

Efecto de la ciclosporina A sobre la nefropatía membranosa idiopática de mal pronóstico

J. M. López-Gómez, R. Jofré, E. Gallego, R. Pérez-García, C. Albarracín y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Cinco pacientes diagnosticados de nefropatía membranosa idiopática, con edades comprendidas entre los treinta y uno y los sesenta años, fueron tratados con ciclosporina A. Dos de ellos habían sido sometidos a tratamiento previo con prednisona con mala respuesta. Tres tenían antecedentes tromboembólicos con fracaso renal agudo en uno de ellos y todos presentaban proteinuria severa, con un período de evolución superior al año (media, veintiséis meses). Todos los pacientes, excepto uno, mantenían una función renal normal en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis media inicial de ciclosporina A fue de 3,7 mg/kg/día que se fue disminuyendo de forma progresiva, en función de la respuesta y niveles séricos alcanzados, hasta 2,8 mg/kg/día al cabo de los seis meses, tratando de mantener unos niveles séricos inferiores a 100 ng/ml. En todos los pacientes, el tratamiento con ciclosporina A se asoció a 10 mg/día de prednisona con el fin de disminuir los efectos secundarios. Al finalizar el tratamiento, tres pacientes presentaban una remisión completa, aunque en uno de ellos se suspendió a los cinco meses de tratamiento por pérdida aguda de función renal, de la que se recuperó totalmente al suspenderlo, reapareciendo proteinuria en mínima cantidad. Entre los efectos secundarios destacaron epigastralgias, hipertricosis e hipertrofia gingival de mínima intensidad, que disminuyeron o desaparecieron tras la supresión del tratamiento. Estos resultados nos permiten concluir que el tratamiento con ciclosporina A a dosis bajas puede ser considerado como eficaz en algunos casos de nefropatía membranosa de alto riesgo, pudiendo persistir su efecto beneficioso tras la suspensión del mismo. Estos cambios no pueden explicarse como consecuencia de modificaciones hemodinámicas intrarrenales.

Palabras clave: **Nefropatía membranosa. Ciclosporina A.**

SUMMARY

CYCLOSPORIN A IN HIGH RISK IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY

About fifty per cent of idiopathic membranous nephropathy (IMN) progress to end stage renal disease in 10-15 years. Immunosuppressive treatment has been accompanied by a better evolution in some patients with membranous nephropathy. Cyclosporin A (CyA) has been proposed as treatment in some cases of nephrotic syndrome. Five treatment (3M, 2F) aged from 31 to 60 years, with INM were treated with CyA. All of them

Correspondencia: Dr. Juan M. López-Gómez.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

had severe nephrotic syndrome with a mean evolution time of 26.0 ± 19.2 months. Two patients were previously treated with prednisone but without response. Three patients had thromboembolic complications. One of them had an acute renal failure. Previous mean proteinuria was 11.3 ± 2.2 g/d and serum albumin was 2.4 ± 0.5 g/dl. All cases but one (sCr 3.0 mg/dl) had normal renal function. Mean doses of CyA at onset was 3.7 mg/kg/d and was decreased progressively over six months to 2.8 mg/kg/d with mean serum levels less than 50 ng/ml (polyclonal antibodies, RIA). Simultaneously, all patients received 10 mg/day of prednisone.

At the third month of treatment, proteinuria decreased in all cases but one. At the end of the treatment, three patients had complete remission. One of them was under treatment only for five months because of an acute decrease of renal function that improved after discontinuation of treatment. Side effects were minimal and well tolerated. We conclude that CyA should not be used indiscriminately in treatment with IMN, but it can be effective in high risk IMN. However, long term effect must be evaluated.

Key words: **Membranous Nephropathy. Cyclosporin A.**

Introducción

Gran número de autores señalan que entre un 20 y un 25 % de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática (NMI) evolucionan hacia la remisión completa de forma espontánea. Estudios de supervivencia demuestran que aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen o alcanzan la situación de insuficiencia renal terminal en el plazo de diez-quince años desde el comienzo de la sintomatología^{1,4}. Estos datos permiten establecer que al menos en algunos grupos de población, el curso normal de la NMI puede ser bastante insidioso.

