



Artículo de investigación

Manejo de la nefropatía membranosa idiopática con ciclofosfamida endovenosa

Management of idiopathic membranous nephropathy with intravenous cyclophosphamide

Carlos Rosselli SanMartin MD^a
Camilo Alfonso Vallejo MD^b
Hugo Enrique Pérez MD^c (q.e.p.d.)

^a Servicio de Nefrología, Hospital de San José, Instructor Asistente, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Nefrología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Medicina Interna. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades glomerulares primarias ocupan la tercera causa de enfermedad renal crónica, siendo el origen más común de síndrome nefrótico en Colombia la nefropatía membranosa (NM). El tratamiento de la NM con ciclofosfamida endovenosa es una opción terapéutica, que no ha sido descrita en nuestra población. **Objetivo:** determinar la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida endovenosa en la NM idiopática en el Hospital de San José de Bogotá en el periodo enero 2000 a enero 2019. **Metodología:** estudio tipo serie de casos donde se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de NM idiopática por biopsia renal tratados con ciclofosfamida endovenosa en el periodo descrito. **Resultados:** ocho pacientes se incluyeron en el estudio de los cuales 50% eran mujeres, la mediana de edad de presentación fue 32,5 (RIQ:26-45) años. El 100% de los pacientes presentaron remisión parcial o completa, distribuidos así: 62,5% completa y 37,5% parcial. La mediana en el aumento de la tasa de filtración glomerular posterior al uso de ciclofosfamida endovenosa fue 9 (RIQ: 1-20,2) mL/min/1.73 m². La sobrevida renal fue 100% y el porcentaje de recaída 12,5%. **Conclusiones:** el uso mensual de ciclofosfamida endovenosa es una opción en el manejo de la NM idiopática con un porcentaje de remisión parcial o completa de 100%, utilizando una dosis mediana acumulada de 93 (RIQ: 65,6-125) mg/k.

Palabras clave: ciclofosfamida, intravenosa, nefropatía membranosa, remisión.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 3 de 2020
Fecha aceptado: mayo 13 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. Carlos Rosselli
carlosrosselli@yahoo.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1050

ABSTRACT

Introduction: primary glomerular diseases represent the third cause of chronic kidney disease, being membranous nephropathy (MN) the most frequent cause of nephrotic syndrome in Colombia. Intravenous cyclophosphamide is a treatment option for MN, which has not been described in our population. **Objective:** to determine the response of idiopathic membranous nephropathy (IMN) to IV cyclophosphamide at Hospital de San José de Bogotá from January 2000 to January 2019. **Methodology:** case series study which included all adult patients with IMN diagnosed by renal biopsy treated with IV cyclophosphamide in the described period. **Results:** eight patients were included in the study of which 50% were women, median age at presentation was 32.5 (IQR: 26-45) years. 100% of patients experienced partial or complete remission, as follows: 62.5% complete remission and 37.5% partial remission. Increase in the median glomerular filtration rate after the use of IV cyclophosphamide was 9 (IQR: 1-20.2) mL/min/1.73 m². Renal survival rate was 100% and the relapse rate was 12.5%. **Conclusions:** monthly IV cyclophosphamide is a treatment option for IMN, attaining 100% partial or complete remission, using a median cumulative dose of 93 (IQR: 65.6-125) mg/k.

Key words: intravenous cyclophosphamide, membranous nephropathy, remission.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial debido a su prevalencia e incidencia creciente, elevada carga de enfermedad e importante repercusión económica en el sistema social de salud. En estadios avanzados requiere manejo en centros especializados con terapia de reemplazo renal, lo cual incrementa la complejidad de esta patología.¹ La prevalencia mundial de la ERC es de 11 a 14%, por lo cual se estima que cerca de 850 millones de personas en el mundo la padecen y es responsable de al menos 2,3 millones de muertes al año sin acceso a diálisis.^{2,3} En Colombia la ERC en 2017 tenía una prevalencia ajustada por la edad de 2,9%, la cual ha tenido una tendencia creciente comparada con los años previos (1,7% en 2015 y 2,3% en 2016), teniendo como patologías asociadas en 41% hipertensión arterial y en 4,7% diabetes mellitus.⁴ El porcentaje restante corresponde a otras enfermedades renales intrínsecas que comprometen los segmentos glomerular o tubulointersticial, que al ser identificadas en etapa temprana pueden ser potencialmente reversibles.⁵ Estas patologías del segmento glomerular se denominan enfermedades glomerulares primarias, de las cuales la causa más común de síndrome nefrótico en Colombia es la nefropatía membranosa (NM).⁶

