16 años con Sd nefrótico.	Randomizados: Tratamiento sintomático ó Metilprednisolona (1 gr/día 3 días y posteriormente 0,5mg/Kg/día 27 días) alternado con Ciclofosfamida (2 mg/Kg/día) durante 6 meses.	-Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR -Calidad de vida.	En el grupo de tratamiento sintomático: - 14 episodios infecciosos en 11 pacientes. - 4 episodios de trombosis. - 3 fallecidos. En el grupo de la CFM: - 10 episodios infecciosos en 7 pacientes.	10 años

				- 3 trombosis. - 1 fallecido.	
Praga M et al, 2007	48 pacientes con GNMi	Ramdomizados: Tratamiento con Tacrólimus (0,05mg/Kg/día) durante 12 meses con 6 meses de descenso hasta la supresión ó tratamiento sintomático.	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. - Tiempo hasta alcanzar remisión completa o parcial. - Aumento de la Creatinina basal >50%. -Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR	En el grupo de tratamiento con Tacrólimus: -4 pacientes desarrollaron intolerancia a la glucosa. -2 abandonos por crisis epiléptica parcial y falta de respuesta. En el grupo control: -2 pacientes desarrollaron intolerancia a la glucosa. -1 abandono por severidad de los edemas.	18 meses
Branten, AJ et al, 2007	64 pacientes con GMNi e IRC.	Ramdomizados: Tratamiento con MMF 1gr 2 veces al día durante 12 meses ó Ciclofosfamida	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. - Presencia de recaídas durante el seguimiento.	- Presentaron efectos adversos 24 pacientes en el grupo de MMF y 22 del	Media de seguimiento 23 meses (11-46)

		1,5mg/Kg/día durante 12 meses. Ambos grupos recibieron choques de metilprednisolona (x3) y prednisona a días alternos.	- Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR	grupo de meses). Ciclofosfamida.	
Dussol B et al, 2008	36 pacientes con GNMi y Sd Nefrótico	Ramdomizados: Tratamiento con MMF 2gr al día durante 12 meses ó tratamiento conservado.	-La media de proteinuria a través del ratio albuminuria/ Creatinuria en mg/g durante todo el estudio. -Número de remisiones completas y parciales a 1 año.		12 meses
Eriguchi M et al, 2009	103 pacientes con GNMi y Sd Nefrótico	Tratados con ciclofosfamida oral 50 mg/día durante los tres primeros meses y 25 mg/día durante los tres meses siguientes y prednisona 30 mg/día durante la primera semana con un descenso gradual hasta la suspensión a los 2 años.	- Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. - Presencia de recaídas durante el seguimiento. - Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR -Supervivencia.	Los eventos adversos fueron. -5 infecciones respiratorias. -4 nfecciones por V Herpes. -3 cistitis. -2 sepsis. -1 CMV -1 colitis -3 ulcera gástrica. -1 pancitopenia. -4 canceres colorectal.	Media de seguimiento de 8,5 años

				<ul style="list-style-type: none"> -1 cáncer gástrico. -1 cáncer de esófago -1cáncer de pulmón. -1 cáncer de esófago. (3 de estos casos requirieron suspensión del tratamiento) 14 fallecidos. 	
Chen M et al, 2010	73 pacientes con GMNI	Ramdomizados: Tratamiento con Tacrólimus (0,1mg/Kg/día inicialmente hasta ajustarlo a los niveles en sangre entre 5-10 ng/mL) y Prednisona ó Ciclofosfamida y Prednisona.	Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico.	En el grupo de tratamiento con Tacrólimus se objetivó un mayor número de Intolerancia a la glucosa o diabetes, infección e HTA.	12 meses
Fervenza FC et al, 2010	20 pacientes con GNMI y proteinuria >5 gr/24h.	Todos recibieron RTX (375mg/m ²) 1 vez por semana durante 4 semanas con un retratamiento a los 6 meses independientemente de la respuesta de la proteinuria.	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. -Función renal a través de GFR estimada mediante la orina 24h. 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 pacientes presentarin prurito torácico, congestión nasal y enrojecimiento facial durante la primera nfusión. - 4 pacientes desarrollaron 	24 meses

				<p>síntomas similares a la gripe a las 24 h de la infusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pacientes presentaron rash cutáneo leve. - 1 neumonía AC a los 2,5 meses de la 1 infusión. - 1 IAM a los 5 meses de la 1 infusión. 	
Ruggenti P, et al. 2012	100 pacientes con GNM y datos de progresión. Tratados con otros regímenes inmunosupresores previos.	Todos recibieron RTX (375mg/m ²) 1 vez por semana durante 4 semanas, posibilidad de retratamiento dependiendo de los resultados.	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión completa y parcial del Sd Nefrótico. - Desarrollo de enfermedad renal terminal que requiera TSFR. -Función renal a través de los niveles de Creatinina plasmática. 	<p>Se observaron eventos leves durante la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -17 pacientes normalizaron con la interrupción temporal del tratamiento. - 10 síntomas catarrales sin disnea. - 1 rash cutáneo -1 hipotensión. <p>11 pacientes con eventos adversos</p>	Media de 29 meses (6-121 meses)

				graves: -8 eventos cardiovasculares. - 1 fallecido por ICTUS. - 2 fallecidos por IAM	
--	--	--	--	--	--

B. FARMACOLOGÍA DE LOS TRATAMIENTOS DESCRITOS.

IECAS/ARAI

IECAs:

Las sustancias inhibidoras de la Enzima convertidora de angiotensina se descubrieron por primera vez en venenos de serpientes. Son sustancias que presentan una estructura similar a la del péptido BPP_{5a} o péptido potenciador de la bradiquinina, (*BPP*, de las siglas en inglés "bradykinin-potentiating peptide). Puesto que el cuerpo elimina con mucha rapidez el BPP_{5a} y el tripéptido, se han llevado a cabo numerosas modificaciones en la molécula para prolongar la duración del efecto, entre ellas, se ha cambiado la secuencia del triptófano-alanina-prolina por una secuencia similar pero más estable de fenilalanina-alanina-prolina. La aportación de una estructura análoga al ácido succínico o al ácido glutárico proporcionó más estabilidad y reforzó las propiedades inhibidoras en la enzima de conversión de la angiotensina.

El mecanismo de acción de los inhibidores IECA consiste en inhibir la enzima que actúa en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Esta enzima tiene dos funciones principales en el organismo. Por un lado, se encarga de sintetizar la angiotensina II, un octapéptido (péptido formado por 8 aminoácidos) vasoconstrictor efectivo, a partir de su preestadio inactivo, el decapeptido (10 aminoácidos) angiotensina I, separando dos aminoácidos del extremo C terminal de la molécula. Por el otro, cataliza la eliminación del mediador bradiquinina en productos inactivos.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) constituyen el grupo farmacológico que ha demostrado un mayor beneficio en la evolución de distintas nefropatías, tanto diabética como no diabéticas.

En los animales con enfermedad renal inducida experimentalmente, los fármacos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina, reducen la presión del capilar glomerular, inhiben el crecimiento celular renal y reducen la permeabilidad del capilar glomerular a proteínas, lo que reduce la proteinuria y previene el desarrollo de glomeruloesclerosis.

Los efectos beneficiosos de los IECAS en humanos pueden ser atribuidos a mecanismos distintos a la reducción de la Presión sanguínea. El efecto protector de Benazepril sobre la función renal fue mayor en los pacientes con proteinuria sustancial. Benazepril reduce considerablemente la excreción urinaria de proteínas, al igual que otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Esta reducción puede ser mediada por los cambios hemodinámicos o por un efecto directo de la droga en la membrana basal glomerular, en cualquier caso, la reducción de la excreción urinaria de

proteínas puede proporcionar protección contra la progresión de la enfermedad. Los mecanismos postulados son una reducción en el tráfico de proteínas de las células mesangiales, disminuciones en las concentraciones de lípidos en suero y la hiperagregabilidad plaquetaria. (Maschio G, Alberti D, et al).

El bloqueo del SRA en pacientes con función renal normal no suele acompañarse de cambios en los valores plasmáticos de creatinina. En enfermos con insuficiencia renal puede observarse un aumento en dichos valores en las primeras 2 semanas del tratamiento. Tal elevación suele estabilizarse a las 4-8 semanas. Si la creatinina plasmática se incrementa un valor $> 30-35\%$ sobre los basales, sería necesario suspender el tratamiento y descartar situaciones de hipovolemia, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos. La incidencia de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre el 0,1 y el 6%, pero en los casos con ERC avanzada puede oscilar entre el 5 y el 50%. Las situaciones de depleción de volumen y el uso de diuréticos ahorradores de potasio y de antiinflamatorios no esteroideos incrementan el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los ancianos. La combinación de IECA y ARA-II incrementa el riesgo de hiperpotasemia, aunque no todos los estudios llegan a esa conclusión. (Marín R, Álvarez-Navascués R, Fernández-Vega F. 2008).

Una de las reacciones adversas más frecuentes de los IECAS y que producen discontinuación en el tratamiento es la presencia de tos. La tos no era considerada como un efecto secundario de importancia, hoy día sin embargo, la tos es reconocida como un efecto común de todos los IECAs, siendo un poco más frecuente con enalapril, para el que se reporta una incidencia de 2,9 por ciento. La tos producida por los IECAs es persistente, no productiva, empeora por las noches y al hablar, y es reversible, resolviéndose después de una semana de suspender el tratamiento. Se ha observado mayor incidencia en mujeres.

El mecanismo por el cual los IECAS producen este efecto secundario no se ha establecido con claridad, pero entre las propuestas existentes, cobra importancia la teoría que expresa, que la inhibición de de la enzima convertidora de angiotensina podría ser responsable del bloqueo de la degradación de la bradiquinina, observado en los individuos bajo tratamiento con IECAs y que presentan un aumento de los efectos de esta sustancia (potente broncoconstrictor y mediador de inflamación). (Cohen, K. 1989).

ARAII:

Los antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II (ARA-II) son un grupo de fármacos que antagonizan las acciones que la angiotensina II (A-II) ejerce por mediación de éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis, produciendo un bloqueo competitivo y selectivo de dichos receptores. Las acciones fisiopatológicas de la A-II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la

superficie de la membrana de las células diana. Hoy sabemos que existen, al menos, 2 tipos de receptores, denominados AT_1 y AT_2 . Los receptores AT_1 se distribuyen por todos los tejidos del adulto, en particular, en el corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central. Los AT_2 , que predominan en los tejidos fetales, disminuyen tras el nacimiento y en el adulto sano se encuentran en pequeñas cantidades en el riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y el testículo. También se ha descrito la existencia de receptores AT_3 , activados por la angiotensina III y receptores AT_4 , activados por la angiotensina IV en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. Aunque la función de los receptores AT_4 no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje.

En presencia de un ARA-II, la A-II sintetizada estimula los receptores AT_2 , que no se encuentran bloqueados y cuya expresión, además, puede haberse incrementado tras el bloqueo de los receptores AT_1 , produciendo diversas acciones que contrarrestan aquellas mediadas por los receptores AT_1 .

La estimulación de los receptores AT_2 provoca:

- Aumento de la liberación de óxido nítrico (NO), bradicinina y prostanglandinas (PGE_2 , PGI_2), que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Es decir, que la estimulación de los receptores AT_2 produce una respuesta vasodilatadora que se opone a la vasoconstricción mediada por la estimulación de los receptores AT_1 .
- Inhibición del crecimiento y la proliferación de células musculares cardíacas y lisas vasculares y endoteliales, induce la apoptosis de los fibroblastos y activa diversas colagenasas. Estos efectos antiproliferativos, que están asociados a la inhibición de la vía de las cinasas activadas por mitógenos, disminuyen la fibrosis cardiovascular y el remodelado cardíaco, así como la formación de neoíntima en respuesta a la lesión vascular; por el contrario, el bloqueo selectivo de los receptores AT_2 aumenta los efectos mitogénicos de la A-II sobre los miocitos cardíacos.
- En el riñón, vasodilatación de la arteriola aferente y participa en la reabsorción tubular proximal de Na por un mecanismo directo, mediado por el propio receptor, y a través de la activación de la vía NO-GMPc y de la conversión de la PGE_2 en $PGF2\alpha$. Por tanto, cuando se administra un ARA-II se produce una vasodilatación de la arteriola aferente (AT_2) y de la eferente (AT_1) que explica por qué, a diferencia de los IECA, los ARA-II no modifican la tasa de filtración glomerular.
- Regulación de la activación del SRAA a través de la inhibición de la síntesis de renina.

Los ARA-II han demostrado ser fármacos antihipertensivos efectivos y seguros y, además, ejercen efectos beneficiosos independientes de su acción antihipertensiva en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatías. Sin embargo,

existen diferencias en la estructura química, la afinidad receptiva y las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos fármacos. De hecho, recientemente se ha demostrado que los ARA-II ejercen acciones no relacionadas con el bloqueo de los receptores AT₁ y que, por tanto, son características de cada uno de estos fármacos.

(Tamargo J, Caballero R, Gómez R, et al. 2006).

En ensayos clínicos controlados, los ARA-II presentan una excelente tolerancia clínica; la incidencia de reacciones adversas y de abandonos es similar a la del grupo placebo y no producen tos, a diferencia de los IECAS. Sin embargo, todos los ARA-II disminuyen el tono de la AT₂, la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular, y pueden producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina en pacientes con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único. (Mazzolai L, Burnier M. 1999). Se han descrito casos aislados de edema de los labios, periorbitario y de la lengua. En pacientes con función renal normal no se han encontrado diferencias en la incidencia de hiperpotasemia, pero en pacientes con función renal deprimida (tasa de filtración glomerular ≤ 60 ml/min/1,73 m²), la incidencia de hiperpotasemia era mayor con IECAS. (Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. 2000).

ESTEROIDES

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de la interleucina 1 (IL-1) (activa las células T cooperadoras), la IL-6 (activa los linfocitos B), el factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón γ , interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

Los corticosteroides están indicados en la inmunosupresión primaria y el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado. En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otros fármacos en regímenes de doble o triple terapia. También acompañan el tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales.

En el trasplante renal, la dosis inicial es de 0,5-1 mg/kg/día, complementadas con una dosis de choque intraoperatoria o postoperatoria más elevada (125-500 mg). En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimiento establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 2-3 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible no utilizarlos, administrarlos sólo unos días como inducción o suprimirlos totalmente a los 3-12 meses.

Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis de 250-1000 mg/ día, durante 3-6 días. No es prudente superar una dosis total de 3 g.

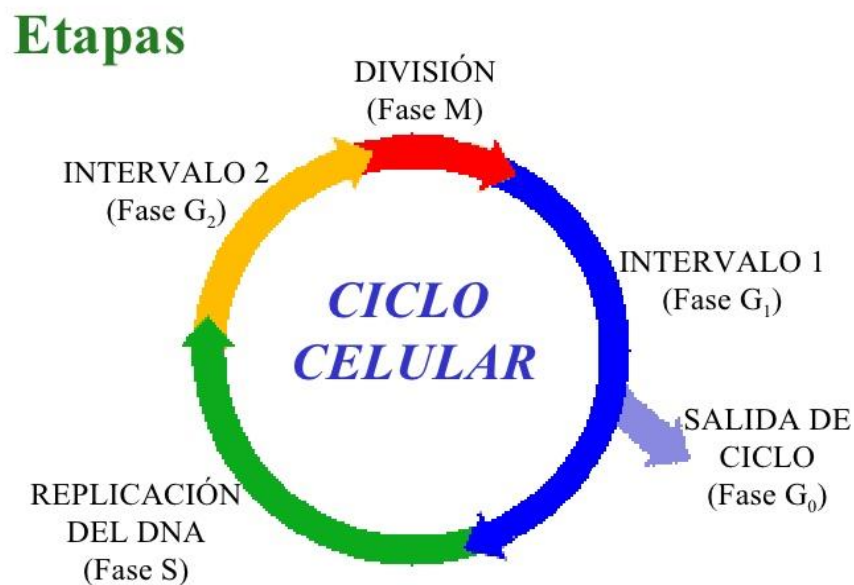
Los eventos adversos son frecuentes y potencialmente graves. Los más destacados son: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglucemia, HTA, dislipemia, úlcera péptica, hirsutismo y facies cushingoide. A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia

cutánea. (Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu , L).

AGENTES ALQUILANTES. CLORAMBUCIL Y CICLOFOSFAMIDA

CLORAMBUCIL:

Es un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas y constituye un análogo aromático, que resulta de la adición del ácido aminofenilbutírico. A nivel celular reacciona con las bases nitrogenadas del ADN y da lugar a la formación de puentes intercatenarios e intracatenarios, responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular. Es más sensible en las fases G1 tardía y S del ciclo celular.



Tomado de <http://es.slideshare.net>

Se utiliza principalmente en neoplasias malignas hematológicas (leucemias linfocíticas crónicas y linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad de evolución indolente). Con menos frecuencia en algunos tipos de linfomas cutáneos de células T, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, así como en la macroglobulinemia de Waldenström. También se emplea con fines no oncológicos, relacionados con enfermedades autoinmunes, por su propiedad inmunosupresora: amiloidosis, síndrome de Behçet, enfermedad glomerular, cirrosis biliar primaria, polimiositis, artritis reumatoide,

sarcoidosis y lupus eritematoso sistémico.
(<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=48>).

CICLOFOSFAMIDA

Un metabolito de la ciclofosfamida, la mostaza fosforamida, alquila o se liga a estructuras moleculares, intracelulares, incluso a ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN, así como a la inhibición de la síntesis de proteínas.

Se utiliza en enfermedades del tipo hemoblastosis, tumores linforreticulares, paraproteinemias, leucemias linfáticas y mieloides, particularmente crónicas, linfogranulomatosis, linfosarcoma, reticulosarcoma, enfermedad de Waldenström y plasmocitoma. Tumores con crecimiento diseminado: particularmente carcinoma de ovarios, de mamas, bronquial con células pequeñas, neuroblastoma, seminoma y sarcoma de Ewing. Terapia adicional en el posoperatorio: especialmente en tumores quimiosensibles que presuntamente han sobrepasado los límites locales y que a pesar de la cirugía tienen mal pronóstico. Enfermedades por autoinmunidad: especialmente poliartritis crónica, artropatía psoriásica, LES, anemia autoinmune hemolítica y glomerulopatías primarias con proteinuria importante, asociada o no al aumento de las cifras de creatinina, cuando fracasa el tratamiento con esteroides y algunas glomerulopatías secundarias, como la nefritis lúpica.

(<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=48>).

El principal problema de las drogas citotóxicas es el riesgo potencial de neoplasia a largo plazo. La leucemia y más raramente el linfoma son los cánceres más frecuentes que desarrollan los pacientes tratados con clorambucil, mientras el cáncer de vejiga y los tumores linforeticulares son más frecuentes en pacientes tratados con ciclofosfamida.

En los pacientes inmunodeprimidos, el riesgo de neoplasias está fuertemente relacionado con la dosis acumulada y el tiempo de duración de la terapia citotóxica.

Riesgos potenciales del uso de agentes alquilantes:

- Aumento del riesgo de enfermedades oportunistas.
- Reactivación de virus de la hepatitis.
- Alopecia.
- Sufriamiento gonadal (espermatogénesis y ovulación)
- Cistitis hemorrágica (solo observable con CFM)
- Neoplasias (Sd mielodisplásico, Leucemia aguda)
- Carcinoma de células transicionales de vejiga, uréteres o pelvis.
- Hepatitis tóxica.

(Guías KDIGO,2012)

La Ciclofosfamida en comparación con el Clorambucil tiene un perfil de efectos secundarios mucho más favorable.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA. CICLOSPORINA Y TACRÓLIMUS

CICLOSPORINA

La ciclosporina es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, producido por el hongo *Beauveria nivea*. Inhibe la primera fase de la activación de las células T en la que se produce la activación transcripcional de los algunos productos (interleuquinas IL-2, IL-3 e IL-4, TNF- α e IFN- γ) que permiten que la célula progrese desde la fase G0 a la fase G1. Se une a una inmunofilina llamada ciclofilina (las inmunofilinas son unas proteínas distribuidas por todos los compartimentos celulares que fijan a los inmunosupresores). Seguidamente, el complejo ciclofilina-ciclosporina se une a la fosfatasa calcineurina, una enzima que es activada por la calmodulina y el calcio. La calcineurina cataliza las reacciones de desfosforilización necesarias para la transcripción de las linfoquinas y por tanto, la activación de las células T. Por este motivo, la inhibición de la calcineurina resulta en el bloqueo de las señales de transducción del factor nuclear de las células T activadas. Entre las proteínas cuya transcripción se encuentra inhibida se incluyen la interleuquina-4, el ligando a CD40 y las que se requieren para la activación de las células Y (IL-2 e IFN- γ). La ciclosporina no afecta la producción de anticuerpos que son independientes de las células T.

Se utiliza para prevenir el rechazo de los trasplantes, también es efectiva en varias condiciones autoinmunes como uveítis, psoriasis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y algunas nefropatías.

La nefrotoxicidad aguda se asocia con niveles de ciclosporinemia elevados y es frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, y revierte al disminuir la dosis. La nefrotoxicidad crónica es más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. A nivel histológico se han descrito diversas lesiones, como arteriopatía, fibrosis intersticial en bandas, atrofia tubular, y en casos graves microangiopatía trombótica, que clínicamente se manifiesta como un síndrome hemolítico urémico. Por esta eventual complicación debe evitarse el tratamiento con ciclosporina A en pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica como enfermedad renal de base, por el elevado riesgo de recidiva postrasplante.

Otras reacciones adversas frecuentes de la ciclosporina producen la discontinuación en el tratamiento: Hipertricosis, cefalea, temblor, hipertensión arterial, disfunción hepática,

fatiga, hipertrofia gingival, trastornos gastrointestinales, quemazón de manos y pies y abundantes efectos metabólicos (intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hiperuricemia y gota, hipomagnesemia, hiperpotasemia...)

TACRÓLIMUS

El tacrolimus es un macrólido aislado a partir de *Streptomyces tsukubaensis*. Es un profármaco que se une a una inmunofilina del citosol, la proteína FKBP-12 (FK binding protein). El complejo FK506-FKBP inhibe la enzima calcineurina y bloquea la transcripción de factores nucleares de los linfocitos T activados, permaneciendo los linfocitos T en reposo (se bloquea el paso de G0 a G1 después del estímulo del linfocito T), lo cual impide la síntesis de IL-2, IL-3, interferón gamma y receptores de la IL-2, IL-4 e IFN-beta. La más importantes de esta es la IL-2, ya que interviene en la activación del linfocito B. Del bloqueo de la calcineurina se derivan los efectos del tacrolimus sobre moléculas reguladoras de la activación de los linfocitos T, como NF- κ B, JNK (cinasa N terminal c-jun), elk-1 y la sintetasa del óxido nítrico. En particular, inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, responsables del rechazo a trasplante. Se utiliza principalmente como inmunosupresión primaria en receptores de trasplante alométrico de hígado, corazón y riñón.

Los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) inducen downregulation de una serie de citocinas sintetizadas por los linfocitos T cooperadores (Th1 y Th2) y las células presentadoras de antígeno, particularmente la interleucina-2, la cual entre otras funciones se halla involucrada en la activación de los linfocitos B y la producción subsecuente de anticuerpos. Este probablemente sea el mecanismo a través del cual la terapia con anticalcineurínicos induce el descenso de los títulos de anti-PLA2R (Segarra Medrano, A, Jatem-Escalante, E et al, 2014).

Éstos son fármacos bien tolerados, pero debido a su potencial nefrotoxicidad requieren una monitorización cuidadosa de sus niveles plasmáticos y de la función renal. Existe una gran variabilidad en el metabolismo del fármaco entre pacientes y en un mismo paciente. Las interacciones de los inhibidores de la calcineurina con otros fármacos son frecuentes. Su metabolismo es hepático, a través del citocromo P450 (CYP 3A). Los fármacos inductores de la actividad del citocromo disminuyen la concentración de los anticalcineurínicos (rifampicina, fenitoína, carbamazepina). Y también existen fármacos que aumentan sus niveles por inhibición del citocromo o por competición con sus rutas (ketoconazol, fluconazol, eritromicina, etc.) (Gutierrez Solis, E, Fernandez Juarez, G. 2010).

Los efectos secundarios más frecuentes son la nefrotoxicidad, la toxicidad intestinal, los efectos estéticos (hipertrofia gingival e hirsutismo con la ciclosporina [CsA]), la predisposición a la diabetes, así como la toxicidad neurológica. La nefrotoxicidad, como comentamos anteriormente en el apartado de la ciclosporin es producida por una

vasoconstricción renal dosis-dependiente y reversible, y ésta favorece también la aparición de hipertensión. Este efecto puede producir, a largo plazo, fibrosis intersticial crónica y daño renal irreversible. Por este motivo, es primordial en el seguimiento la medición de los niveles del fármaco, así como de la función renal periódicamente. Si se produce un aumento de la creatinina sérica superior al 30%, es mandatorio disminuir la dosis del fármaco. A pesar de esto, algunos trabajos demuestran que este fármaco puede administrarse a pacientes con síndrome nefrótico durante años sin provocar insuficiencia renal. La CsA y el tacrolimus comparten su mecanismo de acción. El tacrolimus es un fármaco con mayor potencia inmunosupresora, parece que menos nefrotóxico y presenta menos efectos adversos estéticos. Sin embargo, se asocia con mayor tasa de diabetes (hiperglucemia 16,2% (FK) frente a 6,9%(CaA)) y diabetes mellitus (11,6%FK) frente a 2,1%(CsA)) y alteraciones neurológicas: temblor, cefalea, mareo convulsiones, encefalopatía, disartrias, psicosis, etc. (Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu , L)

Otro de los problemas existentes con estos fármacos es la alta tasa de recidiva al disminuir la dosis o suspender su administración. Debido a esto, se deben mantener durante largos períodos y la retirada debe ser lenta y paulatina.

MICOFENOLATO MOFETILO

El micofenolato mofetil (MMF) es un etiléster del ácido micofenólico, que está indicado en la profilaxis del rechazo agudo del alotrasplante renal. El MPA es un inhibidor no-competitivo y reversible de la enzima inosín-monofosfato-deshidrogenasa. Esta enzima cataliza la conversión de inosina a guanina monofosfato. Su inhibición interfiere la síntesis de novo de guanina y la replicación del ADN. El MPA inhibe las 2 isoformas de la IMPDH: la constitutiva y la inducible. Sin embargo, su actividad inhibidora es 5 veces más potente sobre la isoforma inducible, que es la que se expresa cuando la célula se activa. La actividad antiproliferativa del MPA se dirige de manera preferente hacia los linfocitos T y B, los cuales dependen de la vía de novo para la síntesis de purinas. El MPA es capaz de inhibir la síntesis de anticuerpos in vitro e in vivo, también inhibe la transferencia de residuos de fucosa y manosa a glucoproteínas, como las moléculas de adhesión, por lo que inhibe la síntesis de VLA-4, disminuyendo la capacidad de fijación de los linfocitos al endotelio. Este mecanismo, junto con la interferencia con otros procesos reguladores de la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial, podría explicar la utilidad del MMF en el tratamiento del rechazo agudo y del rechazo agudo resistente.

Aunque la indicación principal es la profilaxis del rechazo agudo de órganos en el alotrasplante renal, cardíaco y hepático, existen cada vez más evidencias de su utilidad en el tratamiento de glomerulopatías primarias y secundarias, que evolucionan con proteinuria.

RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B6.

Teniendo en cuenta que la producción patológica de AC es la característica de numerosas enfermedades sistémicas que afectan al riñón, rituximab ha comenzado a emplearse en una gran variedad de estas patologías, aunque el mecanismo exacto por el cual actúa no está claramente definido.

En concreto, este anticuerpo monoclonal se ha empleado, entre otros trastornos, en la GN membranosa, la crioglobulinemia, el lupus eritematoso, la vasculitis asociadas a ANCA, la hialinosis segmentaria y focal, en el contexto del trasplante renal para tratamiento del rechazo humoral, etc...

El efecto secundario más frecuente que produce el rituximab es el cuadro pseudogripal con escalofríos, goteo nasal, disnea, sinusitis y tos. Algo menos frecuente aparecen la debilidad, náuseas, cefalea y faringitis.

Aunque infrecuente, un síntoma secundario grave del rituximab es la posibilidad de sufrir una reacción grave a la infusión, por lo general en la primera infusión (durante la infusión o entre 30 y 120 minutos después de ésta). A fin de reducir esta reacción, recibirá medicamentos antes de iniciarla y será vigilado atentamente durante la misma. Si muestra signos de reacción, la infusión deberá interrumpirse. En la mayoría de los casos, la infusión podrá continuar a una velocidad más lenta una vez que desaparezcan los síntomas.

(www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/rituximab.aspx)

ACTH

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos soluble en agua, cuya secuencia varía según las especies. De los 39 aminoácidos, sólo 13 tienen actividad biológica conocida. Los restantes determinan la actividad inmunológica.

Es sintetizada por células basófilas de la hipófisis anterior o adenohipófisis por estímulo del factor hipotalámico estimulante de la corticotropina CRH (corticotrofin releasing factor), a partir de un precursor que es la preopiomelanocortina, que también da lugar a opiáceos endógenos como betaendorfinas y metaencefalinas, lipotropina (LPH) y hormona estimulante de melanocitos (MSH).

La regulación de la síntesis de ACTH se produce de la siguiente manera: En situación de estrés físico o psicológico como el dolor, el cansancio, miedo o cambios de la temperatura, es estimulada intensamente la secreción del factor hipotalámico CRH, que por medio de la ACTH se va a la liberación de glucocorticoides. También estimulan la síntesis de ACTH otras hormonas como la arginina-vasopresina (AVP), las catecolaminas, la angiotensina II, la serotonina, la oxitocina, el péptido natriurético

atrial (ANP), la colecistoquinina, y el péptido vasoactivo intestinal (VIP), entre otros. Inversamente, existe un retrocontrol negativo (feedback negativo) para los glucocorticoides, que se fijan sobre los receptores del hipotálamo e inhiben la secreción de CRH. Los glucocorticoides actúan igualmente sobre la hipófisis bloqueando la liberación de ACTH a la circulación sanguínea. Cuando se administran cantidades farmacológicas de cortisol o de un derivado sintético como la dexametasona, la síntesis de ACTH disminuye.

El mecanismo de acción de la ACTH es a través de la fijación a los receptores de membrana de la glándula corticosuprarrenal. Esta unión produce un aumento de la concentración intracelular de AMPc, que activa a la adenilciclase (una proteína quinasa), que a su vez activa las enzimas (enzima P450_{scc}) responsables de la transformación del colesterol en pregnenolona, un precursor de los glucocorticoides. La ACTH también estimula, entre otras proteínas necesarias para la esteroideogénesis, los receptores para la lipoproteína LDL, y en la suprarrenal fetal, la hidroximetil glutamil coenzima reductasa (HMG-CoA), necesaria para la síntesis de novo del colesterol.

La tasa plasmática de ACTH presenta un ciclo circadiano, con una secreción mayor durante el día y menor durante la noche. Existe un pico de máxima secreción de 7 a 9 de la mañana. Esto indica que dicha hormona y los glucocorticoides son muy importantes para la normal actividad vigil. El desfase del ciclo circadiano de la ACTH con la hora del lugar es la causa del malestar físico y psíquico surgido tras los viajes intercontinentales, sobre todo si son desde el este al oeste. La semivida de la ACTH en la sangre humana es de unos diez minutos. (Guyton et al. 2006)

El fármaco se absorbe bien después de la inyección intramuscular. La secreción máxima de corticosteroides se produce a las 3 horas y termina a las 6 horas. Desaparece rápidamente de la corriente sanguínea, excretándose solamente pequeñas cantidades inalteradas en la orina. Es inactiva por vía oral. La corticotropina se combina con un receptor específico en la membrana plasmática de la célula suprarrenal; en pacientes con función adrenocortical normal estimula la reacción inicial implicada en la síntesis de esteroides a partir del colesterol, mediante el aumento de la cantidad de sustrato dentro de la mitocondria. En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria la corticotropina no aumenta las concentraciones séricas de cortisol; si la insuficiencia adrenocortical es secundaria a deficiencia de corticotropina, la administración de ésta corrige esa deficiencia. La corticotropina no es un corticosteroide; sin embargo, comparte con ellos muchas de sus acciones y precauciones debido a su capacidad para aumentar la síntesis endógena de corticosteroides.

La corticotropina inyectable está indicada como agente de diagnóstico de la función suprarrenal. Insuficiencia adrenocortical secundaria. Rinitis alérgica estacional o perenne severa. Enfermedad del suero. Dermatomiositis sistémica. Lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Stevens-Johnson. Psoriasis. Enfermedad de Crohn. Anemia hemolítica adquirida (autoinmune). Trombocitopenia secundaria en adultos. Coriorretinitis. Herpes zoster. Asma bronquial. Síndrome de Loeffler. Artritis reumatoidea. Triquinosis con implicación neurológica o miocárdica. Crisis mioclónicas

infantiles (anticonvulsivo).

Como se ha comentado anteriormente, para su uso terapéutico se utiliza la vía IM o subcutánea, especificando para cada paciente la dosificación y la frecuencia de administración, según la enfermedad tratada y el estado y respuesta del paciente. En una serie retrospectiva de casos (4 pacientes) de GNMI tratados con ACTH, la dosificación se ajustó de acuerdo con los efectos secundarios entre 0,25 y 2,25 mg/semana. El seguimiento duró entre 24 y 82 meses después de iniciar la terapia. (Rauen T, Michaelis A, Floege J et al. 2009).

El uso terapéutico crónico de corticotropina disminuye la resistencia a la infección, por tanto el paciente puede estar predispuesto a infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales. Puede dar reacción alérgica: angioedema, broncospasmo y anafilaxia. Aumento de la presión arterial. Sofoco en cara y mejillas. Durante el uso a largo plazo puede aparecer ardor abdominal, acné, melena, edemas en la parte inferior de las piernas, calambres o mialgias, trastornos del ciclo menstrual, hematomas no habituales, cefaleas, estrías rojo púrpúreas en brazos, cara, piernas, tronco e ingles.

1.7. Pronóstico

La GNM es una enfermedad con un curso muy variable. Su historia natural se puede dividir en aproximadamente tres tercios similares en cuanto al número de individuos, de forma que el 20-35% de los pacientes presentarán una remisión espontánea, otro 20-40% de los pacientes desarrollaran (IRC) o fracaso renal terminal, mientras que el resto de pacientes tendrán proteinuria permanente y función renal estable.

La remisión espontánea es frecuente en niños aunque también puede ocurrir en adultos. La frecuencia de remisión espontánea es menor cuanto mayor sea el grado de proteinuria al inicio. En aproximadamente 20% de los pacientes existe una remisión espontánea completa del Sd Nefrótico y otro 15-20% una remisión parcial. La remisión puede presentarse hasta en 18-24 meses.

La remisión completa del síndrome Nefrótico predice una excelente supervivencia del riñón y de la vida del paciente. Una remisión parcial también significa la reducción del riesgo de progresión hacia ERCA.

Las remisiones inducidas por el tratamiento se asocian a mejoría del pronóstico.

A veces es complicada la definición del comienzo de una remisión parcial, ya que en algunos pacientes se observa reducción de la proteinuria a niveles no nefróticos tras años de seguimiento, sin la necesidad de tratamiento específico.

Definición de remisión completa y remisión parcial:

Remisión completa: Proteinuria $<0.3\text{gr/día}$ (Ratio albumina/creatinina en orina $<300\text{mg/gr}$), confirmado en dos valores con al menos una semana de diferencia, acompañado por una concentración de albúmina sérica normal y cifras normales de Creatinina en sangre.

Remisión parcial: Proteinuria $<3.5\text{gr/día}$ (Ratio albumina/creatinina en orina $<3500\text{mgr/gr}$) y un 50% o más de reducción del valor máximo, confirmado en dos valores con al menos una semana de diferencia, acompañado de una mejora o normalización de la concentración de albúmina sérica y una Creatinina sérica en cifras estables. (Guías KDIGO.2012).

Los pacientes con remisión completa o parcial tienen una tasa similar de descenso del CICr: 1.5ml/min/año para la remisión completa y 2ml/min/año para la remisión parcial.

La probabilidad de remisión espontánea y de progresión depende de la edad, el género, el grado de proteinuria, la presencia de HTA y la función renal al inicio. Sin embargo, todos estos factores pronósticos son cualitativos y por lo tanto su aplicación en la práctica clínica es complicada.

El grupo canadiense de Pey y colaboradores tras la realización de un análisis multivariante, comprobaron, que el riesgo de progresión es mayor en aquellos con Proteinuria $>8\text{gr/día}$ mantenida durante 6 meses. Por lo tanto crearon un algoritmo validado que permite mediante, el promedio de proteinuria durante 6 meses, el aclaramiento de Creatinina (CICr) al diagnóstico y la pendiente del CICr durante 6 meses, la correcta identificación del riesgo de progresión de los pacientes con una precisión del 85-90%. (Pey Y et al., 1992).

Basado en dicho modelo, los pacientes con bajo riesgo de progresión presenta un CICr normal, proteinuria $<4\text{gr/día}$ y función renal estable durante los 6 meses del periodo de observación.

Los pacientes con un riesgo de progresión intermedio (es decir, que aproximadamente 50-55% de los pacientes tendrán una probabilidad de desarrollar ERC en 10 años) tendrán función renal normal sin cambios durante 6 meses de observación, pero continuaran con proteinuria entre 4-8 gr/día.

Por último, serán clasificados como de alto riesgo de progresión (65-80% probabilidad de progresión a ERC en los 10 años siguientes al diagnóstico), los que tengan una proteinuria $>8\text{gr/día}$, independientemente del grado de disfunción renal.

Como hemos referido anteriormente, los pacientes con proteinuria subnefrótica (menos de 3,5 a 4,0 g/día) tienen un pronóstico benigno a largo plazo. Sin embargo, estos pacientes requieren un seguimiento continuo de la proteinuria, ya que algunos pueden avanzar a rango nefrótico con la elevada tasa de progresión de la enfermedad renal que

esto conlleva. La justificación para el seguimiento prolongado fue proporcionado por un análisis de 395 pacientes con GNM, 108 de los cuales (27%) debutó con proteinuria subnefrótica (menos de 3,5 g/día). Entre estos pacientes, 66 (61%) evolucionaron a síndrome nefrótico, 20 después del primer año, incluyendo 9 después de más de cuatro años. (Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J et al. 2009)

Un 15-30% de pacientes sufren una o más recaídas, dejando aproximadamente el 50% de ellos con Sd Nefrótico persistente.

Las recaídas del Sd Nefrótico ocurren en el 25% de los pacientes tratados con la pauta de Ponticelli y en una fracción similar de pacientes con remisión espontánea.

Con o sin tratamiento, prácticamente un tercio de los pacientes (20-40%) evolucionan a enfermedad renal terminal con requerimientos de técnicas de sustitución renal en unos 10 años.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con elevados grados de proteinuria progresaran a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) habitualmente tras años de seguimiento.

La presencia de severa fibrosis túbulo-intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular en la biopsia, acompañado de una elevada creatinina sérica >3.5 mg/dl o eGFR <30 ml/min/1.73m², el género masculino y un tamaño renal disminuido medido a través de ecografía son indicadores de mal pronóstico. Hay estudios que han demostrado que la resistencia a esteroides se incluiría también en los factores de riesgo independientes (Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome.,1979).

El tratamiento con bloqueantes del Sistema renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y el descenso del 50% de proteinuria en el primer año de seguimiento son factores predictores independientes de remisión.

El declive de GFR en NMI es a menudo gradual, especialmente en ausencia de proteinuria masiva, cualquier aceleración en el deterioro indica la posibilidad de otra enfermedad superimpuesta (despistaje inicial de trombosis bilateral de la vena renal, GN con semilunas, Nefropatía Intersticial Aguda a menudo en relación con fármacos como diuréticos, antibióticos, AINES...) y habría que plantear un cambio en el tratamiento. Es necesario realizar una nueva biopsia para identificar estos problemas.

1.8 Glomerulonefritis Membranosa en el trasplante renal.

De novo

La glomerulonefritis membranosa de novo es una complicación poco frecuente del trasplante renal, se describió por primera vez en 1973 por Murphy. Es la forma más frecuente de glomerulonefritis de novo en el trasplante (1-2 % de los trasplantes renales)

y la segunda causa de síndrome nefrótico, después del rechazo crónico. Se puede desarrollar en injertos procedentes de vivo o de cadáver en ambos sexos, en todas las edades y sin predilección por una determinada enfermedad de base en los riñones nativos. La edad, sexo y raza del donante, la duración y el método de preservación del injerto no parecen influir en la incidencia de esta nefropatía.

La patogenia no está claramente establecida, aunque parece ser diferente de la idiopática en riñones nativos. Se ha sugerido que la GNM de novo podría deberse a la formación de complejos inmunes "in situ" con antígenos renales insolubles o con antígenos renales exógenos depositados en el glomérulo. Otros factores que se han involucrado son la infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con captopril, sales de oro, D-penicilamina, globulina antilinfocítica (ALG) o antitimocítica (ATG), la respuesta inmunológica frente a antígenos del injerto, como antígenos del epitelio tubular liberados a causa de alguna complicación urológica, una baja producción de anticuerpos debida o no al tratamiento inmunosupresor y una mayor incidencia cuando existe una excelente histocompatibilidad entre donante y receptor. También se ha asociado la GNM de novo con la trombosis de vena renal. Algunos autores también refieren una incidencia algo superior en el grupo de pacientes tratados con Ciclosporina. (Davison AM y Johnston 1992).

En un abstract publicado en la 11th Banff Conference, Paris, junio de 2011, Collins AB et al, consideran que "la alta frecuencia de positividad para C4d sugiere que la GNM de novo es una forma de rechazo crónico humoral, debida a anticuerpos contra antígenos del complejo de histocompatibilidad (MHC) u otros antígenos, que afecta el endotelio de capilares peritubulares y a podocitos". (Collins AB, Satoskar AA, Beck LH, et al.2011)

Clínicamente se caracteriza por la presencia de proteinuria, en rango nefrótico y persistente, en la mayoría de los casos. Suele aparecer entre los tres meses y los seis años después del trasplante, con un tiempo medio de veintiún meses, habitualmente de aparición más tardía que la recidiva. Se han descrito GNM de novo en biopsias de pacientes sin proteinuria; algunos de ellos la presentaron entre dos y diecinueve meses después del diagnóstico histológico.

La evolución es variable, aunque en general se considera benigna. Tiene peor pronóstico cuando se asocia a lesiones de rechazo crónico, síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. La HTA no parece ser un factor pronóstico de importancia. (M. Lago, M. S. García de Vinuesa, E. Niembro, et al. 1995)

Por lo general, el tratamiento inicial de todos los pacientes con GNM de novo es mediante terapias no inmunosupresoras. El siguiente paso, en pacientes con elevación de la proteinuria y función renal estable, sería el aumento de la dosis de uno o más componentes del régimen inmunosupresor, aunque no existen buenos datos que apoyen

este enfoque. Por último, en pacientes con excreción de proteínas ≥ 4 g/día o deterioro de la función renal, la indicación sería rituximab aunque existe escasa información que apoye la respuesta a este fármaco en los casos de novo. Para los pacientes que no responden al rituximab, sugieren ciclofosfamida 2 mg/kg por día o altas dosis de glucocorticoides.

