

## CASOS CLINICOS

# Tratamiento con esteroides y clorambucil de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas con insuficiencia renal progresiva

A. Araque, A. Mazuecos, A. Andrés, R. Sánchez, T. Ortuño y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

### RESUMEN

Aunque muchos casos de glomerulonefritis membranosa presentan remisiones espontáneas, la aparición de insuficiencia renal comporta muy mal pronóstico. Presentamos la evolución de 4 pacientes con GN membranosa e insuficiencia renal progresiva tratados con prednisona y clorambucil orales durante 6 meses. Todos presentaban síndrome nefrótico completo con proteinurias de  $14,2 \pm 4$  g/24 h e insuficiencia renal progresiva: creatinina en plasma (Crp),  $2,2 \pm 0,25$  mg/dl. Tras el tratamiento la función renal se había normalizado en 3 casos y mejorado en el restante. Con respecto a la proteinuria, 2 mostraron remisión completa, uno remisión parcial y el restante mantuvo rango nefrótico, pero con reducción superior al 50% y normalización de la albúmina. Los efectos beneficiosos del tratamiento comenzaron a notarse en el segundo-tercer mes. El seguimiento posterior fue de  $20,2 \pm 7,5$  meses sin nuevos deterioros de la función renal: última Crp,  $1,3 \pm 0,3$  mg/dl, con proteinuria de  $2,1 \pm 2,7$  g/24 h. Por tanto, la administración de esteroides y clorambucil puede evitar la evolución hacia la insuficiencia renal terminal en las GN membranosas idiopáticas con síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranosa. Insuficiencia renal. Tratamiento inmunosupresor con prednisona y clorambucil.**

### STEROIDS AND CHLORAMBUCIL TREATMENT IN MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS WITH PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY

### SUMMARY

Although many cases of membranous glomerulonephritis undergo spontaneous remission, the appearance of renal insufficiency implies a very bad prognosis. We report the evolution of four patients with membranous glomerulonephritis and progressive re-

Recibido: 2-XII-92.  
En versión definitiva: 15-III-93.  
Aceptado: 16-III-93.

Correspondencia: Dr. M. Praga.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km 5,400  
28041 Madrid.

nal insufficiency treated with oral prednisone and chlorambucil for six months. All of them had nephrotic syndrome with proteinuria of  $14.2 \pm 4$  g/24 h and serum creatinine (SCr) of  $2.2 \pm 0.5$  mg/dl. After of then treatment, renal function had normalized in 3 patients and improved in the remaining one. Regarding proteinuria, two cases showed a complete remission, one patient a partial remission and the remaining had persistent nephrotic-range proteinuria, although with a reduction greater than 50% of the basal value and a normalization of serum albumin. The beneficial effects were apparent after the second-third month of treatment. Follow-up after the end of treatment was  $20,2 \pm 7,5$  months; no other derangements in renal function were observed. Last SCr was  $1,3 \pm 0,3$  mg/dl with proteinuria of  $2,1 \pm 2,7$  g/24 h. In conclusion, steroid plus chlorambucil treatment can prevent the evolution towards advanced renal insufficiency in membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome and progressive renal insufficiency.

Key words: **Membranous glomerulonephritis. Renal insufficiency. Immunosuppressive treatment.**

## Introducción

La glomerulonefritis membranosa (GNM) es la causa más frecuente de síndrome nefrótico (Sn) en el adulto<sup>1,2</sup>. El curso clínico es variable, aunque en la mayoría de las series se observa una marcada bipolaridad, con un alto porcentaje de pacientes que desarrollan remisión espontánea y otro que evoluciona hacia insuficiencia renal (IR) terminal<sup>3,6</sup>. Esta bipolaridad se decanta ya en los tres primeros años de evolución en la gran mayoría de los casos<sup>5-8</sup>.

