



FORMACIÓN CONTINUADA

Tratamiento de la glomerulonefritis membranosa

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En todos los procesos glomerulares se debe considerar la historia natural de la enfermedad, sin tratamiento modificadores de su curso, antes de decidir la instauración de tratamiento potencialmente agresivos, como los inmunosupresores. Esta afirmación cobra sentido especial en la glomerulonefritis membranosa (GNM); en cierta medida, los datos discordantes o las controversias existentes tienen su raíz en la ausencia de dicha consideración.

HISTORIA NATURAL DE LA GNM

La mayoría de los casos de GNM presentan síndrome nefrótico (SN) completo al inicio del cuadro, aunque en algunos casos la proteinuria no alcanza rango nefrótico. Diversos estudios clásicos han demostrado un hecho fundamental y característico de esta entidad: un alto porcentaje de pacientes, que oscila de un 30 a un 70% de los casos según las series, presenta remisión completa o parcial de la proteinuria de forma espontánea a largo del seguimiento¹⁻³. Es preciso insistir en que la entrada en remisión, aunque sea parcial, cambia completamente el pronóstico del enfermo, porque es excepcional el desarrollo de insuficiencia renal en ausencia de proteinuria nefrótica. El pronóstico en cuanto a desarrollo de insuficiencia renal es generalmente favorable, sobre todo en los niños: menos del 5% de ellos desarrollan insuficiencia renal, por lo que la GNM (entidad rara en el niño) constituye una causa infrecuente de entrada en diálisis en niños. En los adultos, la perspectiva es menos favorable, pero la mayoría de casos mantienen función renal a lo largo de seguimientos prolongados. En una revisión de la

experiencia de la Clínica Mayo¹, la supervivencia renal a 10 años fue de 75% y no se encontró relación con el tratamiento empleado. Otros estudios han confirmado esta evolución generalmente favorable. En un estudio realizado en Italia, con 100 GNM del adulto no tratadas con ningún fármaco inmunosupresor, más del 60% de los casos habían remitido total o parcialmente al cabo de 6 años de seguimiento y el pronóstico de la función renal fue igualmente favorable, con la mayoría de casos (más del 80%) manteniendo función renal enteramente normal a lo largo de la evolución⁴.

Sin embargo, no debe de olvidarse que un subgrupo de pacientes (15 a 50% según las series) desarrolla insuficiencia renal (IR) progresiva, casi siempre asociada al mantenimiento de SN con proteinurias masivas. En los trabajos referidos, un 20% de los casos de la Clínica Mayo desarrollaron IR, la mayoría de ellos en los 2 años iniciales tras el diagnóstico. En la serie italiana de 100 GNM no tratadas, 16% de los casos desarrollaron también deterioro progresivo de la función renal¹⁻⁴.

En nuestra experiencia, la evolución natural de la GNM no tratada requiere además varias matizaciones. En una revisión que hicimos⁵ de 46 casos de GNM idiopática no tratada encontramos que al final del seguimiento (60 ± 40 meses) un 56% de los casos²⁶ mantenían función renal completamente normal: de ellos, 12 habían entrado espontáneamente en remisión completa, 11 en remisión parcial y sólo 3 pacientes mantenían proteinuria en rango nefrótico. Por el contrario, el 44% restante (20 casos) habían desarrollado IR progresiva; 11 casos estaban en diálisis y los otros 9 presentaban distintos grados de IR. Aparecía por tanto una tendencia evolutiva claramente bipolar: evolución favorable, con mantenimiento de función renal completamente normal o desarrollo de IR progresiva. En los primeros la evolución favorable se asoció casi siempre a una remisión completa o parcial de la proteinuria. Por el contrario en el grupo de evolución desfavorable, todos los enfermos habían mantenido proteinu-

Correspondencia: Manuel Praga
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía km. 5,400
28041 Madrid
E-mail: mpragat@senefro.org

rias masivas, al menos hasta la entrada en grados avanzados de IR. Pero además, otro hecho muy interesante es que la aparición de la IR, en los casos que la presentaron (20 pacientes), se detectó dentro de los 30 primeros meses de evolución salvo en 2 pacientes, y en la mayoría dentro de los primeros 18 meses. Asimismo, la mayoría de las remisiones espontáneas, tanto completas como parciales, se observaron en los 2 primeros años de la enfermedad. En resumen, la tendencia bipolar de la GNM (hacia la remisión espontánea de la proteinuria o hacia el desarrollo de IR) comienza a definirse en los 2 primeros años de la evolución. Estos datos, que coinciden en gran medida con estudios que han hecho análisis similares, tienen una gran importancia a la hora de definir la estrategia terapéutica más conveniente.