Recidiva en el trasplante:

Las glomerulopatías generalmente se consideran como la tercera causa más común de insuficiencia renal en los receptores de trasplante renal. Sin embargo, el verdadero número de receptores de trasplante renal con glomerulopatías no está del todo claro debido a la enorme proporción de pacientes renales crónicos que no han sido sometidos a una biopsia renal diagnóstica. Las recidivas son una causa importante de fracaso del injerto renal, sin embargo, es probable, que el impacto de la recurrencia en la supervivencia del aloinjerto esté también subestimada en la actualidad debido a que muchos aloinjertos con deterioro progresivo de la función nunca se biopsian. Por otra parte, en muchas ocasiones las estimaciones de recurrencia de la enfermedad se basan en la evidencia clínica de la patología glomerular, como la proteinuria, sin embargo, es probable que las enfermedades glomerulares permanezcan subclínicas durante períodos variables de tiempo.

El riesgo de recurrencia en pacientes afectados de GNM es del 10-45%, el rango de variabilidad es tan amplio por las indicaciones de biopsia de cada centro, aquellos centros que tienen protocolos de biopsia en ausencia de sintomatología tienen las tasas más altas.

Moroni y colaboradores, en un seguimiento a 15 años del trasplante, mostraron que los pacientes con recidiva de GNM en el trasplante renal, tenían supervivencia del injerto del 40% en comparación con 60.9% de los controles. Los factores de riesgo asociados a pérdida del injerto fueron la recidiva temprana (4.8 ± 3.0 versus 45.6 ± 46.9 meses, $p = 0.05$) y proteinuria en rango nefrótico (7.1 ± 5.5 versus 3.67 ± 2.6 g/24 h, $p = 0.1$). (Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. 2010)

La manifestación clínica puede ser inmediata al trasplante como síndrome nefrótico franco o incremento progresivo de la proteinuria y deterioro en la función renal. Tal vez, los bajos niveles de proteinuria observadas en algunos casos de GNM recurrente se relaciona con un nivel relativamente bajo de activación y depósito del complemento en la membrana basal glomerular. Con mayor frecuencia se han descrito recurrencias tempranas postrasplante (durante el primer año); la progresión a ERC se estima de 60 a 65% en un periodo de cuatro años a partir del diagnóstico.

Parece que tras la evidencia actual, no existen variables pretrasplante que diferencien a los pacientes que desarrollaran recidiva de GNM de aquellos que no lo harán.

Al contrario de los que sucede en la enfermedad sobre riñones nativos, en los que la remisión espontánea sucede en un número no desdeñable de pacientes, los pacientes con GNM recidivante en el trasplante, tienen una probabilidad mucho mayor de progreso, aun cuando la proteinuria sea mínima. Por otra parte, esto debería no sorprendernos, ya que las GNM que llegan a ser subsidiarias de trasplantes son del subtipo agresivo, capaz de causar insuficiencia renal. (T. S. Dabade, J. P. Grande, S. M. Norby, et al. 2008)

En la fisiopatología de la recurrencia se ha establecido el desarrollo de autoanticuerpos contra proteínas del podocito, receptor tipo M de la fosfolipasa A2, enzimas como aldosa reductasa y manganeso superóxido dismutasa.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con ninguna o mínima excreción de proteína (es decir, <1 g / día), la GFR estable, y sólo evidencia histológica de GNM recurrente, se tratarían sólo con terapia no inmunosupresora. Esto incluye principalmente IECAS/ARA II y control riguroso de la presión arterial. Cabe señalar que la proteinuria pueden aumentar a lo largo de la enfermedad, por lo que la reevaluación frecuente es necesaria.

Por otro lado, aquellos pacientes con proteinuria > 1 g / día y/o una disminución de la GFR se tratarían además con terapia inmunosupresora. Actualmente el fármaco de elección sería rituximab. La respuesta al tratamiento con rituximab ha sido bastante exitosa. En el ensayo de Sgrangers B, utilizando cuatro ciclos de rituximab a dosis de 375 mg/m², obtuvieron reducción de proteinuria de 4 a 1.8 g/día. El resultado es adecuado pero falta estandarizar criterios en cuanto a dosis y las características de los pacientes ideales para su uso. (Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, et al. 2010). Otros agentes inmunosupresores no han demostrado ser eficaces. Las dosis estándar de ciclosporina, tacrolimus y MMF utilizado para la inmunosupresión después del trasplante no parecen proteger contra o cambiar el curso de la enfermedad recurrente.

1.9 HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La Glomerulonefritis Membranosa idiopática es una enfermedad glomerular crónica que afecta a ambos sexos además de a todas las edades y razas, con una especial predilección por adultos caucásicos.

Aunque la incidencia no es muy elevada, sus posibles consecuencias pueden ser graves para el paciente, pudiendo ocasionar enfermedad renal crónica terminal con sus requerimientos de terapia renal sustitutiva y trasplante.

La forma de presentación suele ser bastante similar, con un florido síndrome nefrótico en el que se objetivan signos (edemas con fóvea, hipertensión..) y síntomas como la astenia.

Cuando se realizan las pruebas complementarias nos encontramos, en la mayoría de las ocasiones, función renal conservada, proteinuria en rango nefrótico con hipoproteinemia y alteraciones lipídicas, sin presencia de otros datos como alteración de la autoinmunidad ni consumo del complemento.

La histopatología de la enfermedad, que es la única medida diagnóstica; se caracteriza por un engrosamiento difuso y uniforme de la pared del capilar glomerular sin proliferación celular asociada. Cuando se observa mediante inmunofluorescencia vemos depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar y depósitos electro-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de los glomérulos, si la muestra es valorada mediante microscopía electrónica. La anatomía patológica da a su vez, cuatro divisiones que dependen de la progresión en el tiempo de la enfermedad.

La evolución de la enfermedad se puede dividir en tres grandes grupos que incluyen la remisión espontánea (20-35%), mucho más frecuente en niños y en mujeres y que puede darse incluso después de dos años tras el inicio de la sintomatología. Otro gran grupo sería aquellos que presentan síndrome nefrótico sin deterioro de la función renal (15-25%), la bibliografía comenta que estos pacientes suelen presentar una proteinuria no muy elevada y se mantienen estables, sin deterioro de la función renal, al menos durante los seis primeros meses. El tercer y último grupo, es aquel que presentaría un peor pronóstico (20-40%) siendo de hasta un 80% la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en 10 años.

La misma variedad que en el tema del pronóstico comentado anteriormente, se da en el tema del tratamiento, por este motivo y por la no existencia de guías estrictas, es un tema ampliamente debatido en la actualidad.

Lo razonable, parece ser, debido a la alta tasa de remisión espontánea, tratar de forma conservadora (antiproteinúricos, estatinas y tratamiento sintomático), al menos inicialmente hasta comprobar la evolución que puede presentar cada paciente y de esta forma minimizar los efectos secundarios derivados de la inmunosupresión.

Un hito determinante en el tratamiento de la GNMi llegó de la mano de Ponticelli en 1984, cuando expuso los resultados extraídos de administrar a sus pacientes el tratamiento de Prednisona y clorambucial a meses alternos. Posteriormente, a raíz de la incorporación de los nuevos inmunosupresores a la patología glomerular, ha sido la utilización del tacrólimus, la que ha mostrado su eficacia en esta patología, disminuyendo los eventos adversos.

En cuanto a los otros fármacos inmunosupresores (Rituximab, MMF) no existe aún una clara evidencia para su utilización, por carecer de ensayos potentes que los respalden, aunque parecen dar buenos resultados tanto en tratamiento único como en combinación.

La finalidad de este trabajo es recopilar todas las glomerulonefritis membranosas idiopáticas que han sido diagnosticadas en nuestro centro de trabajo (H.R.U Virgen de la Victoria) desde el año 1990 y observar que evolución han presentado con el protocolo terapéutico que hemos establecido, adaptando la información existente en ensayos y guías a nuestros pacientes, para intentar dar respuesta al final de este trabajo a las siguientes cuestiones:

- ¿Qué características presentan los pacientes que han hecho remisiones espontáneas?
- ¿Qué inmunosupresión ha mostrado mejores resultados?
- ¿Cuánto ha tardado en lograrse remisión parcial/completa?
- ¿Qué inmunosupresores han frenado la aparición de recaídas?

En resumen, aportar algo más de luz a la evolución, tratamiento y pronóstico de esta interesante y a la vez complicada patología.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Nuestros objetivos son:

1. Determinar las características de los pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática en nuestro medio, especialmente de los pacientes que han hecho remisiones espontáneas
2. Caracterizar los tratamientos utilizados, especialmente los tratamientos inmunosupresores, y, de ellos:
 - Identificar el tratamiento inmunosupresor más eficaz y seguro.
 - Determinar el tiempo que ha necesitado para lograr una remisión parcial y completa.
 - Identificar los inmunosupresores que han frenado la aparición de recaídas.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio y permisos.

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional.

En el que se recogieron datos de las historias de los pacientes desde Noviembre del 1991, hasta Junio 2015 de la Unidad de Nefrología del Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Se incluyó un tamaño muestral (N) de 73 pacientes diagnosticados de glomerulonefritis membranosa idiopática desde Noviembre de 1991, hasta Abril del 2014.

Dado que el seguimiento mínimo de los pacientes ha sido de 6 meses a 3 años, la finalización de la recogida de datos se realizó en Junio del 2015.

3.2. Muestra de pacientes.

Se han incluido los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión.

Criterios de inclusión

- Paciente de ambos géneros.
- Mayores de 18 años.
- Diagnosticados de glomerulonefritis membranosa idiopáticas mediante biopsia renal (incluyendo todos los grados histológicos).
- Cualquier estado de afectación renal.
- Cualquier grado de proteinuria.

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Serología viral para virus hepatitis B, hepatitis C y VIH negativos.
- Presencia de datos analíticos o pruebas de imagen compatible con enfermedad tumoral de cualquier etiología o LES.
- No dieran su consentimiento informado para el uso de los datos.
- Que no estuvieran recogidos en la historia al menos el 60% de los datos requeridos.

3.3. Datos recogidos. Plan de trabajo.

3.3.1. Valoración clínica:

La valoración clínica de los pacientes se llevo a cabo mediante una exhaustiva anamnesis que incluyó:

- Alergias medicamentosas conocidas.
- Antecedentes familiares de interés.
- Antecedentes personales incluyendo: datos de riesgo cardiovascular (HTA, DM y DL), enfermedades autoinmunes o de otra índole, intervenciones quirúrgicas y medicación previa.
- Datos de la enfermedad actual: síntomas por los que acudió al médico, tiempo desde aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, presencia de eventos trombóticos.
- Datos analíticos basales incluyendo: Cifras de Creatinina, Urea, colesterol HDL, colesterol LDL, Triglicéridos, Albúmina y proteinuria.
- Tratamiento empleado, dosis del mismo, tiempo de utilización, efectos adversos.
- Datos analíticos a los 0, 3, 6 y 12 meses de cada nuevo tratamiento incluyendo: Cifras de Creatinina, Urea, colesterol HDL, colesterol LDL, Triglicéridos, Albúmina y proteinuria.
- Numero de recaídas, tratamiento empleado en cada una de ellas, dosis, tiempo de utilización y efectos adversos.
- Necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal, tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad.
- Supervivencia de los pacientes hasta la última fecha de recopilación de datos. Motivo del fallecimiento.

3.3.2. Recogida de datos:

Los datos fueron recogidos mediante una base de datos diseñada con el programa SPSS.

3.3.3. Seguimiento:

El tiempo de seguimiento de los pacientes ha sido de 6 meses a 3 años

3.3.4. Tratamientos

La tabla siguiente (tabla 1) recoge los tratamientos utilizados en base a la sintomatología y valores analíticos que presentaban los pacientes durante los 6 primeros meses de seguimiento y posteriormente durante la inmunosupresión.

Tabla 1. Tratamientos no inmunosupresores utilizados en base a la sintomatología y valores analíticos que presentaban los pacientes durante los 6 primeros meses de seguimiento y durante la inmunosupresión

Tratamiento	Circunstancia
Estatinas	Dosis y tipo adaptada al grado de dislipemia
Se pauto Enoxaparina a dosis profiláctica (1mg/kg/día)	Si albuminemia inferior a 1,5 gr/dl.
Se utilizaron diuréticos del asa (Furosemida y torasemida) v.o. hasta dosis de 160 mg/día	Existencia de edemas
Utilizamos IECAS / ARAII a las dosis máximas toleradas	En función del grado de hipertensión
Hipouricemiantes (Alopurinol 100 mg/día)	En función de los niveles de ácido úrico, incrementados por los diuréticos y los inmunosupresores citotóxicos.

Sólo en el caso IECA/ARAI se especifican el tipo y la dosis empleada.

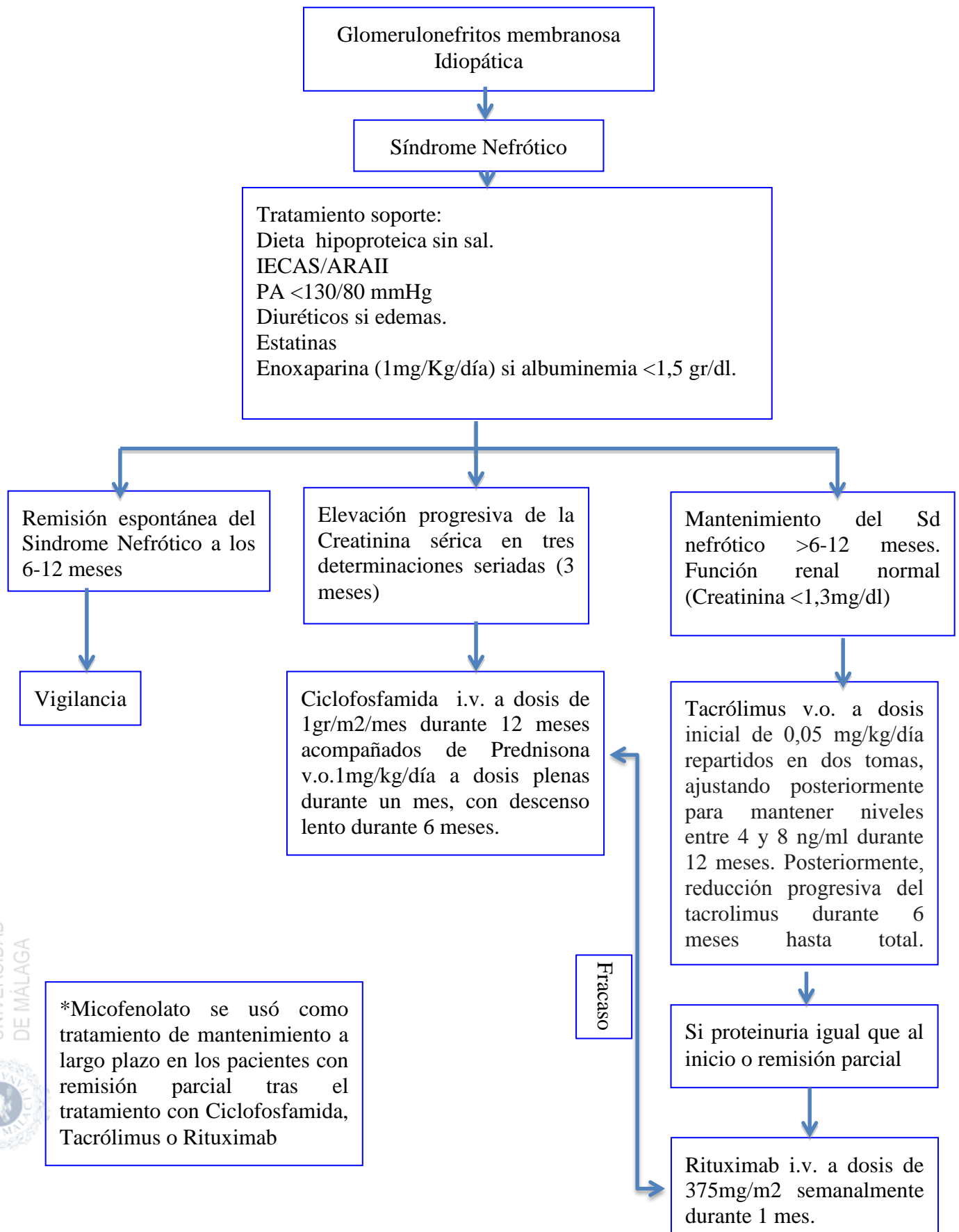
Los tratamientos inmunosupresores empleados aparecen recogidos en la siguiente tabla (tabla 2):

Tabla 2. Tratamientos inmunosupresores empleados

Ciclofosfamida i.v. a dosis de 1gr/m ² /mes durante 12 meses acompañados de Prednisona v.o. 1mg/kg/día a dosis plenas durante un mes, con descenso lento durante 6 meses.	Control de hemograma a los 10 días de la dosis de CFM para recuento de Leucocitos. Interrupción si <3000/mm ³ .	Premedicación con: <ul style="list-style-type: none"> • antipirético, antihistamínico (habitualmente paracetamol y difenhidramina) • 1000cc de Suero fisiológico
Rituximab i.v. a dosis de 375mg/m ² semanalmente durante 1 mes.		Premedicación con: <ul style="list-style-type: none"> • antipirético y antihistamínico (habitualmente paracetamol y difenhidramina).
Tacrólimus v.o. a dosis inicial de 0,05 mg/kg/día repartidos en dos tomas, ajustando posteriormente para mantener niveles entre 4 y 8 ng/ml durante 12 meses. Posteriormente, reducción progresiva del tacrolimus durante 6 meses hasta total suspensión a los 18 meses.	Dosis ajustada: <ul style="list-style-type: none"> • en función de niveles plasmáticos (mantener niveles entre 4 y 8 ng/ml) • leucocitos • glucemia 	
Micofenolato mofetilo 2 gr/día repartidos en dos tomas durante 12 meses. Posterior reducción hasta mantenimiento de 1 gr/día.		

La figura 1 muestra el esquema de realización de protocolo de tratamiento.

Esquema de realización de protocolo de tratamiento



*Micofenolato se usó como tratamiento de mantenimiento a largo plazo en los pacientes con remisión parcial tras el tratamiento con Ciclofosfamida, Tacrólimus o Rituximab



3.3.5. Variables recogidas.

Las variables medidas para valorar la eficacia del tratamiento al tiempo del diagnóstico (basal) y a los 3, 6, y 12 meses de cada uno de los ciclos de inmunosupresión fueron:

- Presión arterial (mmHg) Rango de normalidad <140/90 mmHg.
- Urea (mg/dl) Rango de normalidad (15.00 – 44.00)
- Creatinina (mg/dl) Rango de normalidad (0.50 – 1.10). Método de Creatinina utilizado desde 25/06/2013 JAFFE CINÉTICO CON TRAZABILIDAD A PATRÓN INTERNACIONAL. Previo a dicha fecha se utilizó el método JAFFE CINÉTICO con diferente rango de normalidad (0.50 – 1.30).
- LDL colesterol (mg/dl) Rango de normalidad (61.00 – 156.00)
- HDL colesterol (mg/dl) Rango de normalidad (34.00 – 80.00)
- Albúmina (gr/dl) Rango de normalidad (3.40 – 5.00)
- Proteinuria medida mediante orina 24h (gr/24h) hasta Diciembre del 2007, desde entonces relación albúmina/creatinina en orina de primera hora de la mañana (mg/gr). Rango de normalidad (<30 mg/gr; 30-300mg/gr microalbuminuria y >300 mg/gr proteinuria).

3.3.6. Valoración de la seguridad.

Se realizó mediante los datos analíticos, discontinuando el tratamiento inmunosupresor si los valores analíticos así lo aconsejaban y continuándolo cuando los valores analíticos lo permitían.

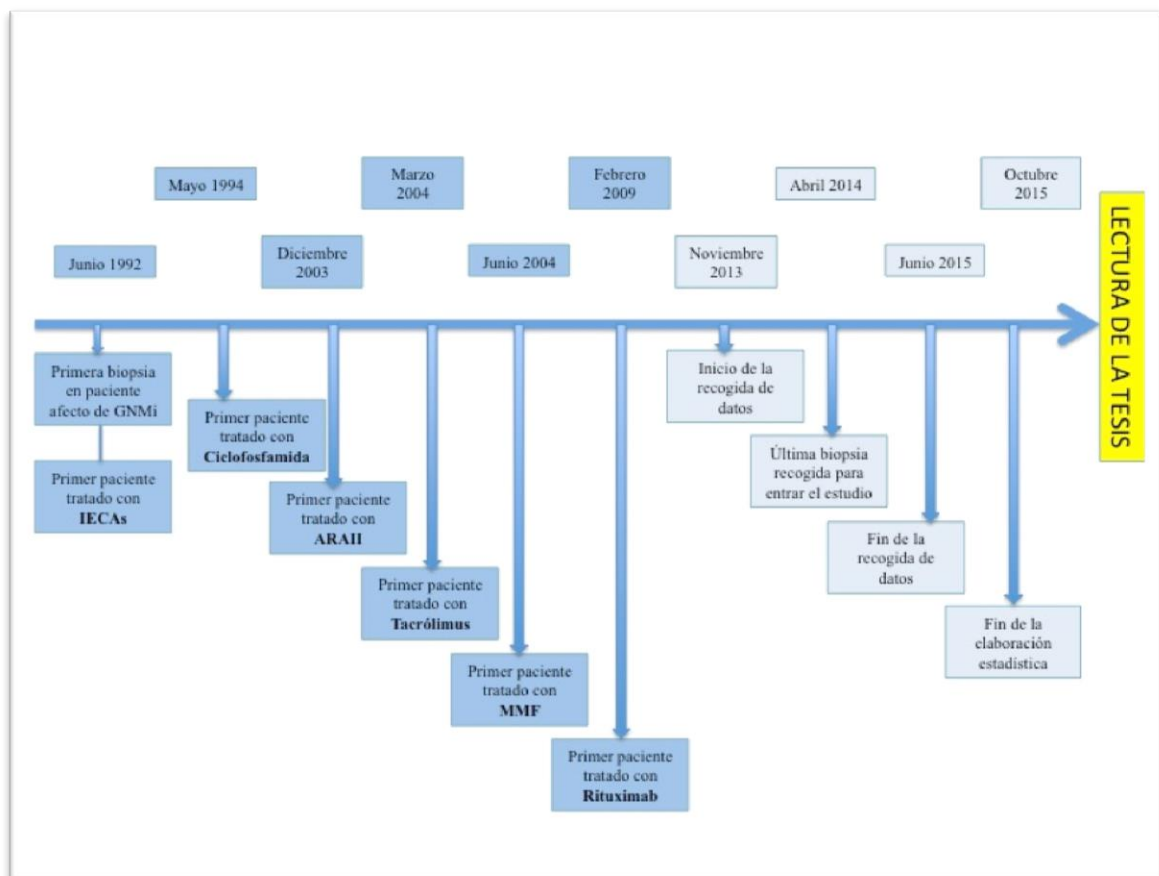
Solo se detectaron las siguiente complicaciones que aconsejaron las discontinuación del tratamiento:

Signo/síntoma	N	Fármaco	Discontinuación del tratamiento	Tiempo
Bicitopenia	1	CFM oral	Si	3 meses
Infección	2	CFM iv	Si	3 meses
Azoospermia	1	CFM iv	No	Resuelta
Catarata subcapsular posterior bilateral	1	Esteroides	No	Resuleta
Diabetes Mellitus	1	CFM oral	Si	3 meses
Hpertransaminasemia	1	CFM oral	Si	3 meses

Sd Cushing severo	1	Esteroides	No	Resuelto
Prurito	1	IECAS	Si	4 meses

3.3.7. Cronograma

La figura 2, muestra el cronograma con los principales momento el trabajo



3.4 Análisis estadístico.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la población estudiada.

Y posteriormente se analizaron todas las variables en función de diferentes parámetros entre los que cabe destacar: el estadio de glomerulonefritis, el tratamiento utilizado, la eficacia del tratamiento utilizado (grado de remisión cuantificado por la proteinuria y la creatinina principalmente y las variaciones temporales analíticas a lo largo del seguimiento).

Se determinó la eficacia y seguridad de los tratamientos usados en base a los parámetros analíticos y a la existencia de reacciones adversas.

Todos los datos aparecen expresados como los valores medios más/menos el error estándar de la media (media \pm sem) o como los valores medios más/menos la desviación estándar de la media (media \pm DE) de N valores, en el caso de las variables cuantitativas.

En el caso de las variables cualitativas los valores aparecen expresados como la frecuencia de N casos y como el porcentaje de incidencia de N casos.

La comparación entre grupos se realizó aplicando los test de:

- Test de “t” de Student para muestras independientes y relacionadas
- Análisis de la varianza ANOVA de una y de varias vías
- Análisis de medidas repetidas
- Test de Chi cuadrado (χ^2)
- Correlaciones bivariadas
- Regresiones lineales y logísticas

Se consideró en todos los casos la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

3.5. Anexos meterial y método.

Anexo 1. Consentimiento informado.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Nombre de la institución

Procedimiento: Biopsia Renal Percutánea	
Servicio.....	Historia Clínica.....
Médico.....	CNP.....
Paciente.....	NUSS.....

Este documento tiene como finalidad dejar constancia de que usted, o quien le represente, ha otorgado su consentimiento a la aplicación del procedimiento arriba mencionado y, por tanto, nos autoriza a intervenir en los términos acordados previamente. Antes de firmar este documento, usted debe haber sido informado de forma verbal y por escrito sobre el procedimiento que le aplicarán.

CONSENTIMIENTO

Manifiesto que estoy conforme con el procedimiento que me han propuesto, y que he recibido y comprendido satisfactoriamente toda la información que considero necesaria para adoptar mi decisión. Asimismo, se me ha informado sobre mi derecho a retirar mi consentimiento en el momento en que lo considere oportuno, sin obligación de justificar mi voluntad y sin que de ellos derive ninguna consecuencia adversa para mi.

También manifiesto que se me ha informado sobre mi derecho a solicitar mas información complementaria en caso de que lo necesite y a que no se me practique ningún procedimiento adicional, salvo aquellos de los que he sido informado, para el que doy mi aprobación, salvo que sea estrictamente necesario para salvar mi vida o para evitar algún daño irreparable para mi salud.

RIESGOS MAS IMPORTANTES POR LAS CIRCUNSTANCIAS DEL PACIENTE

.....
.....
.....

Firma del paciente	Firma persona que representa	Firma del médico que informa
Fecha	DNI Fecha	CNP Fecha
<input type="checkbox"/> Representación por: <input type="checkbox"/> Voluntad de la persona interesada <input type="checkbox"/> Minoría de edad <input type="checkbox"/> Incapacidad persona interesada		FIRMA POR REVOCACIÓN Nombre: DNI: Fecha:

IMPORTANTE: Antes de firmar este documento, por favor, lea la información impresa en el reverso de esta hoja. (Original, anverso)



Anexo 2. Consentimiento informado. Información para el paciente.

BIOPSIA RENAL

Qué es

Es una prueba diagnóstica, realizada por el médico nefrólogo, en la que se toman pequeñas muestras de tejido renal de uno de los riñones, que habitualmente es el izquierdo, con una aguja especial y con la ayuda de la ecografía. Posteriormente el médico patólogo la analizará al microscopio, con el objetivo de conocer el nombre de la enfermedad / alteración que está afectando a los riñones.

Cómo se hace

El paciente se tumba boca abajo. Se localiza la situación del riñón izquierdo realizando una ecografía. Se infiltra anestesia local en la zona de la espalda donde se va a pinchar para obtener las muestras renales (zona lumbar), para reducir al mínimo la sensación dolorosa. Lo habitual es notar una pequeña molestia, "escozor", al poner la anestesia. Se suelen dar de 3 a 4 pequeños pinchazos para obtener tejido suficiente.

No es necesario permanecer en ayunas el día de la prueba. Puede tomarse la medicación habitual.

Para qué sirve

Es una prueba de gran ayuda ya que en la mayoría de los casos, sirve al nefrólogo para poder conocer de manera exacta cual es la enfermedad que está afectando al paciente. Dependiendo del resultado se podrá actuar para curar o intentar que no progrese el daño. No todos los problemas tienen tratamiento.

Cuáles pueden ser las complicaciones

La toma de muestras provoca pequeñas heridas en el riñón. El sangrado a través de esas pequeñas heridas sería una complicación. Se detecta por dolor en la zona lumbar y/o coloración oscura de la orina. Para evitarlo es necesario permanecer en reposo, sin levantarse de la cama, normalmente hasta el día siguiente, por lo que se pasa la noche en el hospital. Durante los siguientes 3-4 días sólo hay que evitar realizar esfuerzos físicos.

No siempre se obtiene material suficiente y en un pequeño porcentaje de casos puede ser necesario su repetición.

Hospital Clínico Virgen de la Victoria.
Málaga.
Sección de Nefrología.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Resumiremos a continuación los principales resultados obtenidos en el estudio.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

Se recopiló información de 74 pacientes con biopsias que mostraron Glomerulonefritis membranosa. De ellos fueron excluidos 15 pacientes: 4 pacientes porque presentaban GNM secundarias (3 de ellas a virus de la hepatitis C (VHC) y 1 a carcinoma microcítico de pulmón) y 12 pacientes porque presentaban menos de un 60% de los datos requeridos para la realización del estudio recogidos en sus historia (traslados de domicilio, pérdidas de seguimiento...) y se consideró que su inclusión, debido a esta falta de datos podría constituir un sesgo por falta de documentación. La población finalmente analizada estuvo compuesta por 58 pacientes, seguidos en el servicio a partir de Junio de 1992.

Las principales características de los 58 pacientes incluidos en el estudio se resumen a continuación.

La edad media de los pacientes a su entrada en el estudio fue de $47,71 \pm 2,02$ años, de ellos un 62,1% fueron hombres y un 37,9% mujeres. Su peso medio fue de $83,22 \pm 2,34$ kg, talla media $1,67 \pm 0,02$ m e IMC medio $29,19 \pm 1,77$ (kg/m^2) (tabla1 y figura 1)

El tiempo desde que el paciente refiere comienzo de la sintomatología hasta la realización de la biopsia fue muy variable desde 0-240 meses, con una media de $16,01 \pm 5,05$ meses.

En el 80% de los casos la NM se presenta con un síndrome nefrótico completo (proteinuria >3.5 g/24h, hipoalbuminemia, hiperlipidemia), por tanto, la mayoría de los casos, son diagnosticados con relativa presteza, porque el paciente percibe el edema típico del síndrome nefrótico. En el resto de los casos se detecta proteinuria no nefrótica y el diagnóstico puede retrasarse considerablemente por la ausencia de síntomas. (Fulladosa X, Praga M, Segarra A. 2007)

Figura 1. Distribución por género de la población

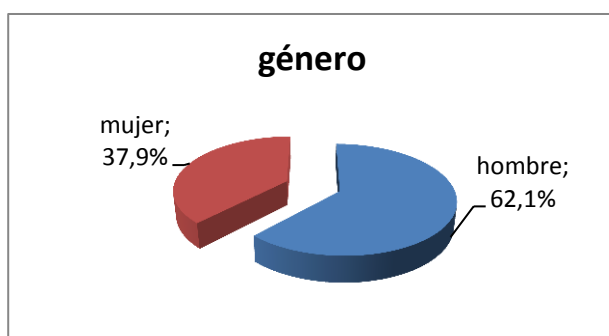


Tabla 1. Características epidemiológicas iniciales de la población.

	N	Media±sem		Mínimo	Máximo
Edad (años)	58	47,710	2,02	19,22	80,44
Peso (kg)	42	83,22	2,34	55,70	140,00
Talla (m)	15	1,67	0,02	1,49	1,85
IMC (kg/m ²)	14	29,19	1,77	20,46	47,88
Tiempo desde comienzo de síntomas hasta biopsia (meses)	57	16,01	5,05	0,00	240,00

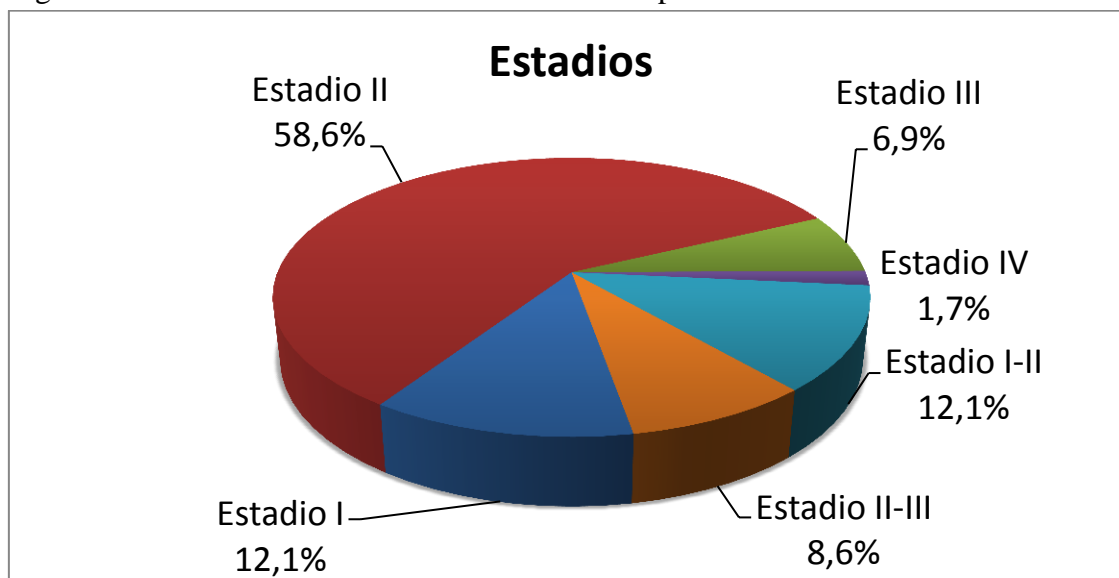
La media de la presión arterial (PA) al inicio fue PA sistólica 144,50 ±3,42 mmHg y PA diastólica 85,52 ± 1,95 (tabla 2). A su vez, también podemos observar las medias de Urea 41,36 ±3,06 mg/dl, Creatinina 1,05 ±0,07 mg/dl, LDL colesterol 187,83 ±12,30 mg/dl, HDL col 55,75 ±2,87 mg/dl, Trigliceridemia 209,28 ±18,36 mg/dl, Proteinuria inicial 7,60 ±0,78 gr/gr y albuminemia 2,18 ± 0,11mg/dl.

Tabla 2. Presión arterial y analíticas iniciales de la población.

	N	Media±sem		Mínimo	Máximo
PA sistólica (mmHg)	54	144,50	3,42	100,00	220,00
PA diastólica (mmHg)	54	85,52	1,95	60,00	140,00
Urea inicial (mg/dl)	53	41,36	3,06	16,00	145,00
Creatinina inicial (mg/dl)	58	1,05	0,07	0,45	3,30
LDL colesterol inicial (mg/dl)	40	187,83	12,30	85,00	483,00
HDLcol inicial (mg/dl)	51	55,75	2,87	24,00	116,00
TGC inicial (mg/dl)	54	209,28	18,36	67,00	663,00
Proteinuria inicial RAC (gr/gr)	58	7,60	0,78	0,18	25,00
Albúmina inicial (mg/dl)	52	2,18	0,11	0,50	4,34

Los estadios de la GNM determinados mediante la biopsia renal inicial fueron los mostrados a continuación (figura 2). El más prevalente fue el estadio II, seguido del I y del estadio intermedio I-II.

Figura 2. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial



Además del estadio resumido anteriormente, hubo tres pacientes que presentaron otros hallazgos en la biopsia:

- 1.- 1 paciente con Glomerulopatía diabética de tipo difuso.
- 2.- 2 pacientes con lesiones típicas de Hialinosis segmentaria y focal secundaria a obesidad mórbida.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los antecedentes personales más relevantes (34 eventos) que mostraron 27 de los 58 pacientes analizados. Entre ellos cabe destacar la mayor frecuencia de hipotiroidismo de causa o no autoinmune y el elevado número de trombosis de diferentes localizaciones (tabla 3). 6 pacientes (10,3%) presentaron una trombosis al inicio de la enfermedad: 3 tromboembolismos pulmonares (TEP), 1 trombosis venosa profunda (TVP) de la safena izquierda, 1 TVP de la axilar y 1 Trombosis de Arteria renal izquierda.

Muchos pacientes con Sd Nefrótico presentan anomalías de la coagulación por diversos motivos, entre los que destacan, pérdida de antitrombina, hiperlipemia, presencia de anticuerpos antifosfolípido...La trombosis de las venas renales es una complicación trombótica más frecuente de la nefropatía membranosa. Llach, en un estudio prospectivo, presentó una incidencia del 50% de trombosis de vena renal en GNM. (Llach, F.1982)

El cuadro de presentación puede ser muy variable dependiendo de la afectación, desde las formas bilaterales que suelen producir dolor lumbar intenso, hematuria macroscópica, oliguria, IRA, fiebre y leucocitosis, hasta casos unilaterales que pasan

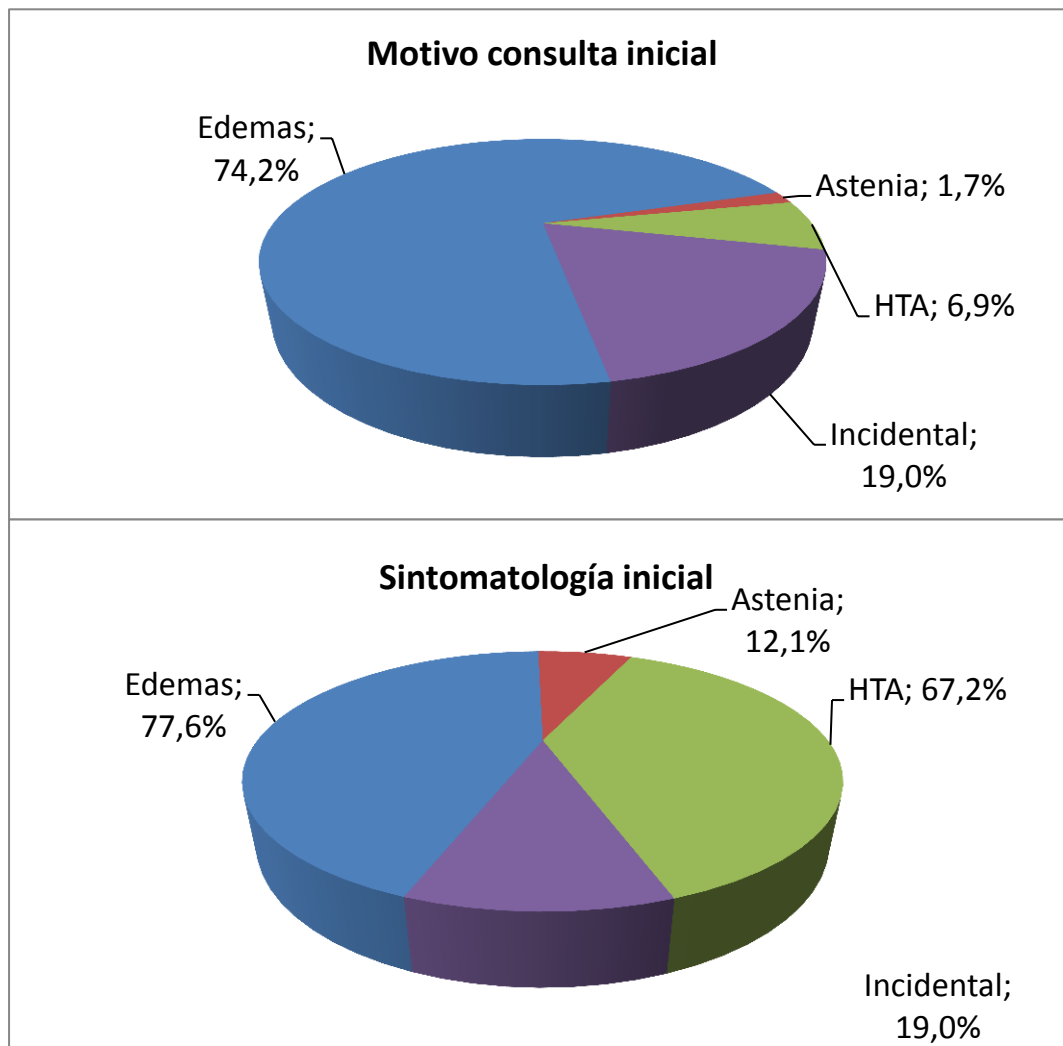
inadvertidos. Es de suma importancia el despistaje de un trombo renal, en las agudizaciones de la ERC por Glomerulonefritis Membranosa.

Tabla 3. Antecedentes personales de interés en toda la población.

	N	%
ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERES (27 PACIENTES)	34	46,55
Hipotiroidismo de etiología desconocida	6	10,2
Hipotiroidismo por nódulo frío	1	1,7
Hipotiroidismo secundario a Tiroiditis de Hashimoto	2	3,4
Esclerodermia	1	1,7
Artritis reumatoide	1	1,7
Fibromialgias	2	3,4
Psoriasis	1	1,7
HPTH1 intervenido	1	1,7
IAM	3	3,4
Recambio valvular	1	1,7
ACV isquémico	1	1,7
EPOC	2	3,4
Obesidad mórbida (1 paciente con cia bariátrica)	2	3,4
Ingesta de AINES abusiva	2	3,4
Tromboembolismo pulmonar	3	5,1
Trombosis venosas profundas (TV Axilar y safena)	2	3,7
Trombosis de vena renal	1	1,7
Muerte fetal no explicada 1 mes antes de parto	1	1,7
Politraumatismo severo por accidente de tráfico	1	1,7
Total	58	100,0

La sintomatología por la que consulta, se resume en la siguiente figura. Una vez que realizamos la anamnesis y exploración completas observamos edemas, astenia e HTA en un 77,6%, 12,1% y 67,8 % respectivamente (figura 3). Los pacientes con hallazgos analíticos incidentales (revisiones de inspecciones laborales o rutinarias médicas) coinciden en el porcentaje de las dos gráficas, ya que la enfermedad era silente, es decir, sin ningún tipo de manifestación clínica.

Figura 3. Síntoma por el que consulta y sintomatología inicial



En la siguiente tabla, se muestra de manera desglosada, la relación entre el tiempo en meses desde el inicio de la sintomatología hasta la realización de la biopsia diagnóstica y el estadio de GNM. De forma, que aquellos que tardaron más tiempo en ser diagnosticados se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con los estadios I-II, II-III y IV.

Tabla 4. Tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la biopsia (meses) en toda la población en función del estadio de la GMMi.

Tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la biopsia (meses)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Estadio I	6	5,83	2,07	,51	11,16
Estadio II	34	6,88	0,95	4,94	8,82
Estadio III	4	17,50	7,66	-6,89	41,89
Estadio IV	1	108,00	.	.	.
Estadio I-II	7	37,29	33,80	-45,42	119,99
Estadio II-III	5	41,00	25,96	-31,06	113,06
Total	57	16,02	5,05	5,89	26,14

*Mayor que el resto, $p < 0,05$

En la siguiente tabla (tabla 5) se relaciona la edad con el estadio de GNM dado por la biopsia renal. Como podemos observar las medias de edades son muy similares en todos los grupos.

Tabla 5. Edad de los pacientes en función del estadio de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial.