Aunque existen una serie de factores que se asocian con evolución hacia IR terminal (sexo masculino, edad adulta, síndrome nefrótico en la presentación, duración y cuantía de la proteinuria, estadio histológico, etc.), el pronóstico es incierto, salvo en los pacientes con SN persistente que inician deterioro progresivo de la función renal. Estos evolucionan casi inexorablemente hacia IR crónica terminal<sup>5,6,9,10</sup>. En nuestra experiencia sobre 20 pacientes con SN completo e IR progresiva que no recibieron tratamiento inmunosupresor (IS), ninguno presentó remisión espontánea y la insuficiencia renal continuó progresando en todos.

Ante estos resultados decidimos tratar aquellos casos de GNMI con SN que iniciaron deterioro progresivo de la función renal y que, por tanto, presentaban un pronóstico ominoso, con la siguiente pauta inmunosupresora: prednisona oral, 1 mg/kg peso/24 horas el primer mes, 0,5 mg/kg peso/24 horas el segundo mes y 0,5 mg/kg/48 horas hasta completar 6 meses; y clorambucil oral, 0,15 mg/kg/24 h durante 6 meses. Se consideró como remisión completa proteinuria inferior a 0,5 g/24 h sin hipoalbuminemia y con función renal normal (Crp < 1,7 mg/dl), y como remisión parcial proteinuria mayor de 0,5 g y menor de 2,5 g/24 h o descenso de la proteinuria igual o superior al 50% de la inicial, pero siempre que las cifras de proteinuria fueran inferiores a 3,5 g/24 h.

En el presente trabajo se describe la evolución de 4 pacientes que recibieron dicho tratamiento.

Pacientes (ver figs. 1 y 2 y tablas I y II)

### Caso 1

Varón de 29 años al que se le detecta de forma ocasional proteinuria asintomática. Exploración física sin hallazgos. Analítica: Crp, 1,3 mg/dl; proteínas totales, 5,7 g/dl; albúmina sérica, 3,3 g/dl; proteinuria, 7 g/24 h; biopsia renal, GNMI estadio III.

**Tabla I.** Características clínicas y analíticas de los 4 pacientes en el momento de iniciar el tratamiento IS.

Paciente	1	2	3	4
Edad (años) .....	29	25	67	30
Sexo .....	V	V	V	V
Evolución del S. nefrótico (meses) .	36	2	2	2
Estadio de la GN membranosa .....	III	II	II	II
HTA .....	No	No	No	Sí
Proteinuria (g/día) .....	10,9	20	9,3	16,5
Proteínas totales (g/dl) .....	5,2	4,7	5,2	4,4
Albúmina plasmática (g/dl) .....	2,8	2,0	2,0	1,9
Creatinina plasmática (mg/dl) .....	2,5	1,8	2,1	2,9
Colesterol (mg/dl) .....	293	517	570	905

**Tabla II.** Comparación entre la Crp al inicio del tratamiento, al final del mismo y al final del seguimiento.

	1	2	3	4	$\bar{x}$	
<b>Crp IT</b>	2,5	1,8	2,1	2,4	2,2 + 0,3	p < 0,05
<b>Crp FT</b>	2,1	1	1,5	1,6	1,5 + 0,4	
<b>Crp FS</b>	1,7	0,8	1,6	1,1	1,3 + 0,4	p < 0,05

Crp IT: Creatinina plasma (mg/dl) al inicio del tratamiento.

Crp FT: Creatinina plasma (mg/dl) al final del tratamiento.

Crp FS: Creatinina plasma (mg/dl) al final del seguimiento.

