

CAPÍTULO 3.

Nefropatía Membranosa.

Actualización año 2022

Metodología:

Se analizan las Guías KDIGO para tratamiento de enfermedades glomerulares 2021.

[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext)

Realizamos la revisión bibliográfica generada posterior a la última revisión de las Guías Nacionales, reuniones periódicas vía zoom para su análisis y discusión, una vez definida la nueva propuesta se presenta para discusión y definición al PPTG (Programa de prevención y tratamiento de las Glomerulopatías) y posteriormente a la comunidad nefrológica. Una vez acordada la nueva Guía se realizan las modificaciones al texto (agosto-julio 2022).

Coordinación del grupo: Dra Ottati G.

Integrantes: Dres Ottati G, Sottolano M, San Román S, Ferrari S, Kurdian M, Álvarez A, Jaurena C, Saez L, Larre Borges P, Noboa A, Pastore M, Robaina R, Orihuela L, Caorsi H.

Este capítulo describe las recomendaciones para el tratamiento de la Glomerulopatía Membranosa en adultos.

3.1: Introducción.

En este capítulo se tratarán las recomendaciones de la Nefropatía Membranosa (NM) en mayores de 14 años. La NM es la glomerulopatía primaria más frecuente en Uruguay después de la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con una tasa de incidencia de 5,7 pmp (período 2019-2021) (1). Se presenta comúnmente como síndrome nefrótico, es la primera causa de síndrome nefrótico en los mayores de 60 años, y la segunda causa en los mayores de 40 años (2). Se diferencian dos grandes subtipos de NM; la primaria o idiopática (NMI) y la NM secundaria (NMS). La NMI actualmente es considerada como una enfermedad autoinmune, mediada por antígenos específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en la cara externa de la membrana basal glomerular. En los últimos años se han identificado antígenos podocitarios responsables de la mayor parte de los casos de NMI, siendo el Anticuerpo dirigido contra el receptor de fosfolipasa A2(PLA2R) el que tiene mayor sensibilidad (64%) y especificidad (99 %) para el diagnóstico de NMI (3)(4). En 2014 se describió el dominio de trombospondina tipo 1 que contiene 7A (THSD7A) (5), posteriormente se han descrito nuevos antígenos como la exotosina 1 (EXT1) y exotosina 2 (EXT2), factor de crecimiento epidérmico neural 1(NELL1), Semaforina 3B (Sema 3B) y la protocadherina 7(PCDH7)(6). En conjunto el PLA2R, THSD7A y NELL-1 representan la mayoría (alrededor del 80 %) de los antígenos diana en la NMI. En la NMS el

conflicto inmune es desencadenado por enfermedades sistémicas, tumores, infecciones o fármacos diversos.

A nivel histológico se caracteriza por: engrosamiento de la pared capilar glomerular, celularidad glomerular normal, depósito de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar en la inmunofluorescencia y depósitos subepiteliales en la microscopía electrónica. La NM es una enfermedad típicamente de adultos (menos del 3% es encontrada en niños).

3.2: Está indicado realizar la determinación de Anticuerpos anti receptor de la fosfolipasa A2 – Ac anti PLA2R en el suero del paciente, y estudios dirigidos para excluir las formas secundarias en todos los casos de biopsia renal en los que se diagnostique una NM. (Sin Grado) (Tabla I)

El diagnóstico de NMI se realiza por exclusión de las formas secundarias, mediante una adecuada historia clínica, examen físico, test serológicos e imagenológicos y valoración de la biopsia renal (MO, IF y ME). En la NMI predomina la subclase IgG4 de IgG, mientras que en las NMS predominan las otras subclases de IgG. Es importante distinguir entre las formas idiopáticas y secundarias ya que el tratamiento en la NMS debe ir dirigido a la causa subyacente. En el año 2009 se identificó el antígeno principal de la NMI del adulto (7): el receptor podocitario para la fosfolipasa A2 (PLA2R)¹. El 70 a 80% de los pacientes con NMI poseen anticuerpos tipo IgG4 circulantes contra PLA2R. Estos anticuerpos son muy poco frecuentes o ausentes en la NMS (8). También es de utilidad identificar depósitos dominantes de IgG4 glomerular para el diagnóstico de NMI, mientras IgG1, IgG2 y/o IgG3 predominan en las formas secundarias. A pesar de la elevada especificidad de los Anti-PLA2R para el diagnóstico de NMI, la presencia de los mismos no descarta la concomitancia de causas secundarias como neoplasias o infecciones y se aconseja una evaluación de las causas secundarias adecuado a la edad del paciente.

Las Guías KDIGO 2021 recomiendan búsqueda de causas secundarias independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos Anti-PLA2R y/o Anti THSD7A (9). Las causas más frecuentes de NMS son el lupus (especialmente en mujeres jóvenes), infecciones como hepatitis B, C y lúes, drogas (AINE, sales de oro) y enfermedades malignas (sobre todo en mayores de 65 años) (Figura 1).

Figura 1. Causas de Glomerulopatía Membranosa secundaria

Infecciones	Neoplasias	Enfermedades autoinmunes	Medicamentos
-------------	------------	--------------------------	--------------

¹ Su determinación está disponible en Uruguay desde 2016.