El análisis de grandes series de pacientes demuestra que la evolución de la NMI presenta un abanico de posibilidades muy amplio, pudiendo establecerse subgrupos de peor evolución, que se caracterizan por la presencia de ciertos factores de riesgo. Entre ellos cabe destacar la edad, el sexo masculino, la proteinuria severa como síntoma de comienzo, la insuficiencia renal inicial o cambios histológicos, tales como alteraciones tubointersticiales o estadios avanzados de la lesión glomerular^{2,3,5-7}.

El tratamiento de la NMI permanece todavía en controversia. Persisten dudas sobre si debe ser tratada y en caso afirmativo qué drogas deben ser utilizadas. Este interrogante surge a la vista de los resultados de algunas series por la falta de uniformidad en los criterios de selección de pacientes en cuanto a factores de riesgo, tipos de droga utilizadas, dosis y tiempo de tratamiento.

Los esteroides han sido ampliamente empleados en la NMI, especialmente en estudios no controlados⁵. Por otro lado, los escasos estudios prospectivos y randomizados presentan resultados dispares^{8,9}.

Durante los últimos años, el grupo multicéntrico italiano ha publicado los resultados obtenidos con tratamiento con metilprednisolona, alternando mensualmente

con clorambucil a lo largo de seis meses. Con esta pauta, los pacientes tratados presentaban una mejor evolución del síndrome nefrótico y de la función renal que los pacientes que fueron utilizados como control^{10,11}.

La ciclosporina * A (CyA) es un potente inmunosupresor que ha sido ampliamente utilizado en el trasplante de órganos. Actúa de forma selectiva sobre los linfocitos T, inhibiendo la liberación de interleuquina-2 y otras linfoquinas. En los últimos años ha sido utilizado como agente inmunosupresor en algunos casos de síndrome nefrótico idiopático con mala respuesta a esteroides^{12,13}. Experiencias *in vitro* han sido capaces de demostrar que su utilización puede evitar la formación de una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos *in situ* en ratas, así como el desarrollo del síndrome nefrótico¹⁴. Hasta la actualidad, su aplicación clínica en la NMI incluye el tratamiento de pacientes de forma aislada con distintos esquemas terapéuticos y sin grupos control^{13,15-17}.

El objetivo de este trabajo es mostrar la evolución tras el tratamiento con CyA de cinco pacientes con NMI que presentaban varios factores de mal pronóstico que hacían temer por su futuro.

Material y métodos

Cinco pacientes (tres varones y dos hembras) diagnosticados por biopsia renal de NMI fueron tratados con CyA. Las características clínicas y analíticas de los pacientes antes del tratamiento quedan reflejadas en la tabla I. Sus edades estaban comprendidas entre treinta y uno y sesenta años. La evolución del síndrome nefrótico previa al tratamiento con CyA osciló entre quince y sesenta meses (media de veintiséis meses). Dos pacientes habían sido previamente tratados con prednisona a razón de 1 mg/kg en días alternos sin haber obtenido respuesta alguna. La proteinuria osciló entre 6,8 y 16 gramos al día (media de 11,3 g/d). Las proteínas totales séricas oscila-