Edad (años)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Estadio I	7	45,49	7,80	26,39	64,59
Estadio II	34	48,74	2,59	43,47	54,01
Estadio III	4	47,82	9,57	17,37	78,26
Estadio IV	1	40,54	.	.	.
Estadio I-II	7	44,99	6,00	30,31	59,67
Estadio II-III	5	48,98	5,77	32,95	65,01
Total	58	47,71	2,02	43,66	51,76

La Presión Arterial (PA) tomada en la primera consulta y los datos bioquímicos extraídos de las analíticas iniciales (tabla 6 y 7 y figuras 4 a 10) son mostrados, en base a los estadios de la GNM en la biopsia renal inicial.

La Presión arterial inicial (primera consulta), se muestra elevada de forma similar en todos los grupos (no hay diferencias estadísticamente significativas), oscilando entre las medias más bajas pertenecientes al estadio I (PA media 134,83/84,67 mmHg) a las más elevadas de los estadios III y IV (PA media de 160/100mmHg).

Tabla 6. Presión arterial de los pacientes en función del estadio de la GN Membranosa en la consulta inicial.

		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PA sistólica inicial	Estadio I	6	134,83	7,12	116,53	153,14
	Estadio II	31	145,45	4,48	136,29	154,61
	Estadio III	4	160,00	18,71	100,46	219,54
	Estadio IV	1	160,00	.	.	.
	Estadio I-II	7	132,86	6,80	116,21	149,50
	Estadio II-III	5	151,00	14,35	111,15	190,85
	Total	54	144,50	3,42	137,64	151,36
PA diastólica inicial	Estadio I	6	84,67	6,36	68,32	101,01
	Estadio II	31	84,74	2,24	80,16	89,33
	Estadio III	4	100,00	14,72	53,16	146,84
	Estadio IV	1	100,00	.	.	.
	Estadio I-II	7	79,71	4,06	69,77	89,66
	Estadio II-III	5	85,00	4,47	72,58	97,42
	Total	54	85,52	1,95	81,60	89,43

En cuanto a los datos descriptivos de las primeras analíticas extraída a los pacientes, resaltar inicialmente las cifras de creatinina cuya media es de $1,05 \pm 0,07$ mg/dl, lo que indica que la función renal (GFR) de la mayoría de los pacientes estaba conservada al inicio del estudio (>60 ml/min/1,73m²), con la excepción de los estadio II-III y III cuyas medias están por encima de 1,4mg/dl, lo que habla de filtrados glomerulares descendidos.

Las medias de colesterol LDL $187,83 \pm 12,30$ mg/dl y Triglicéridos $209,28 \pm 18,36$ mg/dl ponen de manifiesto la dislipemia que existe en estos pacientes inherente al Sd Nefrótico. La hipercolesterolemia es debida a los mecanismos compensatorios hepáticos, consistente en la síntesis de una mayor cantidad de proteínas, tales como alfa-2 macroglobulina y lipoproteínas, siendo estas últimas las causantes de la hiperlipemia que incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes. El aumento de la permeabilidad del capilar glomerular en la GNM hace que la albúmina, en su gran mayoría, la antitrombina o las inmunoglobulinas, entre otras proteínas lo atraviesen y aparezcan en la orina descendiendo en sangre.

La proteinuria fue muy elevada en todos los estadios, siendo en la mayoría de los casos Nefrótica, es decir superior a 3,5 gr/gr, con una media de $7,6 \pm 0,78$ gr/gr. La albuminemia descendió con una media total de $2,18 \pm 0,11$ gr/dl.

Tabla 7. Analíticas iniciales de los pacientes en función del estadio de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial.

		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea inicial	Estadio I	5	36,44	3,04	28,00	44,88
	Estadio II	32	39,44	3,44	32,42	46,46
	Estadio III	4	63,00	27,43	-24,30	150,30
	Estadio IV	0
	Estadio I-II	7	36,57	3,96	26,87	46,27
	Estadio II-III	5	48,00	9,10	22,74	73,26
	Total	53	41,36	3,06	35,23	47,50
Creatinina inicial	Estadio I	7	0,87	0,10	0,64	1,11
	Estadio II	34	0,95	0,06	0,83	1,06
	Estadio III	4	1,48*	0,61	-0,48	3,43
	Estadio IV	1	1,10	.	.	.
	Estadio I-II	7	0,92	0,06	0,77	1,07
	Estadio II-III	5	1,83	0,45	0,59	3,08
	Total	58	1,05	0,07	0,90	1,19
LDL colesterol inicial	Estadio I	6	224,33	29,89	147,49	301,18
	Estadio II	24	186,78	16,81	152,00	221,55
	Estadio III	3	137,33	28,49	14,77	259,90
	Estadio IV	1	296,00	.	.	.
	Estadio I-II	4	161,10	34,86	50,15	272,05
	Estadio II-III	2	166,00	35,00	-278,72	610,72
	Total	40	187,83	12,30	162,95	212,70
HDLcolesterol inicial	Estadio I	6	61,33	8,94	38,35	84,31
	Estadio II	31	54,94	3,48	47,83	62,04
	Estadio III	3	58,67	8,45	22,30	95,03
	Estadio IV	1	54,00	.	.	.
	Estadio I-II	5	71,00	13,54	33,41	108,59
	Estadio II-III	5	37,40	2,38	30,79	44,01
	Total	51	55,75	2,87	49,99	61,50
TGC inicial	Estadio I	6	186,00	53,83	47,63	324,37
	Estadio II	32	214,03	27,49	157,97	270,09
	Estadio III	4	254,75	62,25	56,63	452,87
	Estadio IV	1	107,30	.	.	.
	Estadio I-II	6	158,50	16,82	115,25	201,75
	Estadio II-III	5	251,80	36,17	151,37	352,23
	Total	54	209,28	18,36	172,46	246,11
Proteinuria inicial RAC mg/gr	Estadio I	7	6,46	1,17	3,61	9,32
	Estadio II	34	7,90	1,12	5,63	10,17
	Estadio III	4	8,70	4,02	-4,08	21,49
	Estadio IV	1	5,00	.	.	.
	Estadio I-II	7	4,85	1,11	2,13	7,57
	Estadio II-III	5	10,63	3,02	2,26	19,01
	Total	58	7,60	0,78	6,04	9,16
Albúmina inicial	Estadio I	7	1,91	0,30	1,18	2,64
	Estadio II	30	2,04	0,11	1,81	2,27
	Estadio III	3	3,15	0,60	0,55	5,74
	Estadio IV	1	4,00	.	.	.
	Estadio I-II	6	1,85	0,37	0,89	2,81
	Estadio II-III	5	2,80	0,26	2,07	3,52
	Total	52	2,18	0,11	1,95	2,40

*Mayor que el resto de estadios, $p < 0,05$

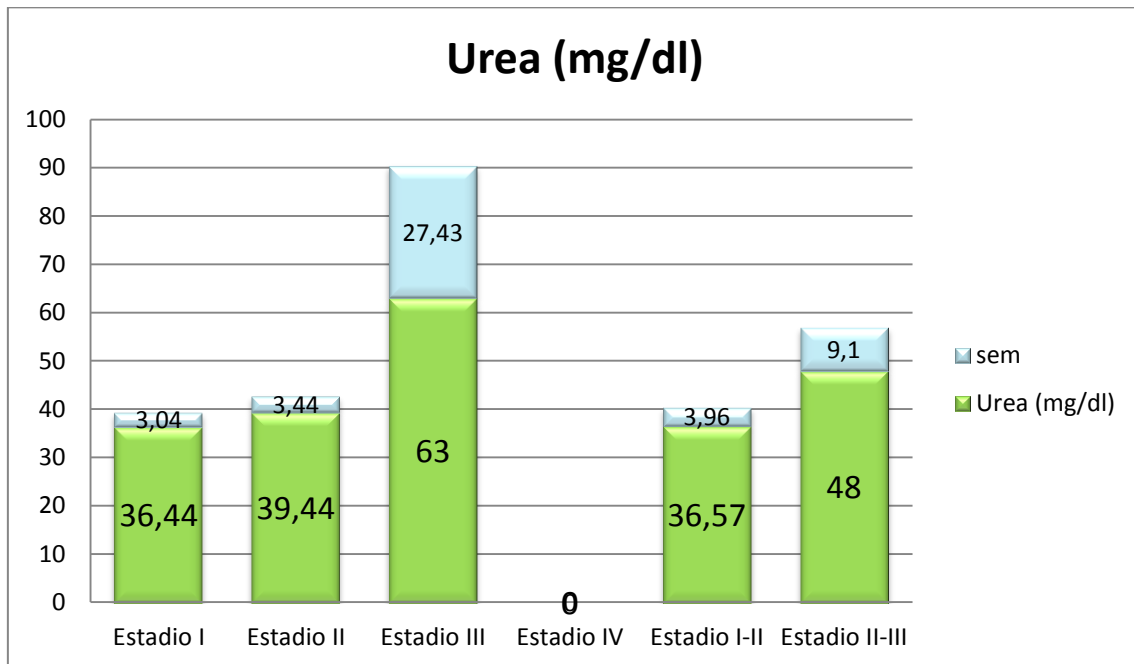
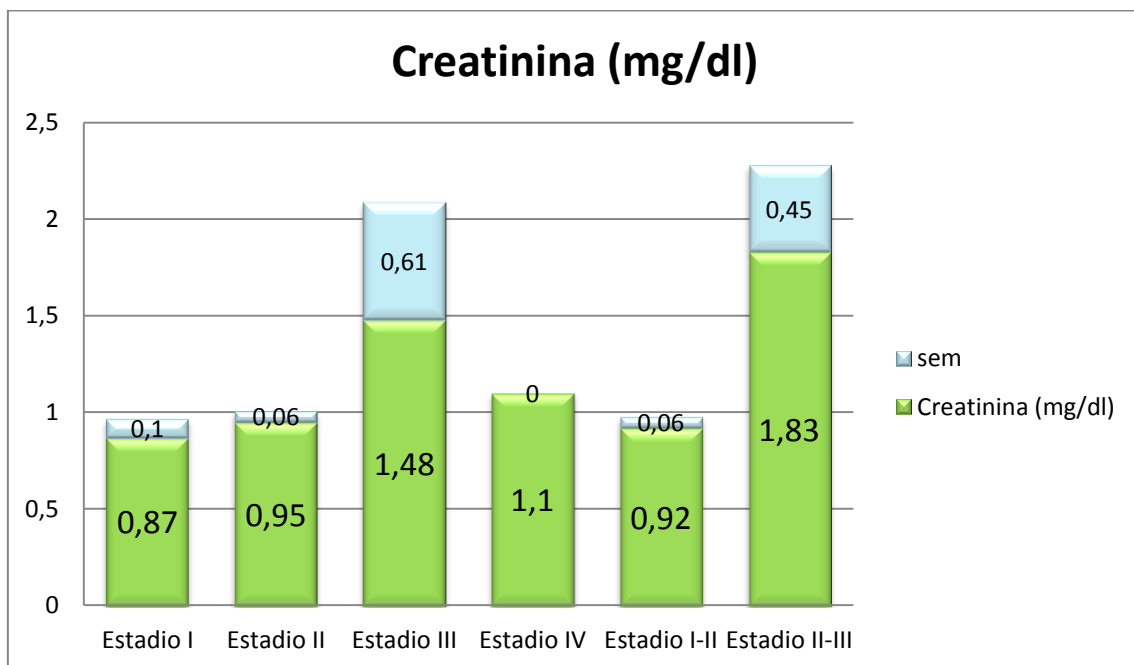
Figura 4. Media de Urea $41,36 \pm 3,06$ mg/dl:Figura 5. Media de Creatinina $1,05 \pm 0,07$ mg/dl:

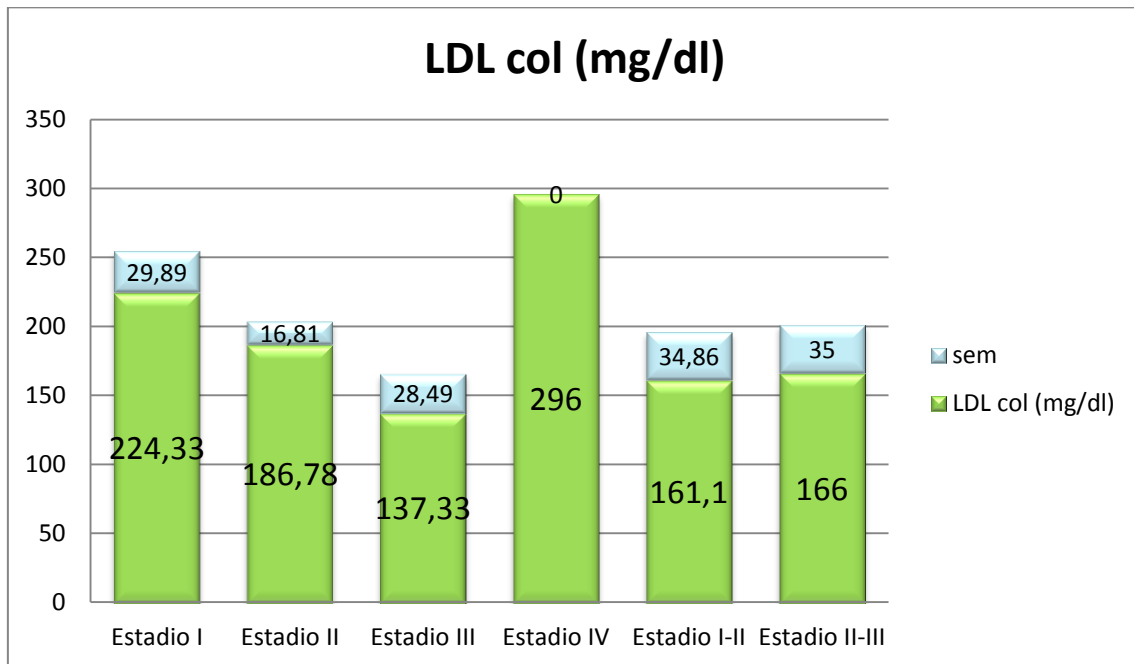
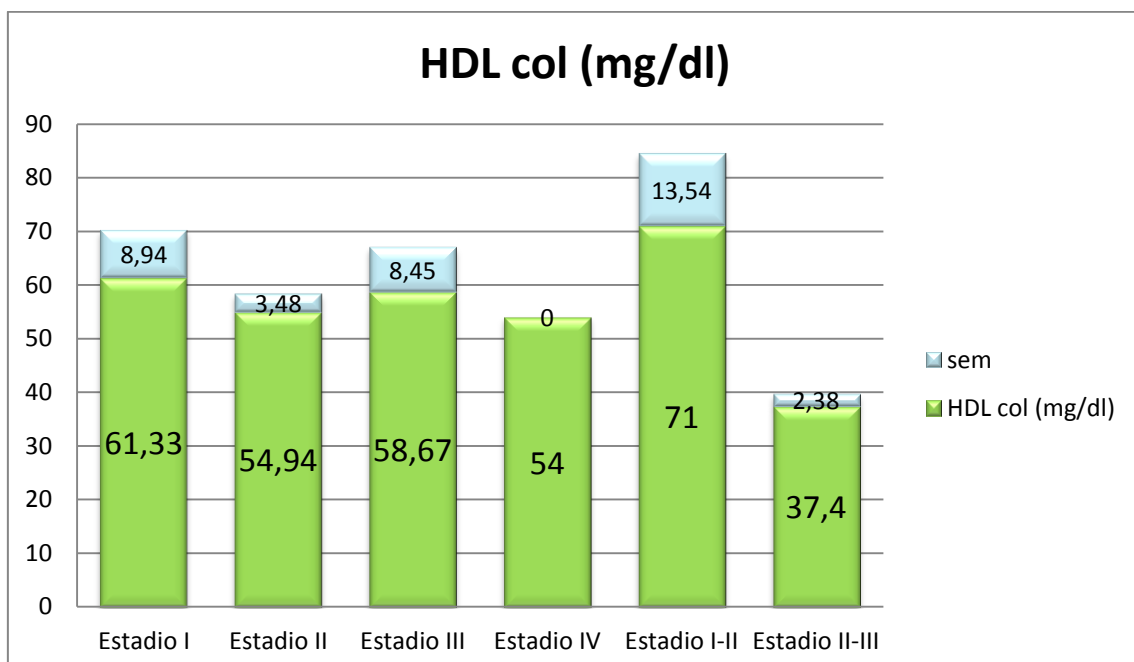
Figura 6. Media de LDL colesterol $187,83 \pm 12,30$ mg/dl:Figura 7. Media de HDL colesterol $55,75 \pm 2,87$ mg/dl:

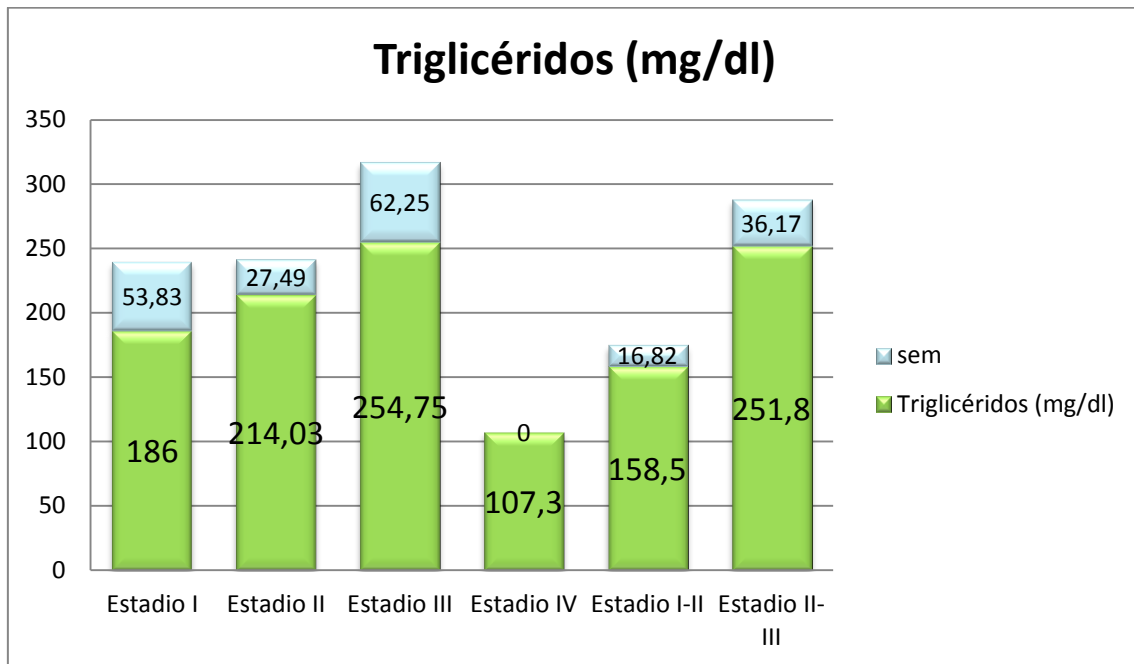
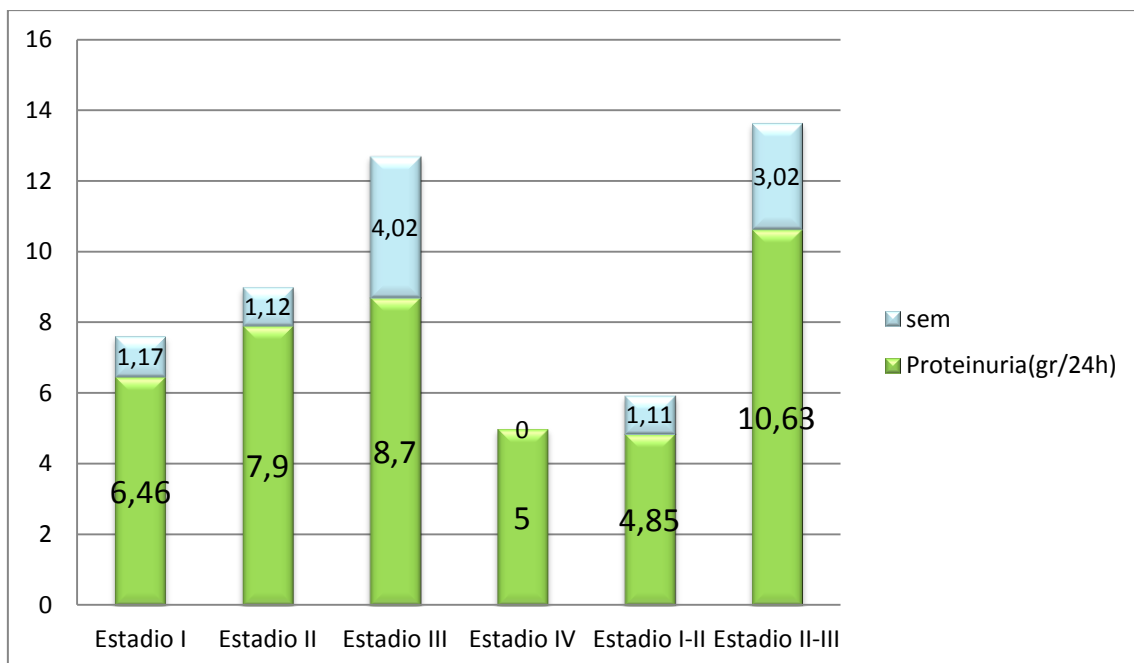
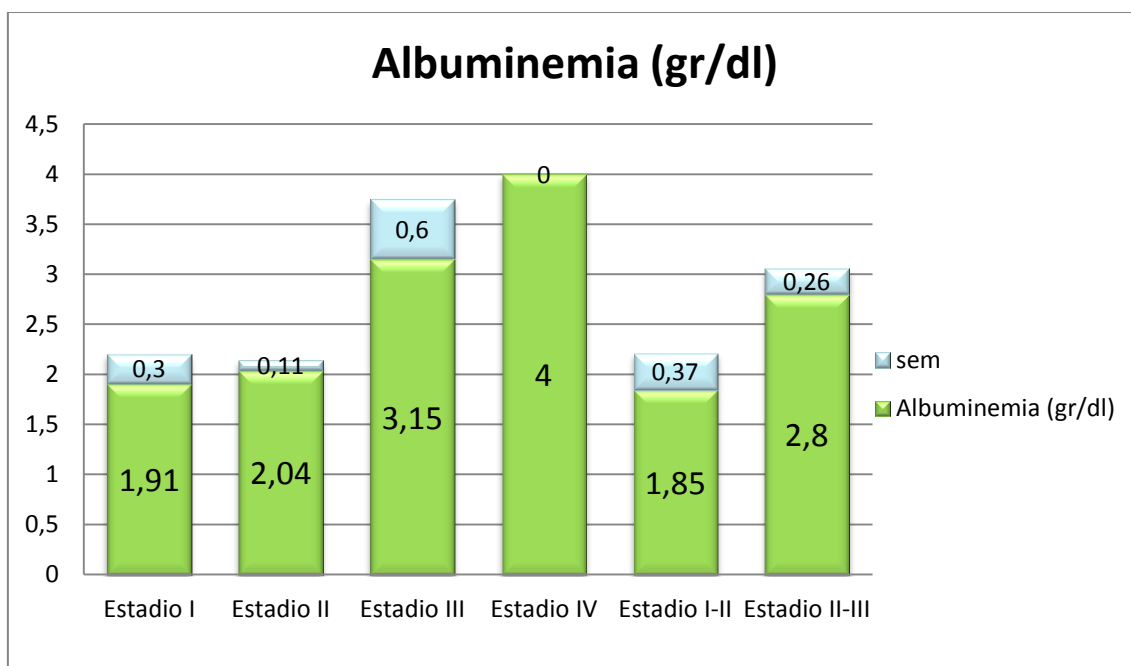
Figura 8. Media de Triglicéridos $209,28 \pm 18,36$ mg/dl:Figura 9. Media de proteinuria $7,60 \pm 0,78$ gr/24h:

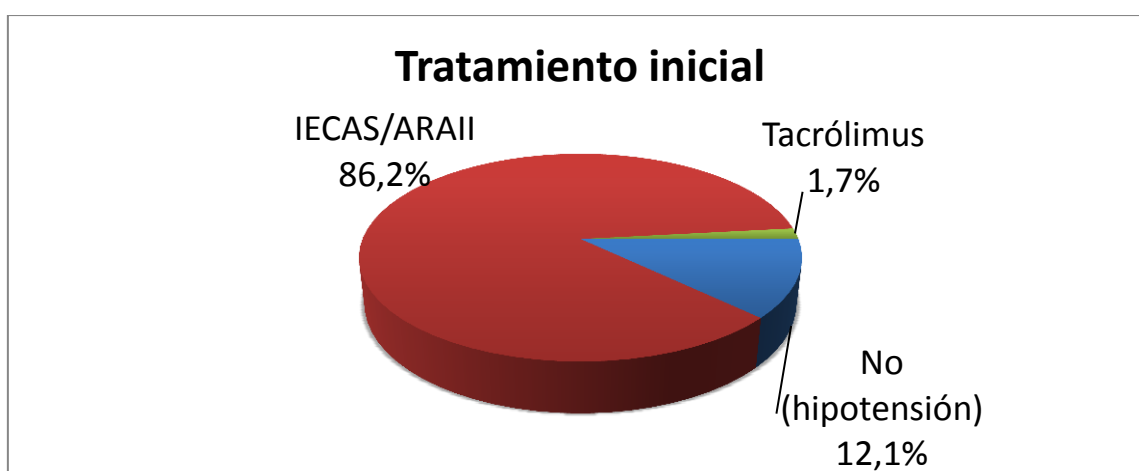
Figura 10. Media de Albuminemia $2,18 \pm 0,11$ g/dl

En cuanto al tratamiento inicial y de soporte se realizó con IECAS/ARAII en 50 pacientes (86,2%) sólo un paciente fue tratado de entrada con Tacrólimus (1,7%).

7 pacientes (12,1%) no recibieron tratamiento bloqueante del SRAA por hipotensión sintomática que no permitió la administración ni de bajas dosis nocturnas.

Ningún paciente recibió Esteroides, Ciclofosfamida o Rituximab como tratamiento inicial (figura 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17).

Figura 11. Tratamiento inicial



El 53,4% de pacientes fueron tratados con IECAs, y el 31% con ARAII. El IECA más empleado con diferencia fue el Enalapril a dosis de 20 mg (22,4%).

En las siguientes gráficas mostraremos los fármacos y las dosis más empleadas de cada grupo terapéutico:

Figura 12. Tratamientos en el total de la población con IECAS:

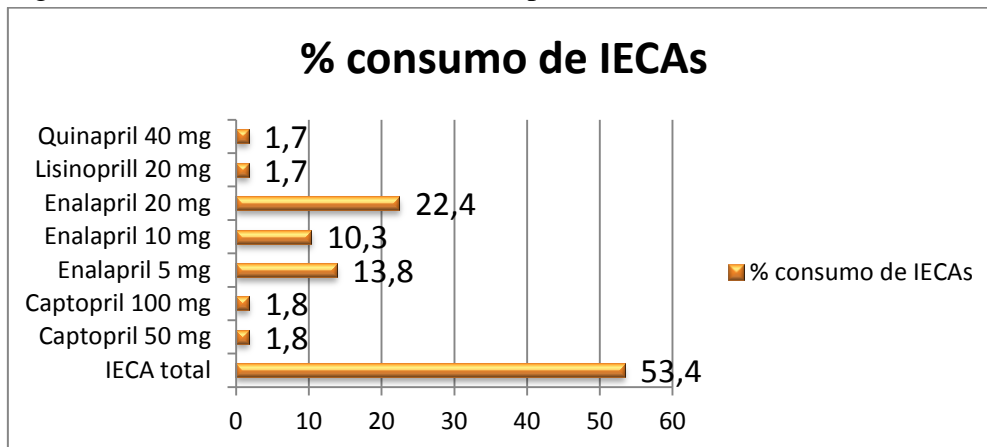
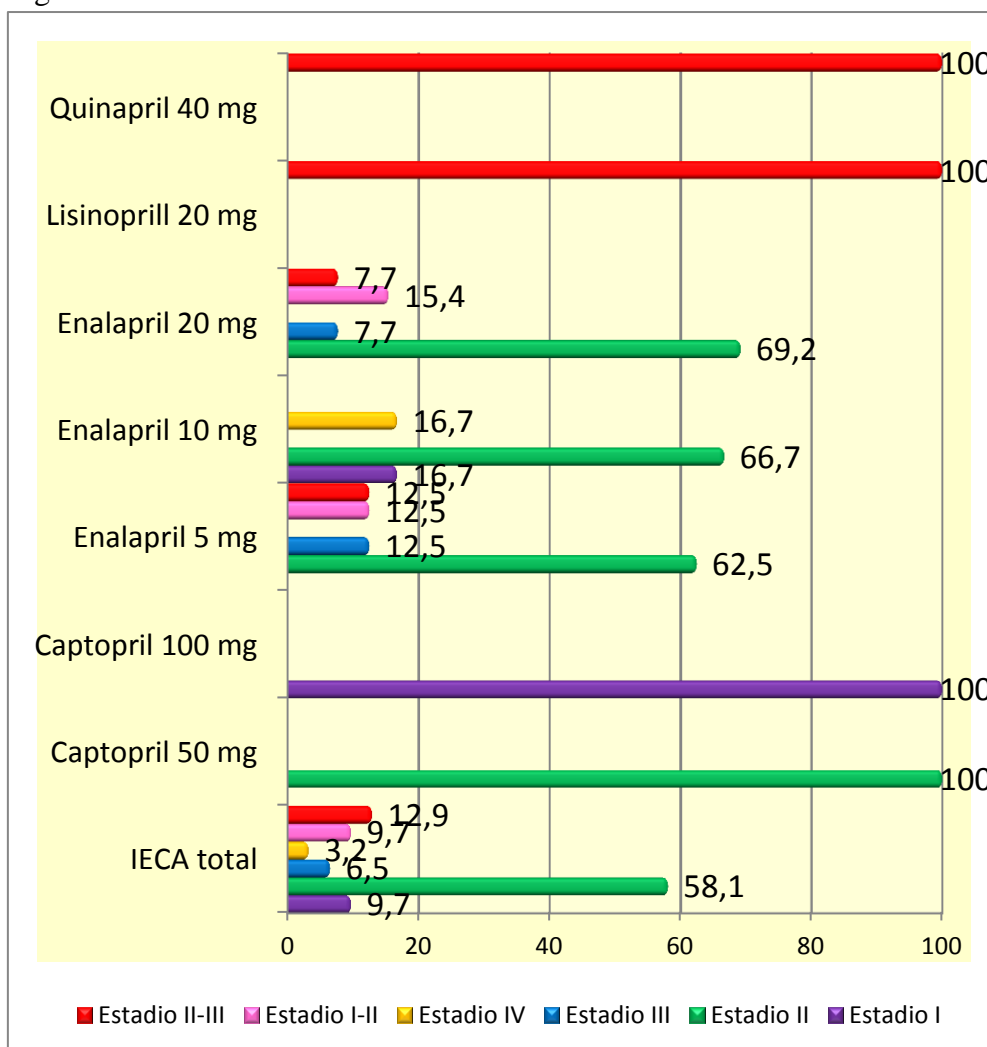


Figura 13. Tratamientos con IECAS en función del estadio de GNM:



En cuanto al empleo de ARAII son todos muy similares, con discreto aumento de la utilización de Losartan 100 mg.

Figura 14. Tratamientos en el total de la población con ARAII:

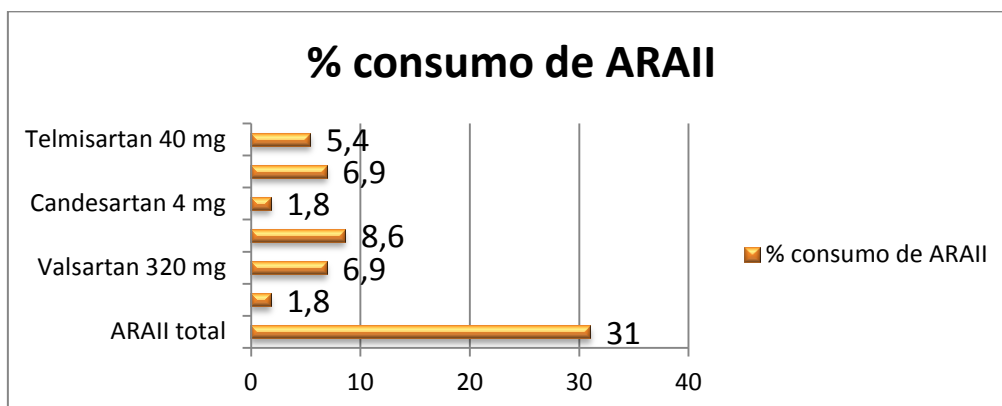


Figura 15. Tratamientos con ARAII en función del tipo de GNM:

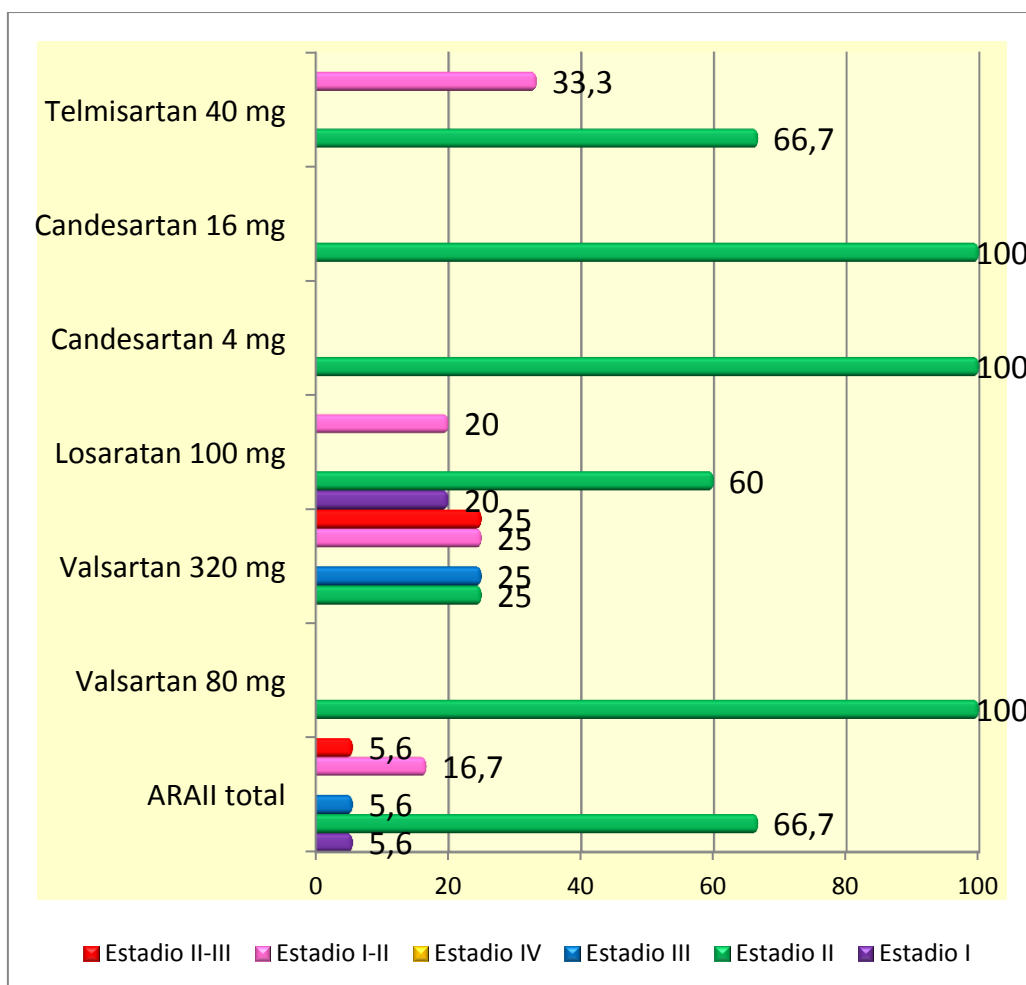
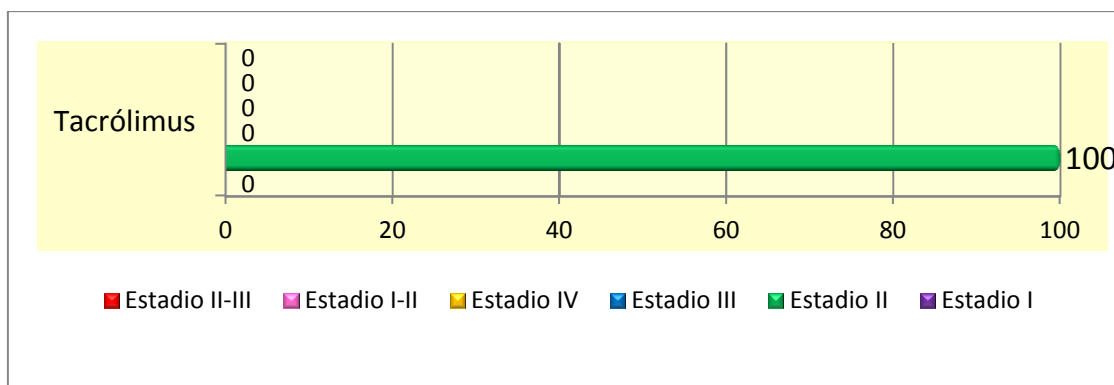


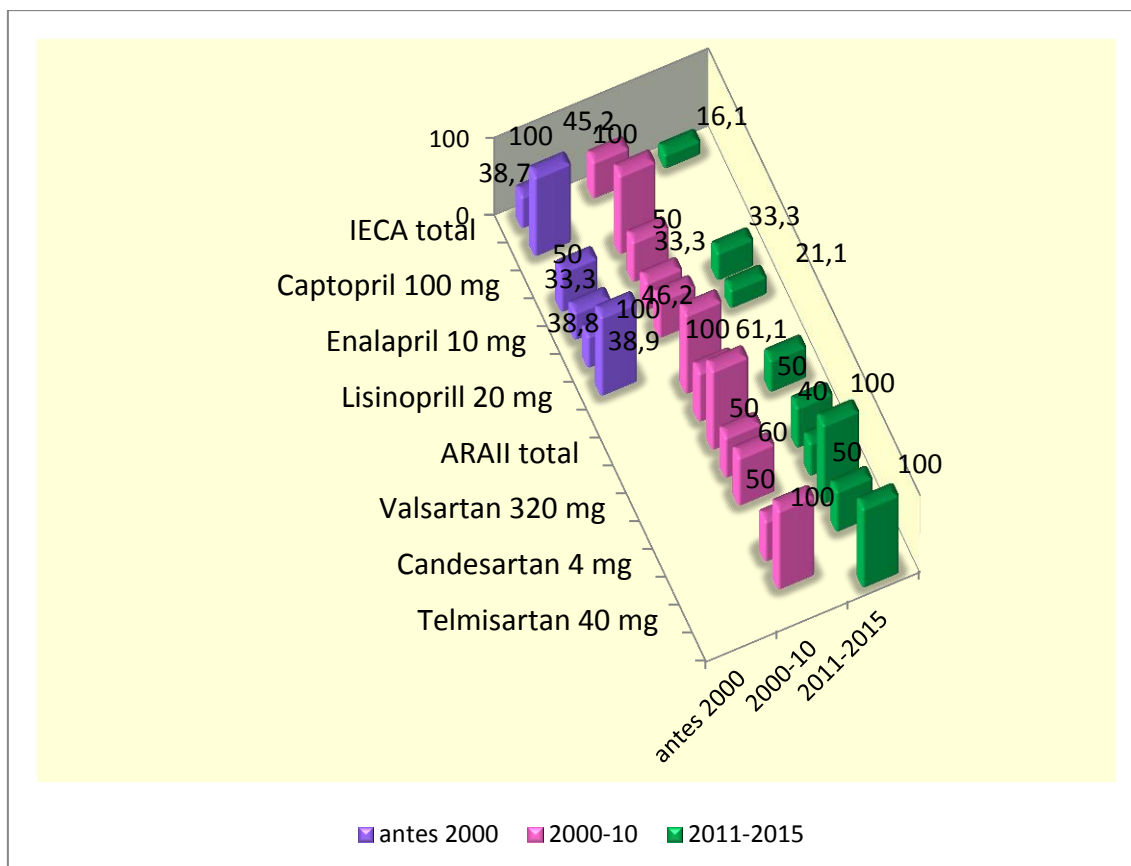
Figura 16. Tratamientos con tacrólimus en función del tipo de GNM:



Antes del año 2000 los únicos fármacos empleados para el bloqueo del sistema renina angiotensina fueron los IECAs (Captopril, Enalapril y Lisinopril) comercializados a finales de la década de los 70, principio de los 80.

A partir del año 2000, en concreto a partir del 2006, se observa una clara tendencia de administración de ARAII frente a IECAs. En los últimos años la tendencia del empleo de ARAII se va haciendo más clara, quedando los IECAs en un claro segundo plano.

Figura 17. Tratamientos con IECAs, ARAII y Tacrólimus en función del año de diagnóstico e inicio del tratamiento de GNM:



La media de Antihipertensivos necesaria para el control tensional en estos pacientes fue de 1,66 (0-5 comprimidos). La media de la duración del tratamiento de mantenimiento de forma aislada fue de 27,94 (2-232 meses). Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Número de antihipertensivos usados además de la IECA y ARAII en toda la población en función del estadio de GNM.

Número de antihipertensivos además de IECA/ARAI	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Estadio I	7	1,00	0,31	0,24	1,76
Estadio II	34	1,76	0,20	1,35	2,18
Estadio III	4	1,25	0,25	0,45	2,05
Estadio IV	1	2,00	.	.	.
Estadio I-II	7	1,86	0,51	0,61	3,10
Estadio II-III	5	1,80	0,58	0,18	3,42
Total	58	1,66	0,15	1,36	1,95

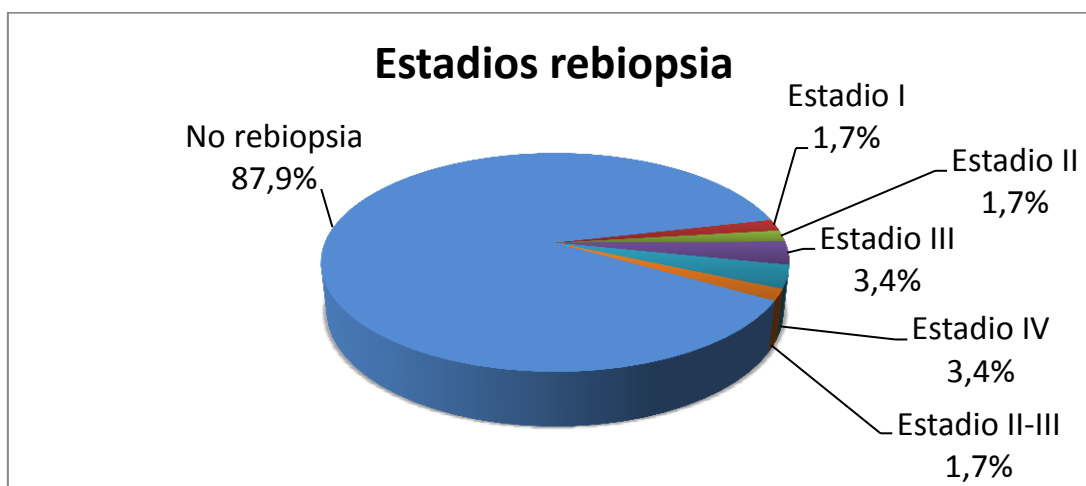
Tabla 9. Duración del tratamiento inicial en toda la población en función del estadio de GNM

Duración del tratamiento inicial (meses)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Estadio I	7	33,43	21,10	-18,20	85,06
Estadio II	30	20,80	3,81	13,02	28,58
Estadio III	4	15,75	6,98	-6,47	37,97
Estadio IV	1	36,00	.	.	.
Estadio I-II	6	44,83	37,45	-51,44	141,11
Estadio II-III	5	58,00	27,16	-17,42	133,42
Total	53	28,60	5,94	16,68	40,53

De los 58 pacientes, 7 fueron re-biopsiados con el motivo de valorar la administración de un nuevo tratamiento. Solo dos de los 7 pacientes habían pasado a estadios más avanzados (II→III y II→IV). El resto se mantuvieron sin cambios respecto a la biopsia inicial.

