

Guía de Práctica Clínica para GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Gustavo José Aroca Martínez- Juan Carlos Conde - Luis Castillo
Lisneth Almendrales Escobar - Alex Alfredo Domínguez Vargas
María Auxiliadora Mora Hernández - Diana Carolina Silva Díaz



Guía de Práctica Clínica para GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

**Gustavo José Aroca Martínez - Juan Carlos Conde - Luis Castillo -
Lisneth Almendrales Escobar - Alex Alfredo Domínguez Vargas
María Auxiliadora Mora Hernández - Diana Carolina Silva Díaz**

Guía de Práctica Clínica para GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

**Gustavo José Aroca Martínez - Juan Carlos Conde - Luis Castillo -
Lisneth Almendrales Escobar - Alex Alfredo Domínguez Vargas
María Auxiliadora Mora Hernández - Diana Carolina Silva Díaz**



Guía de práctica clínica para glomerulonefritis membranosa / Gustavo José Aroca Martínez [y otros 6] -- Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar, 2017.
24 páginas; figuras y tablas a color

ISBN: 978-958-5430-40-2 (Formato digital)

1. Glomerulonefritis 2. Nefrología 3. Glomerulonefritis -- Patología 4. Riñones -- Enfermedades I. Aroca Martínez, Gustavo José II. Conde, Juan Carlos III. Castillo, Luis IV. Almendres Escobar, Lisneth V. Domínguez Vargas, Alex Alfredo VI. Mora Hernández, María Auxiliadora VII. Silva Díaz, Diana Carolina VIII. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Investigación en Nefrología IX. Título

616.612 G943 2017 Sistema de Clasificación Decimal Dewey 22ª edición
Universidad Simón Bolívar -- Sistema de Bibliotecas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

© Gustavo José Aroca Martínez- Juan Carlos Conde - Luis Castillo - Lisneth Almendres Escobar - Alex Alfredo Domínguez Vargas - María Auxiliadora Mora Hernández - Diana Carolina Silva Díaz

Grupo de Investigación en Nefrología

ISBN: 978-958-5430-40-2

© **Todos los derechos reservados.** Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema recuperable o transmitida en ninguna forma por medios electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros, sin la previa autorización por escrito de Ediciones Universidad Simón Bolívar y de los autores. Los conceptos expresados en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente corresponden con los de la Universidad Simón Bolívar y da cumplimiento al Depósito Legal según lo establecido en la Ley 44 de 1993, los Decretos 460 del 16 de marzo de 1995, el 2150 de 1995, el 358 de 2000 y la Ley 1379 de 2010.

©**Ediciones Universidad Simón Bolívar**

Carrera 54 No. 59-102

<http://publicaciones.unisimonbolivar.edu.co/edicionesUSB/>

dptopublicaciones@unisimonbolivar.edu.co

Barranquilla - Cúcuta

Producción Editorial

Editorial Mejoras

Calle 58 No. 70-30

info@editorialmejoras.co

www.editorialmejoras.co

Marzo de 2017

Barranquilla

Made in Colombia

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	7
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	9
NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA	9
NEFROPATÍAS MEMBRANOSAS SECUNDARIAS.....	10
<i>Cuadro Clínico</i>	<i>10</i>
<i>Anatomía Patológica</i>	<i>11</i>
<i>Curso Clínico</i>	<i>13</i>
<i>Marcadores Pronósticos.....</i>	<i>15</i>
TRATAMIENTO.....	16
<i>Tratamiento conservador. Periodo de observación sin tratamiento inmunosupresor</i>	<i>16</i>
<i>Tratamiento de los casos con persistencia del síndrome nefrótico y sin deterioro de función renalCorticosteroides más agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil).....</i>	<i>16</i>
<i>Anticalcineurínicos.....</i>	<i>17</i>
<i>Rituximab</i>	<i>18</i>
<i>Micofenolato.....</i>	<i>18</i>
<i>ACTH.....</i>	<i>18</i>
<i>Tratamiento de las formas agresivas con deterioro progresivo de función renal.....</i>	<i>18</i>
<i>Tratamiento de los casos con proteinuria no nefrótica</i>	<i>19</i>
<i>Objetivos del tratamiento</i>	<i>19</i>
<i>Estrategias globales de tratamiento</i>	<i>19</i>
NM Y TRASPLANTE RENAL.....	20
Referencias Bibliográficas	21