* Sandimmun®

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina A

Paciente	1	2	3	4	5
Edad (años).....	44	31	31	55	60
Sexo.....	H	V	H	V	V
Evolución del S. nefrótico (meses).....	22	15	60	18	15
Estadio de la N. membranosa.....	II	II	II	II	III
Hipertensión arterial.....	No	No	Sí	No	Sí
Proteinuria (g/día).....	6,8	15	10,5	16	8,4
Proteínas totales (g/dl).....	5,2	4,8	5,4	4,8	5,8
Albumina plasmática (g/dl).....	2,8	1,8	2,7	2,0	3,5
Creatinina plasmática (mg/dl).....	0,9	0,8	0,8	1,3	3,0
Colesterol (mg/dl).....	386	674	415	338	223

ron entre 4,8 y 5,8 g/dl y la albúmina sérica entre 1,8 y 3,5 g/dl (media de 2,4 g/dl). Casi todos los pacientes presentaban una hipercolesterolemia importante (media de 408 mg/dl). La creatinina sérica era normal en todos los pacientes, salvo en el paciente 5, cuyos niveles fueron de 3,0 mg/dl. Dos pacientes eran hipertensos en el momento de iniciar el tratamiento con CyA. En todos los casos fueron excluidos previamente anticuerpos antinucleares, antígeno de superficie del virus B, VDRL positivo y diabetes mellitus.

Dentro de las complicaciones previas al tratamiento derivadas del síndrome nefrótico destacaron un tromboembolismo pulmonar en dos pacientes y trombosis de vena subclavia en otro. El paciente 4 presentó una insuficiencia renal aguda en el seno de un síndrome nefrótico florido que cursó con insuficiencia cardiaca congestiva. Ninguno de los pacientes desarrolló trombosis venosa renal.

Desde el punto de vista histológico, todos los pacientes presentaron una nefropatía membranosa, de las cuales cuatro se encontraban en un estadio II, según la clasificación de Ehrenreich y Churh¹⁸, y el paciente 5 presentaba un estadio III. El paciente 4 tenía lesiones asociadas de nefroangiosclerosis, y el único paciente que presentaba insuficiencia renal crónica tenía alteraciones importantes a nivel tubulointersticial.

La CyA se administró por vía oral con dosis diaria inicial, que osciló entre 3 y 4 mg/kg de peso (media, 3,7 mg/kg/día) repartida en dos tomas. Esta dosis se disminuyó progresivamente hasta el final del tratamiento en todos, salvo en la paciente 3, en la que se aumentaron hasta 4,3 mg/kg/día por mantener niveles bajos. La dosis media total administrada al cabo de los seis meses era de 2,8 mg/kg/día. El tratamiento se continuó hasta completar los nueve meses, excepto en el paciente que presentó insuficiencia renal inicial, en el que se suspendió al quinto mes por empeoramiento agudo de la función renal. Con el fin de disminuir la nefrotoxicidad de la CyA se asoció 10 mg/día de prednisona en todos los casos.

La determinación de los niveles séricos de CyA se realizó mensualmente en todos los pacientes mediante RIA con anticuerpos policlonales (Sandoz).

El período de seguimiento de los pacientes tras la suspensión del tratamiento con CyA osciló entre los dos y los veintidós meses. Ninguno de los pacientes fue rebiopsiado después del tratamiento.

Se define remisión completa como una reducción de la proteinuria diaria inferior a 0,2 gramos y remisión parcial como la situación en la que la proteinuria era inferior a los 3,5 g/día. Se consideraron pacientes hipertensos a aquellos que presentaban una tensión arterial sistólica igual o superior a 150 mmHg o una tensión arterial sistólica superior a 95 mmHg en posición de decúbito.

Resultados

La evolución de la proteinuria de todos los pacientes queda reflejada en la figura 1. En todos ellos, excepto en la paciente 3, la proteinuria se redujo drásticamente a lo largo de los dos primeros meses, desapareciendo el síndrome nefrótico. En los meses posteriores fue descendiendo aún más hasta presentar una situación de remi-