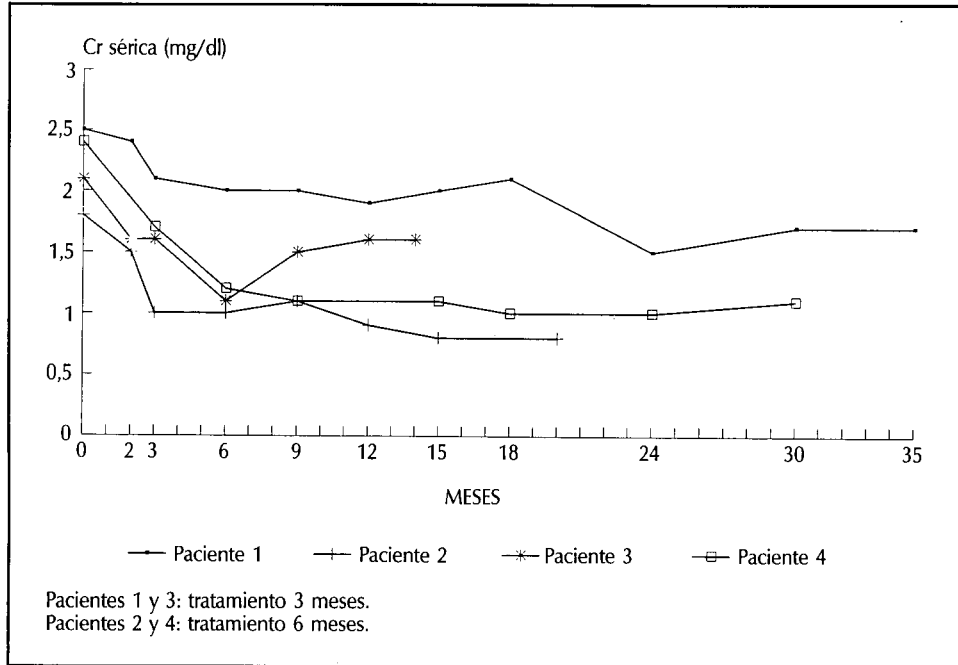


Fig. 1.—Evolución de la función renal en los cuatro pacientes tras el inicio del tratamiento IS.

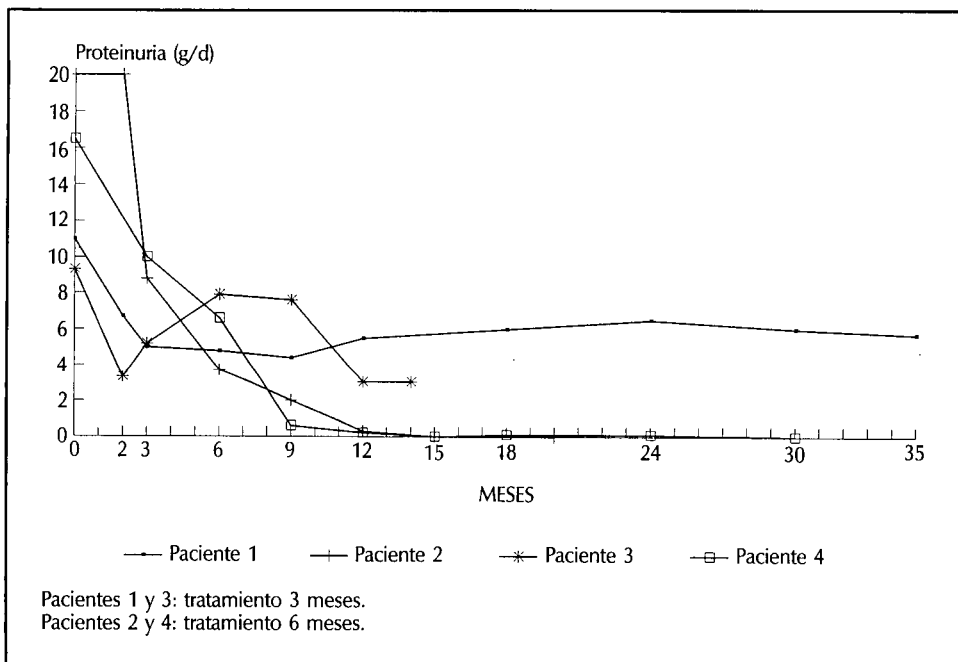


Fig. 2.—Evolución de la proteinuria en los cuatro pacientes tras el inicio del tratamiento IS.