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa (NM) constituye una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en sujetos adultos y ancianos, mientras que en niños y adolescentes es rara. La incidencia se sitúa en unos 5-10 casos por millón de población y año. Es una enfermedad causada por antígenos específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en la cara externa de la membrana basal glomerular. Clásicamente se han diferenciado dos grandes subtipos de NM, las NM primarias o idiopáticas (NMI) y las NM secundarias. En las primeras, el antígeno responsable era desconocido y no existía una enfermedad o fármaco relacionado con el desencadenamiento del cuadro, mientras que en las segundas el proceso era causado por enfermedades sistémicas, tumores, infecciones o fármacos diversos. En los últimos años se ha logrado identificar el antígeno podocitario contra el que se desencadena el proceso de formación de anticuerpos (autoinmunidad) en un 60-75 % de los casos de NMI.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA

La búsqueda del antígeno responsable de los casos primarios o idiopáticos ha sido infructuosa durante muchos años. El grupo de Ronco fue el primero en demostrar la participación decisiva de un antígeno podocitario (neutral-endopeptidasa) en un caso de NM infantil [1] aunque los casos de NMI atribuibles a este mecanismo son muy raros. Más recientemente, se ha demostrado que otra proteína podocitaria, el receptor de la fosfolipasa A2 del tipo M (PLA2R en sus siglas en inglés) constituye el antígeno responsable de un 70-80 % de las NMI [2]. Los anticuerpos formados contra esta proteína (IgG4 principalmente) atraviesan el capilar glomerular y se unen a la proteína a lo largo de la vertiente externa, o subepitelial, de la pared capilar, formando los típicos depósitos subepiteliales [2]. Dado que el PLA2R es un constituyente normal del podocito, podemos considerar la NMI como una enfermedad autoinmune, al menos en los casos debidos a la formación de anticuerpos anti-PLA2R anti-PLA2R. Los mecanismos que ponen en marcha estos procesos de autoinmunidad son desconocidos. Estudios recientes han mostrado una base genética, asociada a determinados alelos HLA y a los genes que codifican PLA2R, que predispone a la enfermedad [3].

Los casos de NMI con anti-PLA2R negativos (un 20-30 %) probablemente son debidos a otros antígenos específicos contra los que se desencadena un proceso similar, pero aún no han sido identificados. Además de la citada neutral-endopeptidasa, se ha sugerido el papel patogénico de la aldosa reductasa y la superóxido-dismutasa [4]. Recientemente, se ha demostrado la participación de antígenos procedentes de la leche de vaca, plantados en la vertiente externa de la pared capilar, como responsables de membranosas primarias del niño [5].

La determinación de anti-PLA2R ha supuesto un gran avance en el diagnóstico diferencial rápido de las NM, que permite distinguir las formas primarias de las secundarias. La positividad de anti-PLA2R en un paciente es fuertemente indicativa de su carácter primario, aunque un porcentaje de NM secundarias puede tener también anti-PLA2R positivos (Tabla 1).

Tabla 1. Positividad de los anticuerpos contra el receptor de la Fosfolipasa A2 del tipo M (anti-PLA2R) en las entidades en los que han sido testados

Tipo de NM	Porcentaje aproximado de enfermos con anti-PLA2R positivos
Primaria o Idiopática	70-80 %
Asociada a tumores	20-25 %
Lúpica	5 %
Infección por el virus de la Hepatitis B	8 %

El sistema del complemento ejerce un papel patogénico importante en esta entidad. Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan dicho sistema. Los factores terminales del complemento (C5-9) alteran la estructura podocitaria y distorsionan sus diafragmas de hendidura, provocando la aparición de proteinuria masiva [6].

NEFROPATÍAS MEMBRANOSAS SECUNDARIAS

La NM es un prototipo de enfermedad renal causada por complejos inmunes. Se acepta que los antígenos implicados (de origen infeccioso, farmacológico, tumoral o de otras diversas procedencias) se depositan primero entre la membrana basal glomerular (MBG) y los podocitos; los anticuerpos específicos generados contra estos antígenos atraviesan la MBG para acoplarse con aquellos, dando lugar a la formación *in situ* de los complejos inmunes. Existen numerosas entidades que pueden desencadenar una NM secundaria; las más importantes se muestran en la Tabla 2. La identificación precisa de la causa es esencial, dado que el tratamiento específico de la enfermedad (por ejemplo, resección del tumor, suspensión del fármaco desencadenante o tratamiento de la infección responsable) conduce en muchos casos a la resolución del síndrome nefrótico.