Virus hepatitis B	Carcinoma de Pulmón	LES	AINE
Virus hepatitis C	Mama	Artritis reumatoide	Captopril
Sífilis	Cólon	Conectivopatía mixta	Sales de oro
Lepra	Estómago	Sjogren	Penicilamina
Sarna	Riñón	Sarcoidosis	
Malaria	Esófago	Dermatomiositis	
Esquistosomiasis	Melanoma	Tiroiditis de Hashimoto	
	Leucemia	Miastenia gravis	
	Linfomas	Guillen barre	
		Penfigoide bulloso	
		Síndrome antifosfolípido	
		Dermatitis herpetiforme	

Para descartar estas etiologías, además de una anamnesis y examen físico completos, deberán solicitarse: serología virus B, C, VIH, (PCR viral según corresponda). Mamografía, Fibrogastroscofia y Fibrocolonoscopia, TAC corporal total y/o PET y serología dirigida para descartar enfermedades sistémicas asociadas con NMS.

La última actualización KDIGO (9), propone que en el subgrupo de pacientes con síndrome nefrótico y filtrado glomerular estable (anticuerpos anti PLA2R positivos) se podría prescindir la realización de la biopsia renal, aunque refieren que la biopsia de riñón puede proporcionar información valiosa incluso en estas circunstancias. En base a lo expuesto se sugiere realizar diagnóstico de NM mediante estudio histológico, siempre que sea técnicamente posible.

3.3: Evolución, estratificación del riesgo

La remisión espontánea es relativamente común en MN y el tratamiento inmunosupresor tiene efectos adversos, por lo tanto es muy importante evaluar el riesgo de pérdida progresiva de función renal antes de decidir cuándo iniciar el tratamiento inmunosupresor. La remisión espontánea puede ocurrir durante el tratamiento antiproteinúrico máximo, por lo que en la mayoría de los pacientes, es posible esperar 6 meses antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Si el debut presenta elevados niveles de proteinuria, anticuerpos anti-PLA2R o de proteinuria de bajo peso molecular, deberíamos reevaluarlo antes de los 6 meses. En los pacientes con deterioro de la función renal o síndrome nefrótico que no responde al tratamiento antiproteinúrico, debería considerarse el inicio inmediato de tratamiento inmunosupresor, ya que la probabilidad de progresión con tratamiento antiproteinúrico, es del 84% en pacientes con una disminución del filtrado glomerular del 20% en los próximos 24 meses(10).

El estudio de Polanco y col. muestra un 37.1 % de probabilidad de remisión espontánea en pacientes con proteinuria > 8 g/día, un 26 % de probabilidad de remisión espontánea en pacientes

con proteinuria entre 8-12 g/d y un 21% de probabilidad de remisión espontánea en pacientes con proteinuria > 12 g/día después de 6 meses de tratamiento antiproteinúrico. La mayoría de remisiones aparecieron en los primeros dos años de seguimiento y la proteinuria desapareció en forma gradual. Los factores que significativamente predijeron una remisión espontánea fueron la función renal conservada, el grado de proteinuria al diagnóstico de la enfermedad, el estar recibiendo tratamiento antiproteinúrico (IECA-ARB) y la reducción de más de un 50% de la proteinuria basal durante el primer año de evolución. El pronóstico a largo plazo de los enfermos con remisión espontánea (completa o parcial) fue con escasas recaídas (6%) y una supervivencia renal del 100% (11). *Un 15-20% de los casos presenta un curso clínico agresivo, con proteinuria masiva y rápido (a lo largo de los primeros 12-24 meses de evolución) declinar de función renal (12)(13).*

Los pacientes con NM necesitan un seguimiento inicial muy estrecho, con control mensual para evaluación de la proteinuria y función renal. Los cambios en estos parámetros nos orientarán acerca del curso evolutivo ya sea a la remisión espontánea o de un curso agresivo, estas evoluciones tan diferentes se definen habitualmente en los primeros meses de evolución (4). La evolución de proteinuria y función renal durante los primeros 6 meses ha sido formulada matemáticamente por el Toronto Registry of Glomerulonephritis para ser aplicada a cada caso individual, con el conocido Toronto Risk Score (14). A los factores de riesgo ya conocidos se le han agregado recientemente la excreción urinaria elevada de IgG y algunas proteínas de bajo peso molecular constituye un marcador para predecir el desarrollo de insuficiencia renal, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 91% (15). La ventaja de estos marcadores urinarios respecto al Toronto Risk Score es que no necesitan ser evaluados a lo largo de un período de tiempo, sino que su medición única al comienzo del proceso arroja una muy importante información predictiva (4). En pacientes PLA2R positivos, la determinación seriada de su título, se considera como un marcador confiable para predecir la evolución y la respuesta al tratamiento(16)(17)(18)(19). Varios trabajos han descrito que el tratamiento inmunosupresor disminuye significativamente los títulos de anti-PLA2R, y que los pacientes que van a desarrollar una remisión, ya sea espontánea o inducida por tratamiento muestran descenso de los títulos. La disminución de anti-PLA2R precede en varias semanas-meses el inicio de mejoría clínica, manifestada por disminución de proteinuria.

La figura 2 muestra los criterios clínicos que pueden utilizarse para dividir a los pacientes en categorías de riesgo; bajo, moderado, alto y muy alto de pérdida progresiva de la función renal (9)(20). Catalogar el riesgo en estas 4 categorías permitirá una selección aún mejor de los pacientes que son propensos a desarrollar una remisión espontánea.