La NM identificada como entidad clinicopatológica en 1957 por David Jones⁷, tiene como característica histológica la condición sine qua non de presentar depósitos subepiteliales de complejos inmunes o sus consecuencias estructurales⁸, estos depósitos se encuentran en los podocitos (células epiteliales) y en la membrana basal glomerular alterando la función de la barrera podocitaria y generando clínicamente síndrome nefrótico.⁹ La NM idiopática puede explicarse en 70% por la presencia de autoanticuerpos principalmente dirigidos contra el receptor 1 de la fosfolipasa A2 del

tipo M(PLA2R)¹⁰, aunque también se han descrito autoanticuerpos contra la trombospondina tipo 1, dominio que contiene proteínas 7A (THSD7A) presente entre 2 y 5% de los casos de NM idiopática¹¹, mientras en el 25% restante la etiología o el factor desencadenante fisiopatológico aun no es claro.⁹ El tratamiento de la NM idiopática tiene como terapia de soporte el manejo antihipertensivo hipolipemiente, bloqueo del eje renina-angiotensina con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o ARA II (antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II), y anticoagulación profiláctica en casos de presentar albumina sérica < 2,5 g/dL.¹² El otro objetivo del tratamiento es el manejo inmunomodulador debido al componente inmunológico demostrado en más de 75% de los casos de NM idiopática. Existen estudios históricos que es importante resaltar como el ensayo clínico de Ponticelli y col.¹³ en 1984, con 67 pacientes con NM idiopática y síndrome nefrótico, en el cual se asignó al grupo de nuevo tratamiento el manejo con clorambucilo y metilprednisolona oral en meses intercalados versus el grupo control solo con metilprednisolona oral, encontrando una tasa de remisión parcial y completa de 72% en el grupo del tratamiento versus 30% en el grupo de metilprednisolona oral sola (p=0,001). Posterior a esto se realizaron varios ensayos clínicos en el esquema alterno de agentes alquilantes y esteroides en meses intercalados, con tasas de remisión completa o parcial superiores a 80%, siendo el más utilizado el esquema con ciclofosfamida oral el cual se ha replicado en Colombia¹⁴ demostrando tasas de remisión parcial de 66,7% y completa en 23,8%. Este esquema con ciclofosfamida oral tiene dos problemas principales: el primero las dosis altas acumuladas de ciclofosfamida (180 mg/k) lo cual incrementa el riesgo de neoplasias y eventos adversos¹⁵, y el segundo la pobre

adherencia al manejo inmunosupresor oral demostrado en nuestra población.¹⁶ En Latinoamérica no existen reportes que describan el manejo de la NM membranosa con ciclofosfamida endovenosa, por lo que en este estudio se pretende determinar la respuesta a este tratamiento en el Hospital de San José de Bogotá en el periodo enero 2000 a enero 2019.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo observacional tipo serie de casos de pacientes adultos con diagnóstico de NM Idiopática por biopsia renal tratados en el Hospital de San José de Bogotá en el periodo entre enero 2000 y enero 2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con proteinuria >3g/24 horas previa a la toma de biopsia renal y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) >30 mL/min/1.73 m². Los criterios de exclusión fueron presencia de una causa secundaria de NM (por ejemplo, hepatitis B, lupus eritematoso sistémico, medicamentos, tumores malignos, diabetes mellitus tipo 1 o 2) e historia de manejo previo con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), rituximab o clorambucilo. Se recolectó la información obtenida de las historias clínicas en dos sistemas de información: el primero fue el registro de biopsias renales del servicio de patología del Hospital de San José verificando el diagnóstico de nefropatía membranosa con los datos obtenidos de las biopsias y del sistema informático de historias clínicas. El segundo consistió en la búsqueda informática de historias clínicas con los diagnósticos registrados por CIE-10: N062 (proteinuria aislada con glomerulonefritis membranosa difusa), N042 (síndrome nefrótico, glomerulonefritis membranosa difusa), R80X