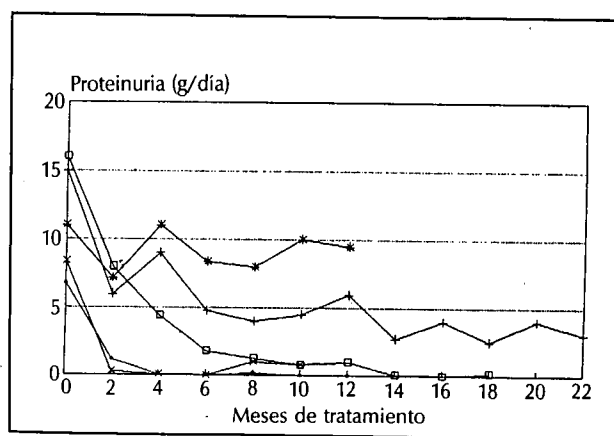


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria de los pacientes durante el período de tratamiento (nueve meses) y posterior.

sión completa en tres pacientes al final del tratamiento y remisión parcial en el otro. La evolución posterior de todos los pacientes no se modificó de forma significativa. Únicamente el paciente 5, que estaba en remisión completa, desarrolló a los pocos meses una mínima proteinuria, con la que se mantiene seis meses después del tratamiento.

La albúmina sérica aumentó hasta normalizarse en todos los casos, incluso en la paciente que no respondió, de tal modo que la albuminemia media de los cinco pacientes al final del período de tratamiento era de 3,68 g/dl. Los niveles séricos de colesterol disminuyeron de forma inversa a la elevación de la albuminemia, desde 407,2 hasta 301,0 mg/dl de media.

La creatinina sérica no se modificó en cuatro de los pacientes tratados, salvo pequeñas oscilaciones de carácter reversible. Los niveles de creatinina aumentaron más del 50 % respecto a las basales en el paciente que inicialmente presentaba insuficiencia renal y lesiones tubulointersticiales asociadas a los cambios glomerulares (paciente 5). En este caso, la creatinina ascendió hasta 4,6 mg/dl de forma mantenida, con descenso del aclaramiento de creatinina desde 31,4 hasta 16 ml/min. En esta situación se suspendió definitivamente el tratamiento. En cambio, es necesario destacar que la dosis inicial media administrada a este enfermo fue la más baja de la serie (3 mg/kg/día), siendo incluso reducida posteriormente a dosis inferior a 2 mg/kg/día. No obstante, y a pesar de las bajas dosis administradas, los niveles séricos alcanzados fueron considerablemente superiores a los registrados en el resto de los pacientes con dosis mayores. En este paciente, la suspensión del tratamiento con CyA se acompañó de una recuperación del aclaramiento de creatinina (33,6 ml/min).

La figura 2 representa la ciclosporinemia media de todos los pacientes a lo largo del tratamiento. En ella se ob-

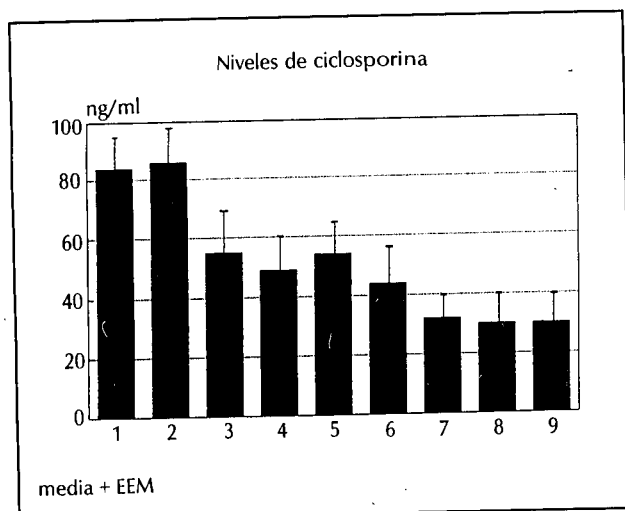


Fig. 2.—Niveles medios de ciclosporina A alcanzados en los pacientes a lo largo del tratamiento.

serva que los niveles son progresivamente menores y a partir del tercer mes son inferiores a 50 ng/ml.

Entre los efectos secundarios de la CyA destacaron una hipertricosis moderada en tres pacientes, hipertrofia gingival en dos y epigastralgias en otros dos. Todos ellos disminuyeron o desaparecieron tras la suspensión del tratamiento.