TRATAMIENTO GENERAL DEL SN POR GNM

Dado que la mayoría de pacientes con GNM se presentan con SN completo, el tratamiento inicial debe dirigirse a todos los aspectos generales inespecíficos del SN, independientemente de su etiología. El uso racional de diuréticos (furosemida, torasemida, asociación con tiazidas o ahorradores de potasio) se guiará por el grado de edema y la evolución del peso. El reposo relativo, la dieta sin sal y la restricción de líquidos son medidas necesarias para controlar la situación. La hiperlipidemia exagerada que acompaña al SN debe de ser tratada con dieta y estatinas a las dosis oportunas. La característica hipercoagulabilidad de los pacientes con SN debe de ser siempre tenida en cuenta, porque no son pocos los casos que debutan con trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar o que desarrollan estas complicaciones a lo largo de la evolución. Por tanto, está indicado el uso de heparinas de bajo peso molecular en los pacientes con anasarca o en los pacientes encamados. La anticoagulación habitual por vía oral (cumarínicos) está indicada por supuesto en los casos que hayan desarrollado tromboembolismos pulmonares u otras complicaciones tromboembólicas, y debe de mantenerse mientras persista el SN. Su uso profiláctico en los pacientes con SN sostenido no ha sido estudiado de forma prospectiva. De todos modos, en estos últimos casos el perfil de riesgo cardiovascular es muy elevado por la coexistencia de la referida hipercoagulabilidad, la dislipemia y la frecuente presencia de HTA. Por tanto, se debe controlar estrechamente la TA (con el objetivo de TA < 130/80 mmHg), pautar fármacos antiagregantes y evitar tabaco y sedentarismo, además de las referidas dietas pobres en grasa y estatinas.

INHIBIDORES DE LA IECA (IECA) Y ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (ARB)

Los IECA y ARB constituyen hoy en día un tratamiento obligado en cualquier nefropatía proteinúrica crónica⁶. Por tanto, en cualquier caso de GNM debería ensayarse su empleo, exceptuando probablemente aquellos con un curso clínico más agresivo y un rápido deterioro de función renal. El efecto anti-proteinúrico de los IECA/ARB es en gran parte independiente de su efecto hipotensor, por lo que debería usarse también en pacientes normotensos. Existen algunos estudios específicos sobre el efecto anti-proteinúrico de los IECA en la GNM⁷⁻⁹: aunque el efecto es menor que en otros procesos renales, se han descrito reducciones medias de un 25-65% respecto a los valores basales de proteinuria. Aunque no existen estudios específicos sobre renoprotección, se pueden extrapolar los datos de los grandes estudios multicéntricos que han demostrado reiteradamente que cualquier medida que reduzca la proteinuria de manera significativa inducirá un efecto favorable sobre la evolución de la función renal a más largo plazo. Una característica de la respuesta a los IECA en la GNM es su variabilidad: mientras que en algunos casos la proteinuria se reduce más de un 75%, en otros no se obtiene ningún cambio apreciable. No existen datos que permitan interpretar esta variabilidad en la respuesta, que no depende del efecto antihipertensivo del fármaco. En un estudio previo, no encontramos que la respuesta guardara relación con la excreción urinaria de C5b-9, un marcador de la actividad inmunológica de la GNM¹⁰. Algunos estudios sugieren que los casos con proteinuria no nefrótica o con excreciones de proteinuria inferiores a los 5-6 g/24 h son más susceptibles al efecto de IECA.

