

# Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias

J.M. Baltar, R. Marín, F. Ortega

Área de Gestión Clínica de Nefrología y Metabolismo Óseo. Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2010;3(1):9-15

## RESUMEN

La ciclofosfamida se utiliza como inmunosupresor en las enfermedades glomerulares desde hace más de 50 años. A lo largo de este tiempo se han ampliado sus indicaciones, se ha modificado su vía de administración, se han empleado dosis más adecuadas y se han prevenido muchos de sus efectos tóxicos. Este aprendizaje ha durado más de lo esperado pero ha colocado al fármaco a la altura de otros de su categoría, aportando su eficacia y seguridad, sobre todo, en estudios retrospectivos, resistiendo el empuje de las nuevas terapias en muchos estudios comparativos y, en definitiva, contribuyendo a la supervivencia renal y de los pacientes. Todavía hoy es un fármaco de primera línea en estos procesos.

**Palabras clave:** Ciclofosfamida. Glomerulonefritis. Nefritis lúpica. Inmunosupresión.

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Se ha realizado la búsqueda en PubMed, MEDLINE, The Cochrane Collaboration y UpToDate Online 17.3 con los términos «cyclophosphamide», «glomerulonephitis», «lupus nephritis», «treatment».

## INTRODUCCIÓN

La ciclofosfamida es un citostático químicamente perteneciente a las mostazas nitrogenadas. Altera los mecanismos fundamentales del crecimiento celular en cualquier fase del ciclo celular y, por su mecanismo de acción, está encuadrado en el grupo de los agentes alquilantes. Su actividad citotóxica deriva de la gran afinidad que muestra por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos, formando puentes intercatenarios e intracatenarios en la doble hélice del ADN (alquilación), impidiendo así la replicación del ADN y la transcripción del ARN. El sistema hematopoyético es muy susceptible a sus efectos y los linfocitos son particularmente sensibles a su acción, lo que explicaría su actividad inmunosupresora.

La ciclofosfamida se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad >75%), se metaboliza en el hígado, se une a proteínas (15% y sus metabolitos hasta en un 60%), atraviesa la pla-

centa y la barrera hematoencefálica, inicia su acción en 7-21 días y tiene una vida media de entre 3 y 12 horas, excretándose fundamentalmente por el riñón como metabolitos (85-90%) y un 10-15% con las heces de forma inalterada<sup>1</sup>.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Éste es un apartado extremadamente importante debido a su potencial toxicidad (tabla 1). En cualquier caso, se recomienda hidratar convenientemente al paciente y utilizar quelantes de sus metabolitos tóxicos para evitar la toxicidad vesical, así como pautar antiserotoninérgicos sobre la motilidad intestinal para evitar náuseas y vómitos.

### Ajuste de dosis

Al pautar la dosis de ciclofosfamida se deberán tener en cuenta la edad del paciente, el grado de función renal y hepática y la cifra de leucocitos en sangre periférica (tabla 2).

## Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Los efectos adversos más frecuentes (en más del 10% de los casos) son alopecia (50% reversible), esterilidad

**Correspondencia:** José M. Baltar Martín  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Central de Asturias.  
C/ Celestino Villamil, s/n.  
33006 Oviedo. Asturias.  
jbaltar@hca.es

■ **Tabla 1**

**Ciclofosfamida: dosis y vía de administración**

Dosis	Vía de administración	
	Vía oral	Vía intravenosa (i.v). Bolos
<b>Dosis estándar (GN/NL)</b>	50-100 mg/m <sup>2</sup> /día (1,5-3 mg/kg/día)	500-750 mg/m <sup>2</sup> /mes Rango: 0,4-1 g/m <sup>2</sup> /mes
<b>Dosis estándar (GNRP)</b>		10 mg/kg/día cada 2 semanas 15 mg/kg/día cada 3-4 semanas
<b>Comentarios</b>	0,5-1 mg/kg puede ser eficaz Siempre mínima dosis posible	No >500 mg/m <sup>2</sup> en obesos No >1 g/m <sup>2</sup> en niños
<b>Duración</b>	8-12 semanas	3-6 meses

GN: glomerulonefritis; NL: nefritis lúpica; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