Discusión

La CyA actúa como un potente inmunosupresor, pero presenta también un efecto hemodinámico intrarrenal. Esta doble faceta condiciona la problemática establecida en torno al tratamiento de las nefropatías glomerulares, debiéndose valorar el beneficio del efecto inmunosupresor frente a la nefrotoxicidad producida por la vasoconstricción intrarrenal. El potencial beneficio se deriva del papel que la droga tiene sobre el linfocito T. Esta característica, que es la base fundamental de su utilización en el síndrome nefrótico idiopático por cambios mínimos, en el que la liberación de una linfoquina es capaz de inducir una alteración en las cargas negativas de la membrana glomerular, dando lugar a la aparición de proteinuria²³. En la NMI se ha descrito una respuesta inmunológica alterada con un incremento en la relación de linfocitos T4/T8 durante los períodos de exacerbación²⁴, que podría disminuirse bajo el efecto del tratamiento con CyA.

El propósito inicial de este trabajo fue la selección de pacientes diagnosticados de NMI con alto riesgo de mala evolución para posterior tratamiento con CyA. Todos ellos presentaban inicialmente una proteinuria severa de más de un año de evolución, con síndrome nefrótico en cuatro casos. El quinto paciente se incluyó en la serie por insuficiencia renal de comienzo. Tras el tratamiento, en todos los casos, salvo en uno, se produjo una reducción importante de la proteinuria, manteniéndose en remisión completa en la mitad de los pacientes y en remisión parcial en la otra mitad. El único caso que no mostró variaciones significativas se había mantenido previamente con un síndrome nefrótico severo durante cinco años. Una vez suspendido el tratamiento en los pacientes que presentaron una remisión del síndrome nefrótico, no volvió a reaparecer en su evolución posterior.

La dosis media de CyA utilizada al comienzo entre nuestros pacientes fue bastante más baja que las empleadas por otros grupos^{13, 16, 17}, ajustándola posteriormente hasta obtener niveles en suero determinados por RIA policlonal entre 50-100 ng/ml, con lo que en todos los casos la dosis media fue disminuida progresivamente a lo largo de los nueve meses de tratamiento. Únicamente en la paciente en la que se obtuvo mala respuesta, la dosis fue aumentada ligeramente, aunque siempre por debajo de los 5 mg/kg/día, sin que se llegaran a obtener niveles superiores a 50 ng/ml.

En todos los casos el tratamiento con CyA se asoció

a dosis bajas de prednisona con el fin de potenciar su efecto⁸. La reducción de la proteinuria no puede ser achacable al efecto de la prednisona dada la escasa dosis que se administró, la respuesta nula que previamente habían presentado dos de los pacientes, incluso con dosis más altas, y la experiencia de la mayor parte de los autores que demuestran una falta de respuesta de la NMI con dosis bajas de esteroides¹⁹⁻²¹.

La nefrotoxicidad de la CyA es un hecho ampliamente demostrado⁸. A nivel glomerular se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente, cuyo mecanismo íntimo permanece todavía en controversia²⁵. Esta disminución del flujo glomerular puede inducir cambios en el filtrado renal glomerular y consecuentemente originar una disminución de la proteinuria.