Los ARB comparten el efecto anti-proteinúrico (y por tanto también renoprotector) de los IECA. En la GNM existen pocos estudios específicos con estos fármacos, pero algunos datos muestran un efecto similar al de los IECA. Así, en un estudio multicéntrico español reciente, que mostró un efecto anti-proteinúrico del ARB losartan significativamente superior al de un calcioantagonista (-55% vs -1%) en nefropatías no diabéticas, el subgrupo de GNM (10 pacientes) mostró una reducción de proteinuria del 28% en los tratados con losartan, pero de nuevo con importante variabilidad, como ocurre con los IECA¹¹. Estudios recientes han demostrado en las nefropatías no diabéticas que el uso combinado de un IECA y un ARB potencia su efecto anti-proteinúrico y renoprotector. En el estudio más amplio y completo realizado (estudio Cooperative)¹² se incluyeron 28 casos con GNM, aunque no se analizaron los subgrupos diagnósticos por separado.

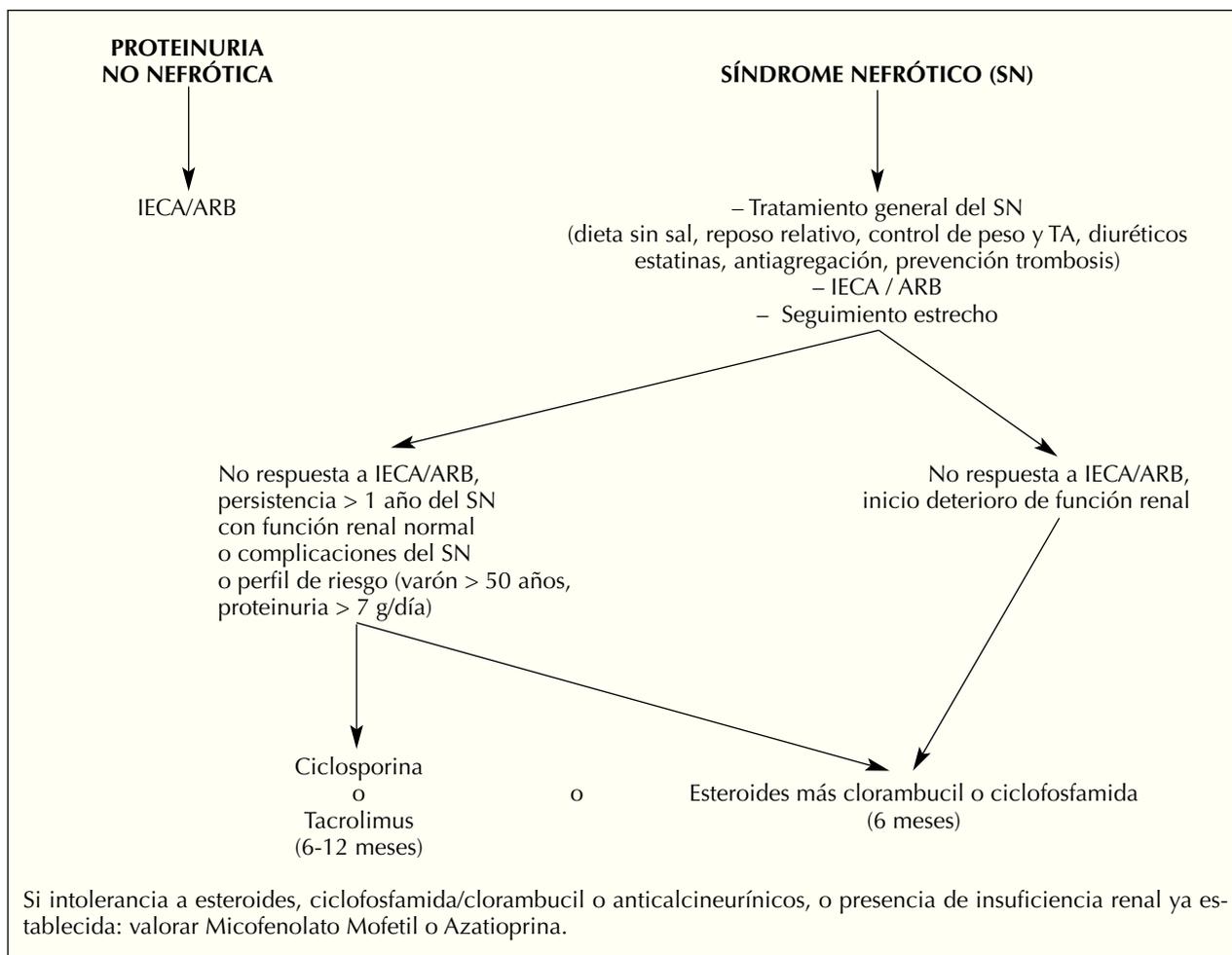


Fig. 1.—Esquema terapéutico de la GNM idiopática.

TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES

Esteroides

Estudios realizados hace más de 20 años sugirieron que los esteroides inducían una tasa de remisiones significativamente más alta que el placebo en pacientes con GNM¹³. No obstante, estudios posteriores también prospectivos y controlados, no lograron confirmar estos hallazgos¹⁴. Por tanto, no tenemos suficientes datos válidos hoy en día para defender el uso aislado de esteroides, no combinados con citostáticos, en esta entidad. En otro estudio controlado, se comparó directamente el uso de esteroides en dosis altas contra el de esteroides más clorambucil. La frecuencia de remisiones (62% vs 42%) fue significativamente mayor con la combinación, aunque de nuevo fue llamativa la alta tasa de remisiones (42%) encontradas con los esteroides solos en este estudio¹⁵.

Esteroides más citostáticos

Existen varios trabajos prospectivos y controlados que han demostrado de manera convincente que el uso de esteroides y un citostático (clorambucil ha sido el más usado) se asocia a una tasa de remisiones significativamente mayor que la de los pacientes no tratados. La pauta de tratamiento más conocida ha sido popularizada por el grupo de Ponticelli, consistiendo en un ciclo total de 6 meses: en los meses impares^{1,3,5} se administran esteroides en dosis altas (1 g I.V. durante 3 días consecutivos, seguidos por 0,5 mg/kg/día en los restantes días del mes); en los meses pares^{2,4,6} se da clorambucil, 0,2 mg/kg/día. Con este régimen, Ponticelli y cols. han demostrado no sólo una mayor tasa de remisiones sino una mayor supervivencia renal en el seguimiento a largo plazo a favor de los pacientes tratados^{16,17}.

Similares efectos favorables han sido descritos con otras pautas de citostáticos: esteroides más ciclofosfa-

mida o esteroides más azatioprina^{18,19}. Algún estudio ha mostrado una eficacia superior de la ciclofosfamida en comparación con el clorambucil, con mayor tasa de remisiones y menos efectos secundarios²⁰. Sin embargo, la ciclofosfamida intravenosa, administrada en choques mensuales en un régimen similar al de la nefropatía lúpica, no ha mostrado superioridad sobre el placebo en un estudio prospectivo y randomizado²¹.

Anticalcineurínicos

Diversas series de pacientes con GNM han mostrado inducción de remisiones, la mayoría parciales, con ciclosporina^{22,23}. En un estudio controlado multicéntrico realizado en USA y Canadá se demostró que los pacientes tratados con esteroides y ciclosporina durante 6 meses presentaban una mayor tasa de remisiones (68% vs 22%) que los tratados sólo con esteroides. Al año de la suspensión del tratamiento, la diferencia se había reducido (43 vs 19%) por las frecuentes recidivas al suspender la ciclosporina, aunque seguía siendo significativa²³.

Algunas series cortas de pacientes han sugerido que el tacrolimus puede ofrecer resultados similares, si no superiores, a los de la ciclosporina. Los resultados preliminares de un estudio multicéntrico español comparando tacrolimus (sin esteroides) con tratamiento estándar, muestran una significativa tasa de remisiones en el grupo tratado en comparación con el control (50% vs 20% a los 3 meses y 89% vs 33% a los 6 meses). Es de destacar que todos los pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con IECA o ARB, sin respuesta.