Tabla 2. Causas más importantes de Nefropatía Membranosa Secundaria

Infecciones	Paludismo, Filarisis, Esquistosomiasis, Sífilis, Lepra, Infección por el virus de la hepatitis B o C.
Tumores	Cáncer de colon, estómago, pulmón, melanoma, Linfomas.
Fármacos	Antinflamatorios no esteroides, Metales pesados (oro, mercurio), Penicilina, Fluconazol, Probenecid, Trimetadiona, Levamisol.
Enfermedades Sistémicas	Lupus eritematoso sistémico, Sjögren, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Sarcoidosis, Tiroiditis autoinmune, Enfermedad por IgG4.

Cuadro Clínico

En el 80 % de los casos la NM se presenta con un síndrome nefrótico completo (proteinuria >3,5 g/24h, hipoalbuminemia, hiperlipidemia) [7] [8] [9]. La mayoría de los casos, por tanto, son diagnosticados con relativa presteza, porque el paciente percibe el edema típico del síndrome nefrótico. En el resto de los casos se detecta proteinuria no nefrótica y el diagnóstico puede retrasarse considerablemente por la ausencia de síntomas. Aunque la presencia de microhematuria es relativamente frecuente, la hematuria macroscópica es muy rara y obliga a descartar la presencia de trombosis de las venas renales o tumores urológicos.

Las manifestaciones clínicas y complicaciones son las de un síndrome nefrótico (edema, hiperlipidemia, hipercoagulabilidad). Las trombosis venosas y, en ocasiones, el tromboembolismo pulmonar

consecuencia de la hipercoagulabilidad pueden ser la primera manifestación clínica. El edema suele instaurarse de manera menos progresiva aunque existe una gran variabilidad.

Analíticamente, los pacientes muestran las anomalías características del síndrome nefrótico (hiperlipidemia, hipoalbuminemia y descenso de proteínas totales). Los niveles de complemento sérico son normales.

En el momento del diagnóstico, la mayoría de NM presenta una función renal normal y la tensión arterial suele ser también normal. La aparición de hipertensión arterial suele relacionarse con el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Los casos con proteinuria masiva e hipoalbuminemia grave pueden presentar un deterioro progresivo de función renal en los primeros meses de curso clínico.

Además, como en todos los tipos de síndrome nefrótico grave, pueden desencadenarse episodios de fracaso renal agudo reversible, por dosis excesivas de diuréticos o uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con inestabilidad hemodinámica secundaria a la hipoalbuminemia. En los casos más graves puede detectarse la presencia de glucosuria renal y otras manifestaciones de tubulopatía [10], lo que probablemente se deba a tubulotoxicidad directa de la proteinuria masiva.

Anatomía Patológica

La NM se caracteriza por un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada. El engrosamiento es debido a la presencia de depósitos de complejos inmunes a lo largo de la pared capilar. La microscopía óptica revela, con las tinciones apropiadas (plata) unas imágenes muy características de la enfermedad, las llamadas “púas” o “spikes” en su expresión inglesa (Figura 1). Se trata de prolongaciones espiculares de la membrana basal hacia el exterior que tratan de englobar los depósitos inmunes. Se distinguen cuatro estadios anatomopatológicos de la NM: en el estadio I, se observan los depósitos de inmunocomplejos, pero la pared capilar es aún normal, sin engrosamiento o con un mínimo ensanchamiento difícil de diferenciar de la normalidad óptica. En el estadio II, son ya evidentes el engrosamiento de la pared capilar glomerular y las “púas” o “spikes” en las tinciones con plata. En el estadio III, las prolongaciones de la membrana basal han logrado ya rodear los inmunocomplejos y las paredes capilares muestran un claro engrosamiento y desestructuración. Finalmente, en el estadio IV se observa una esclerosis avanzada, tanto de numerosos glomérulos como del túbulointersticio.