Figura 2, Estratificación del riesgo

Bajo riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo	Muy alto riesgo
-------------	-----------------	-------------	-----------------

FG normal, Alb _p > 3.0 g/dl Proteinuria < 3.5 g/d. O	FG normal, proteinuria > 3.5g/día sin descenso luego de 6 meses de tratamiento conservador	FG < 60 ml/min 1.73 m ₂ Y proteinuria > 8 g/día durante más de 6 meses. O	Síndrome nefrótico complicado con riesgo vital
FG normal, proteinuria < 3.5 g/día o descenso de la proteinuria > 50% después de 6 meses de tratamiento conservador	No tener criterios de alto riesgo	FG normal, proteinuria > 3.5 g/día que no desciende > 50% luego de 6 meses de tratamiento conservador que asocie alguna de las siguientes condiciones: a. Alb _p < 2.5 g/dl b. Ac PLA2R >50 UR/ml c. Excreción urinaria elevada de proteínas de bajo PM	Rápido deterioro de la función renal sin factores corregibles

FG, Filtrado glomerular

En base a lo anteriormente expuesto, a modo de resumen, subdividimos a los pacientes en 4 posibles categorías de riesgo:

a. Bajo riesgo de progresión:

Pacientes que al debut presentan filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/ 1.73 m², proteinuria menor a 3.5 g/día y albumina sérica mayor a 3 g/dl o pacientes con filtrado glomerular mayor a 60 ml/min, proteinuria menor a 3.5 g/día o que descienda más de un 50% luego de 6 meses de tratamiento conservador antiproteínúrico.

b. Moderado riesgo de progresión:

Pacientes que al debut presentan filtrado glomerular mayor a 60 ml/min, proteinuria mayor a 3.5 g/día y que no descienden la proteinuria después de 6 meses de tratamiento conservador antiproteínúrico (IECA o ARB).

c. Alto riesgo de progresión:

Pacientes que tengan filtrado menor a 60 ml/min/ 1.73 m² y/o proteinuria mayor a 8 g/día durante 6 meses de seguimiento.

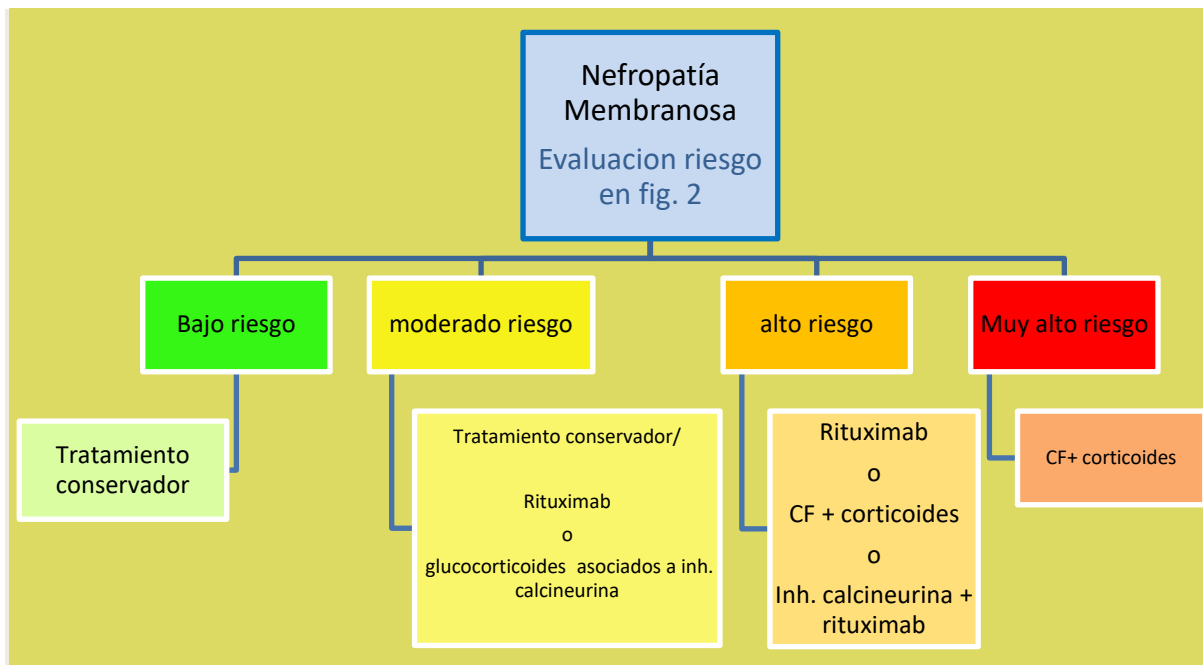
Pacientes con filtrado glomerular normal con proteinuria mayor a 3.5 g/día y que no disminuya más de un 50% luego de 6 meses de tratamiento conservador antiproteínúrico si asocia una de las siguientes condiciones:

- i. Albúmina sérica menor a 2.5 g/dl
- ii. Títulos de anticuerpos anti PLA2R mayores a 50 UR/ml
- iii. Elevada eliminación de proteínas de bajo peso molecular (α_1 microglobulina, β_2 microglobulina, IgG urinaria)

d. Muy alto riesgo de progresión:

Pacientes con NMI que se presenten con síndrome nefrótico complicado o rápido deterioro de la función renal que no tenga causas corregibles.