(proteinuria aislada), N068 y N069 (proteinuria aislada, lesión morfológica especificada). La evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento se obtuvo con las siguientes definiciones¹⁷: remisión completa, proteinuria final en 24 horas ≤ 0,3 gramos, con función renal estable; remisión parcial, reducción al menos de 50% de la proteinuria inicial, con proteinuria final entre 0,3 a 3,5 gramos en 24 horas, con función renal estable; recaída, desarrollo de proteinuria > 3,5 gramos en orina de 24 horas, después de haber presentado remisión parcial o completa y sobrevida renal, el tiempo desde el diagnóstico de la NM idiopática hasta el inicio de diálisis. Los datos obtenidos se procesaron en el software estadístico XLSTAT 2020 y después se exportaron al programa estadístico de stata © 13 para su respectivo análisis. Se describieron las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central (mediana y rango intercuartílico). El estudio se realizó en consonancia con los principios de la declaración de Helsinki (1964) y enmiendas posteriores. Todos los documentos del estudio fueron evaluados y aprobados por el comité de ética institucional siendo clasificado como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

De enero 2010 a enero 2019 se encontraron 32 pacientes con diagnóstico de NM, de los cuales solo 24 tenían historia clínica completa y de estos 16 fueron excluidos así: 2 presentaban NM secundaria, 5 proteinuria subnefrótica, 6 usaron otros inmunosupresores y 3 tenían TFGe < 30mL/min/1.73m² (**figura 1**). Quedaron ocho pacientes que se incluyeron en el presente estudio de los cuales 50% (n=4) eran mujeres, cuya mediana en la edad de presentación fue 32,5 (RIQ: 26-45) años (**tabla 1**).

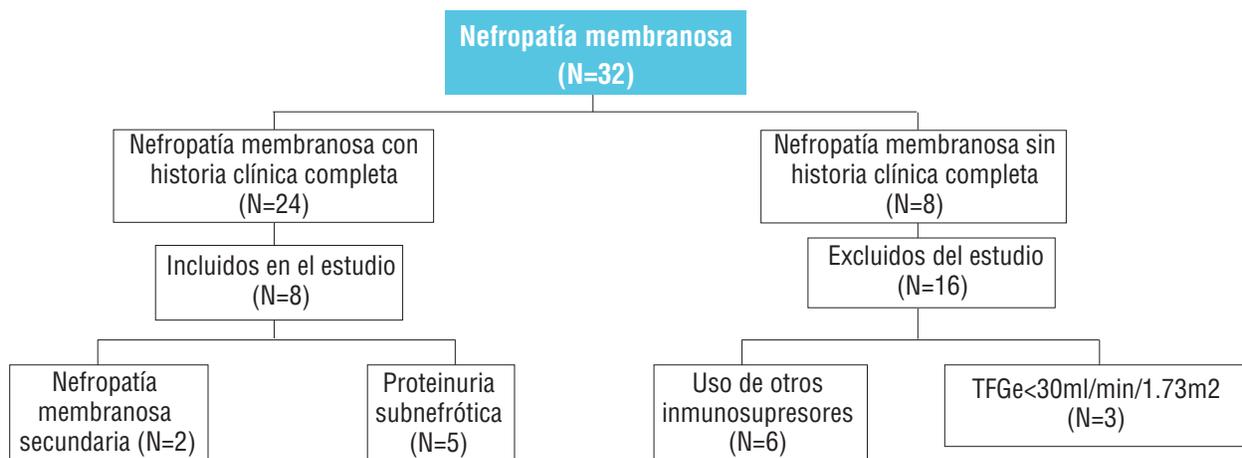


Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio. Fuente: los autores.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática

Edad, años (mediana (IQR))	32,5 (26-45)
Femenino n (%)	4 (50)
Hipertensión arterial n (%)	1 (12,5)
Peso, k (mediana (IQR))	65 (64-67)
Creatinina previa, mg/dL (mediana (IQR))	0,8 (0,67-0,9)
Creatinina a los 6 meses, mg/dL (mediana (IQR))	0,7 (0,69-0,8)
Creatinina a los 12 meses, mg/dL (mediana (IQR))	0,6 (0,6-0,7)
TFGe inicial, mL/min/1.73 m2(mediana (IQR))	112(102-123)
TFGe a los 6 meses, mL/min/1.73 m2 (mediana (IQR))	114(103-126)
TFGe a los 12 meses, mL/min/1.73 m2 (mediana (IQR))	122(111-130)
Proteinuria en 24 horas inicial, mg (mediana (IQR))	4450 (4175-5427)
Proteinuria en 24 horas a los 12 meses, mg (mediana (IQR))	400 (230- 1165)
Dosis de ciclofosfamida acumulada, mg (mediana (IQR))	6050 (4200-8400)
Meses de ciclofosfamida (mediana (IQR))	7,5 (6-12)
Sobrevida renal n (%)	8 (100)
Uso IECA n (%)	5 (62,5)
Uso ARA II n (%)	5 (62,5)
Uso de estatinas n (%)	4 (50)
Uso de esteroides orales n (%)	8 (100)
Pulso de esteroides endovenosos n (%)	4 (50)
Pérdida y abandono del seguimiento n (%)	0 (0)
Depósitos de C3 en el glomérulo n (%)	2 (25)
Grado histológico (mediana (IQR))	2 (2-2)

Valores expresados como n (%) o medianas y rango intercuartílico (IQR). Fuente: los autores.

Las características clínicas de los pacientes se describen en dicha tabla. La mediana de la proteinuria en 24 horas al ingreso fue 4450 mg (RIQ: 4175-5427) y a los 12 meses de tratamiento 400 mg (RIQ: 230-1165). La duración en meses del tratamiento con ciclofosfamida hasta alcanzar la remisión fue 7,5 (RIQ: 6-12), la mediana de la dosis acumulada de ciclofosfamida fue de 6,05 g (RIQ: 4,2-8,4) y por kilogramo de peso acumulada fue igual a 93 (RIQ:

65,6-125) mg/k. Respecto a la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida se encontró que todos los pacientes presentaron remisión parcial o completa, distribuidos así: 62,5% (5) remisión completa y 37,5% (3) parcial (**figura 2**). La mediana en el aumento en la tasa de filtración glomerular (**figura 3**) posterior al uso de ciclofosfamida endovenosa fue de 9 (RIQ: 1-20,2) mL/min/1.73m2. La sobrevida renal fue de 100% y el porcentaje de recaída fue de 12,5%.

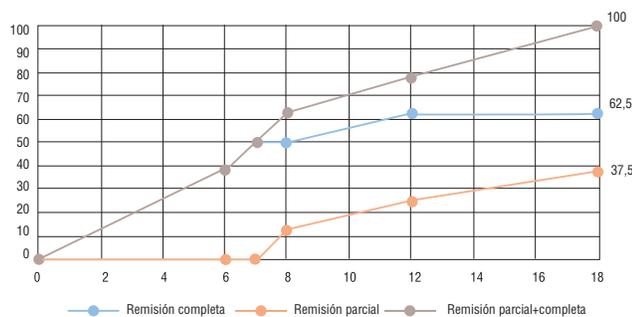


Figura 2. Remisión de la nefropatía membranosa con ciclofosfamida endovenosa. Fuente: los autores

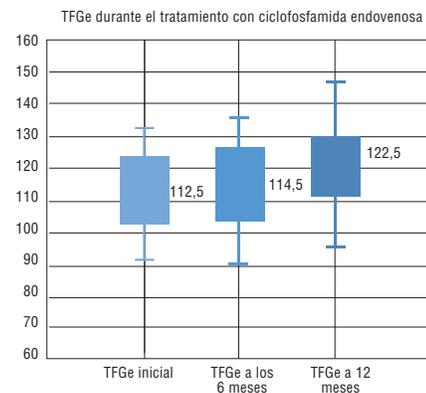


Figura 3. Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) durante el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa. El incremento en la TFGe posterior al tratamiento fue de 9 (1-20,2) mL/min/1.73m2. Fuentes: los autores.