Como ya comentamos en la histología, los estadios histopatológicos son progresivos, sin embargo, aunque presentan cierta correlación con la clínica, es importante señalar, que tienen una pobre relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento, a excepción de la fibrosis túbulointersticial.

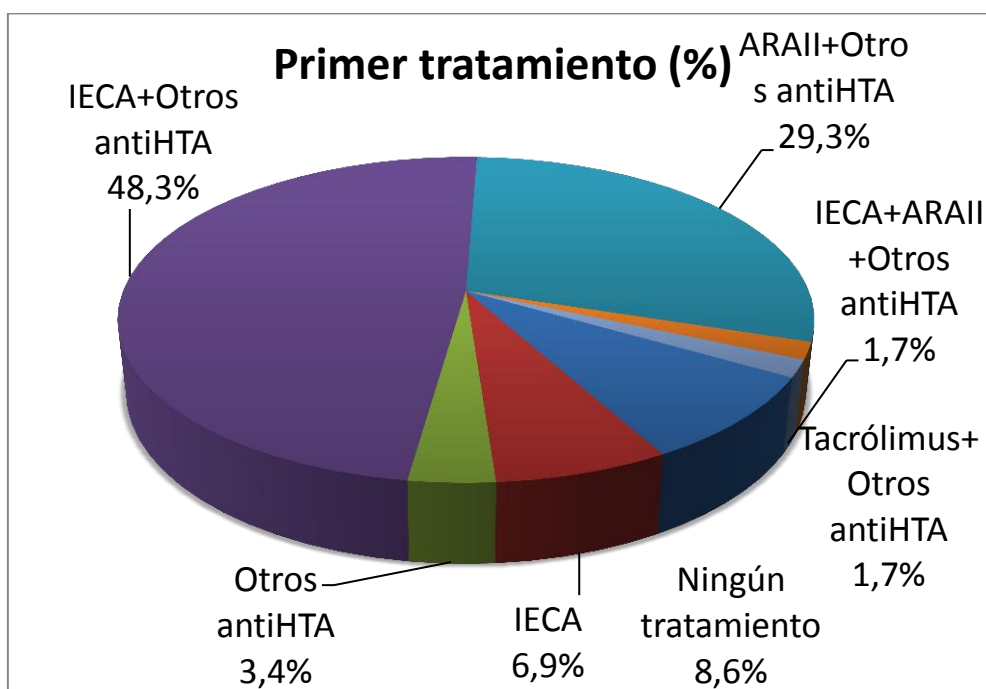
Figura 16. Estadios de la GN Membranosa en la re-biopsia renal



4.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN. COMPARACIÓN DE LOS DATOS

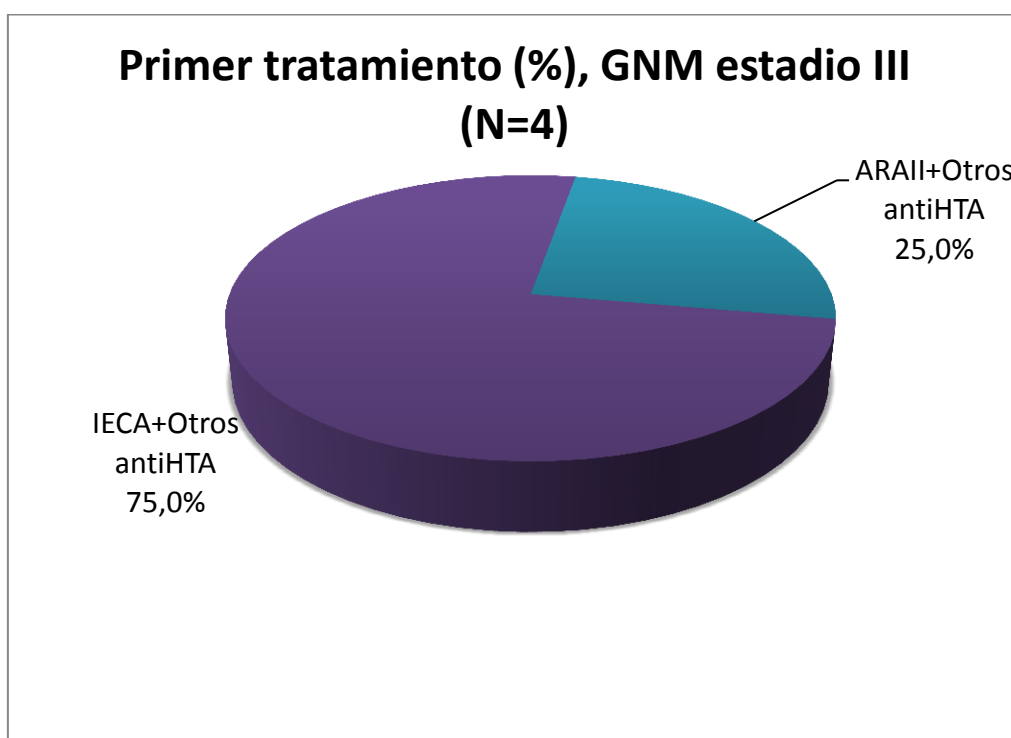
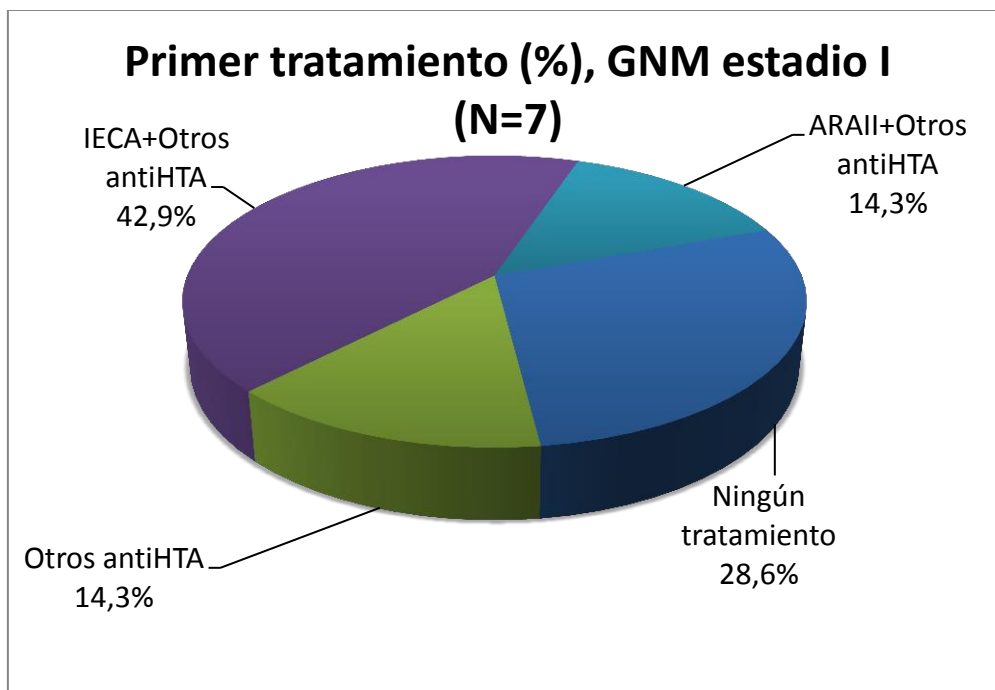
El tratamiento inicial instaurado (IECAS y ARAII) fue evaluado a los 3 y a los 6 meses de seguimiento. En estos tratamientos, predominó el tratamiento con IECAs sólo o asociado a otros antihipertensivos, seguido del tratamiento con ARAII que siempre se produjo asociado a otros antihipertensivos o en 1 caso a IECAs (figura 17)

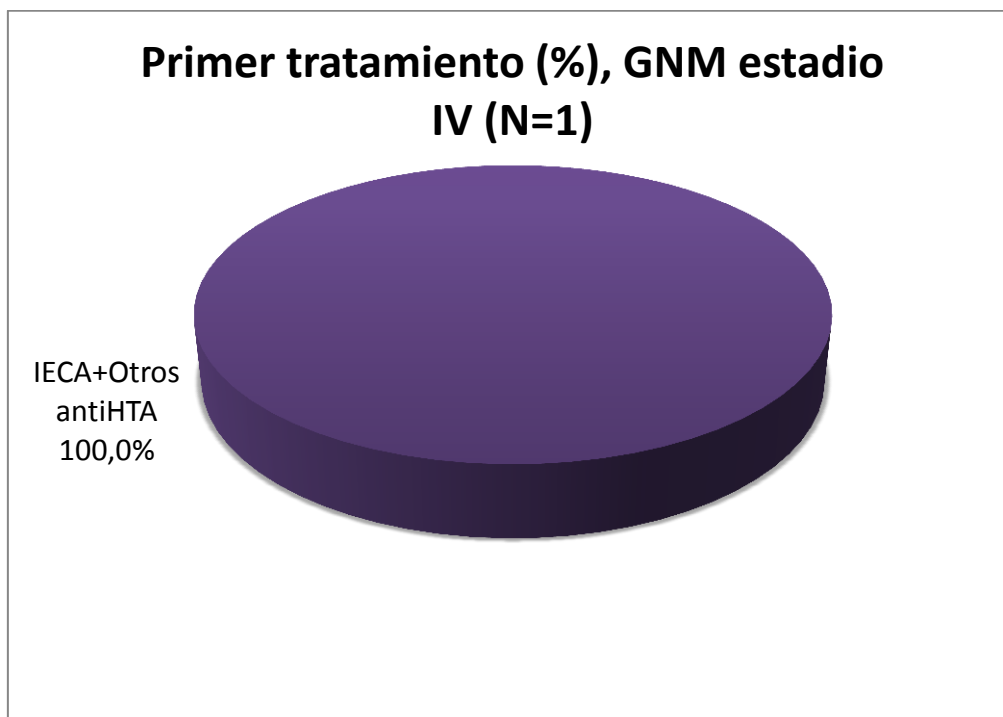
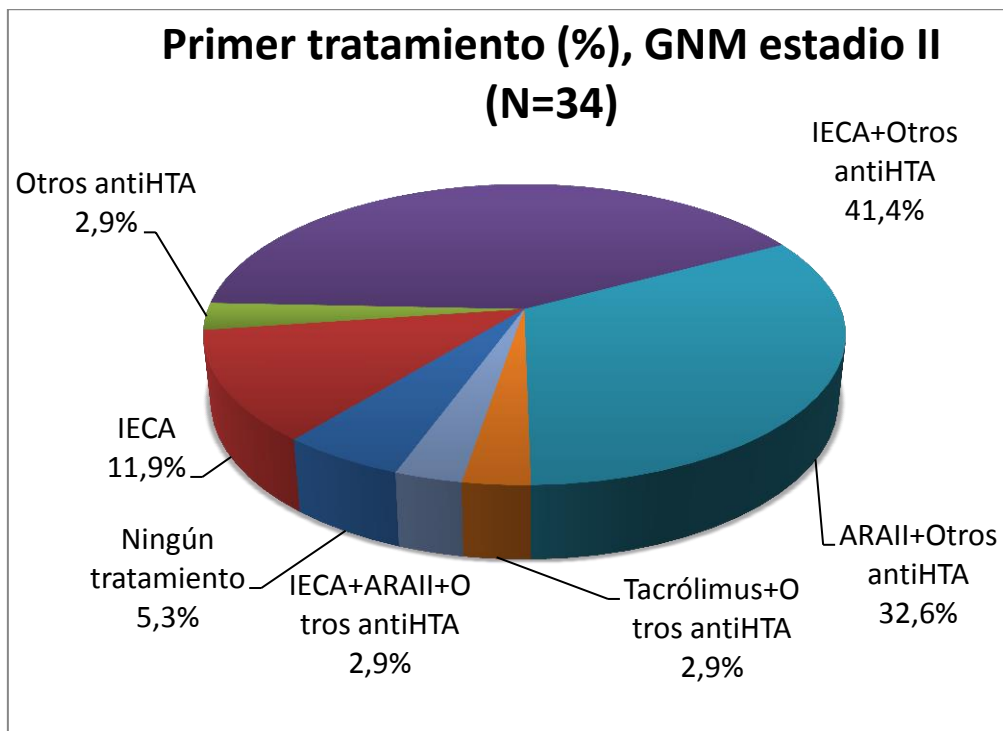
Figura 17 Tratamientos iniciales instaurados en el total de la población.



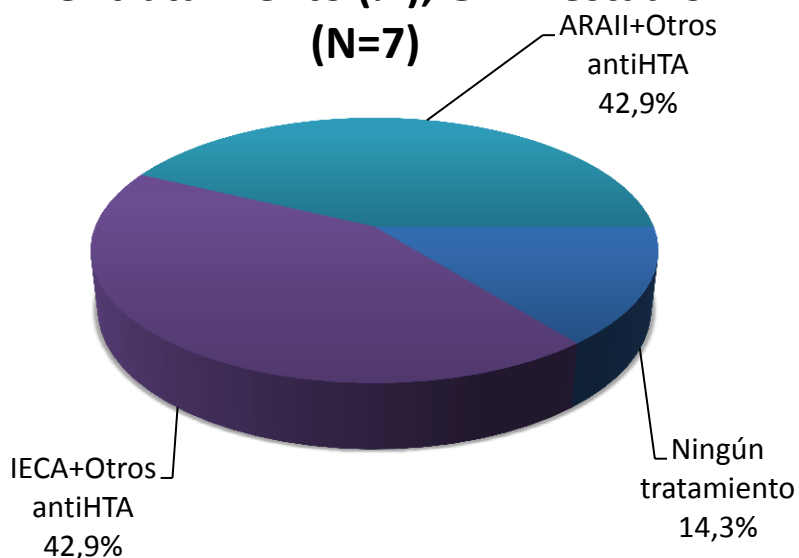
Una vez que se ha descrito la visión global, vamos a desglosarlo en los distintos estadios (Figura 18).

Figura 18. Tratamientos iniciales instaurados en el total de la población en función del estadio de la GNM.

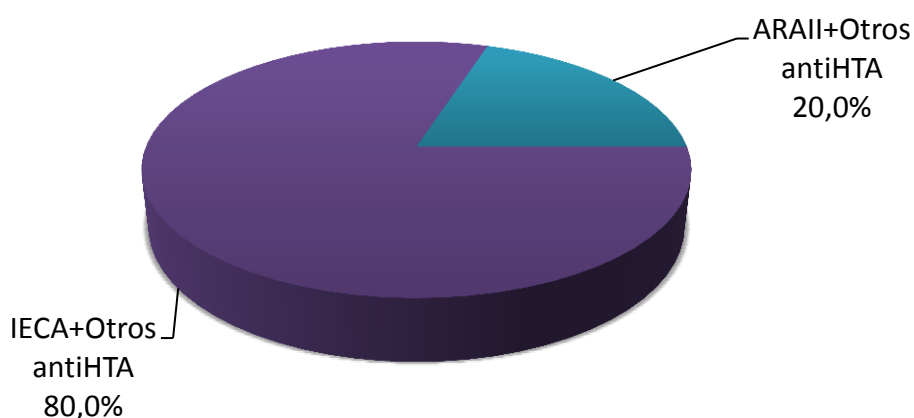




Primer tratamiento (%), GNM estadio I-II (N=7)



Primer tratamiento (%), GNM estadio II-III (N=5)



En la siguiente tabla (tabla 10), en la que se muestran los resultados a los 3 meses del inicio del tratamiento conservador, observamos que la media de Creatinina se sigue manteniendo en el rango de la normalidad ($1,01 \pm 0,06$ mg/dl). El colesterol LDL y la trigliceridemia mantienen valores sumamente elevados ($155,90 \pm 9,21$ mg/dl y $189,58 \pm 16,90$ mg/dl respectivamente).

La proteinuria a los 3 primeros meses ya ha sufrido un descenso aunque no significativo ($7,60 \pm 0,78$ gr/gr \rightarrow $5,93 \pm 0,76$ gr/gr) con el consiguiente aumento de la albuminemia ($2,18 \pm 0,11$ gr/dl \rightarrow $2,55 \pm 0,14$ gr/dl).

Tabla 10. Valoración analítica a los 3 meses de tratamientos en base al tipo de tratamiento con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS, ARAII, solos y en asociación con antihipertensivos, usado en el total de la población.

Analítica a los 3 meses de tratamiento		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea 3 meses	Ningún tratamiento	5	32,80	8,18	10,08	55,52
	IECA	3	30,67	0,88	26,87	34,46
	Otros antiHTA	1	39,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	21	42,57	3,56	35,14	50,00
	ARAII+Otros antiHTA	15	51,60	6,29	38,12	65,08
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	32,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	48,00	.	.	.
	Total	47	43,47	2,82	37,79	49,15
Creatinina 3 meses	Ningún tratamiento	5	0,73	0,15	0,31	1,15
	IECA	4	0,73	0,09	0,44	1,02
	Otros antiHTA	2	1,43	0,13	-0,16	3,01
	IECA+Otros antiHTA	25	1,06	0,07	0,92	1,20
	ARAII+Otros antiHTA	17	1,05	0,15	0,74	1,37
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	1,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	0,90	.	.	.
	Total	55	1,01	0,06	0,90	1,13
LDL colesterol 3 meses	Ningún tratamiento	3	132,33	24,77	25,74	238,93
	IECA	3	146,33	35,84	-7,89	300,56
	Otros antiHTA	0
	IECA+Otros antiHTA	15	173,73	15,85	139,74	207,72
	ARAII+Otros antiHTA	17	145,94	14,76	114,65	177,24
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	140,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	173,00	.	.	.
	Total	40	155,90	9,21	137,27	174,53
HDL colesterol 3 meses	Ningún tratamiento	5	73,80	10,95	43,41	104,19
	IECA	3	59,00	6,81	29,71	88,29
	Otros antiHTA	1	32,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	23	54,43	4,79	44,51	64,36
	ARAII+Otros antiHTA	16	64,31	5,91	51,71	76,91
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	50,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	39,00	.	.	.
	Total	50	58,96	3,25	52,43	65,49
TGC 3 meses	Ningún tratamiento	5	125,40	33,54	32,29	218,51
	IECA	3	111,00	13,50	52,90	169,10
	Otros antiHTA	1	655,00+	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	25	213,44+	19,79	172,60	254,28
	ARAII+Otros antiHTA	16	147,44	21,21	102,23	192,65
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	76,00*	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	472,00+	.	.	.
	Total	52	189,58	16,90	155,65	223,51
Proteinuria 3 meses	Ningún tratamiento	5	3,24	1,61	-1,24	7,72
	IECA	4	3,18	1,82	-2,63	8,98
	Otros antiHTA	1	2,70	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	26	8,42	1,33	5,68	11,15
	ARAII+Otros antiHTA	17	3,95	0,74	2,37	5,53
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	5,60	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	2,86	.	.	.
	Total	55	5,93	0,76	4,41	7,44
Albúmina 3 meses	Ningún tratamiento	4	2,43	0,39	1,19	3,66
	IECA	3	3,30	0,23	2,31	4,29
	Otros antiHTA	1	3,50	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	25	2,42	0,21	1,98	2,86
	ARAII+Otros antiHTA	12	2,46	0,20	2,01	2,90
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	3,30	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	1,50	.	.	.
	Total	47	2,51	0,14	2,23	2,78

*Menor que el resto $p<0,05$; + Mayor que el resto, $p<0,05$

En la siguiente tabla (tabla 11), se muestran los resultados analíticos de los pacientes a los 6 meses del inicio del tratamiento conservador. Los resultados observados son muy similares a los obtenidos a los 3 meses con las siguientes medias: Urea: $40,27 \pm 3,02$ mg/dl, Creatinina: $1,1 \pm 0,08$ mg/dl, LDL col: $126,17 \pm 6,86$ mg/dl, HDL col: $60,71 \pm 3,7$ mg/dl, Proteinuria: $5,23 \pm 0,74$ gr/gr y albuminemia: $2,75 \pm 0,15$ gr/dl.

Cabe destacar el aumento lento pero progresivo de la albuminemia, que en la práctica clínica suele verse incluso antes del descenso de la proteinuria.

Tabla 11. Valoración analítica a los 6 meses de tratamientos en base al tipo de tratamiento con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS, ARAII, solos y en asociación con antihipertensivos, usado en el total de la población.

Analítica a los 6 meses de tratamiento		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea 6 meses	Ningn tratamiento	5	27,80	4,63	14,94	40,66
	IECA	3	44,00	7,51	11,71	76,29
	Otros antiHTA	1	37,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	23	38,39	2,61	32,98	43,80
	ARAII+Otros antiHTA	11	49,45	10,14	26,86	72,05
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	20,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	57,00	.	.	.
	Total	45	40,27	3,02	34,18	46,35
Creatinina 6 meses	Ningn tratamiento	5	0,71	0,13	0,35	1,06
	IECA	3	0,80	0,06	0,55	1,05
	Otros antiHTA	2	1,70	0,41	-3,45	6,84
	IECA+Otros antiHTA	26	1,20	0,10	1,00	1,40
	ARAII+Otros antiHTA	12	1,06	0,19	0,63	1,48
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	0,84	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	0,96	.	.	.
	Total	50	1,10	0,08	0,95	1,25
LDLcoolesterol 6 meses	Ningn tratamiento	3	99,33	24,18	-4,71	203,38
	IECA	3	130,33	13,37	72,80	187,86
	Otros antiHTA	0
	IECA+Otros antiHTA	14	119,29	7,12	103,90	134,67
	ARAII+Otros antiHTA	12	135,98	16,02	100,73	171,23
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	143,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	156,00	.	.	.
	Total	34	126,17	6,86	112,20	140,14
HDLcoolesterol 6 meses	Ningn tratamiento	5	67,40	12,88	31,64	103,16
	IECA	3	66,00	13,32	8,70	123,30
	Otros antiHTA	0
	IECA+Otros antiHTA	24	56,21	4,67	46,54	65,87
	ARAII+Otros antiHTA	11	68,73	8,88	48,94	88,52
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	52,00	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	40,00	.	.	.
	Total	45	60,71	3,70	53,25	68,17
TGC 6 meses	Ningún tratamiento	5	113,40	24,95	44,14	182,66
	IECA	3	110,67	25,64	,34	220,99
	Otros antiHTA	1	142,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	25	167,28	15,06	136,20	198,36
	ARAII+Otros antiHTA	12	152,33	38,62	67,33	237,33
	Tacrólimus+Otros antiHTA	1	89,00*	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	450,00+	.	.	.
	Total	48	158,13	14,26	129,44	186,81
Proteinuria 6 meses	Ningún tratamiento	5	1,11	0,53	-0,36	2,59
	IECA	3	1,21	0,17	0,46	1,95
	Otros antiHTA	2	3,95	3,55	-41,16	49,06
	IECA+Otros antiHTA	26	7,73+	1,18	5,30	10,15

	ARAII+Otros antiHTA	13	3,23	0,75	1,60	4,87
	Tacrolimus+Otros antiHTA	1	0,06	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	6,36+	.	.	.
	Total	51	5,23	0,74	3,74	6,71
Albumina 6 meses	Ningún tratamiento	4	3,00	0,28	2,10	3,90
	IECA	3	3,27+	0,22	2,33	4,21
	Otros antiHTA	1	3,90+	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	24	2,49	0,20	2,07	2,90
	ARAII+Otros antiHTA	8	3,08	0,21	2,58	3,57
	Tacrolimus+Otros antiHTA	1	4,50+	.	.	.
	IECA+ARAII+Otros antiHTA	1	1,00*	.	.	.
	Total	42	2,75	0,15	2,46	3,04

*Menor que el resto p<0,05; + Mayor que el resto, p<0,05

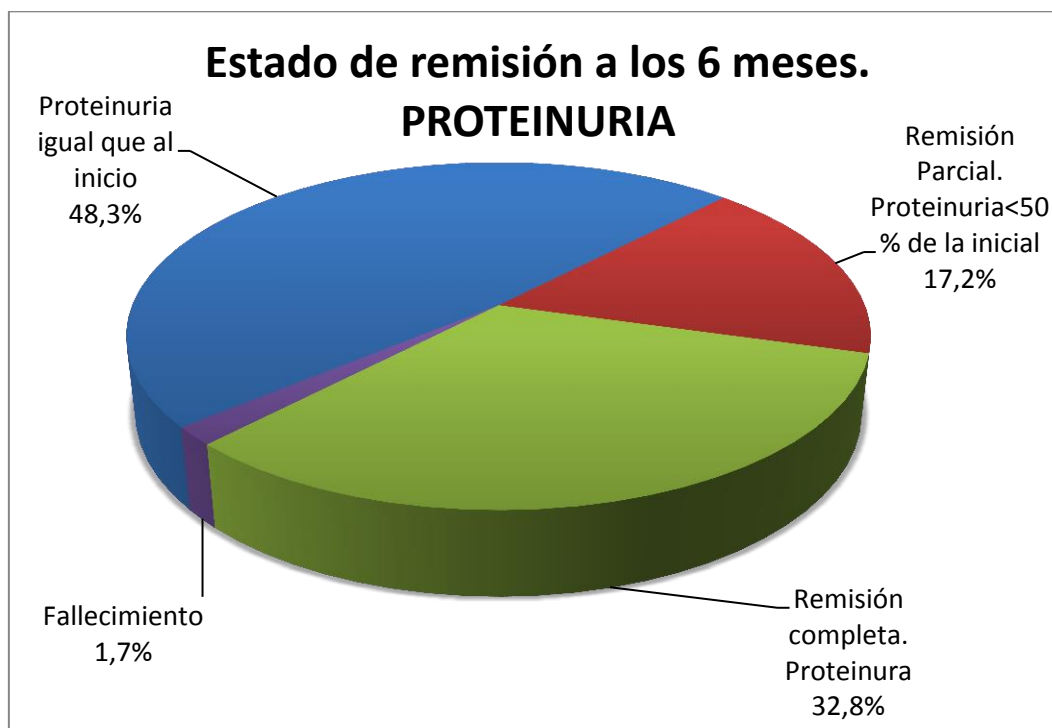
Como podemos observar en la siguiente tabla (tabla 12) a los 6 meses de tratamiento se consiguió con correcto y mantenido control de la PA, pasando ésta de $144,50 \pm 3,42/85,52 \pm 1,95$ mmHg $\rightarrow 126,52 \pm 2,03 \rightarrow 75,88 \pm 1,23$ mmHg.

Tabla 12. Valoración de la presión arterial a los 6 meses de tratamientos en base al tipo de tratamiento con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS, ARAII, solos y en asociación con antihipertensivos, usado en el total de la población.

		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PA sistólica	Ningún tratamiento	5	113,00	4,36	100,90	125,10
	IECA	3	123,33	8,82	85,39	161,28
	Otros antiHTA	1	150,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	26	130,38	2,93	124,34	136,43
	ARAII+Otros antiHTA	16	124,38	3,16	117,64	131,11
	Tacrolimus+Otros antiHTA	1	114,00	.	.	.
	Total	52	126,52	2,03	122,44	130,60
PA diastólica	Ningún tratamiento	5	77,60	3,97	66,58	88,62
	IECA	3	80,00	5,77	55,16	104,84
	Otros antiHTA	1	90,00	.	.	.
	IECA+Otros antiHTA	26	77,73	1,55	74,53	80,93
	ARAII+Otros antiHTA	16	70,94	2,20	66,25	75,63
	Tacrolimus+Otros antiHTA	1	72,00	.	.	.
	Total	52	75,88	1,23	73,42	78,35

A los 6 meses del tratamiento conservador mediante fármacos antiproteinúricos (IECAS/ARAII) observamos que un 32,8% de los pacientes presentaron una remisión completa (medida como el descenso de la proteinuria < 300 mg/24h), en un 17,2% se produjo una remisión parcial (medida como el descenso del 50% de la proteinuria inicial), y algo menos de la mitad de los pacientes (48,3%) no respondieron al tratamiento.

Figura 19. Estado de remisión a los 6 meses de tratamiento en base a los datos de proteinuria en todos los pacientes.



* Remisión completa: Proteinuria inferior a 300 mg/24 h

+ Remisión parcial: Proteinuria < 50% de la proteinuria inicial.

Comparamos en la siguiente tabla (tabla 13), si han existido diferencias en cuanto a la remisión con el tratamiento con IECAS vs ARAII y hemos observado, al igual que se comenta en la bibliografía, la no superioridad de uno frente a otro.

Tabla 13. Estado de remisión a los 6 meses de tratamiento en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento conservador con fármacos antiproteinúricos, IECAS frente a ARAII a los 6 meses de seguimiento.

		Proteinuria igual que al inicio	Remisión Parcial. Proteinuria < 50% de la inicial	Remisión completa. Proteinuria	Total
IECAS inicial	N	20	4	9	33
	%	60,6%	12,1%	27,3%	100,0%
ARAII inicial	N	9	4	5	18
	%	50,0%	22,2%	27,8%	100,0%
AntiHTA	N	27	8	14	49
	%	55,1%	16,3%	28,6%	100,0%

En la tabla 14 donde se compara el tipo de tratamiento conservador utilizado con el grado de remisión a los 6 meses, observamos unos resultados bastante llamativos.

En el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento antiproteinúrico por tensiones bajas, presentan un 80% de remisiones completas. Mientras que en aquellos pacientes que requirieron más de un fármaco para su control (IECAS/ARAII + Otros antihipertensivos) no obtuvieron respuesta en un 64,3% y 47,1% respectivamente.

Este resultado reitera lo comentado en la literatura, que el porcentaje mayor de remisiones espontáneas se da entre los pacientes con enfermedad más leve al inicio, pudiéndose dar, aunque en un porcentaje inferior (en nuestro estudio 28,6% y 29,4%), en aquellos con enfermedad más severa de inicio.

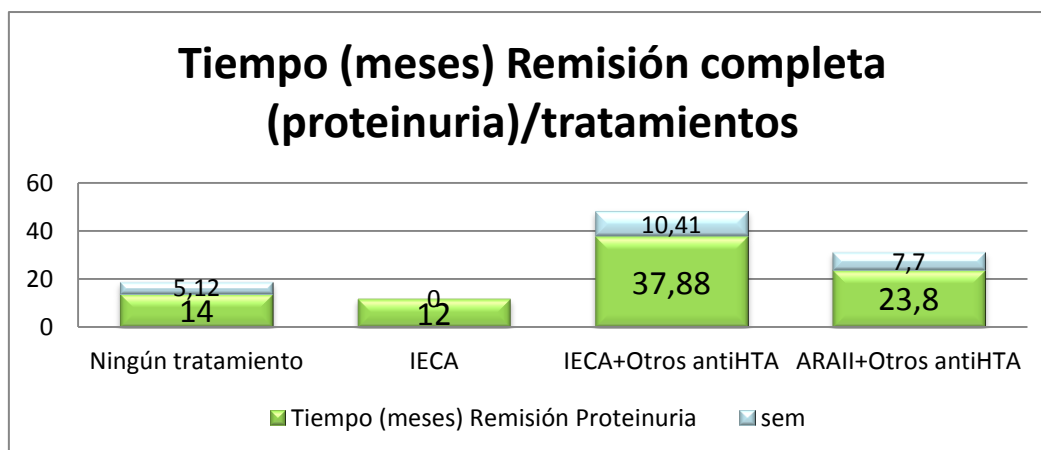
Tabla 14. Estado de remisión a los 6 meses de tratamiento en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento conservador con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS y ARAII, solos o asociados a antihipertensivos a los 6 meses de seguimiento.

Remisión (proteinuria) a los 6 meses de tratamiento con IECA, ARAII o sus asociaciones	Proteinuria igual que al inicio	Remisión Parcial. Proteinuria < 50% de la inicial	Remisión completa. (Proteinuria)	Fallecimiento	Total
Ningún tratamiento		20,0%	80,0%		100,0%
IECA	25,0%	50,0%	25,0%		100,0%
Otros antiHTA		50,0%		50,0%	100,0%
IECA+Otros antiHTA	64,3%*	7,1%	28,6%		100,0%
ARAII+Otros antiHTA	47,1%*	23,5%	29,4%		100,0%
Tacrolimus+Otros antiHTA			100,0%		100,0%
IECA+ARAII+Otros antiHTA	100,0%				100,0%
N	28	10	19	1	58
%	48,3%	17,2%	32,8%	1,7%	100,0%

*Mayor que el resto de la fila, $p < 0,05$

Al igual que en la tabla anterior, en la figura 20, podemos observar que aquellos con enfermedad más leve, tardaron menos tiempo en alcanzar la remisión que los pacientes con mayor HTA y por lo tanto mayor gravedad de la enfermedad inicial.

Figura 20. Tiempo transcurrido hasta el estado de remisión (normalización de la proteinuria) en función del tratamiento conservador con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS y ARAII, solos o asociados a antihipertensivos a los 6 meses de seguimiento.



En 19 pacientes se produjo remisión completa y no se precisó ningún otro tratamiento. De los 38 pacientes restantes (65,51%), en los que no se observó remisión completa, 10 (17,24%) redujeron la proteinuria en al menos un 50% respecto a la inicial, lo que se consideró remisión parcial, y en 28 (48,27%) no hubo mejoría ninguna con el tratamiento respecto a la inicial, es decir, no obtuvimos respuesta.

En 9 de estos pacientes, 7 en el caso de reducción parcial de la proteinuria (<50% de la inicial) y 2 en el caso de ausencia de cambio en la proteinuria respecto al valor basal inicial, se decidió no tratar por lo avanzado del cuadro o en otros casos, por la negativa del paciente, una vez explicados los riesgos y beneficios del tratamiento inmunosupresor. En 29 pacientes se inició tratamiento inmunosupresor según el esquema anteriormente referido. La Ciclofosfamida, en la mayoría de los casos, seguida de Tacrólimus y solo en un caso se produjo el cambio a Micofenolato de Mofetilo (tabla 15 y figuras 21, 22 y 23)

Tabla 15. Cambio a otro tratamiento por fallo del primario

		N	%
Proteinuria <50% de la inicial → Remisión parcial(N=10)	Tacrólimus	3	30,0
	Negativa	7	70,0
Proteinuria igual a la inicial → No respondedores (N=28)	Ciclofosfamida	11	42,3
	Ciclofosfamida oral	2	7,7
	Tacrólimus	12	46,2
	MMF	1	3,8
	Negativa	2	7,1

Figura 21. Porcentaje de pacientes que debieron cambiar del tratamiento conservador con fármacos antiproteinúricos tipo IECAS y ARAII, solos o asociados a antihipertensivos a inmunosupresores los 6 meses de seguimiento por fallo en el control de la proteinuria.

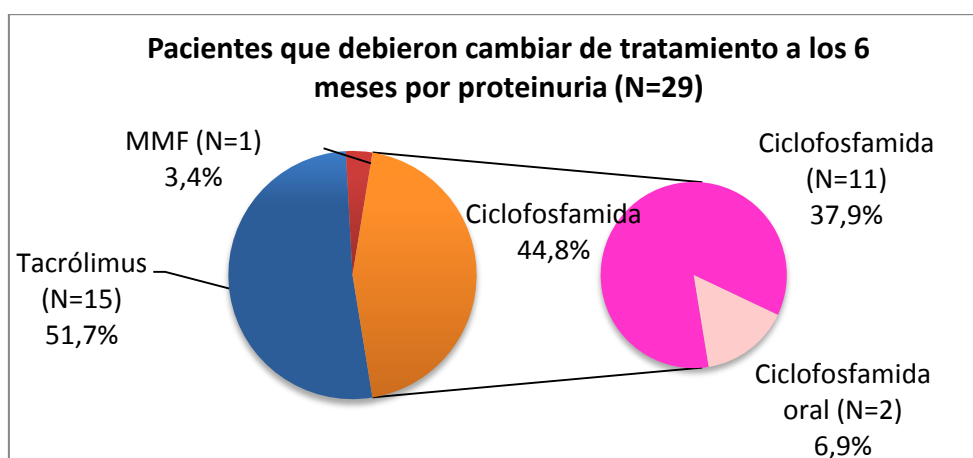


Figura 22. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial en los pacientes que no remitieron y precisaron cambio de tratamiento. Remisión Parcial. Proteinuria <50% de la inicial.

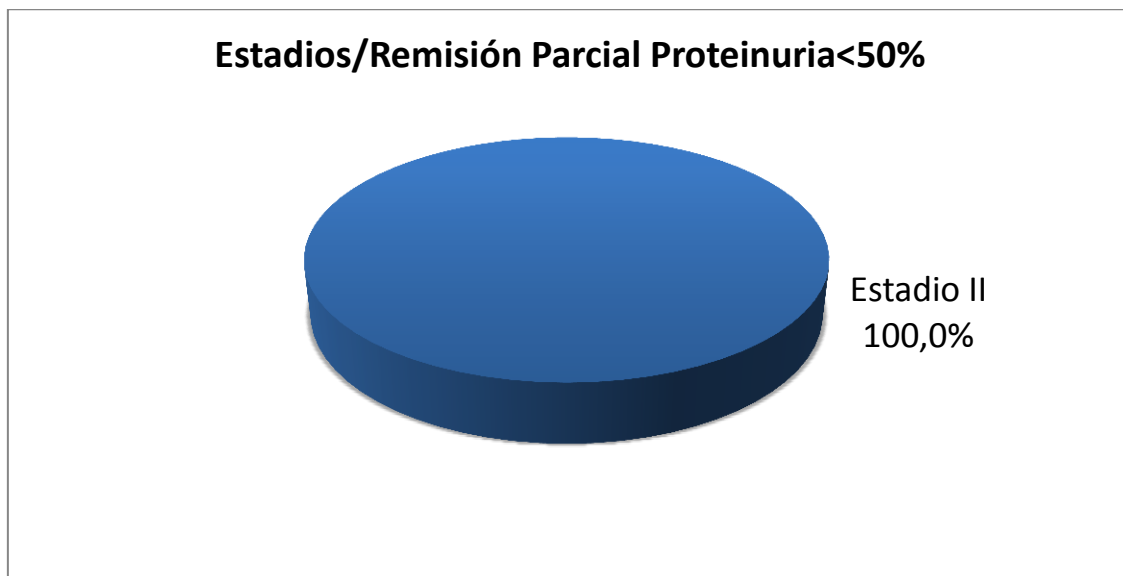
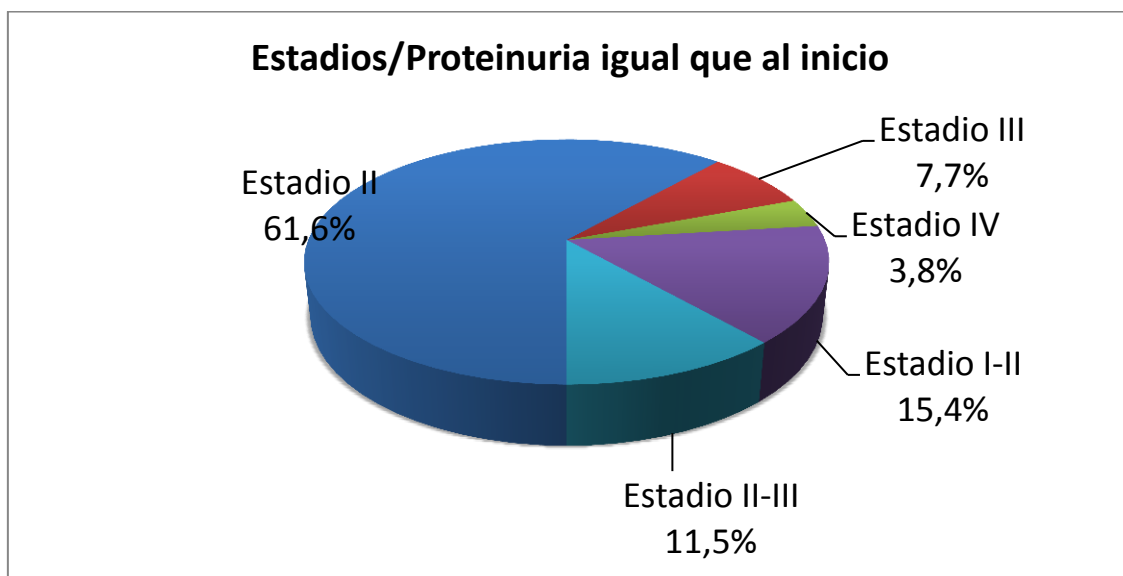


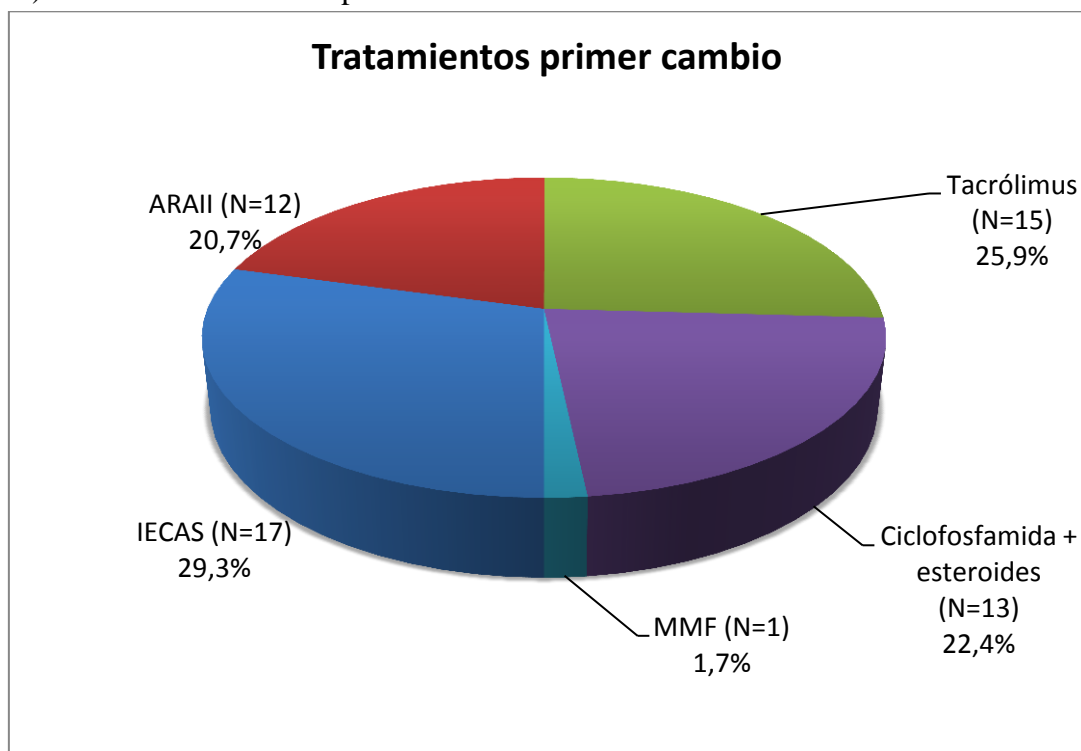
Figura 23. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial en los pacientes que no remitieron y precisaron cambio de tratamiento. Proteinuria igual que al inicio.