Mantuvo proteinuria en rango nefrótico (7-11 g/24 h) con función renal normal hasta 27 meses después de la biopsia, comenzando entonces con deterioro progresivo de la función renal: Crp, 2,1 mg/dl. Se inicia tratamiento IS tres meses después con Crp 2,5 mg/dl. Presentó las siguientes complicaciones en el curso del mismo: en la primera semana, un ictus vertebrobasilar con recuperación completa. Al mes, una sinusitis maxilar bilateral resuelta con eritromicina y una trombosis femoropoplítea

que precisó anticoagulación. Aunque no presentaba datos clínicos que orientaran a la existencia de trombosis de venas renales en este momento, se realizó Eco-Doppler renal, que fue normal.

Se suspendió el tratamiento a los 3 meses de su inicio por un síndrome febril con herpes oral. En ese momento la función renal había mejorado: Crp, 2,1 mg/dl, y la proteinuria se había reducido un 55%: 5 g/24 h. Los efectos del tratamiento dismi-

nuyendo la proteinuria comenzaron en el segundo mes: 6,7 g/24 h. Tras 32 meses de seguimiento la función renal está estable (Crp, 1,7 mg/dl) y mantiene proteinurias de 5,6 g/24 h (reducción del 50 % con respecto a la inicial), pero con albúmina plasmática normal: 4,1 g/dl.

#### Caso 2

Varón de 25 años que consulta por edemas en las piernas de un mes de evolución, destacando en la exploración física ascitis y edemas en extremidades inferiores. Analítica: Crp, 1,1 mg/dl; proteínas totales, 4 mg/dl; albúmina sérica, 2 g/dl; proteinuria, 14-20 g/24 h. La biopsia renal mostró lesiones de GNMI estadio II. Dos meses después se inicia tratamiento IS por síndrome nefrótico de difícil manejo con proteinuria masiva (20 g/24 h), anasarca y deterioro progresivo de la función renal (Crp, 1,8 mg/dl).

Los efectos del tratamiento sobre la proteinuria y la función renal se notaron en el tercer mes de su uso. La proteinuria había disminuido un 56 % y la función renal se había normalizado (Crp, 1 mg/dl). La remisión completa se alcanzó en el sexto mes de tratamiento. Tras 14 meses de seguimiento se encuentra en remisión completa: proteinuria negativa con función renal normal (Crp, 0,8 mg/dl).

#### Caso 3

Varón de 67 años. Seis meses antes del ingreso presentaba creatinina de 1,4 mg/dl. Ingresó por frialdad y dolor de miembro superior derecho. En la exploración física destaca ausencia de pulsos en el mismo y edemas maleolares bilaterales. Analítica al ingreso: Crp, 2,1 mg/dl; proteínas totales, 4,4 g/dl; albúmina sérica, 1,9 g/dl, y proteinuria, 9 g/24 h. Es diagnosticado de isquemia arterial aguda, y ante los nulos resultados de dos embolectomías se realiza amputación a nivel del tercio medio del húmero. La biopsia renal mostró GNMI estadio II con moderado edema intersticial. Dos semanas después de realizarse la biopsia, ante la confirmación del deterioro de la función renal (Crp, 2,1 mg/dl), se inicia el tratamiento IS.

Las complicaciones surgidas en su curso fueron: en el segundo mes, trombosis de ilíacas y femorales que precisó anticoagulación. Se realizó Eco-Doppler renal, que fue normal. En el tercer mes, neumonía cavitada, por lo que se decidió suspender el tratamiento después de 11 semanas. Los efectos del mismo sobre la proteinuria y la función renal comenzaron a notarse a los 2 meses de su inicio: Crp, 1,6 mg/dl, y proteinuria, 5,2 g/24 h.

Tras 12 meses de seguimiento se encuentra en situación de remisión parcial con proteinuria de 3 g/24 h, albúmina en plasma normal y función renal estable (Crp, 1,6 mg/dl).