DISCUSIÓN

El manejo de los pacientes con NM idiopática es un reto para la remisión clínica e inmunológica. Respecto a la remisión clínica encontramos en nuestro estudio porcentajes similares o superiores a los descritos en la literatura local, como el estudio realizado por Aldana y col.¹⁴ con el esquema de ciclofosfamida oral (Ponticelli modificado) en el cual reportaron una remisión parcial de 66,7% y completa de 23,8%, comparado con nuestros resultados de remisión parcial de 62,5% y completa de 37,5%. La dosis por kilogramo de peso acumulada en nuestro estudio fue de 93 (65,6-125) mg/k comparada con el esquema Ponticelli que usa 180 mg/k¹⁸, disminuyendo la dosis acumulada de ciclofosfamida en un valor cercano a 50% comparada con el esquema oral. Estos resultados se han visto antes en otras nefropatías como las vasculitis en el estudio CYCLOPS, en el cual encontraron iguales porcentajes de remisión y disminución de la dosis acumulada de ciclofosfamida cercana a 50% con el uso de ciclofosfamida endovenosa vs oral.¹⁹ En el estudio de Durga y col.²⁰ en pacientes con NM incidente se encuentra una dosis acumulada de ciclofosfamida endovenosa con el esquema mensual descrito de 5,4 gramos, similar a la encontrada en nuestro estudio de 6,05 g. (4,2-8,4). Este valor de la dosis total de ciclofosfamida es muy relevante debido a que se ha encontrado en estudios observacionales la relación entre el incremento del riesgo de cáncer (carcinoma de células transicionales, displasia mielóide y cáncer de piel no melanocítico) y el aumento de la dosis total acumulada de ciclofosfamida.^{21,22}

El uso de ciclofosfamida endovenosa para la NM en el estudio de Mathrani y col.¹⁵ se ha encontrado como segura y efectiva, pues ningún paciente desarrolló complicaciones infecciosas en el seguimiento a dos años. Tampoco se encontraron pacientes con neoplasias asociadas con su uso. En nuestra población es importante controlar la adherencia al manejo médico, aunque en esta investigación no hubo pérdidas por falta de cumplimiento en el esquema con ciclofosfamida endovenosa mensual. Se han descrito bajas tasas de adherencia en pacientes con manejo inmunosupresor oral como se demuestra en el reporte de Aroca y col.¹⁶ en el cual el 76% de los pacientes no cumplieron con la adherencia a la ciclofosfamida oral, siendo por tanto una opción para mejorar la adherencia al manejo médico el uso de esquemas mensuales intravenosos y supervisados.

El manejo con rituximab ha sido de gran interés en la última década²³, inicialmente como manejo de rescate o segunda línea. El ensayo clínico MENTOR²⁴, en el cual se aleatorizaron 130 pacientes para el manejo con rituximab versus ciclosporina, se encontraron tasas de remisión completa y parcial de 60% en el grupo de rituximab versus 52% en el de ciclosporina (p=0,004), con tasas de remisión persistentes al primer y segundo año con el manejo con rituximab. Cabe resaltar que aun hacen falta ensayos clínicos

rigurosos con ciclofosfamida endovenosa y rituximab, para determinar efectividad y seguridad de alguno de estos dos medicamentos como primera línea.^{12,25}

Ante la presencia de autoanticuerpos en especial el PLA2R en 75% de los casos, lograr disminuirlos o negativizarlos se ha convertido en un objetivo del tratamiento de la NM. En el estudio de Durga y col.²⁰ en el cual se empleó un esquema con ciclofosfamida endovenosa mensual por seis meses, similar al usado en nuestro estudio, describieron un descenso en los niveles séricos de anticuerpos contra el PLA2R de 726 a 24 U/mL; esto nos revela que el seguimiento inmunológico no va distante del clínico, pero requiere mayor infraestructura y tecnología que no está siempre disponible. Las limitaciones del estudio se deben a ser unicéntrico, retrospectivo, con un corto tiempo de seguimiento y por lo tanto un número pequeño de pacientes, además de un porcentaje alto de excluidos. No se contó con la disponibilidad de niveles de PLA2R para realizar seguimiento de la remisión inmunológica. Este estudio es el primero realizado en Latinoamérica y Colombia para describir la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida endovenosa en pacientes con NM, planteando como hipótesis que la respuesta a éste tratamiento presenta porcentajes de remisión parcial y completa similares o superiores a otros estudios locales, siendo una opción con menor dosis acumulada de ciclofosfamida y que puede garantizar adecuada adherencia al manejo inmunomodulador.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Alba Castillo, por el amor y la compañía desde la distancia para realizar este estudio.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

La financiación del estudio fue realizada por los Investigadores.