Figura 3. Tratamiento según estratificación del riesgo (9)(20)



RTX: Rituximab. GC: Glucocorticoides. ICN: Inhibidores de la calcineurina. CF: Ciclofosfamida.

3.4. Tratamiento:

3.4.1 Consideraciones para el tratamiento de la NMI

- Todos los pacientes con NMI y proteinuria deben recibir tratamiento de soporte óptimo.
- El tratamiento inmunosupresor, quedará restringido para los pacientes en riesgo de progresión a la falla renal; síndrome nefrótico severo y baja probabilidad de remisión espontánea.

- La elección del tratamiento inmunosupresor estará supeditado a las características del paciente, factores de riesgo, disponibilidad del fármaco, eficacia, perfil de seguridad del mismo.

3.4.2: Pacientes con Bajo riesgo de progresión

Se sugiere “control evolutivo con controles seriados”, no tienen indicación de inicio de tratamiento inmunosupresor.

Se indicarán IECA y/o se asociarán ARA II si no hay respuesta, con el objetivo de disminuir la proteinuria a niveles menores a 1g/día (1B)² Si no se logra este objetivo, se propone alcanzar el objetivo de remisión parcial (2B). El objetivo de presión arterial debe ser inferior a 130/80 mmHg. Se indicaran las medidas generales con especial énfasis en el tratamiento de la dislipemia, con indicación de estatinas si es necesario.

3.4.3: Pacientes con moderado riesgo de progresión

Pacientes con proteinuria nefrótica y filtrado glomerular normal, sin factores de riesgo para la progresión a la insuficiencia renal, en ausencia de complicaciones graves determinadas por el síndrome nefrótico (Injuria renal aguda, trombo-embolismo, infecciones), no está indicado el tratamiento inmunosupresor. Se debe optimizar tratamiento conservador: IECA y/o ARAII, así como medidas generales detalladas en ítem 3.5.1 buscando los objetivos señalados (1B). En la evolución de no observar una tendencia al descenso progresivo de la proteinuria a los seis meses, se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora: Rituximab/ICN asociados o no a corticoides.

3.4.4: Pacientes de moderado riesgo de progresión que asocia factores de riesgo de progresión de la insuficiencia renal.

Se iniciara tratamiento inmunosupresor en base a rituximab o anticalcineurínicos como se detalla en el punto 3.6.

3.4.5 En pacientes con alto riesgo de progresión

Pacientes con FG < 60 ml/min/1.73 m² y proteinuria > 8 g/día durante 6 meses o presenta excreción urinaria de proteínas 3.5 g/ día y se mantiene en más del 50% del valor basal, y no muestra disminución progresiva durante la terapia antihipertensiva y antiproteinúrica, durante un período de observación de al menos 6 meses y asocia hipoalbuminemia menor a 2.5 g/dl, título de anti PLA2R > 50 RU/ml y excreción urinaria elevada de proteínas de bajo peso molecular. Se tratan indistintamente con rituximab, anticalcineurínicos o Ciclofosfamida según el esquema de tratamiento propuesto en 3.5.

² Si se asocian IECA+ARAII deberá controlarse aún más estrictamente creatininemia y potasemia.

3.4.6 En pacientes con muy alto riesgo de progresión

Portadores de un síndrome nefrótico con riesgo vital y/o deterioro del filtrado glomerular sin causa inexplicable tienen indicación de terapia inmunosupresora con Ciclofosfamida asociado a corticoides, según el esquema propuesto en 3.6.

3.4.7 No se recomienda utilizar terapia inmunosupresora en pacientes con creatinina sérica persistentemente $>3,5$ mg/dl (o > 309 μ mol /l) (o un FG < 30 ml / min / $1.73m^2$) y reducción del tamaño de los riñones en ecografía (< 8 cm de longitud), o con infecciones concomitantes graves y potencialmente mortales. (Sin Grado).

3.5: Terapia Inmunosupresora y evidencia que lo fundamenta. Protocolos de administración

3.5.1 Fármacos inmunosupresores. Reseña de la evidencia para su uso en NMI

Los estudios controlados y los estudios de cohortes han demostrado que el Rituximab y los inhibidores de la calcineurina (ICN), aumentan la tasa de remisión (completa y parcial). El perfil de seguridad de los efectos secundarios inclina la balanza a usarlos como tratamiento inicial frente a la ciclofosfamida en pacientes con MN y función renal mantenida (21)(20). Los agentes alquilantes aumentan la tasa de remisión y también reducen el riesgo de insuficiencia renal. Los agentes alquilantes son drogas con efectos secundarios graves a corto y largo plazo. Aunque la evidencia es de calidad moderada, el perfil de toxicidad amerita que el tratamiento inmunosupresor basado en ciclofosfamida debe restringirse a pacientes de alto riesgo(22). La ciclofosfamida es preferible al clorambucil. La evidencia que respalda el uso de ciclofosfamida sobre clorambucil no es fuerte, pero se apoya en un estudio randomizado y controlado y varios estudios de cohortes que muestran menos efectos secundarios con ciclofosfamida (23). Los agentes alquilantes fueron los únicos agentes que se estudiaron en ensayos que evaluaron desenlaces como la mortalidad por todas las causas y la insuficiencia renal. Los estudios controlados y randomizados con rituximab o ICN se evaluaron solo para los resultados de remisión y efectos secundarios. La alta tasa de recaída después de suspender el tratamiento con ICN es motivo de preocupación, y la monoterapia con estos agentes es justificable solo en pacientes con un riesgo moderado de progresión de la enfermedad.