(puede ser irreversible), amenorrea, trastornos digestivos transitorios (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, anorexia), cistitis aguda hemorrágica, trastornos hematológicos (fundamentalmente trombocitopenia y anemia, especialmente si se asocia a alopurinol, y generalmente reversibles). Otros son menos frecuentes: sofocación, cefalea, dermatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), necrosis tubular aguda, congestión nasal, insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar, colitis hemorrágica, infecciones y cáncer por la inmunosupresión, etc.<sup>2</sup>. La ciclofosfamida es un profármaco que se activa en el hígado y, por tanto, algunos inductores o inhibidores hepáticos son susceptibles de aumentar o disminuir su acción y/o toxicidad. No debe usarse en el embarazo ya que es teratógena (al menos cuando se utiliza en el primer trimestre) y se secreta con la leche materna. Está encuadrada en la categoría D de la FDA (riesgo demostrado, evitarlos si existe otra alternativa).

**GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS**

Alrededor de 1950 la perspectiva del tratamiento de las glomerulonefritis (GN) era desalentadora. La aplicación de ensayos aleatorizados y controlados hizo que se adoptaran algunas formas de tratamiento seguras y efectivas, rechazándose otras como ineficaces o peligrosas y así, enfermedades asociadas con pésimos resultados se transformaban en procesos manejables<sup>3</sup>. A principios de la década de 1990 se publicó una revisión sistemática que comprendía el

análisis de los estudios controlados publicados desde 1966 con inmunosupresores en las GN. De los 34 estudios identificados, sólo 27 tenían un diseño prospectivo y aleatorizado, pero aun así sus autores dieron unas pinceladas sobre la intención de tratar estas enfermedades: esteroides o ciclosporina en la nefropatía de cambios mínimos (CM), clorambucilo en la glomerulosclerosis focal y segmentaria, esteroides y clorambucilo en la GN membranosa, ausencia de terapia documentada frente a la nefropatía IgA y la GN membranoproliferativa y la aceptación del tratamiento combinado con ciclofosfamida y prednisona con/sin plasmaféresis en el tratamiento de la GN rápidamente progresiva, aunque no había estudios controlados<sup>4</sup>. Hoy día se acepta el uso generalizado de la ciclofosfamida sobre el clorambucilo por la menor incidencia de efectos adversos<sup>5</sup>.

**NEFROPATÍA DE CAMBIOS MÍNIMOS**

El tratamiento de elección son los esteroides, pero hasta en un 20-25% el síndrome nefrótico es resistente a esteroides. La ciclofosfamida se usa en recidivas frecuentes (tres o más por año), generalmente tras la remisión con esteroides, y en corticodependencia (quizá de más difícil manejo) asociada a dosis bajas de esteroides<sup>6</sup> y, aunque la remisión puede ocurrir en el 90-95% de los pacientes, se necesita tratamiento durante más de 16 semanas<sup>7</sup>, logrando remisiones incluso más estables que con ciclosporina, aunque ambos tratamientos son efectivos y bien tolerados, como demuestra un estudio abierto, prospec-

■ **Tabla 2****Ciclofosfamida: ajuste de dosis****Según la edad y el grado de función renal**

Edad (años)	Creatinina sérica	
	<3 mg/dl	>3 mg/dl
<60	100%	85%
60-70	85%	65%
>70	65%	50%

**En insuficiencia hepática:** evitar si bilirrubina sérica >5 mg/dl

**Monitorizar la cifra de leucocitos/neutrófilos tras 7-14 días de su administración:**

- Si la cifra de neutrófilos es <1.500 x 10<sup>3</sup>/μl se administrará la mitad de la dosis
- Si la cifra total de leucocitos es <4 x 10<sup>3</sup>/μl deberá suspenderse/retrasarse

tivo, aleatorizado, controlado y estratificado para adultos y niños<sup>8</sup>. En otros estudios, no obstante, el beneficio de la ciclosporina parece más evidente, como en este estudio retrospectivo realizado en niños que expone su experiencia con el tratamiento del síndrome nefrótico resistente o dependiente de esteroides desde 1989 hasta 2006<sup>9</sup>.

**GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL**

Hasta un 30% tienen base genética y ausencia de efecto al tratamiento inmunosupresor. Si tras 16 semanas de tratamiento con esteroides hay ausencia de respuesta, se habla de corticorresistencia que, en principio, se trata igual que la corticodependencia, aunque algunos autores creen que la resistencia a los esteroides es también un índice de resistencia a los agentes alquilantes<sup>10</sup>. La alta tasa de pacientes que desarrollaban enfermedad renal crónica terminal justificaba las pautas combinadas con esteroides e inmunosupresores. En muchos casos, no se encontraban beneficios sobre la monoterapia con esteroides<sup>11</sup>, y en otros sí<sup>12</sup>. Otros autores, no obstante, ofrecen más garantías con la ciclosporina<sup>13</sup>.

**GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA**

El curso variable de esta entidad condiciona su tratamiento, ya que hay que tener en cuenta la tendencia a la remisión espontánea y el riesgo teórico de pro-

gresión a enfermedad renal crónica de cada paciente<sup>14</sup>. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico de nuestro grupo observó un alto índice de remisiones espontáneas de la enfermedad incluso en casos de proteinurias masivas<sup>15</sup>. Varios autores han publicado excelentes resultados con ciclofosfamida y clorambucilo asociados a los esteroides, como el grupo de Ponticelli<sup>16</sup> y otros, en ensayos prospectivos de largo seguimiento, como en este comparativo con un grupo histórico control en que la función renal mejoró o se estabilizó en todos los pacientes, aunque con frecuentes efectos adversos y una alta tasa de recidivas<sup>17</sup>. Y en pacientes con insuficiencia renal, como en un estudio controlado y aleatorizado con una alta tasa de remisión a los 6 meses, en el que se detuvo la enfermedad renal y mejoró la calidad de vida<sup>18</sup>. La importancia de los efectos adversos justifica las variaciones en la dosis, pudiéndose minimizar de forma eficaz contrarrestando la toxicidad del fármaco<sup>19</sup>, y en la pauta de administración, sin encontrar diferencias entre la vía oral y la vía i.v.<sup>20</sup>. En los últimos años se han publicado estudios comparativos con otros fármacos. Un estudio con micofenolato mofetilo (MMF) durante 12 meses ha comparado sus resultados con unos controles históricos con ciclofosfamida, concluyendo que MMF puede ser una alternativa válida, aunque el índice de recidivas y la tasa de remisiones fue superior<sup>21</sup>, o con tacrolimus convirtiéndolo actualmente en tratamiento de primera línea por no decir de elección<sup>22</sup>. No obstante, se ha constatado que con la ciclofosfamida se ha descrito una reducción del 70% en la incidencia de enfermedad renal terminal<sup>23</sup>.

## NEFROPATÍA IgA

Una cuarta parte de los pacientes con proteinuria persistente, hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal progresan a enfermedad renal terminal a los 20 años del diagnóstico. Estos pacientes y aquellos que desarrollan una proliferación extracapilar en la biopsia podrían beneficiarse del tratamiento inmunosupresor<sup>24</sup>, y deberían tratarse como las GN rápidamente progresivas idiopáticas, con bolos de metilprednisolona y prednisona oral, ciclofosfamida oral o i.v. con/sin plasmaféresis. La ausencia de consenso en la utilización del tratamiento inmunosupresor viene dada por la casi inexistencia de estudios controlados aleatorizados. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo con dosis bajas de esteroides y ciclofosfamida y suspensión de ésta a los 6 meses, que reveló un mejor pronóstico renal que el grupo control y con escasos efectos adversos<sup>25</sup>, que confirmaba los resultados de un trabajo prospectivo y abierto, con bolos de esteroides y ciclofosfamida durante 6 meses en 20 pacientes con nefropatía IgA y al menos un 10% de semilunas o proliferación endocapilar en la biopsia renal, en el que mejoró la función renal y se redujo el grado de proteinuria y la incidencia de enfermedad renal crónica terminal a 36 meses<sup>26</sup>. En otro estudio, prospectivo y aleatorizado, con 38 pacientes con insuficiencia renal pero sin daño crónico significativo y sin semilunas en la biopsia, en el que un grupo quedaba sin tratamiento específico y el otro recibía la pauta clásica (esteroides y ciclofosfamida/azatioprina), hizo reconsiderar la actitud conservadora sobre la enfermedad, ya que hubo una baja incidencia de efectos adversos, disminución de la proteinuria, estabilización de la función renal y mejora de la supervivencia renal en comparación con el grupo control<sup>27</sup>.

## GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

Muy pocas evidencias se pueden encontrar sobre el tratamiento con ciclofosfamida en esta patología, con resultados a veces contradictorios y escasa frecuencia de estudios. En el ámbito de la pediatría, se ha publicado hace poco un estudio retrospectivo con 47 niños con GNMP tipo I entre 1971 y 2001, con una media de seguimiento de 3 años, en el que se observó una menor probabilidad de fallo renal con esteroides, mientras que los resultados no eran buenos si se utilizaba ciclofosfamida<sup>28</sup>.

## GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (GNRP)

Debido al alto riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, se recomienda un tratamiento empírico y agresivo

que incluya bolos de metilprednisolona, esteroides orales, ciclofosfamida oral o i.v., plasmaféresis (en enfermedad por anticuerpos anti-MBG, hemoptisis o insuficiencia renal grave<sup>29</sup>) y una duración indefinida del tratamiento de mantenimiento con esteroides orales y ciclofosfamida/azatioprina<sup>30</sup> o incluso MMF.

## NEFRITIS LÚPICA

La idea de que el tratamiento combinado (esteroides y citotóxicos) mejoraba el pronóstico de la nefritis lúpica (NL) se empieza a plasmar en la década de 1970 a raíz de los trabajos del National Health Institute (NHI)<sup>31</sup>. A principios de la década de 1990 quedaba demostrado que la ciclofosfamida intravenosa era el mejor tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con NL, y que presentaba igual eficacia y menor toxicidad que la administración oral<sup>32</sup>. Nadie dudaba de la necesidad de un tratamiento de mantenimiento tras la terapia de inducción en la NL y a raíz de un trabajo del NIH se instauró la pauta de ciclofosfamida en bolos cuatrimestrales durante 3 años dado que las recidivas de la enfermedad eran un fuerte predictor de mal pronóstico renal a largo plazo<sup>33</sup>. Los esfuerzos de los investigadores se centraban en conseguir pautas de inmunosupresión que permitiesen reducir los efectos adversos con igual o mayor eficacia inmunosupresora. Un estudio europeo del grupo Euro-lupus demostró que dosis más bajas de ciclofosfamida eran equivalentes y menos tóxicas<sup>34</sup> o que el cambio a azatioprina de mantenimiento tras la inducción con ciclofosfamida y esteroides era seguro y eficaz<sup>35</sup>. Finalizando el siglo xx, aparecen los primeros estudios en NL con MMF, un citostático selectivo sobre linfocitos, que iba a robar protagonismo a la ciclofosfamida, considerando que su utilización con esteroides era tan efectiva como las pautas inmunosupresoras utilizadas hasta entonces<sup>36</sup>. Aparecieron los primeros estudios comparativos entre MMF y ciclofosfamida intravenosa, aunque la idea más generalizada es realizar la inducción con ciclofosfamida intravenosa y esteroides y, posteriormente, usar azatioprina o MMF en mantenimiento, con una tasa de infecciones menor y una mayor tasa de supervivencia libre de recidivas<sup>37</sup>. En 2004 se publicó una revisión sistemática de la colaboración Cochrane. Tras revisar 920 artículos, se efectuó un metaanálisis con 25 artículos anteriores a enero de 2003 en los que se estudiaban 915 pacientes. Sus autores concluyeron que la combinación de ciclofosfamida y esteroides era la mejor opción para preservar la función renal en los pacientes con NL<sup>38</sup>. Otro estudio, de mayor seguimiento para comparar en inducción ciclofosfamida y MMF, apareció un año después. Con una media de seguimiento de algo más de 5 años, se demostró la eficacia y seguridad de MMF en la inducción y el manteni-