Los 29 pacientes que iniciaron tratamiento inmunosupresora, recibieron los tratamientos indicados en las figuras 24 y la tabla 16.

Figura 24. Tratamientos administrados a los pacientes cuya proteinuria no remitió (por falta de respuesta al tratamiento inicial) solos A y en asociación B

A) Tratamiento inmunosupresores aislados.



B) Tratamientos inmunosupresores en asociación

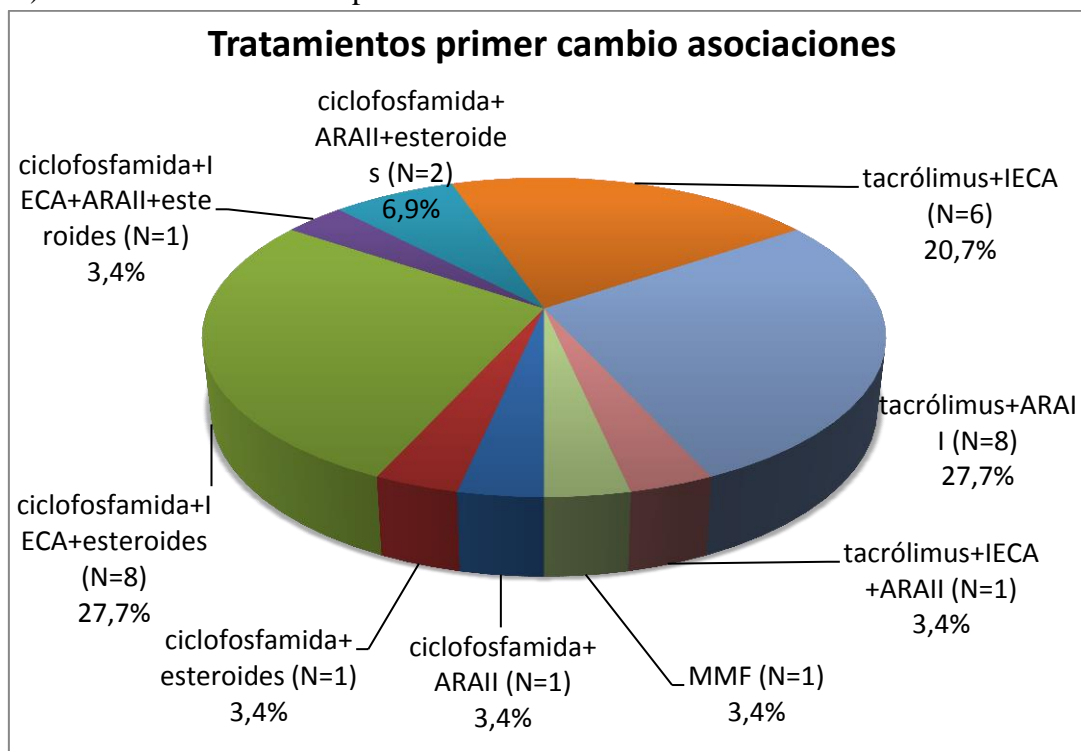


Tabla 16. Tratamientos administrados a los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del tratamiento inicial) solos y en asociación (ciclofosfamida oral y parenteral juntas)

Cambio a otro tratamiento inmunosupresor por fallo del primario (ciclofosfamida oral y parenteral juntas)		ciclofosfamida	tacrólimus	MMF	Total
IECAS1	N	9	7	1	17
	%	52,9%	41,2%	5,9%	100,0%
ASRAII1	N	4	9	0	13
	%	30,8%	69,2%	,0%	100,0%
Esteroides1	N	12	0	0	12
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
Tarólimus1	N	0	15	0	15
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
Ciclofosfamida1	N	13	0	0	13
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
MMF	N	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%

En las tablas que se muestran a continuación (tabla 17) se muestran los datos basales antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Como comentamos en el esquema adjunto en la sección de material y método, iniciaron tratamiento con CFM iv, aquellos pacientes que en tres analíticas seguidas presentaban deterioro de la función renal. Por este motivo la Creatinina basal de los pacientes que iniciaron tratamiento con CFM esta elevada de forma significativa ($2,34 \pm 0,23$ mg/dl) respecto a los tratados con los otros inmunosupresores. En este grupo se observó a su vez hipercolesterolemia (LDL colesterol $214,50 \pm 50,9$ mg/dl) e hipertrigliceridemia ($224,17 \pm 35,56$ mg/dl) superiores al resto aunque no de forma significativa.

Alcanzó la significación estadística, los valores de proteinuria llamativamente elevados en los tratados con CFM, respecto a los de los otros grupos de tratamiento ($13,93 \pm 3,10$ gr/gr).

Tabla 17. Valores analíticos antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor en los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del tratamiento inicial). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) Para cada inmunosupresor

Antes del cambio (C0)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	13	77,23	9,37	56,82	97,65
	tacrólimus	9	67,67	8,48	48,11	87,22
	MMF	0
	Total	22	73,32	6,47	59,86	86,78
Creatinina	ciclofosfamida	13	2,34**	0,23	1,83	2,84
	tacrólimus	15	1,11	0,08	,93	1,29
	MMF	1	0,60	.	.	.
	Total	29	1,64	0,16	1,31	1,98
LDL col	ciclofosfamida	6	214,50	50,09	85,74	343,26
	tacrólimus	14	156,57	18,75	116,06	197,08
	MMF	0
	Total	20	173,95	20,09	131,90	216,00
HDLcol	ciclofosfamida	11	51,82	7,84	34,36	69,28
	tacrólimus	14	58,79	4,56	48,93	68,64
	MMF	0
	Total	25	55,72	4,25	46,95	64,49
TGC	ciclofosfamida	12	224,17	35,56	145,89	302,44
	tacrólimus	14	164,50	24,69	111,17	217,83
	MMF	0
	Total	26	192,04	21,51	147,73	236,35
Proteinuria	ciclofosfamida	12	13,93*	3,10	7,11	20,76
	tacrólimus	14	5,35	0,88	3,44	7,26
	MMF	1	9,70	.	.	.
	Total	27	9,33	1,64	5,96	12,70
Albúmina	ciclofosfamida	11	2,17	0,13	1,88	2,47
	tacrólimus	13	2,18	0,17	1,80	2,56
	MMF	0
	Total	24	2,18	0,11	1,95	2,40

**Mayor que los otros tratamientos, $p<0,01$, *Mayor que los otros tratamientos, $p<0,05$

B) En relación con cada asociación

					Intervalo de confianza para la media al 95%	
Antes del cambio (C0)		N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAI	1	88,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	145,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	64,38	11,46	37,27	91,48
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	77,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	89,50	1,50	70,44	108,56
	tacrolimus+IECA	2	63,50	5,50	-6,38	133,38
	tacrolimus+ARAI	6	67,00	12,81	34,06	99,94
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	80,00	.	.	.
	MMF	0
Total	22	73,32	6,47	59,86	86,78	
Creatinina	ciclofosfamida+ARAI	1	4,60*	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	3,30*	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	2,12	0,14	1,78	2,45
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	1,60	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	1,98	0,03	1,66	2,29
	tacrolimus+IECA	6	1,03	0,14	0,67	1,40
	tacrolimus+ARAI	8	1,16	0,12	0,87	1,45
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	1,16	.	.	.
	MMF	1	0,60	.	.	.
Total	29	1,64	0,16	1,31	1,98	
LDL col	ciclofosfamida+ARAI	1	141,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	2	245,50	90,50	-904,41	1395,41
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	402,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	126,50	21,50	-146,68	399,68
	tacrolimus+IECA	6	133,83	12,32	102,17	165,49
	tacrolimus+ARAI	7	175,00	35,83	87,34	262,66
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	164,00	.	.	.
	MMF	0
Total	20	173,95	20,09	131,90	216,00	
HDLcol	ciclofosfamida+ARAI	1	46,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	41,14	5,87	26,79	55,49
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	112,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	62,00	18,00	-166,71	290,71
	tacrolimus+IECA	6	53,00	5,39	39,16	66,84
	tacrolimus+ARAI	7	65,43	7,35	47,43	83,42
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	47,00	.	.	.
	MMF	0
Total	25	55,72	4,25	46,95	64,49	
TGC	ciclofosfamida+ARAI	1	231,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	284,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	221,13	50,20	102,42	339,83
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	203,00	103,00	-1105,74	1511,74
	tacrolimus+IECA	6	134,83	25,92	68,19	201,47
	tacrolimus+ARAI	7	158,71	29,88	85,60	231,83
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	383,00	.	.	.
	MMF	0
Total	26	192,04	21,51	147,73	236,35	
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAI	1	9,70	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	14,12	3,29	6,34	21,91
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	4,80	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	19,85	15,65	-179,00	218,70
	tacrolimus+IECA	6	5,63	1,49	1,80	9,45
	tacrolimus+ARAI	7	4,97	1,32	1,74	8,19
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	6,40	.	.	.
MMF	1	9,70	.	.	.	

	Total	27	9,33	1,64	5,96	12,70
Albúmina	ciclofosfamida+ARAII	0
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	2,15	0,18	1,72	2,58
	ciclofosfamida+IECA+ARAII+esteroides	1	2,09	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	2,30	0,00	2,30	2,30
	tacrolimus+IECA	5	2,15	0,22	1,54	2,75
	tacrolimus+ARAII	7	2,31	0,27	1,65	2,98
	tacrolimus+IECA+ARAII	1	1,40	.	.	.
	MMF	0
Total	24	2,18	0,11	1,95	2,40	

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

En las siguientes 6 tablas (tabla 18 A y B, tabla 19 A y B y tabla 20 A y B) se muestra el evolutivo de la urea, creatinina, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos, proteinuria y albuminemia a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, con cada uno de los inmunosupresores administrados, de forma única o asociados con el tratamiento antihipertensivos.

Tabla 18. Valores analíticos a los 3 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del tratamiento inicial). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el cambio (3 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	13	73,00	4,97	62,18	83,82
	tacrolimus	14	61,07	5,20	49,83	72,31
	MMF	1	33,00	.	.	.
	Total	28	65,61	3,79	57,84	73,38
Creatinina	ciclofosfamida	13	1,71*	0,15	1,39	2,03
	tacrolimus	15	1,18	0,09	0,99	1,37
	MMF	1	0,50	.	.	.
	Total	29	1,39	0,10	1,19	1,59
LDL col	ciclofosfamida	5	175,00	52,65	28,83	321,17
	tacrolimus	15	118,67	15,48	85,47	151,86
	MMF	1	64,00	.	.	.
	Total	21	129,48	17,05	93,90	165,05
HDLcol	ciclofosfamida	11	72,27*	5,22	60,63	83,91
	tacrolimus	15	54,07	4,50	44,41	63,72
	MMF	1	47,00	.	.	.
	Total	27	61,22	3,69	53,63	68,81
TGC	ciclofosfamida	12	229,33	41,18	138,69	319,98
	tacrolimus	15	164,67	32,10	95,81	233,52
	MMF	1	114,00	.	.	.
	Total	28	190,57	25,05	139,18	241,96
Proteinuria	ciclofosfamida	13	8,35	2,29	3,36	13,34
	tacrolimus	15	3,17	0,81	1,43	4,92
	MMF	1	5,30	.	.	.
	Total	29	5,57	1,19	3,14	8,00
Albúmina	ciclofosfamida	13	2,64	0,14	2,35	2,93
	tacrolimus	11	2,68	0,22	2,18	3,17
	MMF	1	2,70	.	.	.
	Total	25	2,66	0,12	2,42	2,90

**Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,01$, *Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

B) En relación con cada asociación

Seguimiento tras el cambio (3 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAI	1	63,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	96,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	66,75	6,01	52,54	80,96
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	70,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	93,00	6,00	16,76	169,24
	tacrólimus+IECA	5	47,00	9,49	20,66	73,34
	tacrólimus+ARAI	8	68,88	5,33	56,28	81,47
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	69,00	.	.	.
	MMF	1	33,00	.	.	.
Total	28	65,61	3,79	57,84	73,38	
Creatinina	ciclofosfamida+ARAI	1	1,70	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	2,10	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	1,69	,22	1,16	2,21
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	1,56	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	1,68	,43	-3,73	7,08
	tacrólimus+IECA	6	1,12	,11	,84	1,39
	tacrólimus+ARAI	8	1,24	,14	,90	1,58
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	1,04	.	.	.
	MMF	1	,50	.	.	.
Total	29	1,39	,10	1,19	1,59	
LDL col	ciclofosfamida+ARAI	1	100,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	2	144,50	5,50	74,62	214,38
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	382,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	104,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	109,67	20,37	57,30	162,03
	tacrólimus+ARAI	8	124,75	25,72	63,93	185,57
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	124,00	.	.	.
	MMF	1	64,00	.	.	.
Total	21	129,48	17,05	93,90	165,05	
HDLcol	ciclofosfamida+ARAI	1	60,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	88,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	68,43	7,28	50,62	86,23
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	85,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	83,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	51,83	5,90	36,66	67,00
	tacrólimus+ARAI	8	57,88	7,04	41,23	74,52
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	37,00	.	.	.
	MMF	1	47,00	.	.	.
Total	27	61,22	3,69	53,63	68,81	
TGC	ciclofosfamida+ARAI	1	150,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	186,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	198,25	35,88	113,42	283,08
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	415,00	183,00	-1910,24	2740,24
	tacrólimus+IECA	6	132,33	8,60	110,23	154,43
	tacrólimus+ARAI	8	151,50	45,70	43,44	259,56
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	464,00	.	.	.
	MMF	1	114,00	.	.	.
Total	28	190,57	25,05	139,18	241,96	
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAI	1	2,10	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	18,96	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	8,70	3,27	,97	16,43
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	4,86	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	6,50	4,90	-55,76	68,76
	tacrólimus+IECA	6	2,06	,61	,48	3,63
	tacrólimus+ARAI	8	3,35	1,28	,32	6,38
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	8,47	.	.	.
	MMF	1	5,30	.	.	.

	Total	29	5,57	1,19	3,14	8,00
Albúmina	ciclofosfamida+ARAI	1	3,20	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	3,49	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	8	2,57	0,16	2,20	2,93
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	2,10	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	2,51	0,20	,03	4,98
	tacrolimus+IECA	3	2,93	0,19	2,13	3,73
	tacrolimus+ARAI	7	2,73	0,29	2,01	3,45
	tacrolimus+IECA+ARAI	1	1,55	.	.	.
	MMF	1	2,70	.	.	.
	Total	25	2,66	0,12	2,42	2,90

Tabla 19. Valores analíticos a los 6 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del tratamiento inicial). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) Para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el cambio (6 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	11	59,45	4,32	49,82	69,09
	tacrolimus	7	61,71	6,01	47,00	76,43
	MMF	1	35,00	.	.	.
	Total	19	59,00	3,51	51,63	66,37
Creatinina	ciclofosfamida	11	1,62*	0,11	1,37	1,87
	tacrolimus	13	1,29	0,10	1,07	1,50
	MMF	1	0,60	.	.	.
	Total	25	1,40	0,08	1,23	1,58
LDL col	ciclofosfamida	4	120,00	16,63	67,07	172,93
	tacrolimus	13	101,15	9,62	80,19	122,11
	MMF	1	154,00	.	.	.
	Total	18	108,28	8,30	90,78	125,78
HDL	ciclofosfamida	6	62,83	6,77	45,43	80,24
	tacrolimus	13	55,54	5,11	44,41	66,67
	MMF	1	67,00	.	.	.
	Total	20	58,30	3,89	50,16	66,44
TGC	ciclofosfamida	11	170,55	23,94	117,21	223,88
	tacrolimus	11	157,55	31,22	87,99	227,10
	MMF	1	180,00	.	.	.
	Total	23	164,74	18,40	126,57	202,91
Proteinuria	ciclofosfamida	10	5,56*	1,37	2,47	8,65
	tacrolimus	14	1,89	0,58	0,63	3,15
	MMF	1	1,70	.	.	.
	Total	25	3,35	0,72	1,86	4,84
Albúmina	ciclofosfamida	11	3,27	0,12	3,02	3,53
	tacrolimus	12	2,84	0,23	2,34	3,34
	MMF	1	2,90	.	.	.
	Total	24	3,04	0,13	2,77	3,31

**Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,01$, *Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

B) En relación con cada asociación

Seguimiento tras el cambio (6 meses)		N	Media	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
		N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAI	1	61,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	85,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	53,43	3,52	44,80	62,05
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	51,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	83,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	2	59,50	4,50	2,32	116,68
	tacrólimus+ARAI	4	63,00	11,04	27,87	98,13
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	61,00	.	.	.
	MMF	1	35,00	.	.	.
Total	19	59,00	3,51	51,63	66,37	
Creatinina	ciclofosfamida+ARAI	1	1,76	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	1,81	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	1,58	0,18	1,14	2,01
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	1,55	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	1,61	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	1,21	0,12	0,90	1,52
	tacrólimus+ARAI	6	1,37	0,18	0,90	1,84
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	1,26	.	.	.
	MMF	1	0,60	.	.	.
Total	25	1,40	0,08	1,23	1,58	
LDL col	ciclofosfamida+ARAI	1	102,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	1	126,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	164,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	88,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	97,33	17,63	52,01	142,65
	tacrólimus+ARAI	6	99,00	11,12	70,41	127,59
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	137,00	.	.	.
	MMF	1	154,00	.	.	.
Total	18	108,28	8,30	90,78	125,78	
HDL	ciclofosfamida+ARAI	1	41,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	3	71,00	10,44	26,08	115,92
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	66,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	57,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	54,83	8,00	34,27	75,39
	tacrólimus+ARAI	6	60,00	7,13	41,68	78,32
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	33,00	.	.	.
	MMF	1	67,00	.	.	.
Total	20	58,30	3,89	50,16	66,44	
TGC	ciclofosfamida+ARAI	1	243,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	185,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	171,00	30,69	95,91	246,09
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	42,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	209,00	.	.	.
	tacrólimus+IECA	4	136,00	9,35	106,23	165,77
	tacrólimus+ARAI	6	127,00	29,48	51,21	202,79
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	427,00	.	.	.
	MMF	1	180,00	.	.	.
Total	23	164,74	18,40	126,57	202,91	
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAI	1	4,40	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	5,82	1,99	0,96	10,68
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	4,99	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	5,49	.	.	.
	tacrólimus+IECA	6	1,50	0,81	-0,59	3,60
	tacrólimus+ARAI	7	1,76	0,86	-0,34	3,86
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	5,06	.	.	.
MMF	1	1,70	.	.	.	

	Total	25	3,35	0,72	1,86	4,84
Albúmina	ciclofosfamida+ARAI	1	3,60	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	3,30	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	7	3,38	0,13	3,07	3,69
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	2,70	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	2,74	.	.	.
	tacrólimus+IECA	5	3,05	0,43	1,87	4,24
	tacrólimus+ARAI	6	2,86	0,23	2,26	3,46
	tacrólimus+IECA+ARAI	1	1,69	.	.	.
	MMF	1	2,90	.	.	.
	Total	24	3,04	0,13	2,77	3,31

Tabla 20. Valores analíticos a los 12 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del tratamiento inicial). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el cambio (12 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	9	55,44	4,52	45,02	65,87
	tacrólimus	8	54,38	5,44	41,52	67,23
	MMF	1	25,00	.	.	.
	Total	18	53,28	3,61	45,67	60,89
Creatinina	ciclofosfamida	10	1,62*	0,12	1,34	1,89
	tacrólimus	12	1,15	0,14	,84	1,47
	MMF	1	0,70	.	.	.
	Total	23	1,34	0,11	1,12	1,55
LDLcol	ciclofosfamida	4	114,00	14,06	69,26	158,74
	tacrólimus	12	107,75	9,51	86,83	128,67
	MMF	1	60,00	.	.	.
	Total	17	106,41	7,84	89,80	123,02
HDLcol	ciclofosfamida	8	52,00	6,28	37,14	66,86
	tacrólimus	12	48,67	5,00	37,67	59,67
	MMF	1	66,00	.	.	.
	Total	21	50,76	3,72	43,01	58,52
TGC	ciclofosfamida	10	204,50	24,19	149,77	259,23
	tacrólimus	9	192,11	52,59	70,83	313,39
	MMF	1	99,00	.	.	.
	Total	20	193,65	26,26	138,69	248,61
Proteinuria	ciclofosfamida	10	3,91	1,22	1,15	6,68
	tacrólimus	12	2,18	0,76	0,51	3,84
	MMF	1	0,60	.	.	.
	Total	23	2,86	0,68	1,46	4,27
Albúmina	ciclofosfamida	10	3,71	0,09	3,49	3,92
	tacrólimus	10	3,03	0,30	2,36	3,70
	MMF	1	3,50	.	.	.
	Total	21	3,37	0,16	3,04	3,71

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

B) En relación con cada asociación

Seguimiento tras el cambio (12 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAI	1	68,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	68,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	5	47,40	5,10	33,25	61,55
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	53,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	73,00	.	.	.
	tacrolimus+IECA	2	52,00	2,00	26,59	77,41
	tacrolimus+ARAI	6	55,17	7,38	36,20	74,13
	tacrolimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	25,00	.	.	.
Total	18	53,28	3,61	45,67	60,89	
Creatinina	ciclofosfamida+ARAI	1	1,96	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	2,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	6	1,53	0,18	1,06	2,00
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	1,42	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	1,63	.	.	.
	tacrolimus+IECA	5	1,25	0,31	0,39	2,11
	tacrolimus+ARAI	7	1,09	0,13	0,78	1,40
	tacrolimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	0,70	.	.	.
Total	23	1,34	0,11	1,12	1,55	
LDLcol	ciclofosfamida+ARAI	1	93,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	1	99,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	109,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	155,00	.	.	.
	tacrolimus+IECA	5	96,00	10,64	66,45	125,55
	tacrolimus+ARAI	7	116,14	14,21	81,38	150,91
	tacrolimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	60,00	.	.	.
Total	17	106,41	7,84	89,80	123,02	
HDLcol	ciclofosfamida+ARAI	1	47,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	5	51,00	10,08	23,00	79,00
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	64,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	50,00	.	.	.
	tacrolimus+IECA	5	35,60	4,06	24,34	46,86
	tacrolimus+ARAI	7	58,00	5,98	43,36	72,64
	tacrolimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	66,00	.	.	.
Total	21	50,76	3,72	43,01	58,52	
TGC	ciclofosfamida+ARAI	1	230,00	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	259,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	6	179,00	29,19	103,96	254,04
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	149,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	333,00	.	.	.
	tacrolimus+IECA	2	158,00	8,00	56,35	259,65
	tacrolimus+ARAI	7	201,86	68,32	34,69	369,03
	tacrolimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	99,00	.	.	.
Total	20	193,65	26,26	138,69	248,61	
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAI	1	4,44	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	12,50	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	6	3,03	1,22	-0,11	6,17
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	3,39	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	,61	.	.	.
	tacrolimus+IECA	5	2,31	1,65	-2,26	6,88
	tacrolimus+ARAI	7	2,08	0,71	0,35	3,81
tacrolimus+IECA+ARAI	0	

	MMF	1	,60	.	.	.
	Total	23	2,86	0,68	1,46	4,27
Albúmina	ciclofosfamida+ARAI	1	3,66	.	.	.
	ciclofosfamida+esteroides	1	3,64	.	.	.
	ciclofosfamida+IECA+esteroides	6	3,84	0,09	3,62	4,06
	ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	1	3,03	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	3,70	.	.	.
	tacrólimus+IECA	4	2,92	0,58	1,06	4,78
	tacrólimus+ARAI	6	3,10	0,35	2,20	4,00
	tacrólimus+IECA+ARAI	0
	MMF	1	3,50	.	.	.
	Total	21	3,37	0,16	3,04	3,71

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

De los 29 pacientes que iniciaron tratamiento inmunosupresor, a los 12 meses del inicio, 12 pacientes presentaron remisión completa (42,9%). (Figura 25).

En los 16 pacientes restantes se produjo un reducción de la proteinuria $< 50\%$ (remisión parcial) en 11 de ellos (39,3%) y no se modificó la proteinuria en 5 (17,8%).

Salvo MMF que se administró solo tanto ciclofosfamida como tacrólimus se administraron asociados a IECAs, ARAII o esteroides.

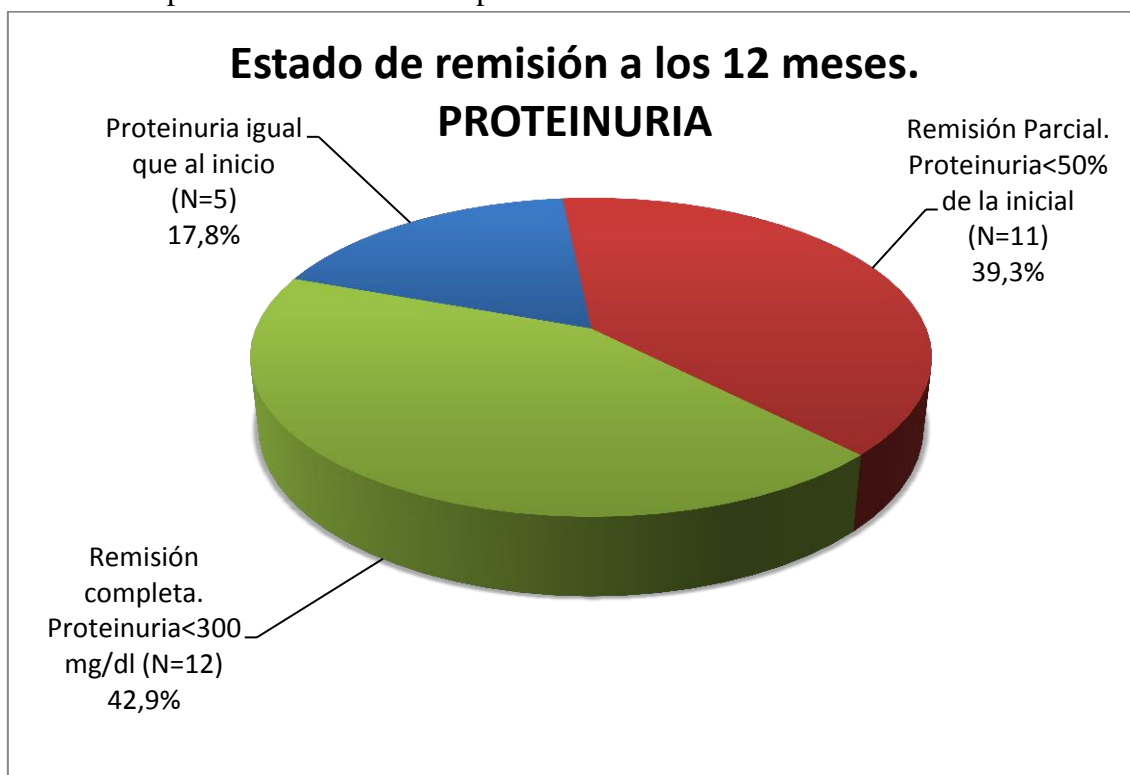
La eficacia de los inmunosupresores fue diferente (tablas 21 y 22), la ciclofosfamida fue la que mejor resultados obtuvo de forma absoluta, ya que partía de los niveles más elevados de Creatinina, LDL colessterol y proteinuria, a pesar de ello obtuvo 54,5% de remisiones parciales y un 33% de las completas.

Tacrólimus y MMF obtuvieron mejores resultados (58,3% y 8,3% de remisiones completas) de forma comparativa con CFM, dentro de la menor severidad del cuadro inicial.

Se produjo un éxito a lo largo del todo el estudio.

Los 4 pacientes que presentaron reacciones adversas estuvieron en tratamiento con ciclofosfamida (Figura 26 y tablas 23 y 24).

Figura 25. Estado de remisión a los 12 meses de tratamiento inmunosupresor en base a los datos de proteinuria en todos los pacientes.



* Remisión completa: Proteinuria inferior a 300 mg/24 h

+ Remisión parcial: Proteinuria <50% de la proteinuria inicial.

Tabla 21. Estado de remisión a los 12 meses de tratamiento en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas), tacrólimus y MMF.

Resultados tras el tratamiento inmunosupresor		Cambio a otro tratamiento inmunosupresor por fallo Trat inicial (ciclofosfamida oral y parenteral justas)			Total
		ciclofosfamida	tacrólimus	MMF	
Proteinuria igual	N	3	2		5
	%	60,0%	40,0%		100,0%
Remisión Parcial <50% de la proteinuria inicial	N	6	5		11
	%	54,5%	45,5%		100,0%
Remisión completa. Proteinuria <300 mg/dl	N	4	7	1	12
	%	33,3%	58,3%	8,3%	100,0%
Total	N	13	14	1	28
	%	46,4%	50,0%	3,6%	100,0%

Tabla 22. Estado de remisión a los 12 meses de tratamiento en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas), tacrólimus y MMF y sus asociaciones con IECAS, ARA II, y esteroides.

Tratamientos con inmunosupresores solos y en asociación		Resultados tras el nuevo tratamiento.			Total
		Proteinuria igual	Remisión Parcial. 50% de la proteinuria inicial	Remisión completa Proteinuria <300 mg/dl	
ciclofosfamida+ARAI	N		1		1
	%		100,0%		100,0%
ciclofosfamida+esteroides	N	1			1
	%	100,0%			100,0%
ciclofosfamida+IECA+esteroides	N	2	3	3	8
	%	25,0%	37,5%	37,5%	100,0%
ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	N		1		1
	%		100,0%		100,0%
ciclofosfamida+ARAI+esteroides	N		1	1	2
	%		50,0%	50,0%	100,0%
tacrólimus+IECA	N		2	4	6
	%		33,3%	66,7%	100,0%
tacrólimus+ARAI	N	1	3	3	7
	%	14,3%	42,9%	42,9%	100,0%
tacrólimus+IECA+ARAI	N	1			1
	%	100,0%			100,0%
MMF	N			1	1
	%			100,0%	100,0%
Total	N	5	11	12	28
	%	17,9%	39,3%	42,9%	100,0%

Figura 26. Reacciones adversas detectadas a los 12 meses de tratamiento inmunosupresor.

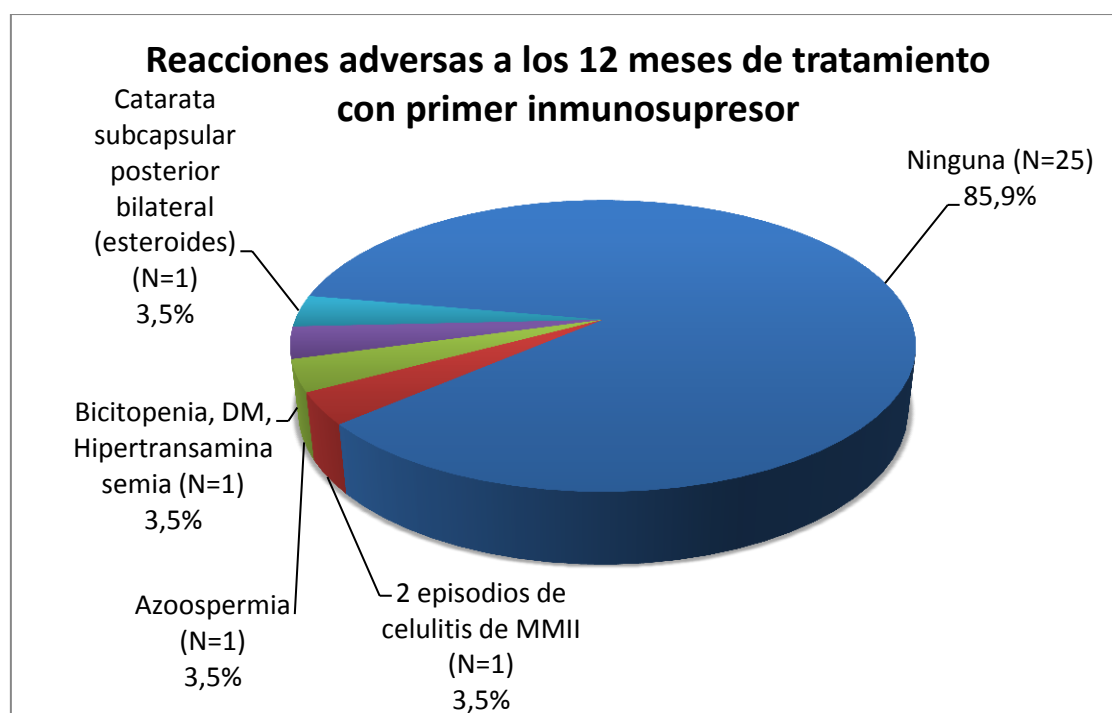


Tabla 23. Reacciones adversas lo largo del seguimiento de 12 meses de tratamiento con ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas), tacrólimus y MMF.

Toxicidad en relación con los tratamientos con inmunosupresores		Cambio a otro tratamiento inmunosupresor por fallo del primario (ciclofosfamida oral y parenteral juntas)			Total
		ciclofosfamida	tacrólimus	MMF	
2 episodios de celulitis de MMII	N	1	0	0	1
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Azoospermia	N	1	0	0	1
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Bicitopenia, DM, Hipertransaminasemia	N	1	0	0	1
	%	100,0%	00,0%	0,0%	100,0%
Catarata subcapsular posterior bilateral (esteroides)	N	1	0	0	1
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	N	4	0	0	
	%	14,28%	0,0%	0,0%	

Tabla 24. Reacciones adversas lo largo del seguimiento de 12 meses de tratamiento con ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas), tacrólimus y MMF y sus asociaciones con IECAS, ARA II, y esteroides.

Toxicidad en relación con los tratamientos con inmunosupresores solos y en asociación		2 episodios de celulitis de MMII	Azoospermia	Bicitopenia, DM, Hipertransaminasemia	Catarata subcapsular posterior bilateral (esteroides)
ciclofosfamida+ARAI	N				
	%				
ciclofosfamida+esteroides	N				1
	%				100,0%
ciclofosfamida+IECA+esteroides	N	1	1		
	%	12,5%	12,5%		
ciclofosfamida+IECA+ARAI+esteroides	N				
	%				
ciclofosfamida+ARAI+esteroides	N			1	
	%			50,0%	
tacrólimus+IECA	N				
	%				
tacrólimus+ARAI	N				
	%				
tacrólimus+IECA+ARAI	N				
	%				
MMF	N				
	%				

De los 16 pacientes en los que no se produjo la mejoría esperada, es decir, no alcanzaron remisión completa, no consiguieron estabilidad en la remisión parcial o sufrieron una recidiva, 13 volvieron a precisar un cambio en el tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor. En este caso los inmunosupresores usados fueron Ciclofosfamida, Tacrólimus, MMF, y Rituximab. Ninguno de los tratamientos se administró de forma aislada, todos se asociaron a IECAs, ARAII. (Figura 27 y 28)

Figura 27. Porcentaje de pacientes que precisaron un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor tras el primer tratamiento inmunosupresor por fallo en el control de la proteinuria.

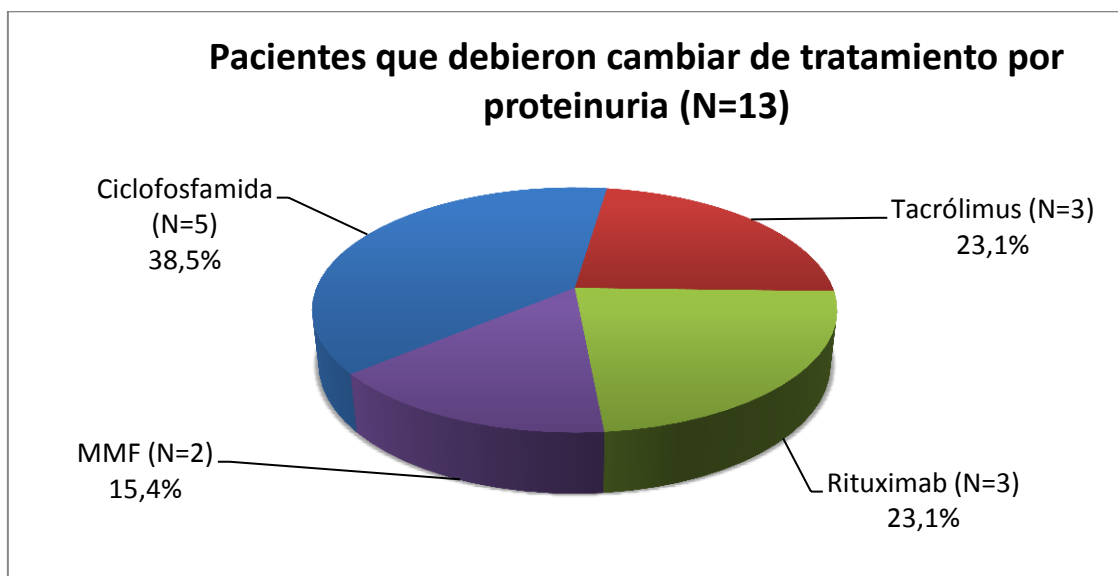
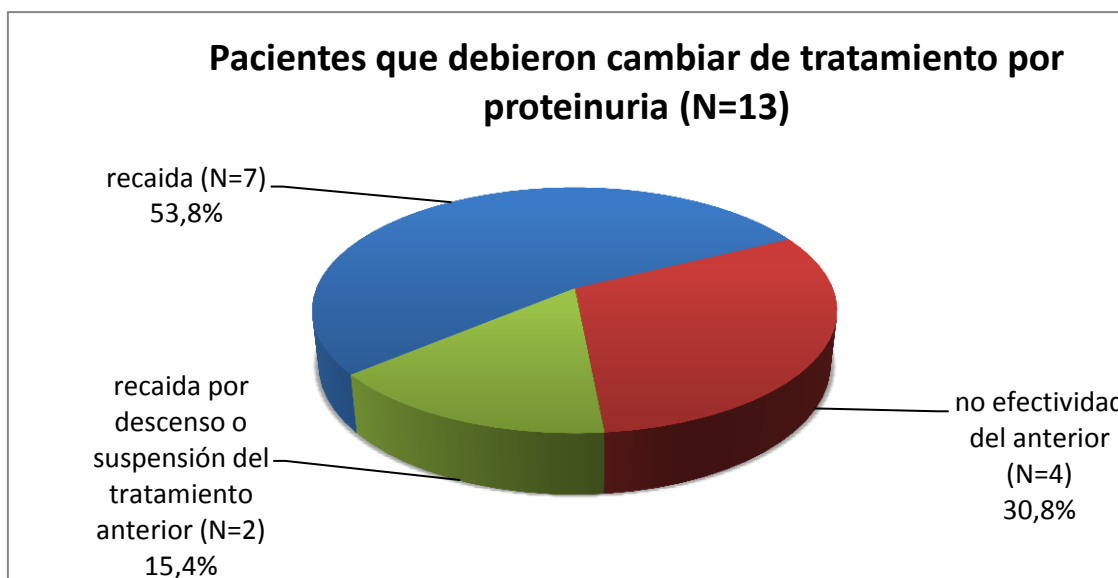


Figura 28. Motivo de inicio del nuevo tratamiento en los pacientes que precisaron un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo en el control de la proteinuria.



Como se ha comentado en gráficos anteriores, de nuevo podemos comprobar, como no hay diferencias significativas para la obtención de resultados en cuanto al estadio de GNM se refiere (Figura 29, 30 y 31)

Figura 29. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial en los pacientes que obtuvieron remisión completa (Proteinuria < 300 mg/dl).

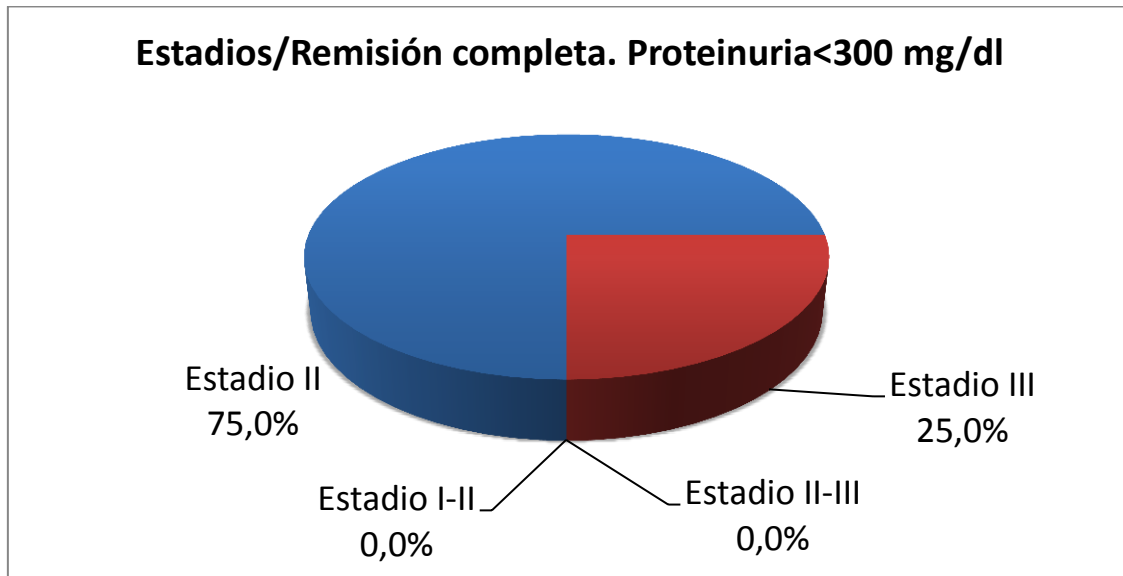


Figura 30. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial en los pacientes que no remitieron y precisaron cambio de tratamiento. Remisión Parcial. Proteinuria < 50% de la inicial.