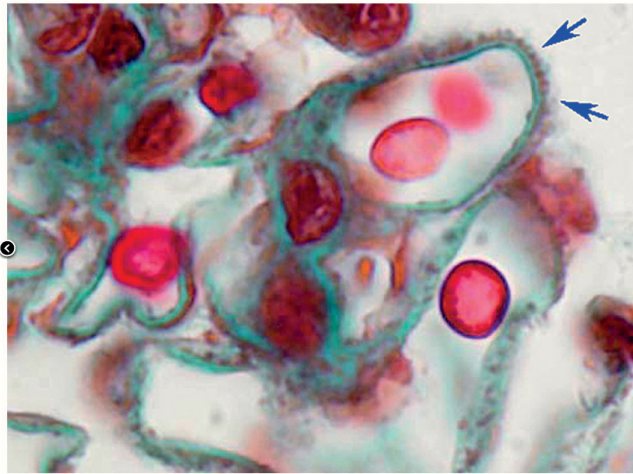


Figura 1. Características imágenes de "spikes" o "púas" en la pared capilar

Es importante señalar que los estadios anatomopatológicos tienen una pobre correlación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento, a excepción de la fibrosis túbulointersticial [7] [8].

Por otra parte, en el estadio I, la microscopía óptica no permite la diferenciación con otras causas de síndrome nefrótico, como las lesiones mínimas. Es necesaria la inmunofluorescencia, que muestra depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar, y la microscopía electrónica, cuyo hallazgo característico es la presencia de depósitos electrón-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de todos los glomérulos (Figura 2).

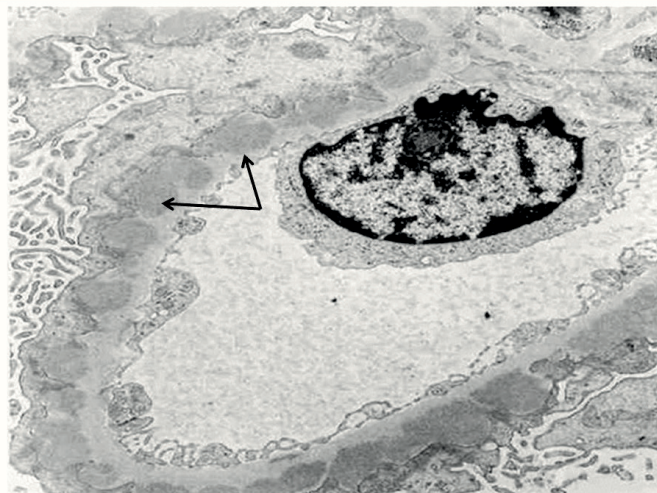


Figura 2. Microscopía electrónica en un caso de nefropatía membranosa. Depósitos de inmunocomplejos (flecha) distribuidos regularmente a lo largo de la cara externa.

La Tabla 3 resume los datos histológicos que deben orientar hacia la sospecha de una NM secundaria [11] [12], como son la presencia de marcadores de activación de la vía clásica del complemento, la presencia de inmunocomplejos en mesangio o subendotelio, además de los típicos depósitos subepiteliales, y la predominancia de IgG1-3 en lugar de la IgG4 característica de la NMI. La presencia de proliferación celular glomerular y los cuerpos tubuloreticulares en células endoteliales son también datos de sospecha de membranosa secundaria, sobre todo lúpica.

Tabla 3. Datos histológicos diferenciales entre las nefropatías membranosas primarias y las secundarias

Membranosas primarios o idiopáticas	Membranosas Secundarias
Depósitos de C3 en la inmunofluorescencia; ausencia de C1q y otros marcadores de activación de la vía clásica del Complemento.	Depósitos de C1q y otros marcadores de activación de la vía clásica del Complemento.
Depósitos de inmunocomplejos exclusivamente en localización subepitelial	Depósitos de inmunocomplejos en mesangio y subendotelio además de subepitelio.
Predominancia de IgG1 y 3	Predominancia de IgG4
Ausencia de proliferación celular en glomérulo	Puede existir proliferación celular mesangial y endotelial
	Presencia de estructura tubuloreticulares en las células endoteliales (sobre todo en la membranosa lúpica).