miento frente a una pauta de ciclofosfamida seguida de azatioprina, en ambos casos con esteroides<sup>39</sup>. Aparece un nuevo concepto: ciclofosfamida y MMF son equiparables en inducción en la NL, exceptuando las formas graves con insuficiencia renal en las que se prefiere ciclofosfamida<sup>40</sup>. Otro metaanálisis con 5 ensayos clínicos aleatorizados y 307 pacientes de Medline, EMBASE y Cochrane Collaboration Database muestra que MMF es tan eficaz en la inducción de remisión como los bolos de ciclofosfamida pero con menos efectos adversos<sup>41</sup>. Se observa también que a pesar de la progresiva reducción de las dosis de ciclofosfamida, intravenosa en el tratamiento de la NL, debido a la gran sensibilidad de los autores europeos, los resultados siguen siendo satisfactorios<sup>42</sup>. Recientemente se han publicado resultados del estudio ALMS (*Aspreva Lupus Management Study*), trabajo aleatorizado que compara MMF y ciclofosfamida en inducción y mantenimiento, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a eficacia y seguridad y, aunque la mayoría de los pacientes mejoraron clínicamente, no se pudo demostrar la superioridad del MMF sobre la ciclofosfamida<sup>43</sup>. Y es que la ciclofosfamida, lejos de pasar a un segundo plano en el tratamiento de esta patología, se ha adaptado a las necesidades y sigue siendo un fármaco primordial en la NL.

### Nefritis lúpica membranosa

La nefritis lúpica membranosa (NLM) representa, aproximadamente, un 20% de las biopsias de NL y tiene unas consideraciones especiales, con una relativa baja tasa de progresión a enfermedad renal terminal pero una alta tasa de comorbilidades. Una vez asumido que los esteroides en

monoterapia no tienen influencia en la proteinuria ni en la función renal<sup>44</sup>, y los consabidos problemas de nefrotoxicidad y un número no despreciable de recidivas al suspender la ciclosporina<sup>45</sup>, algunos trabajos se han decantado con éxito por la azatioprina asociada a esteroides<sup>46</sup> o por el MMF<sup>47</sup>. En los últimos 2 años se han publicado algunos estudios con la ciclofosfamida como protagonista. En un ensayo prospectivo y aleatorizado con 40 pacientes con NL clase IV+V se dividía a los pacientes en dos grupos en inducción: en uno recibían esteroides, MMF y tacrolimus (multiterapia) y en el otro esteroides y ciclofosfamida intravenosa. El grupo de multiterapia presentó más remisiones y menos efectos adversos<sup>48</sup>. En otro estudio, sus autores compararon de manera prospectiva, controlada y aleatorizada una monoterapia con esteroides (grupo control) con una combinación de esteroides y ciclosporina durante 11 meses, o esteroides y 6 bolos i.v. a meses alternos de ciclofosfamida. Al año, la probabilidad de remisión con prednisona en monoterapia era del 27%, con ciclofosfamida i.v. del 60% y con CsA del 83%. Las recidivas eran más frecuentes tras abandonar la ciclosporina. Los autores concluyen que las pautas con ciclosporina o ciclofosfamida i.v. son más efectivas que la monoterapia con esteroides en reducir la proteinuria en los pacientes con NLM<sup>49</sup>. En cualquier caso, quedaba demostrada la eficacia de la ciclofosfamida en la NLM, pudiendo indicarse en esta patología si el clínico lo estima conveniente. Por último, cabe destacar un metaanálisis publicado en 2010 tras una excelente revisión sistemática de estudios aleatorizados y controlados que englobaba a 84 pacientes con NLM durante 24 semanas con MMF o ciclofosfamida, en el que no se encontraron diferencias entre ambos grupos, poniendo de relieve la utilidad de la ciclofosfamida en el momento actual<sup>50</sup>.

## Puntos clave

1. A la hora de pautar ciclofosfamida, hay que individualizar la dosis e intentar minimizarla en lo posible.
2. En general, la vía intravenosa en forma de bolos (quincenales o mensuales) es preferible a la vía oral por eficacia y seguridad.
3. La ciclofosfamida es un fármaco de primera línea en el síndrome nefrótico córtico-dependiente y en los casos de frecuentes recidivas.
4. La ciclofosfamida, en terapia combinada con esteroides, es el fármaco de elección hoy día en la glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas.
5. La ciclofosfamida es, junto a los derivados del ácido micofenólico, y en combinación con esteroides, el tratamiento de elección en inducción de la nefritis lúpica proliferativa y puede ser muy útil en la nefritis lúpica membranosa.