REFERENCIAS

1. SantaCruz P, Dorta L. La carga de la enfermedad renal crónica (ERC) sobre la mortalidad de la población. ¿los datos disponibles reflejan la realidad?. *Nefrología*. 2006;26(4):419-20.
2. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(6):414-22D. doi: 10.2471/BLT.17.206441

3. Bello AK, Johnson DW, Feehally J, Harris D, Jindal K, Lunney M, et al. Global Kidney Health Atlas (GKHA): design and methods. *Kidney Int. Suppl.* 2017;7(2):145-53. doi: 10.1016/j.kisu.2017.08.001
4. Situación de la Enfermedad Renal Crónica, la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus en Colombia 2017-2018 Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2018. p. 293.
5. Guillermo García Herrera H, Restrepo C, Alberto Buitrago Villa C. Características clínicas e histológicas de las enfermedades parenquimatosas renales en una muestra de biopsias renales obtenidas entre el año 2002 y el 2017 en el departamento de Caldas, Colombia. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2018;5(2):107-117. doi: 10.22265/acnef.0.0.300
6. Yesid Coronado C, Echeverry I. Clinicopathological description of glomerular diseases. *Acta médica colombiana.* 2016;41(2):125-9.
7. Glasscock RJ. The Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A 50-Year Odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):157-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.008
8. Pendergraft WF, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Enfermedad glomerular primaria. In: Skorecki KMDFE, Chertow GMMD, Marsden PAMD, Taal MWMMMDFCPE, Yu ASLMD, Wasser WGMD, editors. *Brenner y Rector El riñón* 2018. p. 1012-90.
9. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkraitanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgrad Med J Title.* 2019;95(1119):23-31. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135729
10. Beck LH, Jr., Bonegio Rg Fau - Lambeau G, Lambeau G Fau - Beck DM, Beck Dm Fau - Powell DW, Powell Dw Fau - Cummins TD, Cummins Td Fau - Klein JB, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
11. Tomas NM, Beck LH, Jr., Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354
12. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2019;95(2):268-80. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018
13. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;310(15):946-50. doi: 10.1056/NEJM198404123101503
14. Aldana I, Diazgranados I, Gustavo AM, García R. Respuestas al esquema ponticelli en pacientes con nefropat+ia membranosa idiopatica. *Barranquilla 2011-2013. Barranquilla 2011- 2013. Biociencias.* 2014;9(1):23-9.
15. Mathrani V, Alejmi A, Griffin S, Roberts G. Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):450-454. doi: 10.1093/ckj/sfw152
16. Gustavo AM, Gaviria Garcia G, Sierra Llamas C, Elena Lastre-Amell G. Valorar el seguimiento y cumplimiento integral de adherencia al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Investig Enferm Imagen Desarr.* 2018;20(1). doi: 10.11144/Javeriana.ie20-1.vsci
17. Thompson A, Cattran DC, Blank M, Nachman PH. Complete and Partial Remission as Surrogate End Points in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(12):2930-7. doi: 10.1681/ASN.2015010091
18. Ponticelli C, Altieri P Fau - Scolari F, Scolari F Fau - Passerini P, Passerini P Fau - Roccatello D, Roccatello D Fau - Cesana B, Cesana B Fau - Melis P, 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. doi: 10.1681/ASN.V93444
19. de Groot K, Harper L Fau - Jayne DRW, Jayne Dr Fau - Flores Suarez LF, Flores Suarez Lf Fau - Gregorini G, Gregorini G Fau - Gross WL, Gross Wl Fau - Luqmani R, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. (1539- *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
20. Kanigicherla DAK, Hamilton P, Czapla K, Brenchley PE. Intravenous pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in New-incident and relapsing primary membranous nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(1):60-68. doi: 10.1111/nep.12955
21. Faurschou M, Sorensen Ij Fau - Mellekjaer L, Mellekjaer L Fau - Loft AGR, Loft Ag Fau - Thomsen BS, Thomsen Bs Fau - Tvede N, Tvede N Fau - Baslund B, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100-5
22. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CE, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(7):524-30. doi: 10.1093/jnci/87.7.524
23. Muller-Deile J, Schiffer L, Hiss M, Haller H, Schiffer M. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1260-9. doi: 10.1111/eci.12545
24. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
25. Ruggenti P, Remuzzi G. A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):86-88. doi: 10.1056/NEJMe1906666