En nuestra serie solamente el paciente que previamente tenía una insuficiencia renal con lesiones tubulointersticiales importantes presentó una disminución del filtrado renal glomerular, medido por el aclaramiento de creatinina, junto con una desaparición de la proteinuria, coincidiendo con ciclosporinemias elevadas a pesar de las bajas dosis utilizadas. Estos hallazgos podrían estar explicados por alteraciones en la distribución de la droga sin una explicación clara²⁵. Inicialmente la desaparición de la proteinuria se interpretó por la disminución del filtrado glomerular, por lo que se suspendió el tratamiento. A partir de este punto el paciente fue lentamente recuperando el filtrado glomerular hasta alcanzar los niveles previos, sin que ello se acompañara de un incremento considerable de la proteinuria, hecho difícil de explicar únicamente por cambios hemodinámicos. En cualquier caso la presencia de lesiones tubulointersticiales asociadas a la NMI obliga a adoptar posturas de precaución ante el uso de CyA, por la posibilidad de acelerar la progresión de la insuficiencia renal^{26, 29}. Entre los demás pacientes, la disminución de la proteinuria persistió incluso meses después de la suspensión total del tratamiento, lo que en principio no podría ser explicable por un mecanismo hemodinámico intrarrenal aislado. Entre nuestros enfermos, el filtrado glomerular fue determinado por el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, este procedimiento no es el más idóneo para valorar las posibles modificaciones inducidas por el efecto de la CyA³⁰.

A pesar del efecto antiproteinúrico importante obtenido en la mayoría de nuestros pacientes, no creemos que el tratamiento con CyA deba ser utilizado de forma indiscriminada en la NMI, dados los potenciales efectos secundarios sobre la función renal. Sin embargo, son evidentes las ventajas que puede proporcionar la desaparición del síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con complicaciones tromboembólicas derivadas del mismo, como presentaban la mayoría de los casos de nuestra serie.

Las consideraciones previas nos llevan a considerar útil el tratamiento con CyA únicamente en el subgrupo de pacientes con NMI con alto riesgo de mala evolución. Entre los factores de mal pronóstico descritos destacan la

presencia de un síndrome nefrótico severo, con proteinuria persistente superior a 8-10 gramos al día, para lo que se recomienda una evolución del mismo de por lo menos un año, que es la fase en la que mayor porcentaje de remisión completa espontánea se obtiene^{1, 23, 31}.

Desde el punto de vista terapéutico, son muchos los tratamientos ensayados en la NMI, pocos los estudios prospectivos y controlados y muy escasos los que presentan resultados favorables. Entre estos últimos destaca el estudio colaborativo para el tratamiento del síndrome nefrótico del adulto⁸, en el que los pacientes que recibieron entre 120 y 150 mg de prednisona en días alternos presentaron una mayor incidencia de remisión completa o parcial que los pacientes utilizados como grupo control. En cambio, Cattran y cols.⁹, más recientemente, no encontraron diferencias entre el grupo tratado con 45 mg/kg en días alternos durante seis meses y el grupo no tratado. Estas diferencias podrían estar justificadas por las distintas dosis empleadas.

Ponticelli y cols. recientemente han publicado los resultados del estudio controlado de tratamiento con multiprednisolona y clorambucil en pacientes con NMI, en el que el grupo sometido a tratamiento presenta una mayor incidencia de remisiones completas o parciales y una mejor evolución de la función renal que los pacientes del grupo control^{11, 27}. El estudio de De Santo y cols.¹⁷ incluye ocho pacientes diagnosticados de NMI en distintos estadios y que cursaron con síndrome nefrótico, que fueron tratados con arreglo a la pauta de Ponticelli. Tres de ellos respondieron con una desaparición de la proteinuria, mientras que los otros cinco, tras un período de dos meses sin tratamiento, fueron tratados inicialmente con 7 mg/kg/día de CyA, junto con dosis bajas de esteroides durante seis meses, dando lugar a una reducción importante de la proteinuria en cuatro de los cinco pacientes que previamente no habían respondido al tratamiento con metilprednisolona y clorambucil, resultados globales similares a los de nuestra serie.

La NMI presenta un curso lento y progresivo de tal modo que al cabo de los diez-quince años la mitad de los pacientes pueden haber fallecido o alcanzado una situación de insuficiencia renal terminal. Esta evolución insidiosa, junto con los resultados clínicos encontrados y el efecto del tratamiento con CyA en la glomerulonefritis por inmunocomplejos *in situ* a nivel experimental¹⁴, creemos que confieren a esta droga un sitio en el tratamiento de la NMI, aunque nuestros datos necesitan confirmación.