¿QUÉ TRATAMIENTO, EN QUÉ ENFERMOS Y CUANDO? CONTROVERSIAS ACERCA DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Por lo expuesto anteriormente, se podría deducir la indicación de un ciclo de tratamiento con esteroides más clorambucil o ciclofosfamida, o bien con ciclosporina o tacrolimus en cualquier paciente con SN por GNM. Sin embargo, este enfoque debe ser matizado, y de hecho, el tratamiento de la GNM idiopática continúa siendo motivo de controversia. Por una parte, algunos autores, como Ponticelli, defienden el uso de esteroides más clorambucil o ciclofosfamida en todo paciente con SN y función renal normal, independientemente del tiempo de evolución. Su experiencia, resumida antes^{16,17}, favorece esta actitud, a la que hay que añadir una llamativa baja incidencia de efectos secundarios en la experiencia de estos autores. Sin embargo, esta política agresiva ha recibido

numerosas críticas, basadas principalmente en los numerosos y serios efectos adversos registrados por otros grupos al usar estas pautas de inmunosupresión. Hay que tener en cuenta además que la mayoría de pacientes con GNM idiopática son de edad avanzada, por lo que el riesgo de infecciones, diabetes esteroidea y otras complicaciones, es elevado. Por otra parte, el uso indiscriminado de estas pautas terapéuticas agresivas en una entidad que cursa con más de un 50% de remisiones espontáneas parece poco justificado, sobre todo si consideramos, como apuntábamos antes, que la mayoría de estas remisiones son relativamente precoces, en los 2 primeros años de evolución⁵.

A estas políticas agresivas se oponen otras que aconsejan el uso de cualquier tipo de inmunosupresión, en base precisamente a la alta tasa de remisiones espontáneas y al pronóstico generalmente favorable de la entidad⁴. Sin embargo, con esta política radicalmente conservadora, se dejaría sin ninguna opción de tratamiento inmunosupresor a un porcentaje significativo (15 a 50% de los casos) que desarrolla IR progresiva.

Por todo ello, diversos autores aconsejan huir de ambas posturas extremas (tratamiento con inmunosupresores de todos los casos con SN *versus* no tratar ningún caso), valorando cada caso en particular y reservando los tratamientos inmunosupresores que han demostrado eficacia para aquellos pacientes con criterios de peor pronóstico. De éstos, el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la proteinuria masiva sostenida y la insuficiencia renal son los que han mostrado un valor predictivo desfavorable más sólido²⁴⁻²⁵. Un estudio reciente ofrece datos muy sólidos acerca del valor predictivo de la excreción urinaria de Beta2-microglobulina y de IgG. En aquellos pacientes con excreciones elevadas el pronóstico renal fue llamativamente peor²⁶.

Nuestro grupo ha publicado recientemente los resultados comparativos de dos períodos de enfoques terapéuticos diversos: en el período 1975-1989 se siguió una política conservadora, sin dar tratamientos inmunosupresores a ningún paciente. Desde 1990, y en base a la revisión interna antes comentada⁵, decidimos dar un ciclo de inmunosupresión solamente a aquellos pacientes en los que la función renal comenzaba a deteriorarse (pero no en los casos con IR crónica). La inmunosupresión consistió en un ciclo de 6 meses con esteroides vía oral (primer mes 1 mg/kg/día, 2.º mes 0,5 mg/kg/día, 3-6.º mes 0,5 mg/kg/48 h) más clorambucil oral (0,10-0,15 mg/kg/día) durante las primeras 12-16 semanas. Comparando la evolución de aquellos pacientes que desarrollaron IR en ambos períodos (20 de 67 pacientes, 29%, en el primero y 19 de 55, 34%, en el segundo) encontramos una evolución claramente mejor en los del 2.º período, trata-

dos con inmunosupresión: la función renal mejoró o se estabilizó en la mayoría de casos, mientras que los no tratados evolucionaron hacia la IR terminal en su mayoría. La probabilidad de supervivencia renal en los tratados vs no tratados fue del 90% y 55%, respectivamente, a los 4 años de seguimiento, y de 90% y 20% a los 7 años. Esta significativa diferencia justifica en nuestra opinión el uso de pautas de inmunosupresión en aquellos pacientes con peor pronóstico, sobre todo en aquellos que inician un deterioro de función renal. Sin embargo, los efectos secundarios, aunque infrecuentes, fueron serios: diabetes esteroidea, psicosis esteroidea, infecciones incluyendo dos casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, necrosis óseas avasculares²⁷. Estas complicaciones graves, que concuerdan con la experiencia de otros autores, apoyaría también el uso restringido de las pautas agresivas de tratamiento.