#### Caso 4

Varón de 30 años que comienza con edemas en extremidades inferiores. Analítica: Crp, 1,3 mg/dl; proteínas totales, 3,6 g/dl; albúmina sérica, 2 g/dl; y proteinuria, 9 g/24 h. La biopsia renal mostró GNM estadio II.

Dos meses más tarde comienza con proteinuria masiva, 16,5 g/24 h; deterioro progresivo de la función renal (Crp, 2,4 mg/dl) y daño tubular (aminoaciduria y glucosuria). Tras descartar trom-

bosis de venas renales se inició tratamiento IS. La respuesta al mismo comenzó a observarse en el tercer mes: proteinuria, 10 g/24 h (reducción del 40 %), y Crp, 1,6 mg/dl. Dos meses después de finalizar el tratamiento presentó remisión completa.

Tras 23 meses de seguimiento se encuentra en situación de remisión completa: proteinuria negativa y función renal normal (Crp, 1,1 mg/dl).

#### Discusión

El tratamiento de las GNMI es un tema de intenso debate, no existiendo acuerdo ni sobre los pacientes que deben tratarse ni sobre las pautas terapéuticas a emplear. Esta controversia se origina, en parte, en las diferencias que ofrecen las distintas series con respecto a la evolución natural de esta enfermedad. Desde un 68 % de las GNMI que desarrollan IR crónica en la serie de Gluck<sup>11</sup> al 19 % observado por Noel<sup>7</sup>, los resultados no son homogéneos. No obstante, en la mayoría de las series existe una tendencia bipolar: un 49 % evoluciona hacia remisión espontánea y un 40 % hacia IR crónica terminal en uno de los estudios de más largo seguimiento<sup>4</sup>, confirmándose esta bipolaridad en las amplias series de Davison<sup>6</sup> y Donadio<sup>5</sup>.

Muchos autores coinciden en señalar que la progresión de las GNMI hacia la IR crónica ocurre casi exclusivamente en presencia de SN completo y persistente con proteinuria severa<sup>5, 6, 9, 12</sup> y que una vez iniciado el deterioro de la función renal el riesgo de evolucionar hacia IRCT es muy alto<sup>5, 6, 10</sup>. Basándose en estos datos disponibles sobre la evolución natural de las GNMI existen dos planteamientos sobre cuáles son los casos que deben tratarse:

- 1) Tratar indiscriminadamente todos los casos de GNMI con SN independientemente de la función renal que presenten.
- 2) Tratar de forma selectiva aquellos con presumible mal pronóstico, es decir, los que presentan SN e IR progresiva.

Del primer enfoque participan los tres estudios prospectivos randomizados realizados con corticosteroides<sup>4, 13, 14</sup> y los de Ponticelli y cols.<sup>15-17</sup>. Esta actitud se basa en que, según estos autores, no hay ningún dato clínico, histológico ni biológico que permita conocer la evolución de las GNMI y, por tanto, que permita tomar la decisión sobre tratar o no a los pacientes. En vista de las potenciales complicaciones del SN y del riesgo de desarrollar IR crónica, todos los pacientes con SN se tratan de forma precoz. Ponticelli<sup>15, 16</sup>, con ciclos mensuales alternativos de prednisona (1 g i.v. durante 3 días y luego 0,5 mg/kg peso/24 h oral) y clorambucil (0,2 mg/kg peso/24 h) hasta completar 6 meses, obtenía más remisiones que en el grupo control y no se deterioraba la función renal. Sin embargo, quedaban excluidos los pacientes con deterioro de la función renal (Crp > 1,7 mg/dl) y, por tanto, mal pronóstico.

Por el contrario, el trabajo de Jindal<sup>10</sup> es representativo de un planteamiento restrictivo; al igual que en otras series<sup>18-21</sup>, trataban sólo los casos con deterioro progresivo de la función renal, obteniendo resultados satisfactorios. La mayoría de estos grupos emplean esteroides y un agente alquilante<sup>10, 18, 19</sup>.