Curso Clínico

Los pacientes con proteinuria no nefrótica presentan, en su mayoría, una evolución favorable, con función renal estable y sin hipertensión [7] [8]. En algunos casos, la proteinuria puede aumentar hasta el desarrollo de un síndrome nefrótico completo, pero por otra parte la aparición de remisiones espontáneas es más frecuente que en los pacientes con síndrome nefrótico.

Entre los pacientes con síndrome nefrótico, se pueden distinguir tres modos diversos de evolución: aparición de remisión espontánea, persistencia del síndrome nefrótico con función renal conservada y persistencia del síndrome nefrótico con deterioro progresivo de función renal.

La aparición de remisiones espontáneas es una característica clave en la NM, observable en un 30-45 % de los casos [13][14]. Se entiende por remisión espontánea la desaparición del síndrome nefrótico con mantenimiento de la función renal, en ausencia de tratamiento con corticosteroides o cualquier tipo de tratamiento inmunosupresor. Las remisiones se definen como parciales cuando la proteinuria disminuye por debajo del límite nefrótico (3,5 g/24 h) pero continúa siendo superior a 0,3 g/24h (algunos autores prefieren situar el límite en 0,5 g/24h) y completas cuando la proteinuria se estabiliza por debajo de 0,3 g/24h.

La frecuente aparición de remisiones espontáneas es un hecho conocido desde las primeras descripciones de la NM. Las mujeres y los enfermos con escasa proteinuria tienen una probabi-

lidad mayor de remisión espontánea, así como los pacientes con función renal completamente preservada. En un estudio multicéntrico español reciente, que revisó la evolución a largo plazo de más de 300 casos de NM con síndrome nefrótico que no habían sido tratados con corticosteroides u otros inmunosupresores [15], se confirmaron estos datos, pero se observó también que la aparición de remisión espontánea puede verse en pacientes con graves proteinurias al comienzo de la enfermedad (Tabla 4). Así, un 26 % de los pacientes con proteinurias iniciales > 8 g/24h y un 21 % de los casos con más de 12 g/24h desarrollaron estas remisiones en ausencia de tratamiento inmunosupresor. Como se observa en la Tabla 4, un elevado porcentaje de los enfermos que desarrollaron remisión espontánea recibieron tratamiento con IECA o ARB. Otros aspectos interesantes a destacar son que la gran mayoría de remisiones aparecieron en los primeros dos años de la enfermedad y que la proteinuria no desapareció abruptamente, sino que mostró un descenso gradual. Los factores que significativamente predijeron una remisión espontánea fueron la función renal y la cuantía de la proteinuria en el momento del diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento con IECA o 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 excelente, con muy escasas recaídas (6 %) y una supervivencia renal del 100 %. No se conocen los mecanismos implicados en estas remisiones espontáneas.

Tabla 4. Aparición de remisiones espontáneas según la proteinuria inicial. Influencia del tratamiento con IECA o ARB (adaptado de referencia 16)

Proteinuria basal (g/24h)	Remisión espontánea (%) [*]	Pacientes tratados ^{**} con IECA/ARB (%)
3,5-8 (n=186)	69 (37,1)	59 (85,5)
8-12 (n=91)	24 (26,3)	17 (70,8)
>12 (n=51)	11 (21,5)	7 (63,6)

^{*} Número y porcentaje de pacientes con remisión espontánea según nivel de proteinuria

^{**} Número y porcentaje de pacientes con remisión espontánea tratados con IECA/ARB

Por el contrario, un 15-20 % de los casos presenta un curso clínico agresivo, con proteinuria masiva y un rápido declinar (a lo largo de los primeros 12-24 meses de evolución) de la función renal [16] [17]. Es importante diferenciar estos casos de evolución agresiva, de los casos de fracaso renal agudo por factores reversibles, como puede ser el uso excesivo de diuréticos o factores funcionales sobreañadidos al proceso (hipotensión, depleción de volumen). El pronóstico de los casos agresivos, en ausencia de tratamiento, es malo [16] [17], aunque algunos presentan remisiones espontáneas de la proteinuria seguidas de una estabilización o mejoría de la función renal [18].

Finalmente, el resto de pacientes (40-60 %) presenta un síndrome nefrótico mantenido, sin desarrollar remisión espontánea ni deterioro de función renal. Aunque esta situación puede persistir

años, el pronóstico renal es malo en caso de no remitir el síndrome nefrótico, y el enfermo está expuesto a las complicaciones típicas del síndrome nefrótico: trombosis venosas o un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares por la persistente dislipemia.