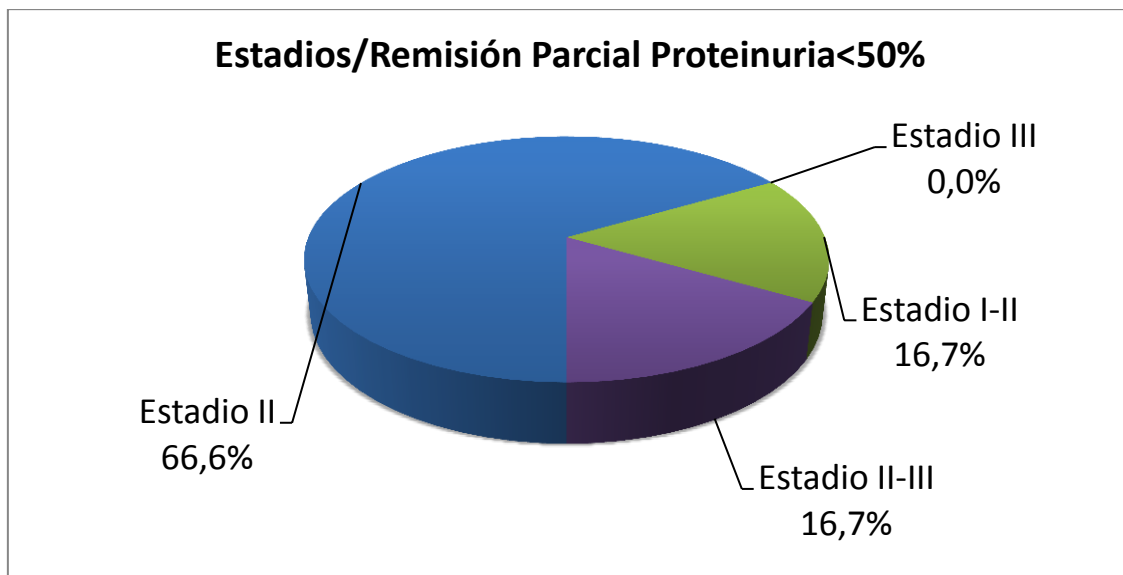
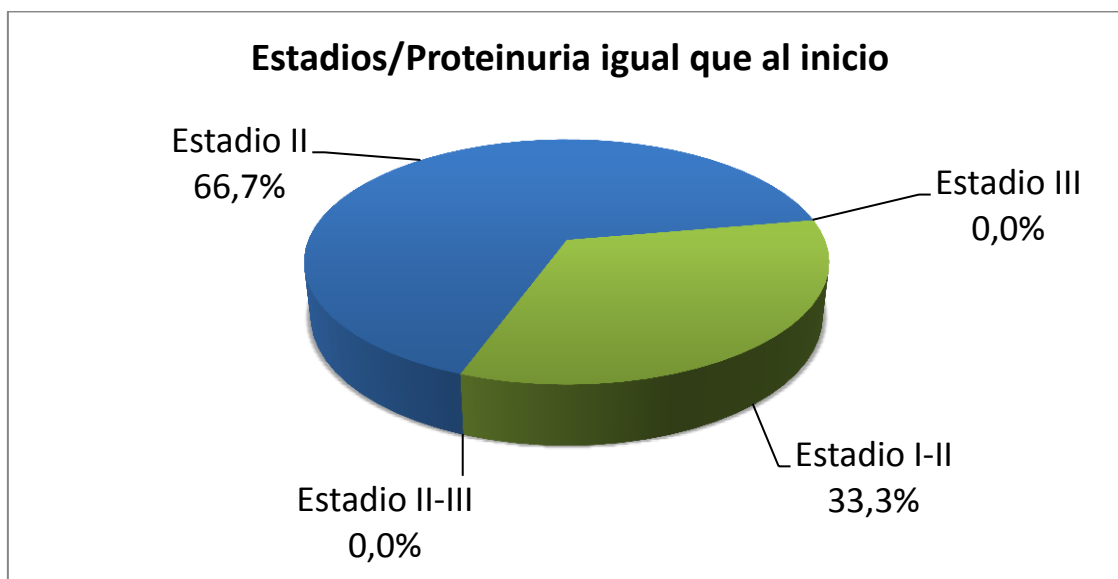


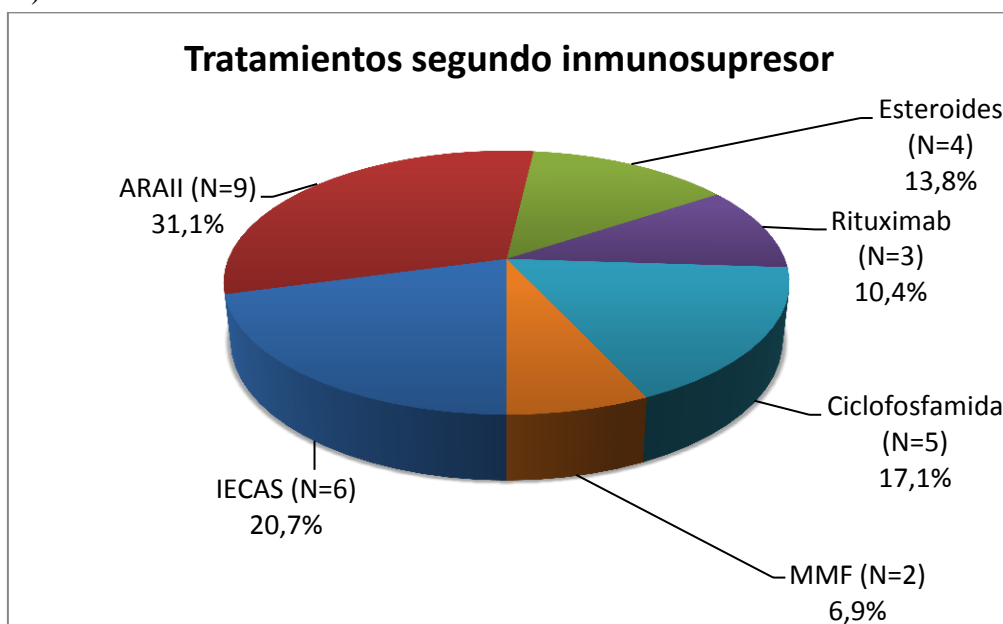
Figura 31. Estadios de la GN Membranosa en la biopsia renal inicial en los pacientes que no remitieron y precisaron cambio de tratamiento. Proteinuria igual que al inicio.



Los 13 pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor recibieron los tratamientos indicados en las figuras 32 A y B y la tabla 25.

Figura 32. Tratamientos administrados a los pacientes cuya proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento) solos A y en asociación B

A) Tratamientos solo



B) Tratamientos en asociación

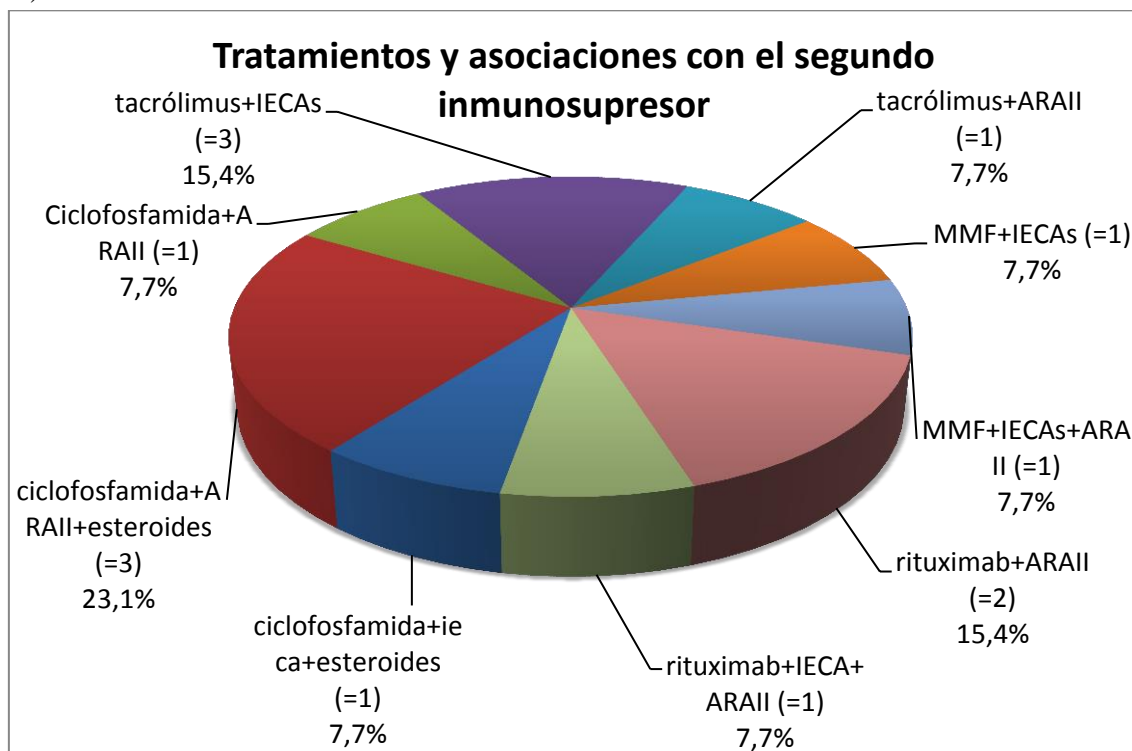


Tabla 25. Tratamientos administrados a los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento) solos y en asociación.

		Nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor Cambio 2)				
		ciclofosfamida	tacrólimus	rituximab	MMF	Total
IECAs	N	1	2	1	2	6
	%	16,7%	33,3%	16,7%	33,3%	100,0%
ARAI	N	4	1	3	1	9
	%	44,4%	11,1%	33,3%	11,1%	100,0%
Esteroides	N	4	0	0	0	4
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
Tacrólimus	N	0	3	0	0	3
	%	,0%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
Rituximab	N	0	0	3	0	3
	%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
Ciclofosfamida	N	5	0	0	0	5
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
MMF	N	0	0	0	2	2
	%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%

Tabla 26. Valores analíticos antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor en los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento).

A) Para cada inmunosupresor

antes de iniciar el segundo tratamiento inmunosupresor		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
UreaC20	ciclofosfamida	4	73,00	19,79		
	tacrólimus	1	64,00	.	.	.
	rituximab	2	66,50	14,50	-117,74	250,74
	MMF	2	60,50	17,50	-161,86	282,86
	Total	9	67,78	9,10	46,78	88,77
Creatinina al inicio del nuevo tratamiento	ciclofosfamida	5	2,31	0,50	0,93	3,69
	tacrólimus	3	1,20	0,12	0,69	1,71
	rituximab	3	1,37	0,15	0,74	2,00
	MMF	2	1,89	0,01	1,76	2,02
	Total	13	1,77	0,23	1,28	2,27
LDL col al inicio del nuevo tratamiento	ciclofosfamida	4	180,00	36,01	65,39	294,61
	tacrólimus	3	140,00	18,45	60,62	219,38
	rituximab	3	107,00	21,08	16,30	197,70
	MMF	2	98,50	12,50	-60,33	257,33
	Total	12	138,17	15,97	103,02	173,31
HDLcolC20	ciclofosfamida	4	54,75	6,63	33,67	75,83
	tacrólimus	3	46,00	4,51	26,60	65,40
	rituximab	3	38,67	7,06	8,31	69,02
	MMF	2	65,00	10,00	-62,06	192,06
	Total	12	50,25	4,01	41,43	59,07
TGCC20	ciclofosfamida	4	131,00	12,97	89,73	172,27
	tacrólimus	3	260,33	49,97	45,31	475,36
	rituximab	3	444,67	270,57	-719,49	1608,82
	MMF	2	148,00	43,00	-398,37	694,37
	Total	12	244,58	70,23	90,01	399,16
Proteinuria al inicio del nuevo tratamiento	ciclofosfamida	5	9,52	2,08	3,74	15,29
	tacrólimus	3	4,94	1,54	-1,67	11,56
	rituximab	3	6,64	,39	4,96	8,32
	MMF	2	5,65	1,95	-19,13	30,43
	Total	13	7,20	1,00	5,02	9,39
Albúmina al inicio del nuevo tratamiento.	ciclofosfamida	3	2,00	0,50	-0,17	4,17
	tacrólimus	3	2,61	0,01	2,58	2,65
	rituximab	3	2,08	0,60	-0,51	4,67
	MMF	2	2,85	0,25	-0,33	6,03
	Total	11	2,34	0,22	1,86	2,82

B) En relación con cada asociación

antes de iniciar el segundo tratamiento inmunosupresor		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	48,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	56,00	3,00	17,88	94,12
	tacrólimus+IECAs	1	64,00	.	.	.
	tacrólimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	132,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	43,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	78,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	1	52,00	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAII	1	81,00	.	.	.
Total	9	67,78	9,10	46,78	88,77	
Creatinina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	2,21	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	1,71	0,22	0,77	2,65
	tacrólimus+IECAs	2	1,20	0,21	-1,41	3,80
	tacrólimus+ARAII	1	1,21	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	4,20	.	.	.
	MMF+IECAs	1	1,88	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	1,90	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	1,35	,25	-1,83	4,53
	rituximab+IECA+ARAII	1	1,42	.	.	.
Total	13	1,77	,23	1,28	2,27	
LDL col	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	161,00	43,27	-25,16	347,16
	tacrólimus+IECAs	2	158,00	7,00	69,06	246,94
	tacrólimus+ARAII	1	104,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	237,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	111,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	86,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	125,50	17,50	-96,86	347,86
	rituximab+IECA+ARAII	1	70,00	.	.	.
Total	12	138,17	15,97	103,02	173,31	
HDLcol	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	46,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	64,50	8,50	-43,50	172,50
	tacrólimus+IECAs	2	48,00	7,00	-40,94	136,94
	tacrólimus+ARAII	1	42,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	44,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	55,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	75,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	44,00	8,00	-57,65	145,65
	rituximab+IECA+ARAII	1	28,00	.	.	.
Total	12	50,25	4,01	41,43	59,07	
TGC	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	148,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	131,50	26,50	-205,21	468,21
	tacrólimus+IECAs	2	223,50	58,50	-519,81	966,81
	tacrólimus+ARAII	1	334,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	113,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	191,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	105,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	174,50	25,50	-149,51	498,51
	rituximab+IECA+ARAII	1	985,00	.	.	.
Total	12	244,58	70,23	90,01	399,16	
Proteinuria	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	15,60	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	6,93	2,10	-2,13	15,98
	tacrólimus+IECAs	2	3,52	0,99	-9,00	16,03
	tacrólimus+ARAII	1	7,80	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	11,20	.	.	.
	MMF+IECAs	1	7,60	.	.	.
MMF+IECAs+ARAII	1	3,70	.	.	.	

	rituximab+ARAI	2	6,25	0,05	5,61	6,89
	rituximab+IECA+ARAI	1	7,42	.	.	.
	Total	13	7,20	1,00	5,02	9,39
Albúmina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	3,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	1	1,59	.	.	.
	tacrolimus+IECAs	2	2,62	0,01	2,49	2,75
	tacrolimus+ARAI	1	2,60	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAI	1	1,40	.	.	.
	MMF+IECAs	1	2,60	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAI	1	3,10	.	.	.
	rituximab+ARAI	2	2,22	1,02	-10,68	15,11
	rituximab+IECA+ARAI	1	1,80	.	.	.
Total	11	2,34	0,22	1,86	2,82	

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

Tabla 27. Valores analíticos a los 3 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el Segundo cambio (3 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	5	90,60	15,88	46,51	134,69
	tacrolimus	1	64,00	.	.	.
	rituximab	2	71,50	14,50	-112,74	255,74
	MMF	2	96,50	44,50	-468,93	661,93
	Total	10	85,30	10,88	60,69	109,91
Creatinina	ciclofosfamida	5	2,05	,35	1,07	3,04
	tacrolimus	3	1,32	,21	,42	2,22
	rituximab	3	1,40	,15	,75	2,05
	MMF	2	2,10	,20	-,44	4,64
	Total	13	1,74	,17	1,37	2,12
LDL col	ciclofosfamida	4	158,00	39,90	31,01	284,99
	tacrolimus	3	104,67	19,20	22,04	187,29
	rituximab	3	131,67	27,85	11,85	251,48
	MMF	2	85,50	11,50	-60,62	231,62
	Total	12	126,00	16,30	90,12	161,88
HDL	ciclofosfamida	4	94,25	18,35	35,87	152,63
	tacrolimus	3	48,67	3,38	34,11	63,22
	rituximab	2	63,50	,50	57,15	69,85
	MMF	2	47,50	10,50	-85,92	180,92
	Total	11	67,73	9,09	47,48	87,98
TGC	ciclofosfamida	5	230,00*	46,70	100,34	359,66
	tacrolimus	2	178,50	16,50	-31,15	388,15
	rituximab	1	729,00*	.	.	.
	MMF	2	128,00	45,00	-443,78	699,78
	Total	10	249,20	59,59	114,39	384,01
Proteinuria	ciclofosfamida	4	4,84	1,75	-,72	10,40
	tacrolimus	3	3,85	1,58	-2,93	10,64
	rituximab	3	4,25	1,47	-2,05	10,56
	MMF	2	7,45	2,25	-21,14	36,04
	Total	12	4,88	,84	3,04	6,72
Albúmina	ciclofosfamida	4	2,17	,11	1,83	2,51
	tacrolimus	3	2,85*	,14	2,26	3,43
	rituximab	2	1,84	,26	-1,46	5,14
	MMF	2	3,25*	,15	1,34	5,16
	Total	11	2,49	,17	2,11	2,87

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

B En relación con cada asociación

Seguimiento tras el Segundo cambio (3 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	55,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	86,67	15,72	19,03	154,30
	tacrolimus+IECAs	0
	tacrolimus+ARAII	1	64,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	138,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	52,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	141,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	1	57,00	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAII	1	86,00	.	.	.
Total	10	85,30	10,88	60,69	109,91	
Creatinina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	1,69	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	1,73	0,20	0,87	2,58
	tacrolimus+IECAs	2	1,15	0,20	-1,33	3,62
	tacrolimus+ARAII	1	1,67	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	3,40	.	.	.
	MMF+IECAs	1	2,30	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	1,90	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	1,31	0,21	-1,30	3,91
	rituximab+IECA+ARAII	1	1,59	.	.	.
Total	13	1,74	0,17	1,37	2,12	
LDL col	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	153,67	56,10	-87,70	395,03
	tacrolimus+IECAs	2	123,50	6,50	40,91	206,09
	tacrolimus+ARAII	1	67,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	171,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	97,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	74,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	117,00	41,00	-403,95	637,95
	rituximab+IECA+ARAII	1	161,00	.	.	.
Total	12	126,00	16,30	90,12	161,88	
HDL	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	77,33	10,04	34,14	120,53
	tacrolimus+IECAs	2	47,50	5,50	-22,38	117,38
	tacrolimus+ARAII	1	51,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	145,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	37,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	58,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	1	63,00	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAII	1	64,00	.	.	.
Total	11	67,73	9,09	47,48	87,98	
TGC	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	108,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	297,67	37,49	136,34	458,99
	tacrolimus+IECAs	1	162,00	.	.	.
	tacrolimus+ARAII	1	195,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	149,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	173,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	83,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	0
	rituximab+IECA+ARAII	1	729,00	.	.	.
Total	10	249,20	59,59	114,39	384,01	
Proteinuria	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	9,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	4,95	0,05	4,31	5,59
	tacrolimus+IECAs	2	2,28	0,18	-,01	4,57
	tacrolimus+ARAII	1	7,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	,45	.	.	.
	MMF+IECAs	1	9,70	.	.	.
MMF+IECAs+ARAII	1	5,20	.	.	.	

	rituximab+ARAI	2	2,79	0,11	1,39	4,19
	rituximab+IECA+ARAI	1	7,18	.	.	.
	Total	12	4,88	0,84	3,04	6,72
Albúmina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	2,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	2,29	0,19	-0,12	4,70
	tacrolimus+IECAs	2	2,97	0,10	1,70	4,24
	tacrolimus+ARAI	1	2,60	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAI	1	2,10	.	.	.
	MMF+IECAs	1	3,40	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAI	1	3,10	.	.	.
	rituximab+ARAI	1	2,10	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAI	1	1,58	.	.	.
Total	11	2,49	0,17	2,11	2,87	

Tabla 28. Valores analíticos a los 6 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) Para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el Segundo cambio (6 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	5	71,00	17,20	23,26	118,74
	tacrolimus	2	65,50	20,50	-194,98	325,98
	rituximab	1	46,00	.	.	.
	MMF	2	66,50	3,50	22,03	110,97
	Total	10	66,50	9,01	46,12	86,88
Creatinina	ciclofosfamida	5	1,80	0,23	1,15	2,45
	tacrolimus	3	1,31	0,16	62	2,01
	rituximab	2	1,39	0,29	-2,29	5,07
	MMF	2	2,04	0,04	1,59	2,48
	Total	12	1,65	0,13	1,36	1,94
LDL col	ciclofosfamida	4	131,00	23,16	57,31	204,69
	tacrolimus	3	127,67	33,32	-15,69	271,02
	rituximab	2	89,00	8,00	-12,65	190,65
	MMF	2	71,50	19,50	-176,27	319,27
	Total	11	111,64	13,65	81,22	142,05
HDL	ciclofosfamida	4	63,75	5,62	45,87	81,63
	tacrolimus	3	63,00	24,06	-40,53	166,53
	rituximab	2	51,50	2,50	19,73	83,27
	MMF	2	52,00	1,00	39,29	64,71
	Total	11	59,18	6,19	45,39	72,98
TGC	ciclofosfamida	4	210,75	86,85	-65,64	487,14
	tacrolimus	3	225,67	85,01	-140,10	591,44
	rituximab	2	132,00	30,00	-249,19	513,19
	MMF	1	133,00	.	.	.
	Total	10	191,70	40,98	98,99	284,41
Proteinuria	ciclofosfamida	5	4,80	1,48	0,68	8,92
	tacrolimus	3	3,37	1,33	-2,36	9,10
	rituximab	2	3,73	0,88	-7,39	14,84
	MMF	2	4,10	2,10	-22,58	30,78
	Total	12	4,15	0,73	2,55	5,74
Albúmina	ciclofosfamida	4	2,51	0,10	2,18	2,84
	tacrolimus	3	3,05	0,10	2,60	3,50
	rituximab	2	2,54	0,93	-9,22	14,29
	MMF	2	3,45	0,05	2,81	4,09
	Total	11	2,83	0,18	2,44	3,23

B) En relación con cada asociación

Seguimiento tras el Segundo cambio (6 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	55,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	54,33	8,84	16,31	92,36
	tacrolimus+IECAs	1	45,00	.	.	.
	tacrolimus+ARAII	1	86,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	137,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	70,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	63,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	1	46,00	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	10	66,50	9,01	46,12	86,88	
Creatinina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	1,77	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	1,51	0,06	1,24	1,78
	tacrolimus+IECAs	2	1,17	0,13	-0,48	2,82
	tacrolimus+ARAII	1	1,60	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	2,70	.	.	.
	MMF+IECAs	1	2,07	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	2,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	1,39	0,29	-2,29	5,07
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	12	1,65	0,13	1,36	1,94	
LDL col	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	130,00	32,72	-10,77	270,77
	tacrolimus+IECAs	2	94,50	5,50	24,62	164,38
	tacrolimus+ARAII	1	194,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	134,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	91,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	52,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	89,00	8,00	-12,65	190,65
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	11	111,64	13,65	81,22	142,05	
HDL	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	59,67	5,46	36,19	83,15
	tacrolimus+IECAs	2	73,50	37,50	-402,98	549,98
	tacrolimus+ARAII	1	42,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	76,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	51,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	53,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	51,50	2,50	19,73	83,27
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	11	59,18	6,19	45,39	72,98	
TGC	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	135,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	293,00	178,00	-1968,70	2554,70
	tacrolimus+IECAs	2	188,00	132,00	-1489,22	1865,22
	tacrolimus+ARAII	1	301,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	122,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	133,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	0
	rituximab+ARAII	2	132,00	30,00	-249,19	513,19
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	10	191,70	40,98	98,99	284,41	
Proteinuria	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	6,98	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	3	2,47	,10	2,05	2,90
	tacrolimus+IECAs	2	2,05	,35	-2,40	6,50
	tacrolimus+ARAII	1	6,00	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	9,60	.	.	.
	MMF+IECAs	1	6,20	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	2,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	3,73	0,88	-7,39	14,84
rituximab+IECA+ARAII	0	

	Total	12	4,15	0,73	2,55	5,74
Albúmina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	2,58	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	2,59	0,19	,23	4,94
	tacrolimus+IECAs	2	3,16	0,05	2,58	3,73
	tacrolimus+ARAII	1	2,85	.	.	.
	Ciclofosfamida+ARAII	1	2,30	.	.	.
	MMF+IECAs	1	3,40	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	3,50	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	2,54	0,93	-9,22	14,29
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	11	2,83	0,18	2,44	3,23	

*Mayor que los otros tratamientos, $p < 0,05$

Tabla 29. Valores analíticos a los 12 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del segundo tratamiento). A Para cada inmunosupresor. B En relación con cada asociación

A) Para cada inmunosupresor

Seguimiento tras el Segundo cambio (12 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida	4	81,75	24,75	2,97	160,53
	tacrolimus	2	56,50	12,50	-102,33	215,33
	rituximab	2	61,50	7,50	-33,80	156,80
	MMF	2	114,50	43,50	-438,22	667,22
	Total	10	79,20	13,22	49,29	109,11
Creatinina	ciclofosfamida	4	2,27	,66	,18	4,36
	tacrolimus	2	1,32	,38	-3,51	6,15
	rituximab	2	1,52	,38	-3,31	6,35
	MMF	2	1,91	,11	,57	3,24
	Total	10	1,86	,28	1,21	2,50
LDL	ciclofosfamida	3	103,67	22,85	5,35	201,98
	tacrolimus	2	123,00	50,00	-512,31	758,31
	rituximab	2	68,00	3,00	29,88	106,12
	MMF	2	67,50	1,50	48,44	86,56
	Total	9	92,00	13,35	61,21	122,79
HDL	ciclofosfamida	3	56,33	6,98	26,28	86,38
	tacrolimus	2	39,00	13,00	-126,18	204,18
	rituximab	2	55,50	10,50	-77,92	188,92
	MMF	2	48,50	3,50	4,03	92,97
	Total	9	50,56	4,25	40,76	60,36
TGC	ciclofosfamida	4	156,00	55,08	-19,29	331,29
	tacrolimus	0
	rituximab	1	59,00	.	.	.
	MMF	1	127,00	.	.	.
	Total	6	135,00	38,30	36,55	233,45
Proteinuria	ciclofosfamida	4	4,22	1,18	,46	7,98
	tacrolimus	2	1,23	,27	-2,22	4,68
	rituximab	2	1,50	,75	-7,97	10,96
	MMF	2	2,50	1,40	-15,29	20,29
	Total	10	2,73	,65	1,25	4,21
Alb	ciclofosfamida	3	3,69	,39	2,03	5,35
	tacrolimus	1	3,70	.	.	.
	rituximab	2	3,60	,80	-6,56	13,76
	MMF	2	3,56	,04	3,05	4,07
	Total	8	3,64	,20	3,17	4,11

B) En relación con cada asociación

Seguimiento tras el Segundo cambio (12 meses)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	58,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	56,50	0,50	50,15	62,85
	tacrolimus+IECAs	2	56,50	12,50	-102,33	215,33
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	156,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	71,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	158,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	61,50	7,50	-33,80	156,80
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	10	79,20	13,22	49,29	109,11	
Creatinina	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	1,75	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	1,57	0,30	-2,18	5,31
	tacrolimus+IECAs	2	1,32	0,38	-3,51	6,15
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	4,20	.	.	.
	MMF+IECAs	1	2,01	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	1,80	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	1,52	0,38	-3,31	6,35
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	10	1,86	0,28	1,21	2,50	
LDL	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	91,50	33,50	-334,16	517,16
	tacrolimus+IECAs	2	123,00	50,00	-512,31	758,31
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	128,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	69,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	66,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	68,00	3,00	29,88	106,12
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	9	92,00	13,35	61,21	122,79	
HDL	ciclofosfamida+ieca+esteroides	0
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	49,50	2,50	17,73	81,27
	tacrolimus+IECAs	2	39,00	13,00	-126,18	204,18
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	70,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	45,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	52,00	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	55,50	10,50	-77,92	188,92
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	9	50,56	4,25	40,76	60,36	
TGC	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	103,00	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	207,00	114,00	-1241,51	1655,51
	tacrolimus+IECAs	0
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	107,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	127,00	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	0
	rituximab+ARAII	1	59,00	.	.	.
	rituximab+IECA+ARAII	0
Total	6	135,00	38,30	36,55	233,45	
Proteinuria	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	6,39	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	2	3,05	2,16	-24,34	30,43
	tacrolimus+IECAs	2	1,23	0,27	-2,22	4,68
	tacrolimus+ARAII	0
	Ciclofosfamida+ARAII	1	4,40	.	.	.
	MMF+IECAs	1	1,10	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAII	1	3,90	.	.	.
	rituximab+ARAII	2	1,50	0,75	-7,97	10,96
	rituximab+IECA+ARAII	0

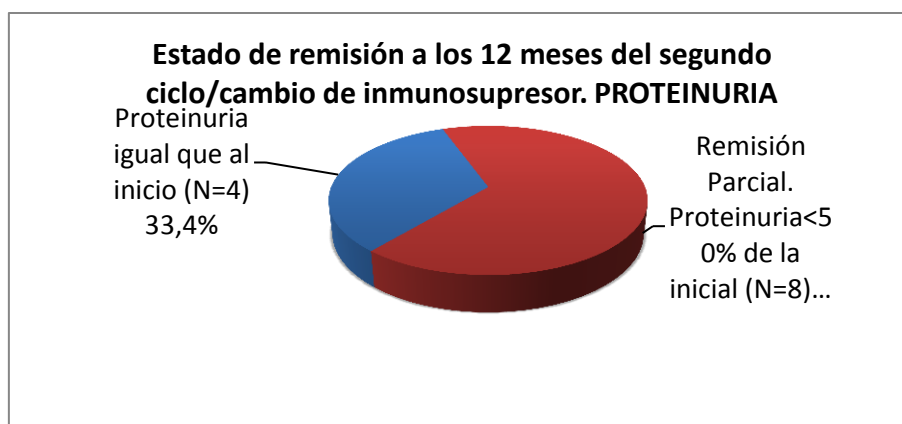
	Total	10	2,73	0,65	1,25	4,21
Alb	ciclofosfamida+ieca+esteroides	1	3,42	.	.	.
	ciclofosfamida+ARAI+esteroides	2	3,83	0,63	-4,12	11,77
	tacrólimus+IECAs	1	3,70	.	.	.
	tacrólimus+ARAI	0
	Ciclofosfamida+ARAI	0
	MMF+IECAs	1	3,60	.	.	.
	MMF+IECAs+ARAI	1	3,52	.	.	.
	rituximab+ARAI	2	3,60	0,80	-6,56	13,76
	rituximab+IECA+ARAI	0
	Total	8	3,64	0,20	3,17	4,11

Figura 33 y tablas 30 y 31. A los 12 meses del inicio del segundo cambio de tratamiento en los pacientes que volvieron a precisar un nuevo tratamiento inmunosupresor o un nuevo ciclo del previo por falta de respuesta en el tratamiento previo, recaídas o deterioros tras la suspensión. En este caso ningún paciente presentó la remisión completa. Hubo un porcentaje de remisión parcial (del 50% respecto al valor inicial) del 66,6% (8 pacientes), y una tasa de no respuesta de 4 pacientes (un 33,4%).

En este caso, no se puede afirmar qué tipo de tratamiento presenta mayor eficacia porque las diferencias son mínimas entre ellos y el tamaño muestral es tan pequeño que no nos permite afirmar con seguridad cuál de ellos presenta mejor resultado.

Sólo un paciente presentó una reacción adversa dentro de uno de los tratamientos con ciclofosfamida (figura 34 y tabla 33).

Figura 33. Estado de remisión a los 12 meses del nuevo tratamiento o nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo del segundo tratamiento inmunosupresor en base a los datos de proteinuria en todos los pacientes.



* Remisión completa: Proteinuria inferior a 300 mg/24 h

+ Remisión parcial: Proteinuria <50% de la proteinuria inicial.

Tabla 30. Estado de remisión a los 12 meses del nuevo tratamiento o nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo del segundo tratamiento inmunosupresor en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida, tacrólimus, rituximab y MMF.

Estado de remisión tras el segundo cambio		Resultados Segundo cambio		Total
		Proteinuria igual	Remisión Parcial < 50% de la proteinuria inicial	
ciclofosfamida	N	2	3	5
	%	40,0%	60,0%	100,0%
tacrólimus	N	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	100,0%
rituximab	N	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	100,0%
MMF	N		1	1
	%		100,0%	100,0%
Total	N	4	8	12
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Tabla 31. Estado de remisión a los 12 meses del nuevo tratamiento o nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo del segundo tratamiento inmunosupresor en base a los datos de proteinuria en función del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida, tacrólimus, rituximab y MMF y sus asociaciones con IECAS, ARA II, y esteroides.

Tratamientos en segundo cambio solos y asociados		Resultados segundo cambio		Total
		Proteinuria igual	Remisión Parcial. 50% de la proteinuria inicial	
ciclofosfamida+ieca+esteroides	N		1	1
	%		100,0%	100,0%
ciclofosfamida+ARAI+esteroides	N	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	100,0%
tacrólimus+IECAs	N		2	2
	%		100,0%	100,0%
tacrólimus+ARAI	N	1		1
	%	100,0%		100,0%
Ciclofosfamida+ARAI	N	1		1
	%	100,0%		100,0%
MMF+IECAs	N		1	1
	%		100,0%	100,0%
rituximab+ARAI	N		2	2
	%		100,0%	100,0%
rituximab+IECA+ARAI	N	1		1
	%	100,0%		100,0%
Total	N	4	8	12
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Figura 34. Reacciones adversas detectadas a los 12 meses del nuevo tratamiento o nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo del segundo tratamiento inmunosupresor.

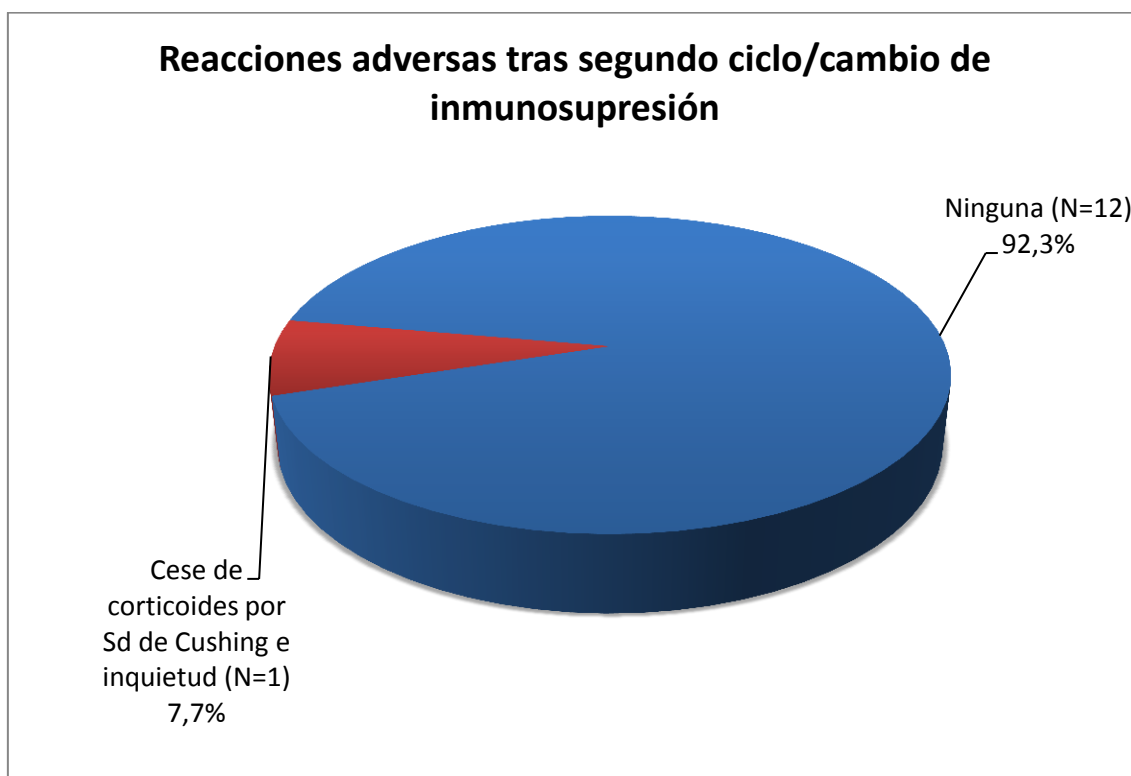


Tabla 32. Reacciones adversas lo largo del seguimiento de 12 meses del nuevo tratamiento o nuevo ciclo del mismo inmunosupresor por fallo del segundo tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida, tacrólimus, rituximab y MMF y sus asociaciones con IECAS, ARA II, y esteroides.

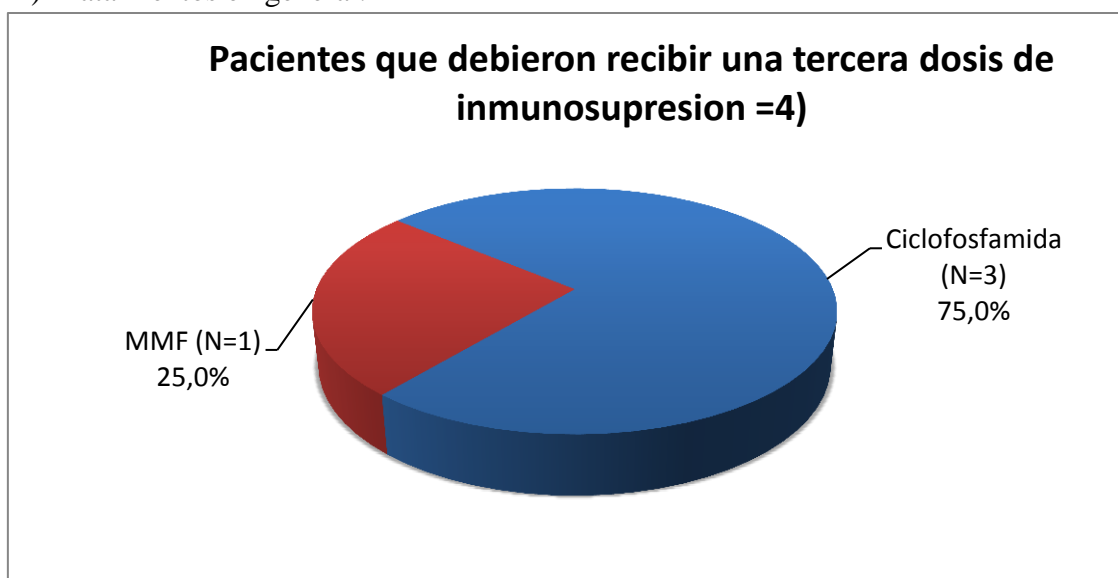
		Cese de corticoides por Sd de Cushing e inquietud.
ciclofosfamida+ieca+esteroides	N	
	%	
ciclofosfamida+ARAI+esteroides	N	1
	%	100,0%
tacrólimus+IECAs	N	
	%	
tacrólimus+ARAI	N	
	%	
Ciclofosfamida+ARAI	N	
	%	
MMF+IECAs	N	
	%	
MMF+IECAs+ARAI	N	
	%	
rituximab+ARAI	N	
	%	
rituximab+IECA+ARAI	N	
	%	
Total	N	1
	%	100,0%

Cuatro pacientes requirieron una tercera dosis de inmunosupresión, los fármacos y los motivos se detallan a continuación. En este caso solo se usaron ciclofosfamida en 3 pacientes y MMF en un paciente, en ambos casos asociados a IECAS, ARAII y esteroides.(Figura 35)

Los motivos son en dos casos la recidiva y en otros dos la falta de efectividad del tratamiento previo. (Figura 36).

Figura 35. Porcentaje de pacientes que precisaron un tercer tratamiento con inmunosupresión por fallo en el control de la proteinuria. A) tratamientos en general. B)Asociaciones empleadas

A) Tratamientos en general.



B)Asociaciones empleadas

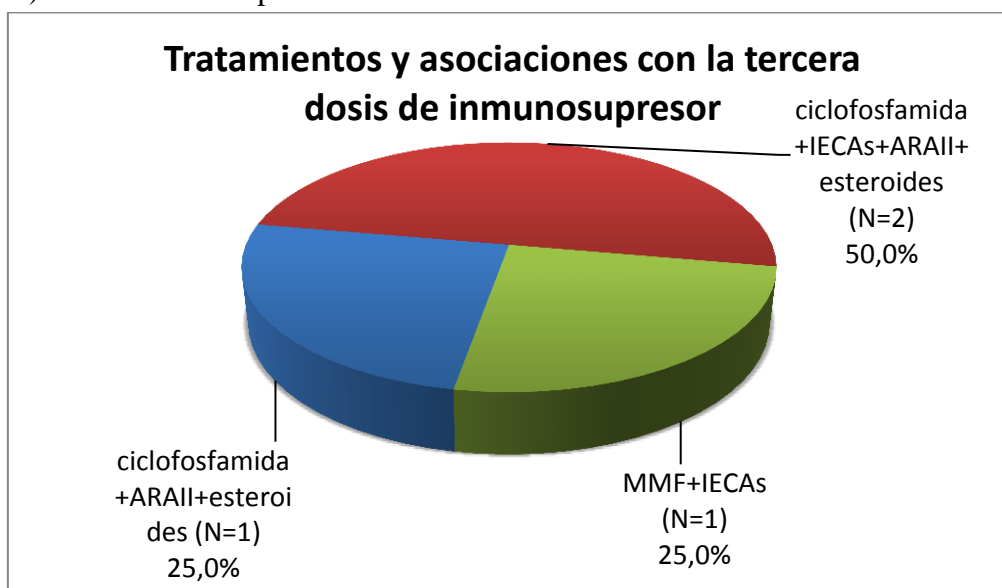
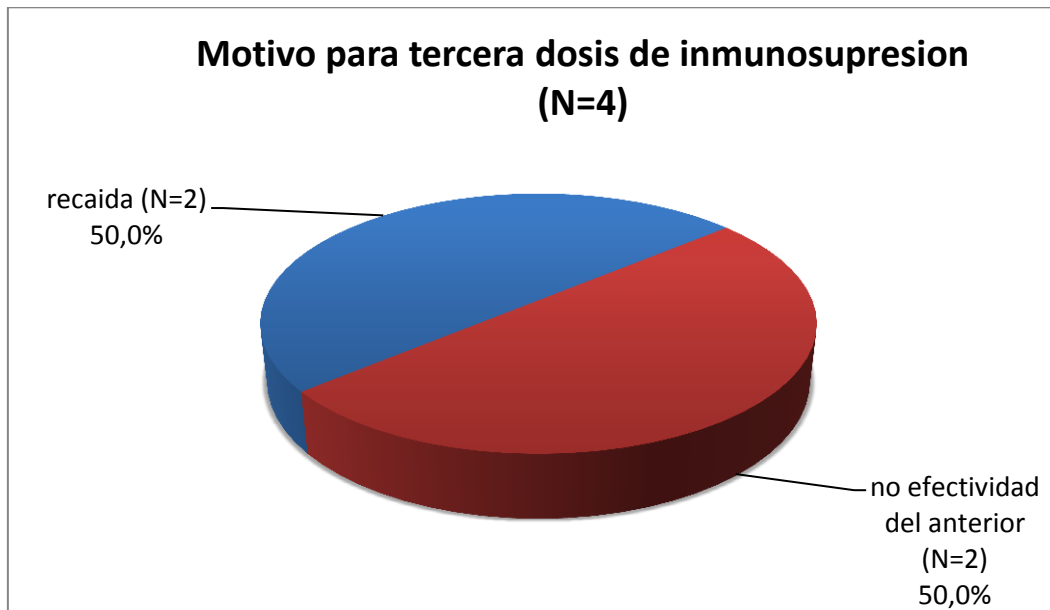


Figura 36. Motivo de inicio del nuevo tratamiento en los pacientes que precisaron un nuevo tratamiento o un nuevo ciclo del mismo inmunosupresor a los 12 meses de seguimiento por fallo en el control de la proteinuria.



En las siguientes tablas (tabla 33) se muestra los valores iniciales, de los 4 pacientes que requirieron un nuevo tratamiento IS. Todos ellos presentaron moderado deterioro de la función renal de inicio, con cifras medias de Creatinina $2,19 \pm 0,34$ mg/dl y proteinuria $5,52 \pm 0,95$ mg/dl.

Tabla 33. Valores analíticos a los basales del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que precisaron el tercer ciclo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió.