Tampoco hay unanimidad en cuanto a la pauta terapéutica óptima. Los corticosteroides orales fueron empleados en el Estudio Colaborativo Americano<sup>13</sup> a altas dosis y en días alternos con resultados esperanzadores, que no se confirmaron posteriormente<sup>3, 14</sup>. Otra aproximación terapéutica ha sido el empleo de drogas citotóxicas de forma única o asociada a corticosteroides. Los resultados obtenidos con ciclofosfamida como único agente inmunosupresor han sido buenos<sup>20, 22</sup>; sin embargo, el período de administración en estos estudios ha sido de uno a dos años con dosis acumulativas muy altas y el riesgo que esto conlleva.

De momento no existe un agente alquilante «mejor» que los demás, puesto que no hay datos comparando la eficacia y seguridad de ciclofosfamida versus clorambucil versus azatioprina. Los efectos secundarios de estos agentes no son despreciables a corto plazo y a largo plazo no son bien conocidos (oncogenicidad, por ejemplo). Jindal<sup>10</sup> obtiene excelentes resultados con ciclofosfamida y prednisona, que son similares a los de Mathieson<sup>19</sup> con clorambucil y prednisona. Otras pautas que han sido ensayadas con buenos resultados son la ciclosporina A<sup>23</sup> y los pulsos i.v. de inmunoglobulina durante un año<sup>24</sup>. No obstante, la experiencia clínica es escasa y sería necesario confirmarlos con estudios clínicos randomizados.

En nuestra experiencia, el pronóstico de las GNMI que inician deterioro de la función renal es muy malo: de 20 pacientes con GNMI, SN e IR progresiva que no fueron tratados, ninguno presentó remisión espontánea y la IR continuó progresando en todos, de tal forma que al acabar el seguimiento 9 estaban en diálisis y los 11 restantes tenían Crs de  $3,5 \pm 1,5$  mg/dl. En base a estos datos y a la experiencia ajena sobre la evolución natural de las GNMI con SN e IR progresiva, que en todas las series es sombría<sup>5, 6, 10</sup>, decidimos tratar con la pauta antes comentada 4 casos con pronóstico ominoso, puesto que presentaban SN completo con proteinuria al comienzo del tratamiento de  $14,3 \pm 5$  g/24 h (9,3-20) e IR progresiva: Crp,  $2,2 \pm 0,3$  mg/dl (1,8-2,5).

En los casos 1 y 3 fue necesario suspender el tratamiento tras 3 meses: por síndrome febril con herpes oral en el primer caso y por neumonía cavitada en el tercero. Al finalizar el tratamiento, la función renal se había normalizado en 3 casos y mejorado en el restante (caso 1), siendo la creatinina al final del tratamiento  $1,4 \pm 0,3$  mg/dl (1-2,1).

Con respecto a la proteinuria, al concluir la inmunosupresión, dos casos habían alcanzado remisión completa (proteinuria < 0,3 g/24 h). En los dos restantes no había remisión completa, pero la proteinuria había disminuido un 50 % y la albúmina plasmática se había normalizado.

Los efectos del tratamiento sobre la proteinuria y la función renal comenzaron a notarse entre el segundo y tercer mes de tratamiento. Ninguno de los pacientes percibió ni durante el período de tratamiento ni durante el de seguimiento IECAS.

El seguimiento posterior fue de  $20,2 \pm 7,5$  meses, sin nuevos deterioros de la función renal: última Crp,  $1,3 \pm 0,3$  mg/dl (0,6-1,7). Incluso en el caso 1 la función renal, aunque no es normal, se ha estabilizado en 1,7 mg/dl. Hemos empleado la Crp como índice del filtrado glomerular por su comodidad; sin embargo, muestra baja sensibilidad para detectar variaciones de la función renal<sup>25</sup>.