El conocimiento de estas variables evolutivas de la enfermedad es clave para un correcto manejo de los pacientes con NM y para la prescripción de tratamientos inmunosupresores.

Marcadores Pronósticos

Los pacientes con NM necesitan un seguimiento inicial muy estrecho, con revisiones cada 1-2 meses, para seguir la evolución de proteinuria y función renal. Los cambios en estos parámetros van a anunciar la aparición de remisión espontánea o de un curso agresivo, y estas evoluciones dispares suelen definirse en los primeros meses de evolución. La evolución de la proteinuria y la 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 [19]. El modelo ha sido validado en varios países y ofrece una seguridad de un 85-90 % para predecir un curso clínico desfavorable. Los pacientes, según este modelo, se agruparían en las siguientes categorías: bajo riesgo de progresión (función renal normal, proteinuria persistentemente <4g/24h durante 6 meses), riesgo medio (función renal normal y proteinuria 4-8 g/24h durante 6 meses) y riesgo elevado (proteinuria >8 g/24h durante 6 meses, independientemente de la función renal).

El grupo de Wetzels ha realizado varios estudios mostrando que una excreción urinaria elevada de IgG y de algunas proteínas de bajo peso molecular como la α -1 microglobulina y la β 2-microglobulina es un marcador excelente para predecir el desarrollo de insuficiencia renal, con una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 91 % [20] [21]. La ventaja de estos marcadores urinarios respecto al Toronto Risk Score es que no necesitan ser evaluados a lo largo de un periodo de tiempo, sino que su medición única al comienzo del proceso arroja una muy importante información predictiva. Sin embargo, no han sido aún validados por otros grupos.

Pero muy probablemente el marcador que va a cambiar nuestra sistemática de monitorización de la NM es la determinación seriada de anti-PLA2R, en los enfermos con positividad para estos anticuerpos [22] [23]. 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, bien espontánea o inducida por tratamiento, muestran un descenso de los títulos. Interesantemente, la disminución de anti-PLA2R precede en varias semanas-meses el inicio de mejoría clínica, manifestada por disminución de proteinuria. Los valores elevados de anti-PLA2R pueden predecir también la recidiva de la enfermedad tras el trasplante renal.

TRATAMIENTO

El mejor conocimiento de la historia natural de la membranosa y un número discreto, aunque importante, de estudios clínicos controlados, ha mejorado en los últimos años el enfoque terapéutico de la entidad. Se acepta hoy en día que el tipo de tratamiento debe adaptarse a las características de cada paciente, teniendo sobre todo en cuenta las tres variantes evolutivas que comentamos en el apartado de "Curso Clínico": posibilidad de remisión espontánea, presentaciones agresivas y persistencia del síndrome nefrótico sin deterioro de función renal por periodos prolongados de tiempo.

Tratamiento conservador. Periodo de observación sin tratamiento inmunosupresor

Las recientemente publicadas guías KDIGO sobre tratamiento de las enfermedades glomerulares [24] recomiendan la instauración de tratamiento inmunosupresor solamente en aquellos pacientes que mantienen proteinuria nefrótica tras un periodo de observación de al menos 6 meses y siempre que la proteinuria no tenga una clara tendencia a la disminución durante dicho periodo. En esta fase de observación deben instaurarse una serie de medidas conservadoras encaminadas a disminuir los riesgos del síndrome nefrótico, disminuir el edema o facilitar la aparición de remisiones espontáneas como los IECA o ARB [15]. De este periodo de observación deberían excluirse aquellos pacientes en los que se observa un progresivo deterioro de función renal (incremento de la creatinina >30 % del valor basal durante los primeros 6-12 meses de evolución), los que presentan complicaciones causadas por el síndrome nefrótico (por ejemplo tromboembolismo pulmonar) o los casos con hipoalbuminemia extrema)

Durante el periodo de observación los pacientes deberían seguir una dieta sin sal y recibir diuréticos (tiazidas, furosemda, antialdosterónicos) en las dosis y combinaciones requeridas para disminuir el edema y permitir una vida normal. El tratamiento con IECA o ARB, además de su indicación en pacientes hipertensos, disminuye la cuantía de la proteinuria y facilita la aparición de remisiones espontáneas, como se comentó anteriormente. Sin embargo su uso debe de ser cauteloso, particularmente en enfermos sin hipertensión o con un volumen circulante efectivo comprometido por hipoalbuminemia severa.