Valores iniciales antes de iniciar el tercer tratamiento inmunosupresor		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	125,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	88,00	8,00	-13,65	189,65
	MMF+IECAs	1	57,00	.	.	.
	Total	4	89,50	14,29	44,04	134,96
Creatinina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	1,90	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	2,08	0,73	-7,14	11,29
	MMF+IECAs	1	2,70	.	.	.
	Total	4	2,19	0,34	1,09	3,28
LDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	157,50	28,50	-204,63	519,63
	MMF+IECAs	1	132,00	.	.	.
	Total	3	149,00	18,52	69,31	228,69
HDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	53,00	1,00	40,29	65,71
	MMF+IECAs	1	42,00	.	.	.
	Total	3	49,33	3,71	33,36	65,30
TGC	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	165,50	80,50	-857,35	1188,35
	MMF+IECAs	1	145,00	.	.	.
	Total	3	158,67	46,98	-43,46	360,79
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	6,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	4,05	0,35	-0,40	8,50
	MMF+IECAs	1	7,98	.	.	.
	Total	4	5,52	0,95	2,49	8,55
Albumina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	2,50	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	1,65	0,25	-1,53	4,83
	MMF+IECAs	1	2,78	.	.	.
	Total	4	2,15	0,31	1,16	3,13

Tabla 34. Valores analíticos a los 3 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que precisaron el tercer ciclo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió .

Seguimiento del tercer inmunosupresor a los 3 meses de seguimiento		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	81,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	91,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	71,00	.	.	.
	Total	3	81,00	5,77	56,16	105,84
Creatinina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	1,50	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	1,52	0,07	0,63	2,41
	MMF+IECAs	1	2,20	.	.	.
	Total	4	1,69	0,17	1,13	2,24
LDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	133,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	122,50	15,50	-74,45	319,45
	MMF+IECAs	1	178,00	.	.	.
	Total	4	139,00	14,67	92,32	185,68
HDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	50,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	86,00	12,00	-66,47	238,47
	MMF+IECAs	1	85,00	.	.	.
	Total	4	76,75	10,18	44,36	109,14
TGC	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	303,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	296,00	.	.	.
	Total	2	299,50	3,50	255,03	343,97
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	12,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	,75	0,64	-7,32	8,83
	MMF+IECAs	1	7,99	.	.	.
	Total	4	5,37	2,80	-3,54	14,29
Albumina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	2,60	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	2,54	0,04	2,09	2,98
	MMF+IECAs	1	3,00	.	.	.
	Total	4	2,67	0,11	2,31	3,03

Tabla 35. Valores analíticos a los 6 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que precisaron el tercer ciclo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió .

Seguimiento del tercer inmunosupresor a los 6 meses de seguimiento		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	0
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	106,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	57,00	.	.	.
	Total	2	81,50	24,50	-229,80	392,80
Creatinina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	2,20	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	1,97	0,27	-1,40	5,33
	MMF+IECAs	1	2,10	.	.	.
	Total	4	2,06	0,12	1,67	2,45
LDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	74,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	104,50	16,50	-105,15	314,15
	MMF+IECAs	1	125,00	.	.	.
	Total	4	102,00	12,48	62,27	141,73
HDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	42,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	70,50	15,50	-126,45	267,45
	MMF+IECAs	1	65,00	.	.	.
	Total	4	62,00	9,28	32,46	91,54
TGC	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	164,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	333,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	155,00	.	.	.
	Total	3	217,33	57,89	-31,75	466,42
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	3,50	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	,60	0,05	-,09	1,28
	MMF+IECAs	1	7,80	.	.	.
	Total	4	3,12	1,70	-2,30	8,54
Albumina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	2,90	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	2	3,17	0,03	2,79	3,55
	MMF+IECAs	1	3,04	.	.	.
	Total	4	3,07	0,07	2,86	3,28

Tabla 36. Valores analíticos a los 12 meses de seguimiento del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que precisaron el tercer ciclo inmunosupresor porque su proteinuria no remitió (por fallo del tercer tratamiento).

Seguimiento del tercer inmunosupresor a los 12 meses de seguimiento		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Urea	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	87,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	68,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	58,00	.	.	.
	Total	3	71,00	8,50	34,41	107,59
Creatinina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	1,80	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	1,77	.	.	.
	MMF+IECAs	1	2,40	.	.	.
	Total	3	1,99	0,21	1,11	2,87
LDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	76,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	150,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	97,00	.	.	.
	Total	3	107,67	22,02	12,93	202,40
HDLcol	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	41,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	55,00	.	.	.
	MMF+IECAs	1	46,00	.	.	.
	Total	3	47,33	4,10	29,71	64,96
TGC	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	246,00	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	0
	MMF+IECAs	1	220,00	.	.	.
	Total	2	233,00	13,00	67,82	398,18
Proteinuria	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	0,18	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	0,25	.	.	.
	MMF+IECAs	1	5,00	.	.	.
	Total	3	1,81	1,59	-5,05	8,67
Albumina	ciclofosfamida+ARAII+esteroides	1	3,89	.	.	.
	ciclofosfamida+IECAs+ARAII+esteroides	1	3,80	.	.	.
	MMF+IECAs	1	4,00	.	.	.
	Total	3	3,90	0,06	3,65	4,15

De los 4 pacientes que recibieron el tercer tratamiento inmunosupresor, las dos recidivas tratadas con Ciclofosfamida alcanzaron la remisión completa y el paciente no respondedor que fue tratado con MMF no presentó mejoría, siendo la proteinuria al final del seguimiento de 5gr/gr.

El último de ellos no está recogido por no haber completado el tratamiento al final de la realización de los estudios estadísticos.

En estos 4 pacientes no se reportó ningún evento adverso.

En cuanto al número de recaídas, la gran mayoría (73,2%) no presentó ninguna a lo largo de su evolución, segundo en frecuencia por aquellos pacientes que presentaron 1,2 y 3 en el mismo orden:

Figura 37. Recaidas.



Los requerimientos de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) fueron necesarios en 6 pacientes. El tiempo hasta llegada a diálisis fue en un intervalo de 110-312 meses. Ningún paciente con estadio I y I-II necesitó tratamiento sustitutivo de la función renal.

3 pacientes fallecieron tras el diagnóstico de la enfermedad, dos por causas cardiovasculares y un tercero por causa desconocida.

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE CICLOFOSFAMIDA Y TACRÓLIMUS

A continuación se realizará el análisis comparativo en relación específica con la ciclofosfamida y el tacrólimus en aquellos pacientes en los que por falta de respuesta del tratamiento inicial (tratamiento de soporte) fue necesario comenzar los ciclos de tratamiento con dichos inmunomoduladores. Observamos los datos siguientes:

En 17 pacientes se utilizó ciclofosfamida.

- En 13 casos se inició el primer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida bien porque la proteinuria no varió respecto al inicio (5 casos) bien porque sólo se observó una remisión parcial, medida como el descenso de al menos el 50% de la proteinuria inicial (8 casos). Como comentamos en el esquema adjunto de material y métodos, el empleo de ciclofosfamida se utilizó en aquellos pacientes en los que se observó un deterioro progresivo de la función renal (cuantificado en tres analíticas seriadas).
 - En 3 de estos pacientes se utilizó un segundo ciclo con ciclofosfamida a continuación del primero
 - En 1 de estos pacientes se utilizó tras el primer ciclo con ciclofosfamida, un ciclo con tacrólimus, seguido de un tercer ciclo con ciclofosfamida.
- En 4 casos habiéndose realizado un ciclo de tratamiento con tacrólimus, por ineficacia del tratamiento o recidiva de la enfermedad, se debió realizar un segundo (2 casos) o tercer ciclo (2 casos) de tratamiento con ciclofosfamida.

En 16 pacientes se utilizó tacrólimus.

- En 15 casos se inició el primer ciclo de tratamiento con tacrólimus bien porque la proteinuria no varió respecto al inicio (2 casos) bien porque sólo se observó una remisión parcial (50% de la proteinuria inicial) de la proteinuria (5 casos) o por recaída (8 casos).
 - En 2 de estos pacientes se debió realizar un segundo ciclo con ciclofosfamida tras el empleo del tacrólimus.
- En 1 caso tras haber realizado un ciclo de tratamiento con ciclofosfamida, por ineficacia del tratamiento, se debió realizar un segundo con tacrólimus seguido de un tercer ciclo con ciclofosfamida.

Tabla 40. Estadio de la glomerulonefritis al diagnóstico en los pacientes que necesitaron cambio a tratamiento inmunosupresor.

Estadio Glomerulonefritis Membranosa	Inicio del tratamiento inmunosupresor		1 ^{er} Cambio de tratamiento inmunosupresor		2 ^o Cambio de tratamiento inmunosupresor	
	ciclofosfamida	tacrólimus	ciclofosfamida	tacrólimus	ciclofosfamida	tacrólimus
Estadio II	8 (44,4%)	10 (55,6%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2 (100,0%)	
Estadio III	1 (50,0%	1 (50,0%)		1 (100,0%)		
Estadio IV	1 (100,0%)					
Estadio I-II		4 (100,0%)	1 (100,0%)		1 (100,0%)	
Estadio II-III	3 (100,0%)					
Total	13 (46,4%)	15 (53,6%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	3 (100,0%)	

Tabla 41. Motivo de consulta de los pacientes que necesitaron cambio a tratamiento inmunosupresor.

Síntomas	Inicio del tratamiento Inmunosupresor		1 ^{er} Cambio de tratamiento inmunosupresor		2 ^o Cambio de tratamiento inmunosupresor	
	ciclofosfamida	tacrólimus	ciclofosfamida	tacrólimus	ciclofosfamida	tacrólimus
Edemas	9 (42,9%)	12 (57,1%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (100%)	
HTA	3 (100%)	0	1 (100%)	0		
Incidental	1 (25%)	3 (75%)	1 (50%)	1 (50%)		
Total	13 (46,4%)	15 (53,6%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	3 (100%)	

Tabla 42. Valores de presión arterial media inicial y a los 6 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron cambio a tratamiento inmunosupresor. Valores basales previos al primer ciclo con ciclofosfamida o tacrólimus.

Presión arterial	Ciclofosfamida				Tacrólimus			
	Inicial		6 meses		Inicial		6 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
PA sistólica inicial	13	161,53±8,01	12	138,33±3,71	12	131,83±5,40*	12	123,33±4,86*
PA diastólica inicial	13	92,30±4,82	12	79,42±2,76	12	78,25±4,15*	12	72,75±2,10*

*Menor valor en el grupo de ciclofosfamida, $p < 0,05$

En la siguiente tabla, se muestran los valores iniciales a los 3 y 6 meses, de los pacientes que recibieron primer tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida o tacrólimus. (tabla 43). Como se puede objetivar los valores generales y en concreto de la Creatinina y la proteinuria (Figura 38) eran de forma estadísticamente significativa más elevados en el grupo de Ciclofosfamida que en el grupo de tacrólimus.

Tabla 43. Valores analíticos inicial y a los 3 y 6 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron cambio de tratamiento al inmunosupresor. Valores basales previos al primer ciclo con ciclofosfamida o tacrólimus.

Parámetros	Ciclofosfamida						Tacrólimus					
	Inicial		3 meses		6 meses		Inicial		3 meses		6 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	12	51,58±10,32	11	48,36±6,76	9	52,22±10,07	14	44,14±5,72	11	54,64±6,44	8	44,00±7,30
Creatinina	13	1,55±0,25	11	1,37±0,18	10	1,72±0,18	15	0,92±0,06	14	1,00±0,09	11	0,89±0,06*
LDL	5	168,40±34,21	6	181,67±22,92	3	119,33±25,06	14	208,46±26,28	15	173,00±19,17	11	140,36±15,85
HDL	12	41,00±3,00	11	48,91±5,01	9	53,67±6,82	13	51,77±4,38	14	59,50±6,06	10	55,50±6,23
TGC	12	298,1±51,10	11	241,82±31,67	10	194,30±29,44	14	206,29±39,25	13	178,31±32,12	10	199,00±49,83
Albúmina	12	2,30±0,23	11	2,35±0,28	10	2,35±0,34	13	2,03±0,24	13	1,61±0,17	9	1,85±0,18
Proteinuria	13	12,68±2,03	11	10,57±2,59	10	11,38±2,41	15	6,49±0,89*	15	5,41±0,81*	12	6,06±0,99*

*Menor valor que en el grupo equivalente de ciclofosfamida, $p < 0,05$.

Figura 38. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los 3 y 6 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas) o tacrólimus.

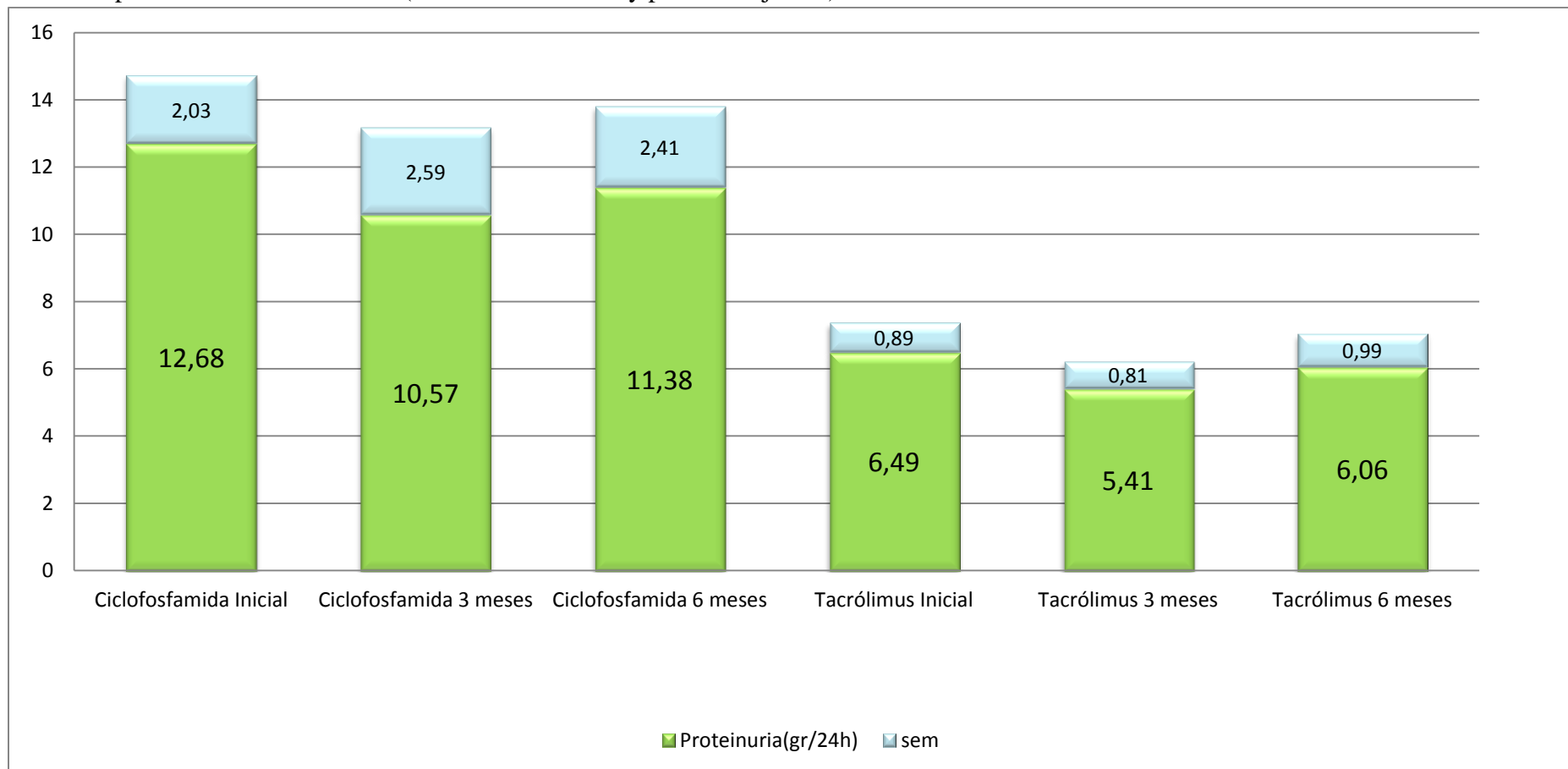


Figura 39. Motivo de indicación del primer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida



En la próxima tabla (tabla 44) se puede comprobar cómo de forma significativa se produce un descenso de los niveles de Creatinina a los 3, 6 y 12 meses respecto al valor inicial. La clara diferencia se observó en la proteinuria ($p < 0.01$) con un descenso menor del 50% de la inicial $13,93 \pm 3,10 \rightarrow 5,56 \pm 1,37$ gr/día.

Tabla 44. Valores analíticos inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron cambio de tratamiento a ciclofosfamida (ciclofosfamida oral y parenteral juntas). Datos correspondientes al primer ciclo con ciclofosfamida.

1º ciclo ciclofosfamida	Inicial		3 meses		6 meses		12 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	13	77,23 ±9,37	13	73,00±4,97*	11	59,45±4,32*	9	55,44±4,52* ⁺⁺
Creatinina	13	2,34±0,23	13	1,71±0,15*	11	1,62±0,11*	10	1,62±0,12* ⁺⁺
LDL	6	214,50±50,09	5	175,00±52,65	4	120,00±16,63	4	114,00±14,06
HDL	11	51,82±7,84	11	72,27±5,22	6	62,83±6,77	8	52,00±6,28
TGC	12	224,17±35,56	12	229,33±41,18	11	170,55±23,94	10	204,50±24,19
Albúmina	11	2,17±0,13	13	2,64±0,14	11	3,27±0,12	10	3,71±0,09
Proteinuria	12	13,93±3,10	13	8,35±2,29	10	3,91±1,22 ^{aa}	10	5,56±1,37 ^{aa}

*Menor que valor inicial, $p < 0,05$, ⁺⁺Menor que valor 6 meses, $p < 0,01$ ^{aa}Menor que valor inicial y a los 3 meses, $p < 0,01$

Figura 40. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con el primer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

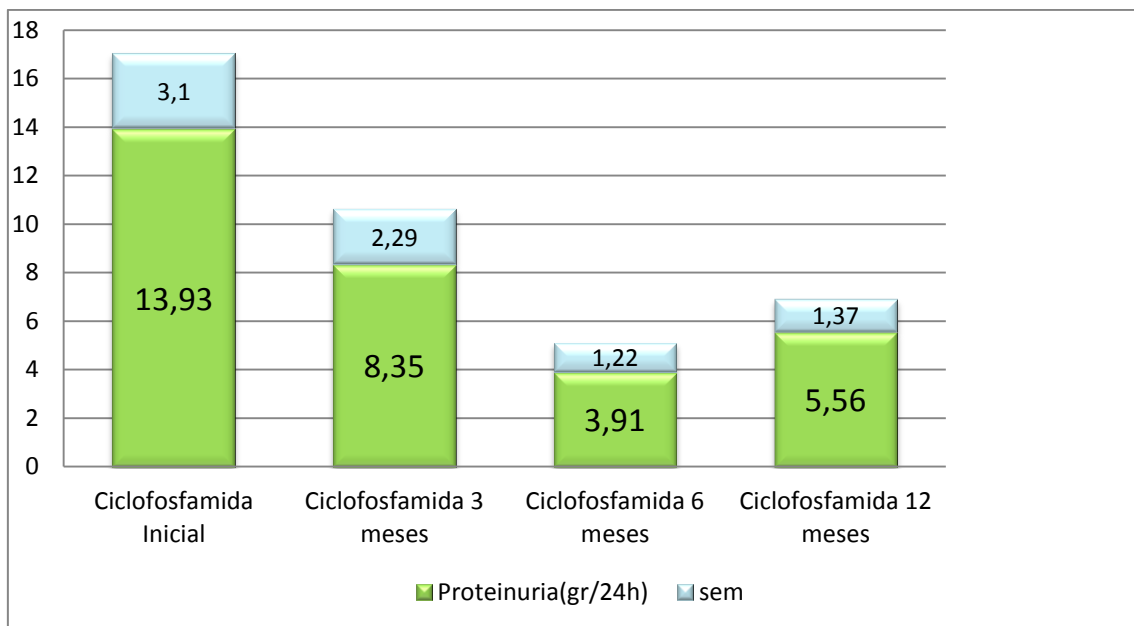


Figura 41. Resultados obtenidos tras el primer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

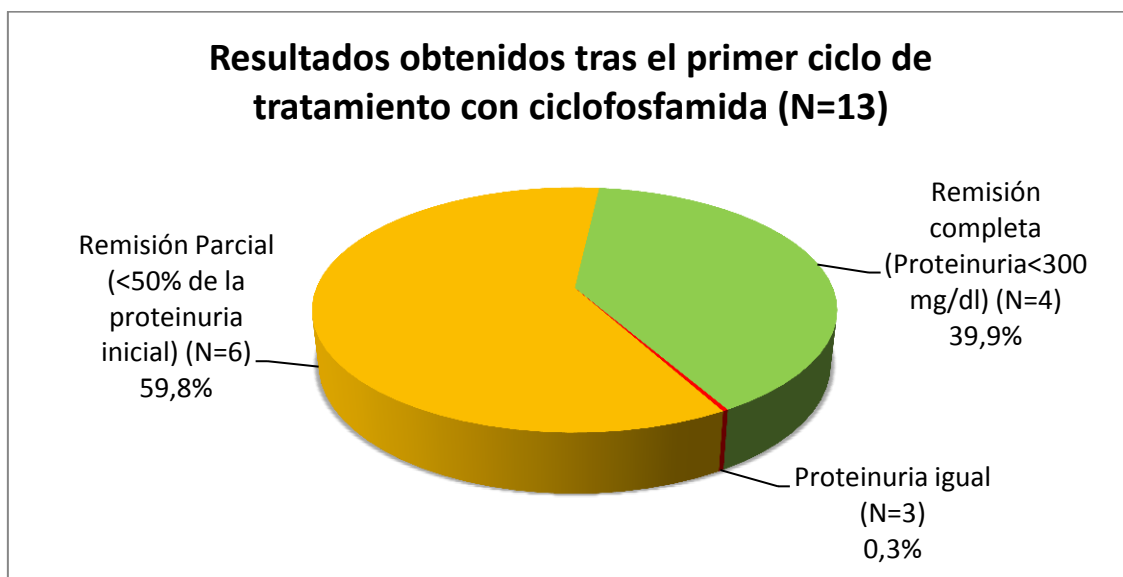
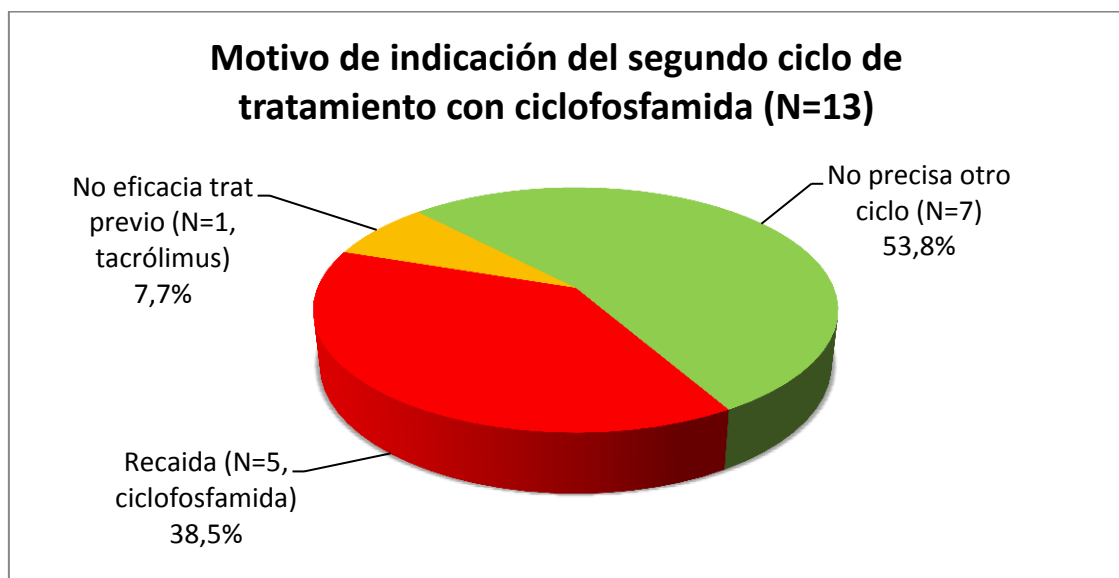


Figura 42. Motivo de indicación del segundo ciclo de tratamiento con ciclofosfamida



Como en la tabla anterior, el uso de Ciclofosfamida produjo descenso significativo de la proteinuria, con mantenimiento de los niveles de Creatinina. (Tabla 45)

Tabla 45. Valores analíticos inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron un segundo ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

2º ciclo ciclofosfamida	Inicial		3 meses		6 meses		12 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	4	73,00±19,79	5	90,60±15,88	5	71,00±17,20	4	81,75±24,75
Creatinina	5	2,31±0,50	5	2,05±0,35	5	1,80±0,23	4	2,27±0,66
LDL	4	180,00±36,01	4	158,00±39,90	4	131,00±23,16	3	103,67±22,85
HDL	4	54,75±6,63	4	94,25±18,35	4	63,75±5,62	3	56,33±6,98
TGC	4	131,00±12,97	5	230,00±46,70	4	210,75±86,85	4	156,00±55,08
Albúmina	3	2,00±0,50	4	2,17±0,11	4	2,51±0,10	3	3,69±0,39
Proteinuria	5	9,52±2,08	4	4,84±1,75 ^a	5	4,80±1,48 ^a	4	4,22±1,18 ^{aa}

^aMenor que valor inicial, $p < 0,05$ ^{aa}Menor que valor inicial, $p < 0,01$

Figura 43. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con el segundo ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

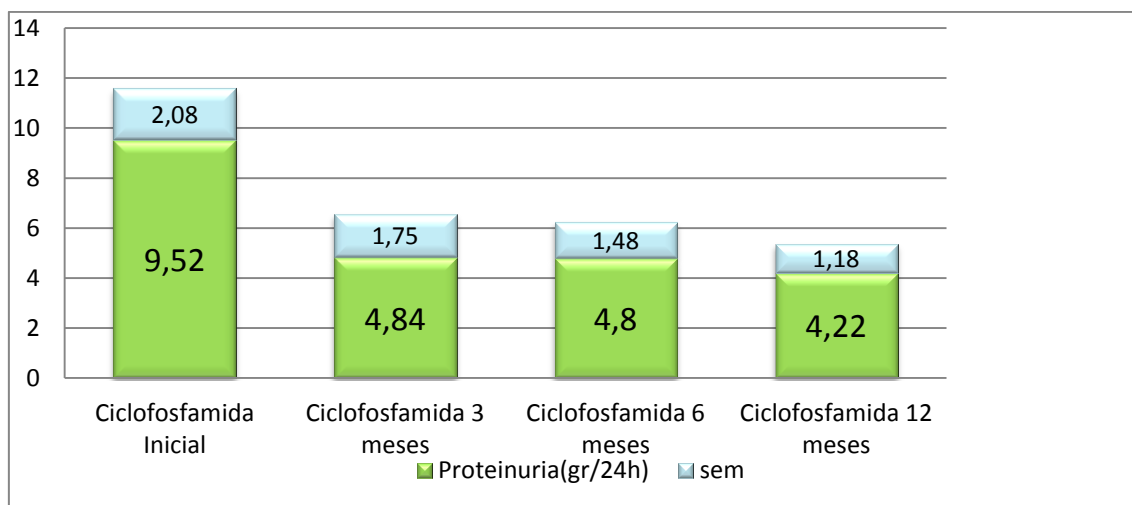


Figura 44. Resultados obtenidos tras el segundo ciclo de tratamiento con ciclofosfamida



Figura 45. Motivo de indicación del tercer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

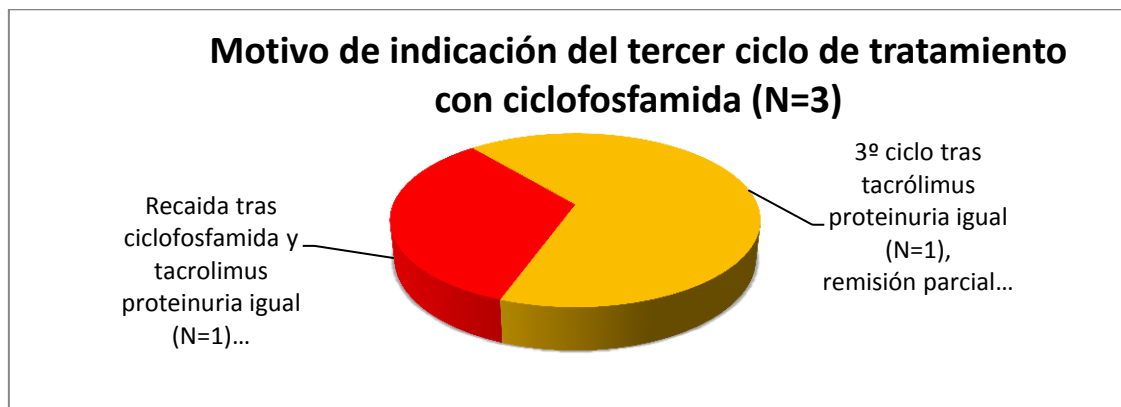


Tabla 46. Valores analíticos inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes que por su gravedad necesitaron el tercer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida.

3º ciclo ciclofosfamida	Inicial		3 meses		6 meses		12 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	3	100,33±13,17	2	86,00±5,00	1	106,00	2	77,50±9,50
Creatinina	3	2,02±0,42	3	1,51±0,04	3	2,04±0,17	2	1,79±0,02
LDL	2	157,50±28,50	3	126,00±9,61	3	94,33±13,93	2	113,00±37,00
HDL	2	53,00±1,00	3	74,00±13,86	3	61,00±13,05	2	48,00±7,00
TGC	2	165,50±80,50	1	303,00	2	248,50±84,50	1	246,00
Albúmina	3	1,93±0,32	3	2,56±0,03	3	3,08±0,09	2	3,85±0,05
Proteinuria	3	4,70±0,68	3	4,50±3,77	3	1,56±0,97 ^a	2	0,22±0,04 ^{aa}

^aMenor que valor inicial, $p < 0,05$ ^{aa}Menor que valor inicial, $p < 0,01$

Figura 46. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con el tercer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida

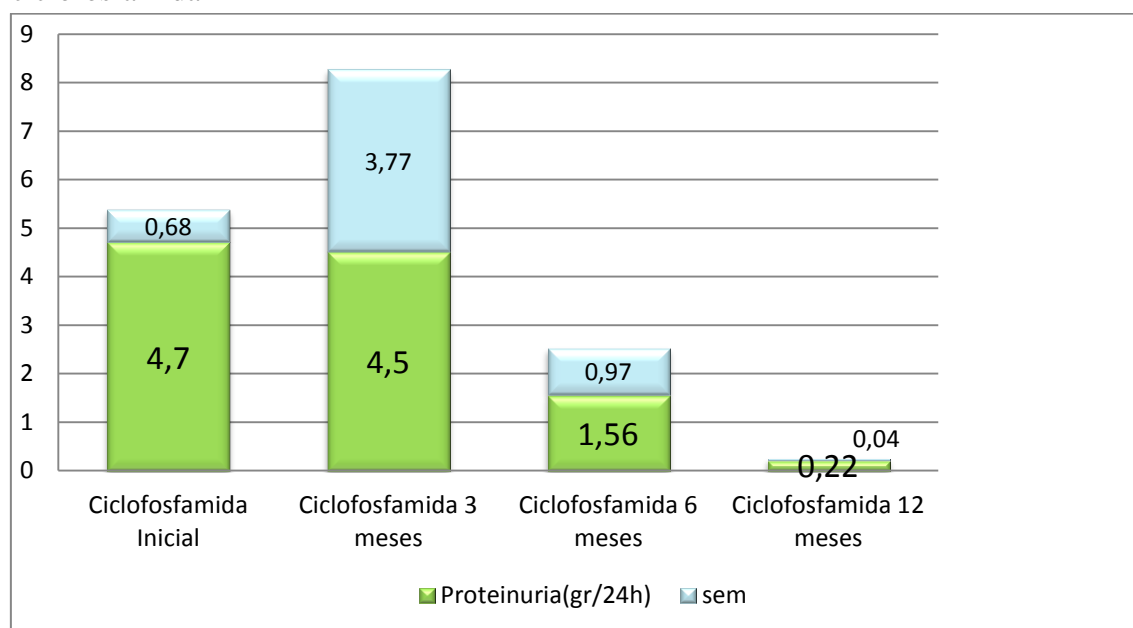
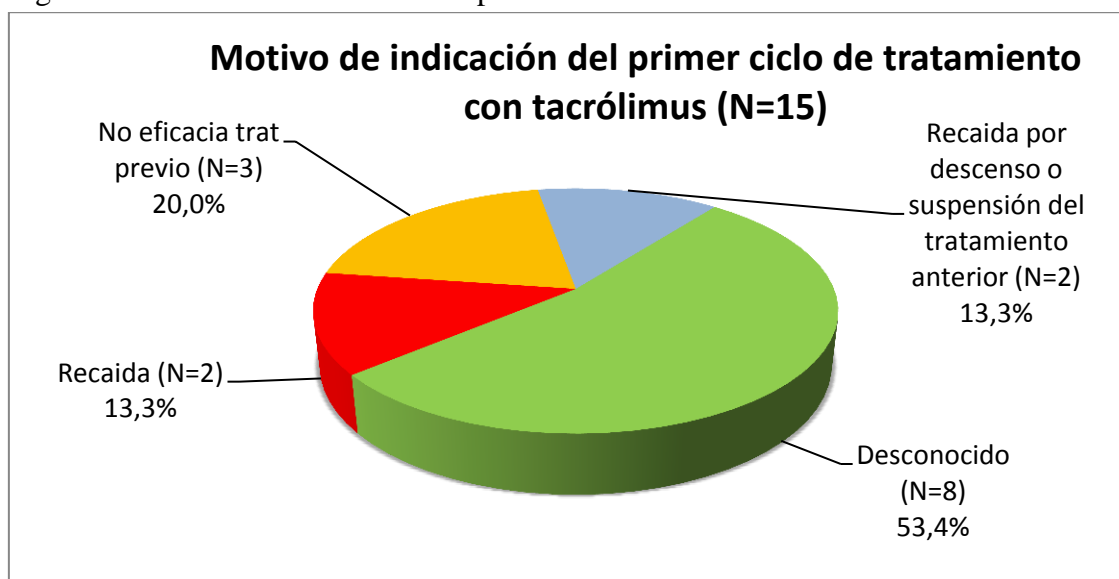


Figura 47. Motivo de indicación del primer tratamiento ciclo de tacrólimus



En la tabla 47 se muestran varios resultados ya comentados anteriormente. El primero son los niveles de Creatinina, mucho más bajos que los mostrados en el grupo de los tratados con Ciclofosfamida (Creatinina: $1,11 \pm 0,08$ mg/dl), que además se mantiene estables durante el año de seguimiento.

En segundo lugar, la proteinuria que siendo más baja también que en el grupo de Ciclofosfamida, alcanza a los 12 meses de seguimiento rangos subnefróticos, de forma significativa respecto de los valores iniciales.

Por último, señalar la mejora en los niveles de LDL colesterol secundario a la mejora global del síndrome nefrótico, a pesar de estar en tratamiento con estatinas desde el inicio.

Tabla 47. Valores analíticos inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron cambio de tratamiento a tacrólimus. Datos correspondientes al primer ciclo con tacrólimus

1º ciclo tacrólimus	Inicial		3 meses		6 meses		12 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	9	67,67±8,48	14	61,07±5,20	7	61,71±6,01	8	54,38±5,44
Creatinina	15	1,11±0,08	15	1,18±0,09	13	1,29±0,10	12	1,15±0,14
LDL	14	156,57±18,75	15	118,67±15,48	13	101,15±9,62*	12	107,75±9,51*
HDL	14	58,79±4,56	15	54,07±4,50	13	55,54±5,11	12	48,67±5,00
TGC	14	164,50±24,69	15	164,67±32,10	11	157,55±31,22	9	192,11±52,59
Albúmina	13	2,18±0,17	11	2,68±0,22	12	2,84±0,23	10	3,03±0,30
Proteinuria	14	5,35±0,88	15	3,17±0,81 ^a	14	1,89±0,58 ^a	12	2,18±0,76 ^a

*Menor que valor inicial, $p < 0,05$, ^aMenor que valor inicial, $p < 0,01$

Figura 48. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con el primer ciclo de tratamiento con tacrólimus.

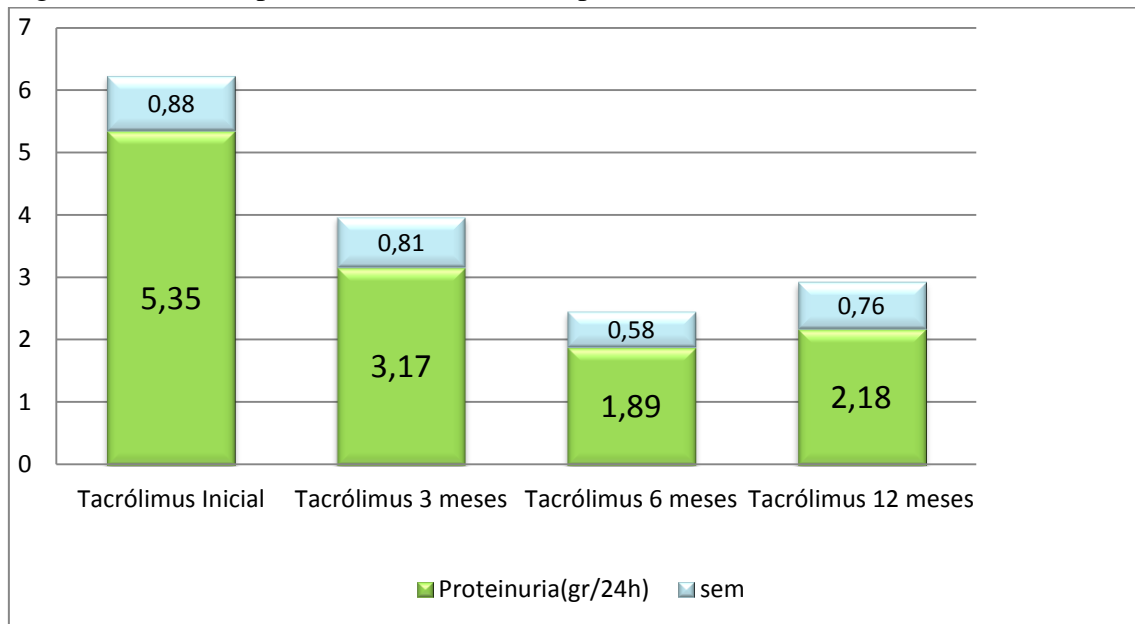


Figura 49. Resultados obtenidos tras el primer ciclo de tratamiento con tacrólimus

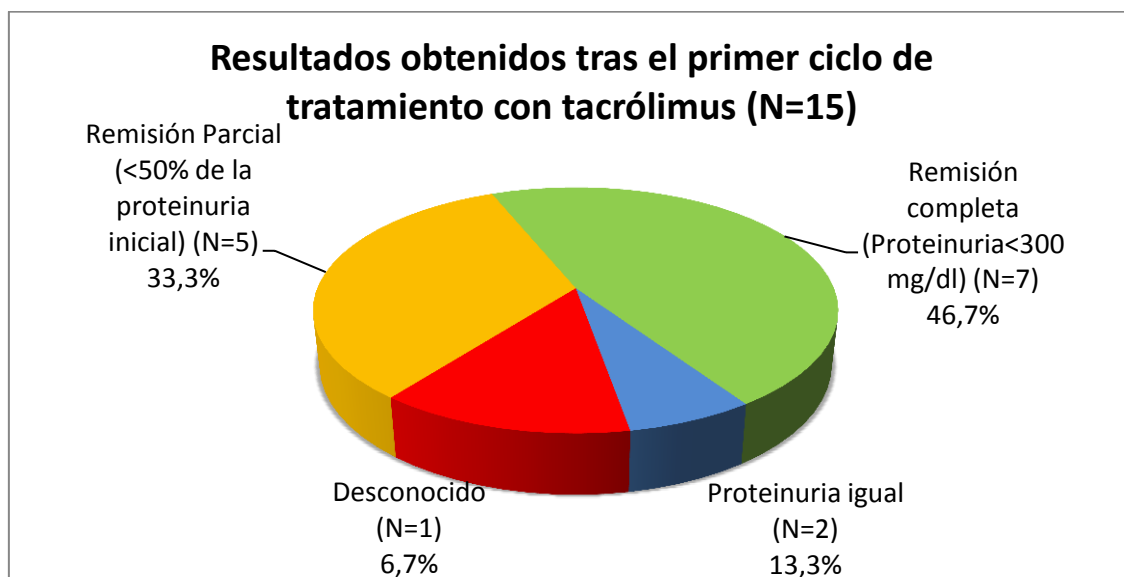


Figura 50. Motivo de indicación del segundo tratamiento con tacrólimus

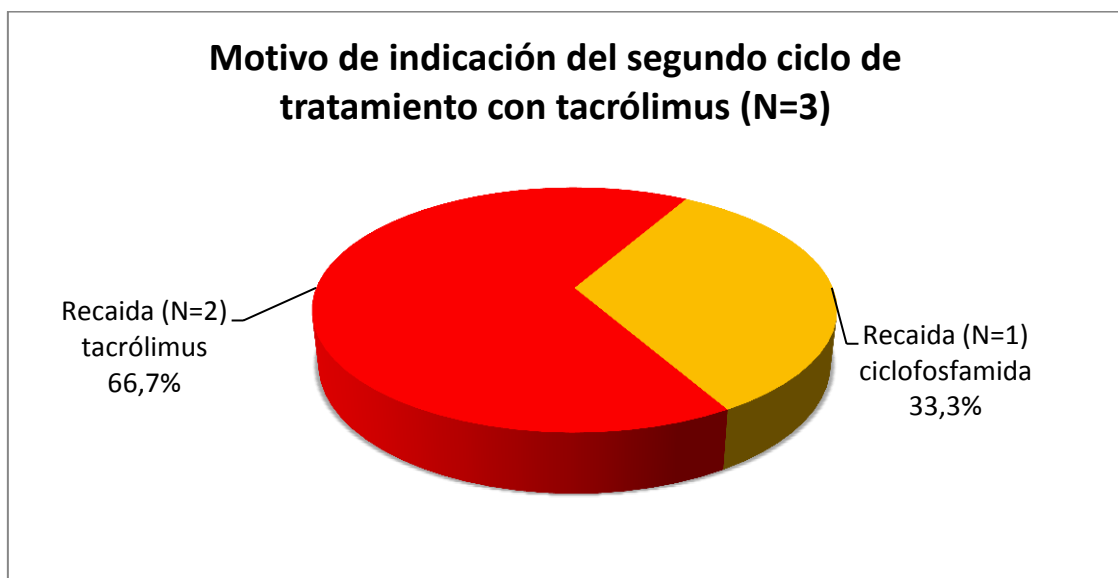


Tabla 48. Valores analíticos inicial y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes que necesitaron un segundo ciclo de tratamiento con tacrólimus.