Al finalizar el seguimiento, la proteinuria es de  $2,1 \pm 2,7$  g/24 h (0-5,7), con los mismos resultados que al finalizar el tratamiento: 2 remisiones completas, una parcial y el caso restante mantiene proteinurias de 5-6 g/24 h, pero con albúmina plasmática normal.

La esterilidad es una complicación secundaria al tratamiento con clorambucil. Es más frecuente en hombres que en mujeres y depende de la dosis total administrada. Dosis acumulativas de 7 mg/kg de clorambucil<sup>25</sup> o de 17 mg/kg de clorambucil<sup>26</sup> cuando se administra con esteroides pueden producir azoospermia; por ello, en niños y adolescentes no deben sobrepasarse estas dosis. La dosis total empleada en nuestro protocolo (0,15 mg/kg durante 6 meses) es de 27 mg/kg. En adultos, dosis totales de clorambucil de 30 mg/kg pueden considerarse relativamente seguras<sup>27</sup>. Se desconoce la dosis total que puede producir neoplasias a largo plazo, aunque en los casos descritos de leucemias y linfomas relacionados con su empleo siempre han sido superiores a 1 g<sup>28</sup>. No obstante, no hay una dosis mínima eficaz establecida, por lo que se podrían valorar pautas con dosis acumulativas de clorambucil más bajas.

A pesar del corto número de pacientes tratados, nosotros pensamos que la administración oral de esteroides y clorambucil puede revertir la evolución hacia IR terminal en casos con SN e IR progresivas. Estos resultados esperanzadores también se obtienen en otros estudios<sup>10, 18, 19</sup>. Si esta conclusión se confirmara, no estaría indicado tratar los casos de GNMI sin IR progresiva, puesto que nada se pierde con retrasar la terapia hasta que se inicia el deterioro de la función renal y se evitaría la exposición innecesaria a los fármacos inmunosupresores al alto porcentaje de pacientes que de forma espontánea alcanzan la remisión.

Otro subgrupo de pacientes sobre el que se podría plantear la terapia inmunosupresora sería aquel con GNMI y SN prolongado (más de 2-3 años) aun sin deterioro de la función renal. La persistencia de un SN severo, con los trastornos lipídicos acompañantes, implica una morbimortalidad alta por complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas<sup>30, 31</sup>. Por ello convendría profundizar en el curso natural de este grupo de pacientes para conocer si el riesgo de un SN prolongado supera el riesgo potencial de una terapia inmunosupresora, en cuyo caso estaría indicado el tratamiento.

Por otra parte, sería interesante disponer de marcadores que nos indicaran la actividad de la GNMI; se ha sugerido que la presencia de C5-C9 en orina<sup>32,33</sup> y el daño tubular<sup>34</sup> podrían ser marcadores de dicha actividad.

En conclusión, pensamos que, dado que el clorambucil y prednisona orales pueden disminuir la proteinuria y mejorar la función renal en pacientes con GNMI y alteración progresiva de la función renal, sólo deben tratarse estos casos, evitando al resto la exposición innecesaria a una terapia potencialmente peligrosa. Actualmente la evolución a largo plazo está aún por determinar. Serán necesarios estudios clínicos más amplios y seguimientos superiores para concluir si dicha pauta inmunosupresora puede, en estos casos, revertir la evolución hacia IRCT.