GEMRITUX evaluó el uso de rituximab junto a terapia de soporte en comparación con terapia de soporte sola (17)(20). Se trató de un estudio prospectivo de 6 meses de duración sin grupo control. A los 3 meses los títulos de anti PLA2R fueron significativamente más bajo en el grupo con rituximab, a los 6 meses no hubo diferencia con la remisión, que si se obtuvo cuando se extendió el tiempo de seguimiento los 2 años a favor del grupo tratado con rituximab. Independientemente

de otros resultados, el título de anti PLA2R < 275 UR/ml se asoció significativamente con remisión. El MENTOR (24) es un estudio prospectivo que comparó rituximab con ciclosporina, en el cual el rituximab no fue inferior a la ciclosporina en inducir remisión de la proteinuria a los 12 meses ($p < 0,025$) y fue superior en el mantenimiento de la remisión a los 24 meses ($p < 0,025$) en pacientes con NM que estaban en alto riesgo de enfermedad progresiva. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. El estudio MENTOR tiene debilidades; durante el tiempo que los pacientes recibieron ciclosporina (6m y 12m), el rituximab no fue superior. Incluso a los 6m de tratamiento, el grupo que recibió ciclosporina tuvo mayor porcentaje de RC o RP (49 vs 35%). Dado el alto riesgo de recaídas en pacientes que interrumpen el uso de ICN, una aproximación más adecuada en el grupo de ciclosporina, hubiera sido prolongar su uso al menos 12 a 18 m, con una pauta lenta de descenso posterior.

El estudio STARMEN (25) fue un ensayo controlado, aleatorizado y abierto de 86 pacientes con nefropatía membranosa primaria y síndrome nefrótico persistente después de seis meses de observación. Se asignó 43 pacientes a cada grupo, uno con tratamiento cíclico de seis meses con corticosteroides y ciclofosfamida y el otro con tratamiento secuencial con tacrolimus y rituximab (un gramo en el mes seis). El resultado primario fue la remisión completa o parcial del síndrome nefrótico a los 24 meses. Este resultado compuesto ocurrió en 36 pacientes (83,7 %) en el grupo de corticosteroides y ciclofosfamida y en 25 pacientes (58,1 %) en el grupo de tacrolimus y rituximab. Los eventos adversos graves fueron similares en ambos grupos. Por lo tanto, el tratamiento con corticosteroides-ciclofosfamida indujo la remisión en un número significativamente mayor de pacientes con nefropatía membranosa primaria que tacrolimus-rituximab.

Según la última actualización KDIGO, el tratamiento inmunosupresor está asociado con efectos secundarios (20). Los pacientes que probablemente tengan un curso clínico favorable o que estén más preocupados por los efectos adversos de los inmunosupresores será más probable que rechacen dicho tratamiento. Por el contrario, los pacientes que presenten síndrome nefrótico persistente o una complicación del síndrome nefrótico (eventos trombo-embólicos, infecciones, injuria renal aguda) es más probable que prefieran el tratamiento inmunosupresor. El Rituximab y los ICN tienen menos efectos secundarios y de menor gravedad que el tratamiento con ciclofosfamida.

Así, a juicio del Grupo de Trabajo de KDIGO, los pacientes con riesgo muy alto de insuficiencia renal deberían tratarse con ciclofosfamida en comparación con el tratamiento conservador solamente. El momento de inicio del tratamiento, el tipo de fármaco y la duración de la terapia depende de las estimaciones de riesgo, de las características del paciente, de las preferencias del paciente y del médico, y de los costos y disponibilidad.

Esta recomendación reemplaza la recomendación KDIGO 2012. Si bien reconoce la eficacia comprobada de los agentes alquilantes en la prevención de la insuficiencia renal, la recomendación actual da más peso a los efectos adversos graves a corto y largo plazo asociados con el uso de estos agentes, sobretodo particularmente en el riesgo de la malignidad a largo plazo (26). Por lo tanto, serían preferibles agentes alternativos efectivos. Ahora se presenta el tratamiento basada en Rituximab e ICN como alternativas adecuadas. Aunque falta la prueba directa de que rituximab o ICN para prevenir la insuficiencia renal, el Grupo de Trabajo valora los resultados de estudios que mostraron altas tasas de remisión con estos agentes y apreció la asociación de remisión persistente con buen resultado renal. En pacientes con reducción del filtrado glomerular, solo los agentes alquilantes son de beneficio comprobado.

3.5.2 Fármacos inmunosupresores. Pauta de administración sugerida

Figura 4. Pauta de administración de tratamiento inmunosupresor (9)(20).