En algunos casos en los que se logra frenar la progresión de la IR con inmunosupresores, puede observarse un nuevo deterioro de función renal al cabo de un tiempo, siempre acompañado de proteinuria masiva en nuestra experiencia. En estos casos (5 hasta la actualidad) hemos aplicado un 2.º ciclo de esteroides y clorambucil, de las mismas características del 1.º, con resultados satisfactorios: recuperación de función renal en 4/5 casos, con descenso significativo de la proteinuria.

Aunque, como describíamos antes, la mayoría de los pacientes con GNM evolucionan hacia la remisión espontánea o hacia el deterioro de función renal en los primeros años de seguimiento, hay otros pacientes que mantienen SN con función renal normal durante períodos prolongados de tiempo. La persistencia de esta situación es peligrosa, por el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas al SN y por el efecto nocivo que una proteinuria sostenida induce en el tubulointersticio renal. Es posible que este tipo de pacientes sean los más beneficiados de un ciclo de ciclosporina o tacrolimus, a dosis bajas en comparación con las usadas en el trasplante renal, durante 6 ó 12 meses. La experiencia parcial obtenida hasta la actualidad es estimulante (alto número de remisiones con muy escasos efectos secundarios), aunque un porcentaje importante de casos recidivan tras la suspensión del anticalcineurínico. Hacen falta más estudios para perfilar el beneficio *versus* los posibles riesgos de nefrotoxicidad aportados por estos fármacos. Por otra parte, aunque algún estudio mostró efectos favorables de la ciclosporina en casos de GNM con deterioro de función renal²⁸, el uso de fármacos en pacientes con lesiones renales avanzadas irreversibles parece limitado por el riesgo de agravar la fibrosis tubulointersticial.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Micofenolato Mofetil y Azatioprina. Algunas series retrospectivas, no controladas, han mostrado un efecto antiproteinúrico importante en pacientes con GNM tratados con micofenolato mofetil^{29,30}. Su interés reside en la relativa seguridad y la escasez de efectos secundarios graves, en comparación con las pautas de clorambucil/ciclofosfamida, y la ausencia de nefrotoxicidad directa en comparación con los anticalcineurínicos. El perfil de manejo de la azatioprina es similar y existen también experiencias favorables publicadas³¹. No obstante, se precisan trabajos prospectivos, randomizados, antes de confirmar la utilidad de ambos fármacos en la GNM. Rituximab. Un trabajo reciente³² ha mostrado un descenso significativo de la proteinuria (8,5 a 3,7 g/24 h) con mantenimiento de función renal en 8 pacientes tratados con este anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. Al igual que con la azatioprina y el micofenolato, hacen falta estudios controlados con este agente.

Pentoxifilina, gammaglobulina hiperinmune y antiinflamatorios no esteroideos. En algunas series cortas de pacientes con GNM idiopática se ha observado un interesante efecto antiproteinúrico de estos tres fármacos, con un aceptable nivel de tolerancia, lo que podría justificar la realización de estudios prospectivos para demostrar su eficacia³³⁻³⁵.

ESQUEMA TERAPÉUTICO RECOMENDADO

En la figura 1 se resume una proposición de esquema terapéutico para la GNM. En aquellos casos con proteinuria no nefrótica parece recomendable solamente el tratamiento con IECA o ARB (o ambos en combinación para potenciar su efecto) para disminuir al máximo posible la cuantía de la proteinuria. En los casos con SN, que serán la mayoría, de entrada debería instaurarse el esquema general de tratamiento del SN de cualquier etiología (dieta sin sal, reposo relativo, control de peso y TA, diuréticos, estatinas, antiagregación, prevención y tratamiento de la hipercoagulabilidad). Además, el tratamiento con IECA y/o ARB está indicado en todos los casos, salvo contraindicación manifiesta, para tratar de inducir al menos una remisión parcial, alcanzando proteinurias no nefróticas. No parece hoy en día razonable el plantearse tratamientos inmunosupresores antes de valorar la respuesta a estos fármacos. No obstante, en pacientes con SN florido en situación de anasarca y volumen circulante efectivo disminuido, el inicio de IECA/ARB puede inducir deterioros agudos de la función renal de base hemodinámica, por lo que es aconsejable es-

perar a que se estabilice la situación del paciente o iniciar tratamiento con dosis muy bajas y control clínico-analítico estrecho.