### Bibliografía

- Bolton WK, Atuk NO, Sturgill BC, Westervelt FB: Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am J Med*, 62:60-70, 1977.
- Pierides AM, Malasit D, Morley AR, Wilkinson R, Uldall PR y Kerr DNS: Idiopathic membranous nephropathy. *Q J Med*, 46:163-177, 1977.
- Cameron JS, Heany MJR, Adu D: On behalf of the MRC glomerulonephritis working party. The medical research council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med*, 74:133-156, 1990.
- Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Neild GU, Ogg CS y Hicks J: The long term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 16:13-19, 1981.
- Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner R, Holley K, Okamura M, Ilstrup D y Chu C: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney*, 33:708-715, 1988.
- Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, Ogg C y Wilkinson R: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol*, 22:61-67, 1984.
- Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C: Long term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med*, 66:82-90, 1979.
- Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tonosugi N, Hattori N: Long term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 25(2):64-69, 1986.
- Tu WH, Petitti DB, Biava CG, Tulunay O, Hopper J: Membranous nephropathy predictors of terminal renal failure. *Nephron*, 36:118-124, 1984.
- Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M: Long term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J of Kidney Dis*, 19:61-67, 1992.
- Gluck MC, Gallow G, Lowenstein J, Baldwin DS: Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features. *Ann Intern Med*, 78, 1973.
- Murphy B, Fairly K, Kincaid-Smith P: Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol*, 30:175-181, 1988.
- 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.
- Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Colé E, Cardella C, Charron R, Ritchie S, and the Toronto Glomerulonephritis Study Group: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 4:210-215, 1989.
- 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.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M, Locatelli F: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 320:8-13, 1989.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B and the Italian idiopathic membranous nephropathy treatment study group: Methylprednisolone plus chlorambucil compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 327:599-603, 1992.
- Bruns F, Adler S, Fraley D, Segel D: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med*, 114:725-730, 1991.
- Mathieson P, Turner A, Maidment C, Evans D, Rees AJ: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet*, 15:869-872, 1988.
- West M, Jindal K, Bear R, Goldstein M: A controlled trial of cyclophosphamide, in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*, 32:579-584, 1987.
- Fald R, Hogan S, Muller K, Jennette C and the Glomerular Disease Collaborative Network: A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med*, 116:438-445, 1992.
- Suki WN, Chavez N: Membranous nephropathy: Response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol*, 1:11-16, 1981.
- López-Gómez JM, Jofre R, Gallego E, Pérez-García R, Albarracín C, Valderrábano F: Efecto de la ciclosporina A sobre la nefropatía membranosa idiopática de mal pronóstico. *Nefrología*, 10:82-87, 1990.
- Palla R, Cirami C, Pachini V, Bianchi AM, Parrini M, Chazi G: Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol*, 35(3):98-104, 1991.
- Albarracín C, López Gómez JM, Martínez ML, Jofre R, Lojo M, Valderrábano F: Valoración de los métodos de medida del filtrado glomerular en la práctica clínica. *Nefrología*, 12:107-115, 1992.
- Guesry P, Lenoir G, Broyer M: Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 92:299-303, 1978.
- Richter P, Calamera JC, Morgenfelo MC, Kierszenbaum AL, Lavieri JC, Mancini RE: Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer*, 25:1026-1030, 1978.
- Passerini P, Ponticelli C: Treatment of membranous nephropathy an update. *Nefrología*, 10:32-35, 1990.
- Kahn MF, Arlet J, Bloch-Michel H, Caroit M, Cuavoat Y, Renier JC: Deuémies aigues après traitement par agents cytotoxiques en rhumatologie. *Nouv Presse Méd*, 8:1393-1397, 1979.
- McTier R, Boulton-Jones JM, Payton CD, McLay A: The natural history of membranous nephropathy in the west of Scotland. *Q J Med*, 60:793-802, 1986.
- Cameron JS, Ogg CS, Was VJ: Complications of the nephrotic syndrome. En: Cameron JS y Glasscock RJ (eds.): *The Nephrotic Syndrome*. Nueva York, Dekker, 849-920, 1987.
- Ogrodowski JL, Hebert LA, Sedmak D, Cosio FG, Tamerius J, Kolb W: Measurement of C5-C9 in urine in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 40:1141-1147, 1991.
- Brenchley PE, Coupes B, Short CD, O'Donoghue DJ, Ballardie FW, Mallic NP: Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney Int*, 41:933-937, 1992.
- Praga M, Andrés A, Hernández E, Montoyo C, Mazuecos A, Campos C, Morales JM, Rodicio JL: Tubular dysfunction in nephrotic syndrome. Incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant*, 6:683-688, 1991.