Un tema controvertido es la indicación de tratamiento anticoagulante. A pesar de que la evidencia se basa solamente en estudios observacionales, las guías KDIGO recomiendan su instauración en pacientes con hipoalbuminemia importante

Tratamiento de los casos con persistencia del síndrome nefrótico y sin deterioro de función renal Corticosteroides más agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil)

La combinación de corticosteroides y ciclofosfamida o clorambucil, administrados de forma cíclica durante 6 meses (meses 1, 3 y 5, corticosteroides; meses 2, 4 y 6, el agente alquilante) se conoce

como pauta o esquema de Ponticelli (Tabla 5). Estudios multicéntricos liderados por este autor han demostrado de manera concluyente la efectividad de este tratamiento, cuando se compara con el manejo exclusivamente conservador. En base a esta evidencia, las guías KDIGO [24] recomiendan el esquema cíclico de Ponticelli como la primera opción terapéutica en la NM. La tasa de remisiones completas o parciales alcanza el 70-80 % de casos [25] [26] [27] y el efecto favorable del tratamiento se ha demostrado con seguimientos prolongados. Los efectos secundarios pueden ser, no obstante, graves. El equipo de Ponticelli demostró en otro estudio prospectivo que la ciclofosfamida conllevaba un menor número y gravedad de complicaciones, por lo que se ha tendido a abandonar el uso de clorambucil. Medidas preventivas como el trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir infección por *Pneumocystis* o bifosfonatos en pacientes con riesgo de osteoporosis son necesarias. Algunos autores prefieren el uso paralelo, no cíclico, de los corticosteroides y agentes alquilantes [16] [17], sin que existan estudios que hayan comparado qué pauta es superior. Estudios prospectivos, por otra parte, han mostrado que el tratamiento único con corticosteroides, sin agentes alquilantes, no es efectivo [28].

Tabla 5.

1	Metilprednisolona IV: 1 g diario durante los días 1, 2 y 3. Prednisona oral (0,5 mg/kg/día) durante los 27 días restantes
2	Ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día)
3	Igual que el Mes 1
4	Igual que el Mes 2
5	Igual que el Mes 1
6	Igual que el Mes 2

Anticalcineurínicos

Estudios prospectivos randomizados han demostrado que tanto la ciclosporina [29] como el tacrolimus [30] son efectivos en la NM, induciendo remisión completa o parcial en más del 70-80 % de casos. Algunos estudios retrospectivos sugieren que el efecto favorable de los anticalcineurínicos puede ser más rápido y acompañado de menores efectos secundarios que la pauta de Ponticelli, pero no se han realizado estudios comparativos de suficiente duración. La dosis inicial habitual de ciclosporina es 3,5-5,0 mg/kg/d, acompañada de esteroides, mientras que la de tacrolimus es 0,05-0,075 mg/kg/d y no necesita ir acompañada de esteroides [30]. Las dosis subsiguientes de ambos fármacos deben de ser ajustadas según niveles sanguíneos. La duración recomendada del tratamiento se sitúa en 12-18 meses y la suspensión debe ser gradual.

Además de su efecto inmunosupresor, los anticalcineurínicos ejercen un efecto antiproteinúrico directo sobre la estructura del podocito a través de su interacción con la sinaptopodina [31].

La principal limitación en el uso de anticalcineurínicos en la NM es la elevada tasa de recaídas, cercana al 50 %, que se observa al suspender el fármaco. Estudios preliminares muestran que la administración de rituximab antes de iniciar la reducción de tacrolimus puede disminuir significativamente el número de recaídas [32]. Existen estudios en marcha para evaluar la eficacia de esta terapia secuencial con tacrolimus-rituximab.