2º ciclo ciclofosfamida	Inicial		3 meses		6 meses		12 meses	
	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem	N	Media±sem
Urea	1	64,00	1	64,00	2	65,50±20,50	2	56,50±12,50
Creatinina	3	1,20±0,12	3	1,32±0,21	3	1,31±0,16	2	1,32±0,38
LDL	3	140,00±18,45	3	104,67±19,20	3	127,67±33,32	2	123,00±50,00
HDL	3	46,00±4,51	3	48,67±3,38	3	63,00±24,06	2	39,00±13,00
TGC	3	260,33±49,97	2	178,50±16,50	3	225,67±85,01		
Albúmina	3	2,61±0,01	3	2,85±0,14	3	3,05±0,10	2	3,70
Proteinuria	3	4,94±1,54	3	3,85±1,58	3	3,37±1,33	2	1,23±0,27 ^a

^aMenor que valor inicial, $p < 0,05$

Figura 51. Media de valores de proteinuria (gr/24h) inicial y a los, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con el segundo ciclo de tratamiento con tacrólimus

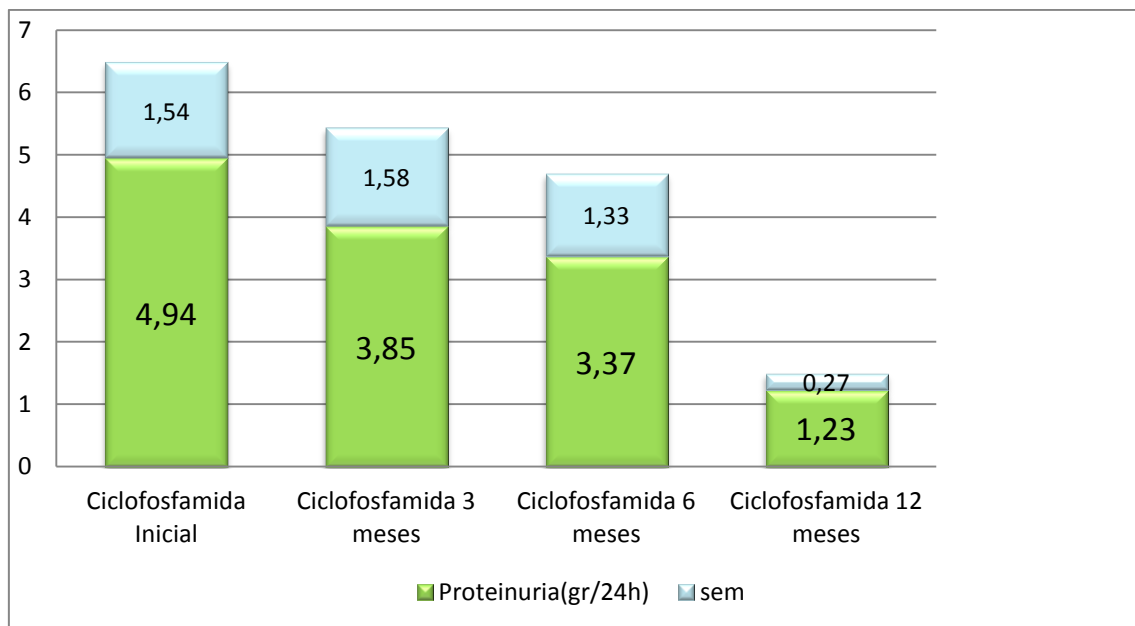
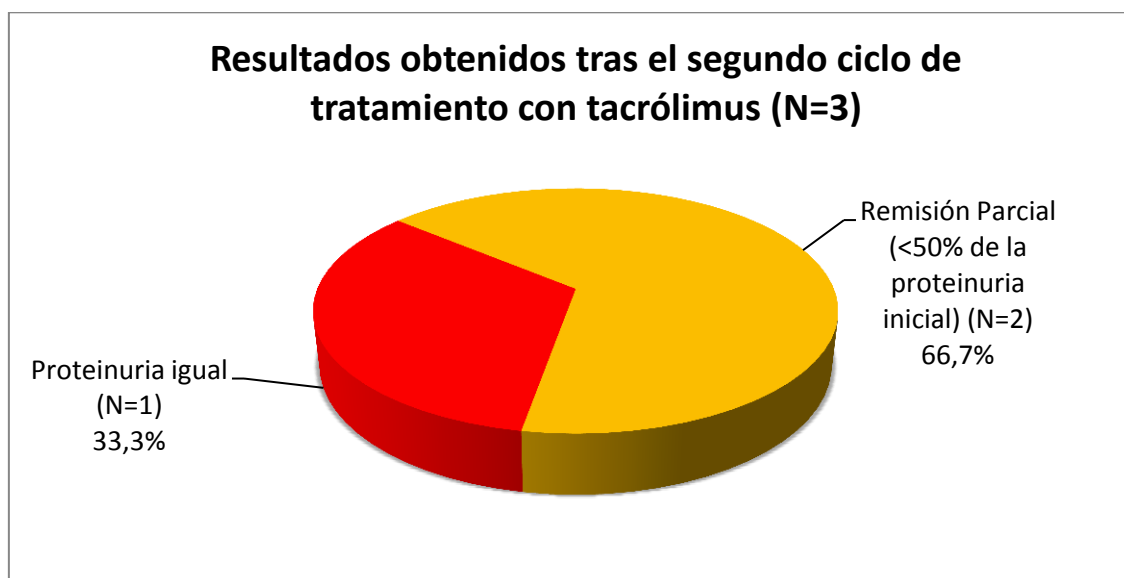


Figura 52. Resultados obtenidos tras el segundo ciclo de tratamiento con tacrólimus



No se ha producido en nuestra población ningún tercer ciclo de tratamiento con tacrólimus

Tabla 49. Reacciones adversas registradas a lo largo de los tratamientos con ciclofosfamida y tacrólimus

Reacciones adversasN (%)	Ciclofosfamida	
	Cambio 1	Cambio 2
Ninguna	9 (69,2%)	4 (80%)
2 episodios de celulitis de MMII	1 (7,7%)	
Azoospermia	1 (7,7%)	
Bicitopenia, DM, Hipertransaminasemia	1 (7,7%)	
Catarata subcapsular posterior bilateral (esteroides)	1 (7,7%)	
Cese de corticoides por Sd de Cushing e inquietud		1 (20%)
Total	13 (100%)	5 (100%)

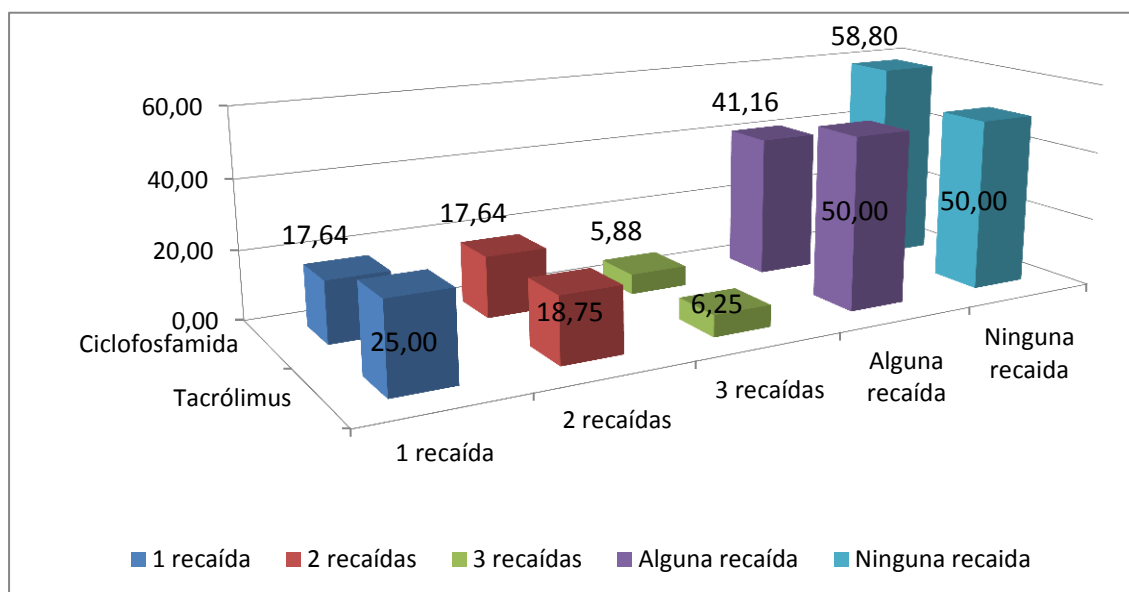
No se ha detectado ninguna reacción adversa en los tratamientos con tacrólimus

En la tabla 50 y la figura 53 se muestran las recaídas del Sd Nefrótico que presentaron los pacientes. Fueron discretamente más elevadas en el grupo de tacrólimus, sin mostrar en ningún caso, diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 50. Incidencia de recaída detectada tras los ciclos de tratamiento con ciclofosfamida y tacrólimus

	Ciclofosfamida	Tacrólimus
NO	10 (58,8%)	8 (50%)
Total recaídas	7 (41,16%)	8 (50%)
3 recaídas	1 (5,88%)	1 (6,25%)
2 recaídas	3 (17,64%)	3 (18,75%)
1 recaída	3 (17,64%)	4 (25%)

Figura 53. Incidencia de recaída detectada tras los ciclos de tratamiento con ciclofosfamida y tacrólimus



En el grupo de los tratados con CFM requirieron TSFR 6 pacientes frente a 0 del grupo de tacrólimus. Esta diferencia puede ser explicada por la severidad inicial de los pacientes incluidos en el grupo de CFM (Creatinina: $2,34 \pm 0,23$ mg/dl, Proteinuria $13,93 \pm 3,10$ gr/24h) respecto a los incluidos en el grupo de Tacrólimus (Creatinina: $1,11 \pm 0,08$ mg/dl, Proteinuria $5,35 \pm 0,88$ gr/24h).

Otro de los motivos que explica esta llamativa diferencia, es que el tratamiento con Tacrólimus es más actual que el de ciclofosfamida y por tanto, los pacientes reclutados tienen menor tiempo de evolución que los que recibieron Ciclofosfamida.

Tabla 51. Incidencia de pacientes que precisaron diálisis en algún momento tras los ciclos de tratamiento con ciclofosfamida y tacrólimus

Diálisis N (%)	Ciclofosfamida N=17	Tacrólimus N =16
NO	12 (70,6%)	15 (93,8%)
Diálisis	5 (29,4%)	1 (6,3%)*

*Paciente con primer ciclo realizado con tacrólimus y segundo ciclo realizado con ciclofosfamida

Figura 54. Pacientes que precisaron diálisis en algún momento tras los ciclos de tratamiento con ciclofosfamida



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión General. Foto global

A modo de resumen del estudio descriptivo, se han estudiado 58 pacientes con medias de edad comprendidas entre 40-50 años, en su mayoría varones. Entre las características antropométricas destacar que la mayoría se encuentra en sobrepeso.

El motivo que lleva a los pacientes a consultar, es en un elevado porcentaje de los casos, la instauración de edemas de predominio en MMII o la HTA de novo. Sin embargo un no desdeñable 19% se encuentra asintomáticos por lo que el tiempo hasta el diagnóstico es mucho más dilatado, siendo el límite máximo recogido de 240 meses.

La toma de constantes y las analíticas iniciales muestran un florido Síndrome nefrótico con hipertensión arterial, dislipemia, proteinuria elevada e hipoalbuminemia. En la mayoría de los casos la función renal está preservada al inicio. La media de fármacos antihipertensivos distintos empleadas para el control de la hipertensión fue de 1,66 (1-5 clases distintas) entre los que se incluyeron los diuréticos.

Todos los pacientes fueron biopsiados, tras el despistaje de otras enfermedades de base autoinmune y tumoral principalmente. Más de la mitad de los pacientes (58,6%) presentaron un estadio II de enfermedad, siendo este estadio el más típico con la presencia de spikes observados con la técnica de plata Metenamina.

Se han recogido los antecedentes personales de interés de los pacientes, destacando entre ellos la presencia de hipotiroidismo (de varias etiologías o desconocido) en 9 pacientes, todos ellos en tratamiento sustitutivo a dosis adecuadas en el momento del diagnóstico de la enfermedad renal y la presencia de trombosis (TEP y TVP), en 7 pacientes, que en ocasiones han sido las desencadenantes del estudio de diagnóstico diferencial que los ha dirigido hacia la nefropatía.

El tratamiento inicial se realizó en un 86,2 % de forma conservadora con IECAS (58,1%) / ARAII(31%). Revisando la literatura existente sobre este campo, en el futuro habría que actuar según las siguientes pautas:

El SRAA es una cascada enzimática que termina con la formación de angiotensina II, que produce vasoconstricción a nivel vascular y excreción de agua y sodio a nivel renal. Actualmente disponemos de dos vías fundamentales para frenar el sistema, los IECA, que inhiben la formación de angiotensina I a angiotensina II, y los ARA II, que bloquean la unión de angiotensina II a los receptores tipo 1. El bloqueo del SRAA que

realizan los ARAII presenta dos diferencias fundamentales sobre el modo de hacerlo los IECAs. La primera de ellas, es que no se produce acumulación de quininas ni de angiotensina I, evitando los efectos adversos derivados de este fenómeno, sobre todo la tos, aunque también se evita el efecto vasodilatador favorable de las quininas. En segundo lugar, el bloqueo es más completo, ya que antagoniza también a la angiotensina II, generada por vías enzimáticas alternativas.

Hasta el momento no se ha establecido una clara diferencia en cuanto a superioridad de los ARA II con respecto a los IECAS. Hay múltiples estudios referentes a tratamiento antihipertensivo, ICC, Nefropatía diabética e IAM que lo avalan, además de los costes muy superiores de los ARA II respecto IECAS. (Gonzalez –Juanatey. 2000)

Por este motivo, los fármacos de primera elección deberían ser los IECAs, siendo los ARA II la alternativa cuando estos no estén indicados o exista intolerancia a los mismos.

El tiempo medio de tratamiento con los fármacos antiproteinúricos de forma aislada fue de 28,60 \pm 5,94 meses, dejándose a bajas dosis posteriormente tras la remisión espontánea o el inicio de tratamiento inmunosupresor como antihipertensivo y nefroprotector.

5.2. Discusión específica

Los resultados de nuestra experiencia confirman parcialmente los datos publicados previamente, destacando como aspecto más novedoso, la utilización de ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento de la forma más agresiva de Glomerulonefritis Membranosa. La idea de esta variante de la pauta de Ponticelli, surgió como variante del exitoso tratamiento de la Nefropatía lúpica.

Entre 1978 y 1982, después de la revisión del Lupus, Donadio inició el uso de la ciclofosfamida por un periodo más prolongado y empezó a utilizarla en “pulsos”, observando tasas de franca mejoría en el sedimento, la proteinuria y la serología.

Avanzando en el tiempo, otro estudio publicado en el New England Journal of Medicine en 1986 y realizado por el grupo de Austin fue trascendental, ya que representó unos de los primeros estudios controlados en los que se compararon los medicamentos citotóxicos frente a prednisona sola. Los pacientes estaban divididos en los siguientes grupos:

- a) Pacientes tratados con Prednisona sola
- b) Pacientes con prednisona + Ciclofosfamida oral
- c) Pacientes con ciclofosfamida oral + Azatioprina oral + prednisona oral.
- d) Pacientes con prednisona oral + bolos de ciclofosfamida iv cada tres meses.

El estudio concluyó que el grupo de prednisona oral + bolos de ciclofosfamida redujo significativamente la enfermedad renal terminal y tenía menos efectos colaterales. (HA Austin, J.H. Klippel, J.E. Barlow et al. 1986).

Al protocolo original se le han realizado modificaciones, como la utilización de Ciclofosfamida iv ($1\text{gr}/\text{m}^2$) mensual durante seis meses, seguido de dosis similares cada tres meses durante veinticuatro o treinta meses más. En los casos graves también se acordó para esta patología acompañar a la ciclofosfamida iv de “pulsos” de metilprednisolona ($1000\text{ mg}/\text{día}/\text{tres días}$) con significativa mejoría de la función renal. Esta experiencia en Lupus Eritematoso Sistémico (LES), fue la que nos impulsó a utilizar una pauta similar en GNM agresiva, por su perfil de seguridad.

Cuando hablamos de ciclofosfamida intravenosa, en la glomerulonefritis Membranosa, la evidencia, hasta el momento, es menor o casi inexistente siendo los resultados del único ensayo, poco favorables para la ciclofosfamida iv. En el año 1994 el grupo de Reichert, comparó en 18 pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática, el tratamiento con clorambucil oral ($0,15\text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$) los meses 2, 4 y 6 y prednisona (3 pulsos iv de metilprednisolona seguidos de prednisona oral $0,5\text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$ en los meses 1,3 y 5) frente a ciclofosfamida iv ($750\text{ mg}/\text{m}^2$) a meses alternos durante 6 meses y metilprednisolona (3 pulsos intravenosos de 1 gr los meses 1, 3 y 5). Los resultados mostraron que a los seis meses del inicio del tratamiento, los niveles de creatinina sérica disminuyeron en el grupo de pacientes tratados con clorambucil mientras que incrementaron en el grupo de la ciclofosfamida. El descenso de la proteinuria fue similar en ambos grupos, con un descenso del ratio proteína/creatinina 2,6 y 3,1 gr/mmol respectivamente. Un paciente del grupo del clorambucil y 4 pacientes del grupo de la ciclofosfamida alcanzaron Insuficiencia renal terminal, por lo que concluyeron que los pulsos mensuales intermitentes de ciclofosfamida intravenosa preservaban peor la función renal al menos en su grupo de estudio. (Reichert LJM, Huysmans FTM, Assmann K, et al. 1994).

La crítica a este estudio es la elección de los pacientes, ya que presentaban IR establecida, no en progresión. Puede que esta sea la diferencia con el buen resultado obtenido en nuestro grupo de pacientes.

Una vez comentada la procedencia de esta pauta de tratamiento con Ciclofosfamida y siguiendo la misma línea, pasaremos a comentar los resultados que el estudio arroja sobre los pacientes tratados con dicho fármaco. El grupo que recibió CFM iv obtuvieron remisiones parciales o completas al año de seguimiento, con escaso empeoramiento de los niveles de creatinina. La presencia de eventos adversos fue baja y de escasa severidad. Seis pacientes alcanzaron la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal al cabo de una media de 14,5 años del inicio del tratamiento inmunosupresor (tiempo mucho más elevado de lo que comenta la literatura, como

veremos a continuación, para esta patología). La gran diferencia de necesidad de hemodiálisis en ambos grupos, puede ser explicada por la severidad inicial de los pacientes incluidos en el grupo de CFM (Creatinina: $2,34 \pm 0,23$ mg/dl, Proteinuria $13,93 \pm 3,10$ gr/24h) respecto a los incluidos en el grupo de Tacrólimus (Creatinina: $1,11 \pm 0,08$ mg/dl, Proteinuria $5,35 \pm 0,88$ gr/24h); además de que el tratamiento con Tacrólimus es más actual que el de ciclofosfamida y por tanto, los pacientes reclutados tienen menor tiempo de evolución que los que recibieron Ciclofosfamida.

Con base a un estudio de 184 pacientes identificados a través del Registro de Glomerulonefritis de Toronto, desarrollaron un algoritmo semicuantitativo para predecir la probabilidad de progresión de la enfermedad renal crónica, que se definió como un aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/min/1,73 m². La probabilidad de la progresión se evaluó para aquellos con 4, 6, y 8 g/día de proteinuria que persistió durante 6, 9, 12, o 24 meses. También se probaron otras múltiples variables (incluyendo edad, sexo, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina al inicio, albúmina sérica, hipertensión, variación en el aclaramiento de creatinina y tratamiento) para determinar si el valor predictivo proporcionado por proteinuria podría mejorarse. De estas variables, el aclaramiento de creatinina inicial y la variación en el aclaramiento de creatinina fueron los predictores más útiles. Este modelo se aprobó en otras poblaciones de pacientes. La exactitud en la predicción de la evolución de la insuficiencia renal crónica fue de 85%, 87%, y 79% en la población de Toronto, Finlandia e Italia, respectivamente. Esto fue mayor que el valor predictivo de la proteinuria $> 3,5$ g/día en el momento de la biopsia, que sólo fue 52%, 43%, y 34%, respectivamente, en las mismas poblaciones.

Según este modelo los pacientes de alto riesgo, es decir, aquellos con proteinuria mayor de 8 gr/día y persistente durante tres meses y función renal en deterioro con descensos durante el período de observación, presentan aproximadamente el 75% de riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica en cinco años. (Pei Y, Cattran D, Greenwood C. 1992).

En cuanto al tratamiento con tacrólimus, inmunosupresor ampliamente estudiado por el grupo español de Praga y colaboradores, la información que podemos extraer de los estudios, es que el Tacrólimus induce remisión parcial/completa del Síndrome Nefrótico en una elevado porcentaje de pacientes con GNM idiopática, sin necesidad de tratamiento concomitante con corticosteroides. Las dosis de tacrólimus y los niveles en sangre necesarios para alcanzar remisión son relativamente bajos, siendo por tanto, muy bien tolerado y produciendo un muy bajo número de efectos secundarios.

Extrapolado a nuestro estudio, podemos afirmar, que el tacrólimus produjo descenso de la proteinuria de forma estadísticamente significativa, sin incrementos destacables de las cifras de creatinina sérica, en pacientes afectos de GNM con grado de severidad

moderado. Presentó mejor perfil de seguridad que la ciclofosfamida. Ningún paciente en este grupo requirió TSFR hasta el momento del cese de la recogida de datos.

Dentro del tratamiento, me gustaría hacer hincapié, en el papel de los nuevo inmunomoduladores, como es el caso del Rituximab para el tratamiento de esta patología. La indicación, dentro de los escasos estudios que tenemos, es en pacientes de moderado-alto riesgo, con función renal estable, en los que falla el tratamiento con alguno de los inmunosupresores (ciclofosfamida, tacrólimus) descritos anteriormente.

Uno de los principales estudios, llevado a cabo en un único centro, con un elevado número de pacientes incluidos (100 pacientes), todos ellos afectados de GNM idiopática y proteinuria persistente superior a 3,5 g/día a pesar de seis meses de tratamiento con inhibidores de la angiotensina, fueron tratados con dosis variables de Rituximab (de una a cuatro infusiones de 375 mg/m²).

En el descriptivo nos mostraron que 32 de los pacientes incluidos, habían fracasado en la terapia inmunosupresora previa con otros agentes. La edad media fue de 52 años, con una media de creatinina sérica de 1,2 mg/dl, y de proteinuria de 9,1 g/día.

Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de seis meses (media de seguimiento 29 meses). La remisión completa, definida como una reducción de la proteinuria por debajo de 0,3 g/día, se logró en 27 pacientes; la remisión parcial, definida como una reducción de la proteinuria en más de un 50%, se logró en 38 pacientes. Los 35 pacientes restantes no alcanzan la remisión. La proporción de pacientes que presentaron una remisión completa o parcial fue similar a la terapia previa con otros agentes inmunosupresores. El tratamiento fue en general bien tolerado: 28 pacientes tuvieron reacciones a la infusión que se consideraron de menor importancia, y 11 pacientes presentaron eventos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento.(Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. 2012).

En otro estudio de menor impacto por el menor número de pacientes se administró rituximab (1 gr cada 2 semanas) a 15 pacientes nefróticos (6,1 a 23 gr/día) con GNM; siete habían fracasado la terapia inmunosupresora previa y ocho tenían un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min/1,73 m². A los 12 meses, dos y seis pacientes habían conseguido la remisión completa o parcial, respectivamente; siete de estos ocho pacientes tuvieron un aclaramiento de creatinina basal superior a 80 ml/min/1,73m². En cambio, cinco de los seis pacientes que no alcanzaron una remisión a los 12 meses tenían un aclaramiento de creatinina basal por debajo de 75 ml/min/1,73m². La probabilidad de remisión no se relacionó con el tratamiento anterior. Los efectos adversos fueron leves y consistieron principalmente de reacciones a la infusión.(Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. 2008).

El mismo grupo de Ferveza publicó un segundo estudio observacional en el que 20 pacientes con GNM, proteinuria $>5,0$ g/día, y aclaramiento de creatinina mayor que 30 ml/min/1,73, fueron tratados con un régimen de rituximab diferente: cuatro dosis semanales de rituximab 375 mg/m² con repetición del tratamiento a los seis meses, independientemente de la respuesta inicial. Once pacientes (55%) habían fracasado con la terapia inmunosupresora previa.

A los 12 meses, se había producido una remisión completa o parcial en 10 pacientes, y, a los 24 meses, entre los 18 pacientes que lograron finalizar el estudio, 16 lograron remisión, ya sean completa (4) o parcial (12). (Ferveza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. 2010).

Estos datos sugieren que rituximab puede proporcionar beneficio para los pacientes no respondedores a terapias inmunosupresoras previas, especialmente aquellos con función renal relativamente preservada. Además de estos datos, no podemos olvidar el papel fundamental que juega dicho inmunomodulador en el tratamiento de GNM en el riñón trasplantado tanto en la recidiva como en la enfermedad de novo.

Otro de los puntos reseñables de este estudio y el tercero, son la escasa presencia de eventos adversos en los pacientes tratados. Una de las posibles explicaciones es la continua valoración de la seguridad del paciente mediante una cuidadosa monitorización analítica.

En el caso de la ciclofosfamida, el estado hematológico es solicitado a los 10 días del inicio, cambio o nueva infusión del tratamiento, suspendiéndolo en casos de Leucocitos $<3000-4000$ /mm³.

Al presentar un metabolismo tóxico renal, la administración se realiza por la mañana, con objeto de evitar la acumulación de los metabolitos tóxicos en la vejiga. Además los pacientes son hidratados a conciencia para diluir los metabolitos de la ciclofosfamida y los desechos celulares. Por el conocimiento que tenemos hoy en día del desarrollo de posibles neoplasias (leucemias, linfomas y tumores sólidos) dentro de las cuales el cáncer de vejiga es el más prevalente. La dosis total acumulada de ciclofosfamida está muy lejos de la que se propone nociva (dosis total superior a los 100 gr y duración del tratamiento superior a los 2.7 años).

En paciente fértiles, y dada la consabida infertilidad que puede producir, en ocasiones irreversible, por las supresión de la función gonadal, se realiza consejo sobre los posibles métodos para la preservación de la fertilidad en varones (criopreservación del espermia) y mujeres (criopreservación de embriones u ovocitos).

En el caso de tacrólimus los datos de Creatinina y niveles sanguíneos de fármaco son examinados una vez al mes para evitar, en la medida de lo posible la nefrotoxicidad que produce los niveles elevados del fármaco. Objetivándose en todos los casos la normalización de las cifras tras la inclusión en rango de los valores.

Si comparamos con los ensayos anteriormente descritos, la incidencia de eventos adversos es muy variable y dependiente del número de pacientes incluidos y el tiempo de seguimiento. Los más notables y frecuentes son en este orden: alteraciones de líneas medulares, infecciones y a más largo plazo tumores.

El cuarto punto, es el resultado similar a los datos de la bibliografía, en cuanto al número de remisiones espontáneas existentes, siendo en su mayoría mujeres < 50 años. El periodo de tiempo más frecuente son los primeros dos años tras el diagnóstico. Hay estudios clásicos que indican que puede existir remisión parcial en un 25-40% de pacientes a los cinco años e incluso remisión completa en un 5-30% en el mismo periodo de tiempo. (Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. 1993).

El estudio de mayor impacto sobre este tema, es del grupo español de la GLOSEN y está liderado por M. Praga. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico con 328 pacientes afectados de síndrome nefrótico producido por nefropatía membranosa idiopática que inicialmente recibieron terapia conservadora. La remisión espontánea ocurrió en 104 (32%) pacientes, con descenso progresivo de la proteinuria desde el diagnóstico hasta la remisión de la enfermedad en $14,7 \pm 11,4$ meses. Aunque la remisión espontánea fue más frecuente con menores niveles de proteinuria basal, también se dio en pacientes con proteinuria masiva: 26% entre aquellos con proteinuria inicial de 8 a 12 gr/24h, y 22% entre las personas con proteinuria >12 gr/24h.

La creatinina sérica y la proteinuria basales, el tratamiento con IECAS o ARA II, y un descenso > 50% del valor inicial de la proteinuria durante el primer año de seguimiento fueron predictores independientes de forma significativa para la remisión espontánea. Sólo seis pacientes (5,7%) experimentaron una recaída del síndrome nefrótico. La incidencia de muerte y enfermedad renal terminal fue significativamente menor entre los pacientes con remisión espontánea. (Natalia Polanco, Elena Gutiérrez, Adelardo Covarsí, et al. 2010)

Por este motivo es muy importante la observación inicial, para evitar el sobretratamiento innecesario de algunos pacientes con fármacos que no son en su mayoría inocuos.

5.3. Limitaciones del estudio

Aunque pensamos que los resultados obtenidos son fiables, consideramos dos la principales limitaciones de este estudio:

- 1.-Importante limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo.
- 2.-Tamaño muestral limitado, ya que sólo están recogidos los pacientes de un único hospital, que intentaremos incrementar para los siguientes estudios y publicaciones.
- 3.-Número de pacientes en los diferentes periodos temporales no homogéneo.
- 4.-No ha sido posible la exclusión de factores de confusión no medidos (tratamientos concomitantes) y que influirán sin duda en los resultados de los distintos tratamientos.
- 5.-Modificaciones en las técnicas de determinación del laboratorio.
- 6.-Corto periodo de seguimiento para poder presenta de forma similar los resultados de los pacientes existentes hasta el momento.
- 7.-Pérdida de datos en algunas de las historias clínicas.

5.4. POSIBILIDADES DE FUTURO

Nuestro grupo planea como posibilidades inmediatas de continuación de este trabajo:

El objetivo de realización de ensayos prospectivos y multicéntricos con la base actual para intentar aumentar, dada la baja incidencia de la patología, el tamaño muestral y la fiabilidad de los resultados.

Ampliar el estudio con la extracción de los niveles de autoanticuerpos circulantes contra el tipo M del receptor de la Fosfolipasa A2, para así intentar tener factores predictores de respuesta al tratamiento.

Continuar colaborando con los ensayos nacionales que se están llevando a cabo, y en en los que seguimos aportando pacientes.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. La glomerulonefritis membranosa en sus formas agresivas, principalmente en el varón, se asocia a alto riesgo de deterioro de función renal.
2. Los estadios histopatológicos son progresivos, sin embargo, aunque presentan cierta correlación con la clínica, tienen una pobre relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento.
3. El régimen empleado de Ciclofosfamida iv durante 12 meses asociado a esteroides ha inducido remisión completa/parcial de la enfermedad en pacientes con GNM grave, a largo plazo en nuestros pacientes.
4. Tacrólimus se muestra muy eficaz en la reducción de la proteinuria con un amplio margen de seguridad en pacientes con glomerulonefritis membranosa de severidad moderada.
5. La opción de limitar el tratamiento inmunosupresor a pacientes con rápido deterioro de la función renal, reduce los posibles efectos adversos asociados. Un enfoque conservador debe mantenerse en los pacientes que muestran una disminución progresiva de la proteinuria durante el primer año de seguimiento, a condición de que la función renal siga siendo normal y que dicha regla también puede ser aplicable a pacientes con proteinuria masiva. Por lo tanto en este grupo de pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia y un tratamiento conservador (que debería incluir un IECA o un ARAII) durante los primeros 12 o 18 meses de seguimiento.





DICCIONARIO DE SIGLAS

7. DICCIONARIO DE SIGLAS

Sigla	Significado
AII	Angiotensina II
Ac	Anticuerpo
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa hipofisaria
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ALG	Globulina antilinfocítica
ANP	Péptido natriurético Atrial
ARAI	Antagonista de los receptores de angiotensina II
ATG	Globulina antitimocítica
AVP	Arginina Vasopresina
BPP	Peptido potenciador de la Bradiquinina
C	Complemento
CFM	Ciclofosfamida
CLCr	Aclaramiento de Creatinina
CMV	Citomegalovirus
Cr	Creatinina
CRH	Factor hipotalámico estimulante de corticotropina
CrS	Creatinina Sérica
CsA	Ciclosporina
CYP 3A	Citocromo P450 3A
ERC	Enfermedad renal crónica
FK	Tacrólimus
FSGS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GFR	Tasa de filtración glomerular
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICN	Inhibidores de la calcineurina
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IF	Inmunofluorescencia
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IRA	Insuficiencia renal aguda
LDL	Proteínas de baja densidad
LES	Lupus Eritematoso Sintémico
LPH	Lipotropina
NEP	Endopeptidasa neutra
NM	Nefropatía membranosa
NMi	Nefropatía membranosa idiopática
MBG	Membrana Basal Glomerular
MHC	Complejo de histocompatibilidad
MMF	Micofenolato Mofetilo
MSH	Hormona estimulante de melanocitos
PA	Presión Arterial
RAP	Proteína asociada al receptor

PLA2R	Receptor de la fosfolipasa A2
RTX	Rituximab
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TGF α	Tasa de filtración glomerular estimada
THSD7A	Trombospondina Tipo 1 que contiene el dominio 7A
TSFR	Tratamiento sustitutivo de la función renal
TVP	Trombosis venosa profunda
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus Inmunodeficiencia humana

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- 1 Fernández Fresnedo G. Glomerulonefritis primarias. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día* [Internet]. 2 ed. Barcelona(Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 04/12/2012 [cited 2014 Aug 03]. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2790>.
- 2 Alfons Segarra, M Luisa Amoedo, Jose M Martinez Garcia, Salvador Pons, Manuel Praga, Elvira Izquierdo Garcia, Juan Carlos Alonso, Joan M. Gascó, L. Pou and Luis Piera. Efficacy and safety of ‘rescue therapy’ with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis—A multicenter study. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2007) 22 (5): 1351-1360.
- 3 Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000;58:2084-92.
- 4 Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1543.
- 5 Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thrombo- embolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; 63: 249–254.
- 6 Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534–1543.
- 7 Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248–256.
- 8 Castaño Bilbao I, Slon Roblero M F, García-Fernandez N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. *Análisis de la orina. Nefroplus.*2009;2:17-30.
- 9 Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490.
- 10 Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210–215.
- 11 Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
- 12 Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
- 13 Chemocare. Com (internet); 2015. (Citado 6 Agosto 2015). Disponible en: www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/rituximab.aspx.

- 14 Chen M, Li H, Li XY et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339: 233–238.
- 15 Cohen, K.: Flushing induced by angiotensin converting enzyme inhibitors therapy. *Am. J. Med.* 1989; 86(3):358.
- 16 Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome, A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301:1301–1306, 1979.
- 17 Collins AB, Satoskar AA, Beck LH, et al. De novo Membranous Glomerulonephritis (MGN) is immunologically distinct from idiopathic MGN and associated with C4d deposition and chronic humoral rejection. Presented at 11th Banff Conference on Allograft Pathology, June 6-10, 2011, Paris. Abstract 4.
- 18 Dabiec, H. et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to antineutral endopeptidase antibodies. *N. Engl. J. Med.* 346, 2053-2060 (2002).
- 19 Davison AM y Johnston PA: Allograft membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 7, Suppl 1:114-118, 1992.
- 20 Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
- 21 Doi T, Mayumi M, Kamatsu K, et al. Distribution of IgG subclasses en membranous nephropathy, *Clin Exp Immunol*, 1984; 58:57-62.
- 22 Dussol B, Morange S, Burtey S et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699–705.
- 23 Estudio STARMEN. Protocolo versión 3-17 de Enero de 2014. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301–1306.
- 24 European best Practice Guidelines for Peritoneal dialysis: *nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):3.
- 25 Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.
- 26 Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188–2198.
- 27 Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73:117.
- 28 Francisco Mampaso, Elena Nieto, Guillermo Pérez de Lema. Modelos experimentales: aplicabilidad en el estudio de las enfermedades renales glomerulares de origen inmunológico. *Rev Esp Patol* 2002; Vol 35, nº2:127-138.
- 29 Fulladosa X, Praga M, Segarra A y cols. Glomerulonefritis membranosa. *Nefrología*

- 2007; 27 (Supl 2): 70-86.
- 30 Gonzalez Juanatey. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2000;53:4-12.
 - 31 Guías KDIGO 2012. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 186-197; doi:10.1038/kisup.2012.20.
 - 32 Gutierrez-Solis, E, Fernandez Juarez, Gema. Uso de anticalcineurínicos en Glomerulonefritis primarias y secundarias. *NefroPlus*. 2010;3:16-27
 - 33 Guyton, A C, Hall J E. *Tratado de Fisiología Medica*. Editorial S.A. Mc Graw-Hill. España . 2005.
 - 34 H.A. Austin, J.H. Klippel, J.E. Barlow, et al., Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs, *N Engl J Med*.1986; 314: 614-619.
 - 35 Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30-621.
 - 36 Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JLP. Production of nephritic Syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Esp Biol Med* 1959;100:660-4.
 - 37 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.
 - 38 Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1286-91.
 - 39 Infomed – Centro nacional de información de ciencias médicas (internet). La Habana: Infomed; 2015. (Citado 7 Julio 2015). Formulario nacional del medicamento. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=48>.
 - 40 Jara Caro, Elena Gutierrez-Solí, Jorge Rojas Rivera, Irene Agraz, Natalia Ramos, Cristina Rabasco, Mario Espinosa, Alfonso Valera, Mónica Martín, Miguel Ángel Frutos, Lara Perea, Gema Fernandez Juarez, Javier Ocaña, David Arroyo, Marian Goicoechea, Laura Fernandez, Aniana Oliet, Yolanda Hernandez, Ana Romera, Alfonso Segarra and Manuel Praga. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus. *Nephrol Dial Trasplant* 2014; 0: 1-8.
 - 41 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. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899–1904.
 - 42 Julia M. Hofstra, Fernando C. Fervenza and Jack F. M. Wetzels. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 9, 443-458 (2013).
 - 43 Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A., David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D. M-Type Phospholipase A2

- Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21.
- 44 Levey AS, Greene T, Kusek. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992;20:18-33.
- 45 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150 604-12.
- 46 Llach, F. Nephrotic síndrome: hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thromboembolic complications. In: *Nephrotic Syndrome* (B.M. Brenner, and J.M. Stein, eds) 1982. Pp 121-44.
- 47 Louis J. M. Reichert; Frans Th. M. Huysmans; Karel Assmann; Robert A. P. Koene; and Jack F. M. Wetzels. Preserving Renal Function in Patients with Membranous Nephropathy: Daily Oral Chlorambucil Compared with Intermittent Monthly Pulses of Cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1994;121(5):328-333.
- 48 M. Lago, M. S. García de Vinuesa, E. Niembro, F. Anaya, F. J. Gómez-Campderá, R. Pérez-García y F. Valderrábano. Remisión espontánea de la nefropatía membranosa de novo en el trasplante renal. *Nefrología*. 1995;15:379-82
- 49 Marín R, Álvarez-Navascués R, Fernández-Vega F. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en hipertensión arterial, diabetes y nefropatía. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8(E):30-8. - Vol. 8 Núm. Supl. E.
- 50 Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zuchelli P, and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
- 51 Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety*. 1999;21:23-33.
- 52 McQuarrie, E.P., Mackinnon. B., Stewart, G.A., Gedes, C.C. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephritic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010;25. 1009-1010.
- 53 Merino JL, Fernández Lucas M, Teruel JL, Valer P, Moreira V, Arambarri M, Ortuño J. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis, pancreatitis crónica e insuficiencia suprarrenal de etiología inmune. *Nefrología* 2004; 24: 376-379.
- 54 Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Leoni A, Banfi G, Passerini P et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (10): 3408-3415.
- 55 Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1394.
- 56 Natalia Polanco, Elena Gutiérrez, Adelardo Covarsı, Francisco Ariza, Agustín Carreño, Ana Vigil, José Baltar, Gema Fernández-Fresnedo, Carmen Martín,

- Salvador Pons, Dolores Lorenzo, Carmen Bernis, Pilar Arrizabalaga, Gema Fernández-Juárez, Vicente Barrio, Milagros Sierra, Ines Castellanos, Mario Espinosa, Francisco Rivera, Aniana Oliet, Francisco Fernández-Vega, and Manuel Praga for the Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am Soc Nephrol* 21: 697–704, 2010.
- 57 Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159–165.
- 58 Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu , L. Inmunosupresión en el Transplante renal. Lorenzo Sellares V. *Nefrología al día*. Barcelona, Plus medical, 2010. p. 731-747.
- 59 Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960–966.
- 60 Peña Porta JM, Gonzalez Igual J, De vera Floristan CV. Tiroidistis autoinmune, hipotiroidismo subclínico y síndrome nefrótico por nefropatía membranosa. *Nefrología*. 2008;28:572-3.
- 61 Piero Ruggenti, Paolo Cravedi, Antonietta Chianca, Annalisa Perna, Barbara Ruggiero, Flavio Gaspari, Alessandro Rambaldi, Maddalena Marasà, and Giuseppe Remuzzi . Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1416–1425.
- 62 Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450.
- 63 Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233–240.
- 64 Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946–950.
- 65 Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.
- 66 Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8–13.
- 67 Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599–603.

- 68 Praga M, Barrio V, Juárez GF et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-930
- 69 Rauen T, Michaelis A, Floege J, et al. Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 2009; (6):637-42
- 70 Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1205.
- 71 Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 738-748.
- 72 Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-1857.
- 73 Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85.
- 74 Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Carnicer-Cáceres C, Agraz- Pamplona I, Salcedo MT, Valtierra N, Ostos-Roldan E, Arredondo KV, Jaramillo J. Evolución del título de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 y respuesta clínica en pacientes con nefropatía membranosa idiopática tratados con tacrólimus. *Nefrología* 2014; 34 (4):491-7.
- 75 Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, Stokes MB, Valeri A, Appel GB et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (5): 790-797.
- 76 Sudesh P. Makker, MD and Alfonso Tramontano, PhD. Idiopathic Membranous Nephropathy: An Autoimmune Disease. *Semin Nephrol*. 2011 July; 31(4): 330-340.
- 77 T. S. Dabade, J. P. Grande, S. M. Norby, F. C. Fervenza and F. G. Cosio. Recurrent Idiopathic Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: A Surveillance Biopsy Study. *American Journal of Transplantation* 2008; 8:1318-1322.
- 78 Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II ¿Son todos iguales?. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6(C):10-24 - Vol. 6 Núm.Supl.C.
- 79 Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? *Clin Exp Immunol* 2005;142:207.
- 80 Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371-2277.
- 81 Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, Hernández E, Morales E, Segura J, González E and Praga M. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* (2002) 61, 219-227.
- 82 Vakrani GP, Ramakrishnan S, Rangarajan D (2013) Membranous Nephropathy and Graves' Disease: A Case Report and Literature Review. *J Nephrol Ther* 3: 133.

doi:10.4172/2161-0959.1000133

- 83 www.kidneypathology.com, consultado el de 2015
- 84 Yizhi Chen, Arrigo Schieppati, Guangyan Cai, Xiangmei Chen, Javier Zamora, Giovanni A. Giuliano, Norbert Braun, Annalisa Perna. Immunosuppression for Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Clinical Trials. *CJASN* May 07, 2013 vol. 8 no. 5 787-796.
- 85 Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T y cols. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65:148-153.



PUBLICACIONES

9. PUBLICACIONES

Avalan la tesis las siguientes publicaciones

-41 congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología (Abril 2013. Huelva).
Comunicación: Uso de Omega 3 para el tratamiento de la Glomerulonefritis IgA.
Experiencia en un centro.

-XXI Reunión Científica del Club de Nefropatología. (15 Marzo 2014.
Madrid). Comunicación: Glomerulonefritis rápidamente progresiva tras un paseo
campestre.

-42 congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología. (5 Abril 2014 Granada).
Comunicación: Glomerulonefritis IgA en Cirróticos Enólicos ¿Proceso Reversible?

-XLIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología . (18 Abril 2015. Jerez).
Comunicación. Resultados a largo plazo del tratamiento con CFM IV+ prednisona en el
tratamiento de la glomerulonefritis membranosa.