Ciclofosfamida v/o cíclica	Metil prednisolona 1 g i/v durante tres días consecutivos al inicio del mes 1, 3 y 5. Prednisona 0.5 mg/kg/día meses 1, 3 y 5. Ciclofosfamida 2.5 mg/kg/día v/o en los meses 2, 4 y 6
Ciclofosfamida v/o continua	Metil prednisolona 1 g i/v durante tres días consecutivos al inicio del mes 1, 3 y 5. Prednisona 0.5 mg/kg/día del 1 al sexto mes. Ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día v/o del mes 1 al sexto mes
Ciclofosfamida i/v cíclica	Protocolo de Ponticelli modificado por Hena Caorsi
Rituximab	Rituximab 1 g i/v administrado día 1 y 15 Rituximab 375 mg/m ² , semanal durante 4 semanas.
Tacrolimus	Tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/día, con tacrolinemia entre 3-8 ng/ml, durante 1 año
Ciclosporina	Ciclosporina 3,5 mg/kg/día con ciclosporinemia entre 125-225 ng/ml

Protocolo Ponticelli modificado por Dra. Hena Caorsi (27).

Curso de 6 meses de esteroides mensuales que alterna con ciclofosfamida, la ciclofosfamida se administra por vía intravenosa en lugar de por vía oral a una dosis.

Primer mes - Metilprednisolona intravenosa 20 mg/Kg, con un máximo de 1 g/día, a pasar en 30 minutos, por tres días, seguido desde el cuarto día, por Prednisona 0.5 mg/Kg/día por 27 días, seguido de una rápida disminución (10 mg/semana) durante el mes siguiente.

Segundo mes - Ciclofosfamida en bolo i/v el primer día del mes, (15 mg/Kg/dosis en 200 cc de suero fisiológico, a pasar en 2 horas con hidratación previa y posterior). El 2-sulfaniletansulfonato de sodio (MESNA) se usa como profilaxis de la cistitis hemorrágica inducida por Ciclofosfamida y se administra un 60% de la dosis de ciclofosfamida.

Las dosis posteriores se ajustan para lograr un recuento leucocitario nadir a las dos semanas no menor de 3000 leucocitos /mm³, en caso de ocurrir, la próxima dosis se descende en 2.5mg/Kg/día. La dosis inicial de Ciclofosfamida se reduce en 2,5 mg/kg en pacientes mayores de 60 años y 5 mg/kg en pacientes mayores de 70 años; y se reduce en 2,5 mg/kg si la creatininemia es mayor de 2,7 mg/dl.

Tercer y quinto mes - igual a primer mes.

Cuarto y sexto mes - igual a segundo mes.

El régimen recomendado para ciclosporina es un tratamiento de al menos seis meses a una dosis de 3,5 mg/kg por día en dos dosis divididas para mantener los niveles valle 125-225 ng/ml con prednisona a 10 mg/día. (Sin Grado).

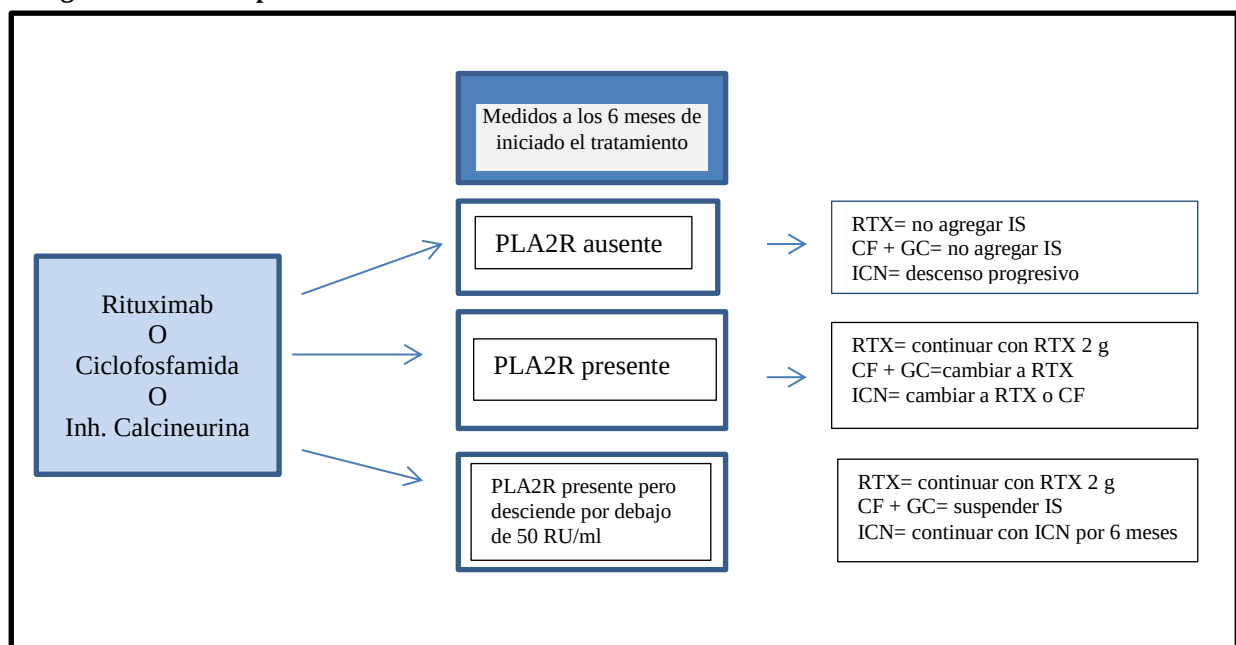
Si se opta por Tacrolimus para tratamiento inicial, el régimen recomendado es de 0,05 a 0.1 mg/kg por día en dos dosis divididas para mantener los niveles valle en sangre entre 3-5 ng/ml. (Sin Grado).