Bibliografía

1. Cameron JS: Pathogenesis and treatment of Membranous Nephropathy. *Kidney Int*, 15:88-103, 1979.
2. Mactier R, Boulton Jones JM, Payton CD y McLay A: The natural history of membranous nephropathy in the west of Scotland. *Quart J Med*, 60:793-802, 1986.
3. Honkanen E: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 25:122-128, 1986.

4. Mallick NP, Short CD y Manos J: Clinical membranous nephropathy. *Nephron*, 34:209-219, 1983.
5. Ponticelli C: Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int*, 29:927-940, 1986.
6. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eisselle T, Freislederer A, Ohlschlegel C, Schumm G, Batz C y Gärtner V: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 31:67-76, 1989.
7. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM y Chu CP: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int*, 33:708-715, 1988.
8. 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.
9. Cattran DC, Delmore TM, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S y The Toronto Glomerulonephritis Study Group: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 320:210-215, 1989.
10. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M y Locatelli F: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 310:946-950, 1984.
11. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M y Locatelli F: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 320:8-13, 1989.
12. Brandis M, Burghard J, Leitis J, Zimmerhackl B, Hildebrandt F y Helmchen U: Cyclosporine A for treatment of nephrotic syndromes. *Transplant Proc*, 20:275-279, 1988.
13. Meyrier A: Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant*, 4:923-931, 1989.
14. Thaiss E, Mihatsch MJ, Batsford S, Vogt A y Schollmeyer S: Effect of cyclosporine on in situ immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 25 (suppl. 1):S181-S185, 1986.
15. Zietse R, Wenting CJ, Kramer P, Schalekamp MADH y Weimar W: Cyclosporine A in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 33:1035, 1988.
16. Berthoux FC, Guerin C, Sabatier JC, Maret J y Genin C: Cyclosporine a prednisone of steroid resistant and persistent nephrotic syndrome in primary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2:412, 1987.
17. De Santo NG, Capodicasa G y Giordano C: Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to Methylprednisolone and Chlorambucil with Cyclosporin. *Am J Nephrol*, 7:74-76, 1987.
18. Ehrenreich T y Churg J: Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu*, 3:145-186, 1968.
19. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J y Baldwin DL: Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features. *Ann Intern Med*, 78:1-12, 1973.
20. Pierides AM, Malasit P, Morley AR, Wilkinson RW, Uldall PR y Kerr DNS: Idiopathic membranous nephropathy. *Q J Med*, 46:163-177, 1977.
21. Erwin DT, Donadio JW y Holley KE: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc*, 48:697-712, 1973.
22. Cyclosporin in Autoimmune Disease. Editorial. *Lancet*, 1:909-911, 1985.
23. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ y Cohen AH: Primary glomerular diseases. En *The Kidney* (3rd ed). Eds. Brenner B, Rector FC. Philadelphia. WB Saunders Co., pp. 978-983, 1986.
24. Laurent B, Berthoux FC, Lepetit JC, Genin G, Laurent P, Broutin F, Touraine F y Touraine JL: Immunogenetics and immunopathology of human membranous glomerulonephritis. *Eur Dial Transplant Ass Proc*, 19:629-634, 1982.
25. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
26. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Nield GH, Ogg CS y Hicks J: The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 16:13-19, 1981.
27. Ponticelli C: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephron*, 46:402-403, 1987.
28. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CGH y Evans DJ: Prednisolone and Chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet*, 2:869-872, 1988.
29. Ponticelli C y Rivolta E: Cyclosporine in Nephrotic Syndrome. *Transp Proc*, 20:253-258, 1988.
30. Tomlanovich S, Golbetz H, Perloth M, Stinson E y Myers BD: Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 5:332-337, 1986.
31. Gonzalo A, Mampaso F, Martín ME y Ortuño J: Historia natural de la nefropatía membranosa idiopática del adulto no tratada. *Nefrología*, 5:25-29, 1985.