Dada la elevada posibilidad de remisión espontánea (parcial o completa) característica de la GNM, se recomienda esperar, sin introducir otras medidas terapéuticas más agresivas, pero controlando de cerca la evolución del enfermo. Si se observa un inicio de deterioro de función renal, hay que descartar primero la presencia de factores funcionales (por ejemplo una dosis excesiva de diuréticos). Si se confirma el deterioro de función renal, parece recomendable, con la evidencia disponible, instaurar un ciclo de tratamiento inmunosupresor, siendo los esteroides, en unión de ciclofosfamida o clorambucil y en ciclos de 6 meses las opciones más avaladas por la experiencia.

En los casos con persistencia del SN superior a 12 meses o bien los pacientes con mala tolerancia clínica al SN o complicaciones del mismo (p.e. tromboembolismo pulmonar) parece recomendable iniciar tratamiento inmunosupresor aunque la función renal continúe siendo normal. Lo mismo se puede aplicar a los pacientes con un peor perfil clínico (sexo masculino, edad > 50 años, proteinuria > 7-8 g/día de forma sostenida). En estos casos con SN y función renal normal, los anticalcineurínicos, en ciclos de 6-12 meses constituyen una opción muy atractiva por la alta tasa de remisiones y los escasos efectos secundarios. No obstante, otros autores prefieren un ciclo de esteroides más un citostático.

Finalmente en aquellos casos con intolerancia a los fármacos descritos (esteroides, citostáticos, anticalcineurínicos) o bien en los pacientes con SN e IR ya establecida, el micofenolato mofetil o la azatioprina pueden ejercer un efecto favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA y cols.: Idiopathic membranous nephropathy: the natural History of untreated patients. *Kidney Int* 33: 708-715, 1988.
2. Glassock RJ: The therapy of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 11: 138-147, 1991.
3. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR y cols.: The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 16: 13-9, 1981.
4. Schieppati, A, Mosconi, L, Perna, A y cols.: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85, 1993.
5. Mazuecos M, Praga A, Araque E, Hernández R, Sánchez A, Andrés JM Morales: Evolución a largo plazo de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas no tratadas. *Nefrología* 13: 299-305, 1993.
6. Jafar TH, Schmid CH, Landa M y cols.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-Analysis of Patient-Level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.
7. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R y cols.: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* (Supl. 1); 7: 91-96, 1992.
8. Rostoker G, Maadi AB, Remy P, Lang P, Weil B: Low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 10: 25-29, 1995.
9. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
10. Praga M, Paz Artal E, Hernández E y cols.: Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and C5b-9 urinary excretion in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dialysis Transplantation* 12: 2576-2579, 1997.
11. Praga M, Andrade CF, Luño J y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
12. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (Cooperate): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
13. 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* 301: 1301, 1979.
14. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J y cols.: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 210, 1989.
15. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P y cols.: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 327: 599, 1992.
16. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E y cols.: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 310: 946-950, 1984.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini IP y cols.: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48: 1600-1604, 1995.
18. Jindal KK, 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 Kidney Dis* 19: 61, 1992.
19. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114: 725, 1991.
20. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F y cols.: A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 444, 1998.
21. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE y cols.: Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 116: 438, 1992.
22. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S y cols.: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47: 1130, 1995.
23. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA y cols.: Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484, 2001.
24. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF: Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31: 1-11, 1998.

M. PRAGA

25. Cattran D, Pei Y, Greenwood C y cols.: Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 51: 901-907, 1997.
26. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS y cols.: Urinary excretion of B2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 16: 169-174, 2005.
27. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A y cols.: Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function. *Kidney Int* 61: 219-227, 2002.
28. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S y cols.: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47: 1130, 1995.
29. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36: 250, 2000.
30. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF y cols.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098, 2002.
31. Brown JH, Douglas AF, Murphy BG y cols.: Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 13: 443, 1998.
32. Remuzzi G, Ghiurchiu C, Abbate M, Brusegan V: rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 360: 923, 2002.
33. Palla R, Cirami C, Panichi V y cols.: Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 35: 98, 1991.
34. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM: Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 357: 1672, 2001.
35. Vriesendorp R, Donker AJ, De Zeeuw D y cols.: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 81(2B): 84, 1983.