Se sugiere que los niveles en sangre de los ICN deben ser controlados regularmente durante el periodo de tratamiento inicial, y siempre que haya un incremento inexplicable en la Creatininemia (>20%) durante el tratamiento. (Sin Grado). Se sugiere que la dosis de ICN deberá ser disminuida a 50% del valor inicial en un período entre 4-8 semanas, de permanecer en remisión; de no existir nefrotoxicidad relacionada a ICN se mantendrá por un tiempo mínimo de 12 meses (2C).

3.5.3 Seguimiento de los pacientes. Anticuerpos anti PLA2R

El monitoreo longitudinal de los niveles de anticuerpos PLA2R a los 6 meses del inicio de la terapia puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con MN, y se puede utilizar para guiar los ajustes a la terapia.

Figura 5. Guía terapéutica con Anti PLA2R





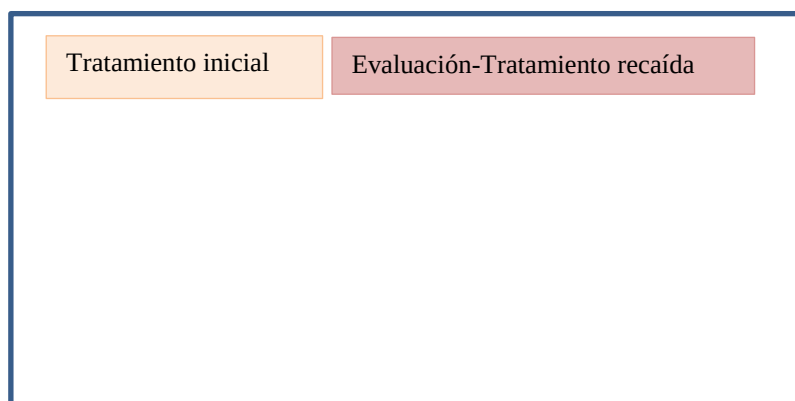
RTX = rituximab, ICN= inhibidor de la calcineurina, GC= glucocorticoides, IS= inmunosupresores

3.5.4 Se recomienda que los pacientes sean manejados de forma conservadora durante al menos 6 meses después de la finalización de un régimen de tratamiento inmunosupresor antes de ser considerado un fracaso terapéutico, a menos que el filtrado glomerular se deteriore o se presenten síntomas incapacitantes o potencialmente mortales relacionadas con el síndrome nefrótico (1C).

3.5.5: Se Sugiere que las recaídas del síndrome nefrótico en NM idiopática sean tratados con la reinstauración de la misma terapia que dio lugar a la remisión inicial. (2D)

La definición de recaída es variable, ya que en la misma se agrega el monitoreo de los anti PLA2R. Algunos autores definen la recaída tras la remisión, como un aumento de la proteinuria $> 3,5$ g/día en pacientes que desarrollaron una remisión completa. Sugerimos que se use el curso evolutivo de la albúmina sérica y la relación proteína/creatinina (PCR) en orina en la evaluación. En pacientes con una remisión parcial (caracterizada por la normalización de la albúmina sérica), una recaída debe definirse por un aumento de la proteinuria paralelo por una disminución en los niveles de albúmina sérica. La monitorización inmunológica es particularmente valiosa en estas situaciones. Si, en el período de “remisión clínica”, los anticuerpos anti-PLA2R seguían siendo positivos, esto sería evidencia de enfermedad persistente. Por tanto, en pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos, es aconsejable que los anticuerpos anti-PLA2R se evalúen en el momento de la remisión y la recaída. El curso de anticuerpos anti-PLA2R precede al curso clínico. En pacientes con recaídas muy tempranas, es importante considerar las razones del fracaso de la terapia anterior (p. ej., cumplimiento, niveles bajos del fármaco, depleción insuficiente de células B, presencia de anticuerpos anti-rituximab). La ciclofosfamida se puede repetir; sin embargo, se debe tener en cuenta la dosis máxima tolerable: La dosis acumulada no debe exceder los 10 g si se requiere la preservación de la fertilidad. La dosis acumulada no debe exceder los 36 g para limitar el riesgo de desarrollar neoplasias (20).

Figura 6. Tratamiento de la recaída



Rituximab	• repetir rituximab
ICN + GC	• Rituximab • ICN +/- Rituximab
CF+GC	• CF + GC • Rituximab • ICN + /- Rituximab

CF= ciclofosfamida, ICN= inhibidor de la calcineurina, GC= Glucocorticoides

3.5.6: Tratamiento inicial en NM idiopática resistente

No existe una definición aceptada de enfermedad resistente (20). En pacientes con MN, con anticuerpos anti-PLA2R medibles al comienzo de la terapia, la enfermedad resistente se puede definir por la persistencia de anticuerpos anti-PLA2R en niveles altos o sin cambios en los niveles después de la primera línea de terapia inmunosupresora (dosis y duración suficiente). La persistencia de proteinuria de grado moderado no debe usarse para definir enfermedad resistente, ya que la proteinuria puede persistir durante 12 a 24 meses después del inicio de terapia. Aunque la persistencia de anticuerpos anti-PLA2R sugiere resistencia a la terapia, hay pacientes que desarrollan remisión parcial de la proteinuria con presencia persistente de títulos bajos de anticuerpos anti-PLA2R. Estos pacientes deben ser cuidadosamente seguidos; la terapia inmunosupresora a menudo puede suspenderse. Definir la resistencia es más difícil en pacientes que son anticuerpos anti-PLA2R negativos. Pacientes con síndrome nefrótico persistente e hipoalbuminemia puede considerarse resistente (si la duración del seguimiento supera los 6 meses). En pacientes con proteinuria de bajo grado y albúmina sérica normal, la proteinuria persistente probablemente se explica por FSGS u otros factores. En pacientes con proteinuria persistente y aumento, pero aún hipoalbuminemia, puede ser difícil de juzgar. En tales casos, se puede utilizar para definir actividad persistente de la enfermedad una biopsia renal que muestre pequeños depósitos densos.