## CONCLUSIONES

Tras más de 50 años de experiencia, la ciclofosfamida sigue siendo un fármaco de primera línea en muchas enfermedades renales. Desde muy temprano, se comprobó su eficacia, aumentando la supervivencia renal y de los pacientes. Una vez que los investigadores adaptaron la dosis y la vía de administración a las distintas patologías, se redujeron sus efectos adversos, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Hoy en día es un fármaco de uso habitual en muchas nefropatías, como primera indicación o en casos resistentes a otras terapias, desde la GN extracapilar y la nefritis lúpica hasta el síndrome nefrótico por cambios mínimos de los niños.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chemotherapy of Neoplastic Diseases. Chapter 51. Antineoplastic agents. En: Brunton LL, ed. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics (11.ª ed.), EE. UU.: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005.
2. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1991;42(5):781-95.
3. Glasscock RJ. Glomerular therapeutics: looking back, looking forward. *Heart Dis* 2001;3(4):276-81.
4. Ferrari P, Frey FJ. Immunosuppressive therapy of glomerulonephritis. Controlled studies. *Ther Umsch* 1993;50(2):119-29.
5. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385-401.
6. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(11):2192-201.
7. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choi BY, Lai KN, Chan TM. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(7):1316-20.
8. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(12):1326-32.
9. Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(6):1187-92.
10. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2437-44.
11. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):219-28.
12. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, Adu D. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005;98(6):443-9.
13. Cameron S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 6:vi45-51.
14. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1188-94.
15. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al.; for the Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):697-704. Epub 2010 Jan 28.
16. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Rocatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(3):444-50.
17. Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM, for the membranous nephropathy study group: cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency; improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1142-8.
18. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Cooli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized controlled trial of steroids and Cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1899-904.
19. Eriguchi M, Oka H, Mizobuchi T, Kamimura T, Sugawara K, Harada A. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose cyclophosphamide and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3082-8.
20. Dede F, Ayili D, Sahiner S. Effective treatment administration of cyclophosphamide in membranous nephropathy. *J Nephrol* 2008;21(4):560-5.
21. Branten AJ, Du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007;50:248-56.
22. Praga M. Response to Tacrolimus in membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;74(6):824.
23. Hofstra JM, Wetzels JF. Introduction of a cyclophosphamide-based treatment strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3534-8.
24. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 2001;56(3):193-8.
25. Mitsui K, Harada A, Okura T, Higaki J. Histologically advanced IgA nephropathy treated successfully with prednisolone and cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(4):297-303.
26. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24(3):256-68.
27. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):142-8.
28. García-de la Puente S, Orozco-Loza IL, Zaltzman-Girshevich S, De

- Leon Bojorge B. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6):929-35.
29. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63(3):1164-77.
30. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134(11):1033-42.
- Todavía hoy es la base del tratamiento de la enfermedad.
31. Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:923-37.
32. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
33. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse of cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
34. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed, Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
35. Chan TM, Li FK, Wong RWS, Wong KL, Chan KW, Chen IKP. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 1995;71:321-7.
36. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
37. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350:971-80.
38. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):197-208.
39. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1076-84.
40. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
41. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Pan X, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1933-42.
42. Frutos MA, Martin Gomez A, de Ramon E, Camps MT, Valera A, Garcia I, et al. Intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis: twenty years reducing dose. *Nefrologia*. 2007;27(1):12-22.
43. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al., and the Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12. Excelente estudio por su diseño, por sus resultados y por su oportunidad.
44. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1771-8.
45. Hallegua D, Wallace DJ, Metzger AL, Rinaldi RZ, Klinenberg JR. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus* 2000;9(4):241-51.
46. Mok CC, Ying KY, Lau C, Yim CW, Ng WL, Wong WS, Au TC. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):269-76.
47. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, Nadasdy T, Nadasdy G, Pesavento TE, Hebert LA. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(6):2411-5.
48. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(10):2001-10.
49. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):901-11.
50. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77(2):152-60.