3.5.7. Otros inmunosupresores

- **Comentario** Existe un ensayo piloto randomizado que usa ACTH vs esquema terapéutico Ponticelli modificado para tratamiento inicial de NM idiopática que demuestran la no inferioridad de ACTH en el descenso de la proteinuria (28). Se ha reportado que la ACTH administrada en forma subcutánea 2 veces por semana fue significativa para lograr

descensos de la proteinuria, mejoría de la albuminemia, de la dislipemia y descenso de niveles de anticuerpos en suero contra PLA2R (29).

Bibliografía

1. Garau, M, Cabrera J, Noboa O, Gadola L, Ottati G, Luzardo L, Baccino C, Boggia J, Silviriño R, San Roman S, Alvarez A, Caorsi H RP. Informe del Registro Uruguayo de Glomerulopatías Julio 2022 . 2022. p. 2019–22.
2. Garau, M, Cabrera J, Noboa O, Gadola L, Ottati G, Luzardo L, Baccino C, Boggia J, Silviriño R, San Roman S, Alvarez A, Caorsi H RP. Informe del Registro Uruguayo de Glomerulopatías 2018 . Datos de los años 2016-2017 Informe elaborado por la Prof . Agda . Dra Mariela Garau y la Asist . PPTG Dra Jimena Cabrera Integrantes del PPTG (por orden alfabético): Comité responsable del PPTG : 2018;1–6.
3. Behnert A, Schiffer M, Müller-deile J, Jr LHB, Mahler M, Fritzler MJ. Antiphospholipase A 2 Receptor Autoantibodies : A Comparison of Three Different Immunoassays for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. 2014;2014.
4. Praga Manuel. Nefropatía Membranosa. 2020;
5. Seitz-polski B, Ma H, Ph D, Zahner G, Ph D, Dolla G. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2015;371(24):2277–87.
6. Sethi S. New ‘ Antigens ’ in Membranous Nephropathy. 2021;268–78.
7. Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A., David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant M. The new England Journal. N Engl J Med. 2009;361(1):11–21.
8. Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(6):1137–43.
9. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;753–79.
10. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy : a UK randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2013;381(9868):744–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61566-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61566-9)
11. Polanco N, Gutie E, Vigil A, Ferna G, Lorenzo D, Bernis C, et al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. 2010;697–704.
12. Buferveijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic Membranous Nephropathy : Outline and Rationale of a Treatment Strategy. 2005;46(6):1012–29.
13. Torres A, Dominguez -Gil B, Carreño A, Hernandez E, Morales E, Segura J, Gonzalez E PM. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy 1. 2002;61:219–27.
14. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CMT, Ponticelli C, Passerini P. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy : Its clinical and research implications. 1997;51:901–7.
15. Van Den Brand, JA , Hofstra, Julia M Wetzels JF. Low-Molecular-Weight Proteins as Prognostic Markers in Idiopathic Membranous Nephropathy. 2011;6(June 2009).
16. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A 2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. 2012;1735–43.
17. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy : A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. 2017;348–58.
18. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RGB, Malik FA, Erickson SB, et al.

- Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA 2 R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. 2011;1543–50.
19. De Vriese, A, Glassock R, Nath, K, Sanjeev S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. 2017;421–30.
20. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;
21. Van Den Brand JA, Ruggenenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(9):2729–37.
22. Van Den Brand D, Hofstra J, Wetzels J. Long-Term Outcomes in Idiopathic Membranous Nephropathy Using a Restrictive Treatment Strategy. 2014;150–8.
23. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Bellazzi R. A Randomized Study Comparing Methylprednisolone Plus Chlorambucil Versus Methylprednisolone Plus Cyclophosphamide in Idiopathic Membranous Nephropathy. JASN. 1998;9:444–50.
24. Fervenza, F, Appel G, Catran D. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2019;381:36–46.
25. Fernandez, G, Rojas, J, Van de Logt, A, Ronco, P, Wetzels, J, Praga M. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and. Kidney Int. 2021;99(4):986–98.
26. Van Den Brand P, Hofstra J, Wetzels J. Article Cancer Risk after Cyclophosphamide Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:1066–73.
27. Luzardo L, Ottati G, Cabrera J, Trujillo H, Garau M, Baldovinos G, et al. Original Investigation Substitution of Oral for Intravenous Cyclophosphamide in Membranous Nephropathy. 2020;1:943–9.
28. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis. 2006;47(2):233–40.
29. Hladunewich MA, Catran D, Beck LH, Odutayo A, Sethi S, Ayalon R, et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(8):1570–7.