Rituximab

Diversas series de casos tratados con rituximab, algunas de ellas con un número importante de casos [33] [34], muestran que el rituximab induce remisión completa o parcial del síndrome nefrótico en un 50-60 % de los casos, con una buena tolerancia y con una tendencia al aumento en el número de remisiones con un seguimiento más prolongado [34]. Las dosis empleadas han oscilado entre 375 mg/m²/semana en cuatro semanas consecutivas o bien 1 o 2 dosis de 1 g. No existe una correlación entre la depleción de linfocitos CD20 que el fármaco produce y la aparición de remisiones o recaídas.

Aunque los datos acumulados en los últimos años son muy prometedores, se requieren estudios controlados para demostrar de forma concluyente el efecto favorable del rituximab, aislado o combinado con otras terapias [32].

Micofenolato

Estudios observacionales sugirieron la eficacia del micofenolato en la NM [36]. Sin embargo, el único estudio controlado publicado hasta la fecha [36] no demostró que los enfermos tratados tuvieran un menor número de remisiones que los controles tratados conservadoramente. Otros estudios observacionales sugieren que el micofenolato puede jugar un papel beneficioso en casos resistentes a otras terapias o que presentan ya grados diversos, no avanzados, de insuficiencia renal [37], pero se requieren más estudios con este tipo de pacientes.

ACTH

La administración subcutánea de ACTH sintético ha mostrado una estimable eficacia en pacientes con NM y síndrome nefrótico en series retrospectivas de casos y en un estudio piloto prospectivo [38] [39]. Estudios controlados actualmente en marcha informarán de su eficacia a largo plazo y los efectos secundarios causados por el fármaco.

Tratamiento de las formas agresivas con deterioro progresivo de función renal

En este tipo particular de pacientes, el uso de anticalcineurínicos es difícil dada la posible nefrotoxicidad de estos fármacos, y no existe apenas experiencia con rituximab, micofenolato u otros

fármacos. Por ello, la opción terapéutica más aceptada es la pauta de Ponticelli [16] [17]. Un estudio prospectivo controlado, recientemente publicado [40], que comparó la pauta de Ponticelli con la ciclosporina y el tratamiento conservador en este tipo de enfermos ha confirmado esta postura, al mostrar que los primeros tuvieron unos resultados estadísticamente superiores a los de los otros dos grupos.

Tratamiento de los casos con proteinuria no nefrótica

Dado el buen pronóstico de estos casos, no existe indicación de tratamientos inmunosupresores. El uso de IECA o ARB en dosis apropiadas para mantener una TA <130/80 mmHg y ejercer un efecto antiproteinúrico sostenido, es la base del tratamiento.

Objetivos del tratamiento

Es importante recalcar que, mientras que en otras entidades como la nefropatía IgA el pronóstico de pacientes con proteinuria >1g/24h es desfavorable, en la NM existe una tolerancia mayor a cuantías superiores de proteinuria [41]. De hecho la inducción de remisión parcial (proteinuria Figura 3), la obtención de remisión parcial puede considerarse satisfactoria.

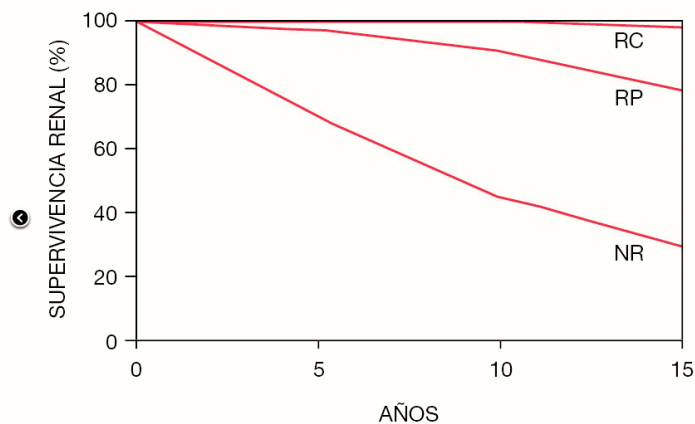


Figura 3. Supervivencia renal según la evolución a remisión completa (RC), remisión parcial (RP), o ausencia de remisión (NR) (adaptado de referencia 42)

Estrategias globales de tratamiento

Dadas las diferencias evolutivas de la NM que hemos reflejado hasta ahora, es importante diseñar una estrategia global de tratamiento que permita adaptarlo a las características particulares de cada caso. En la Figura 4 se esquematiza una de estas estrategias.

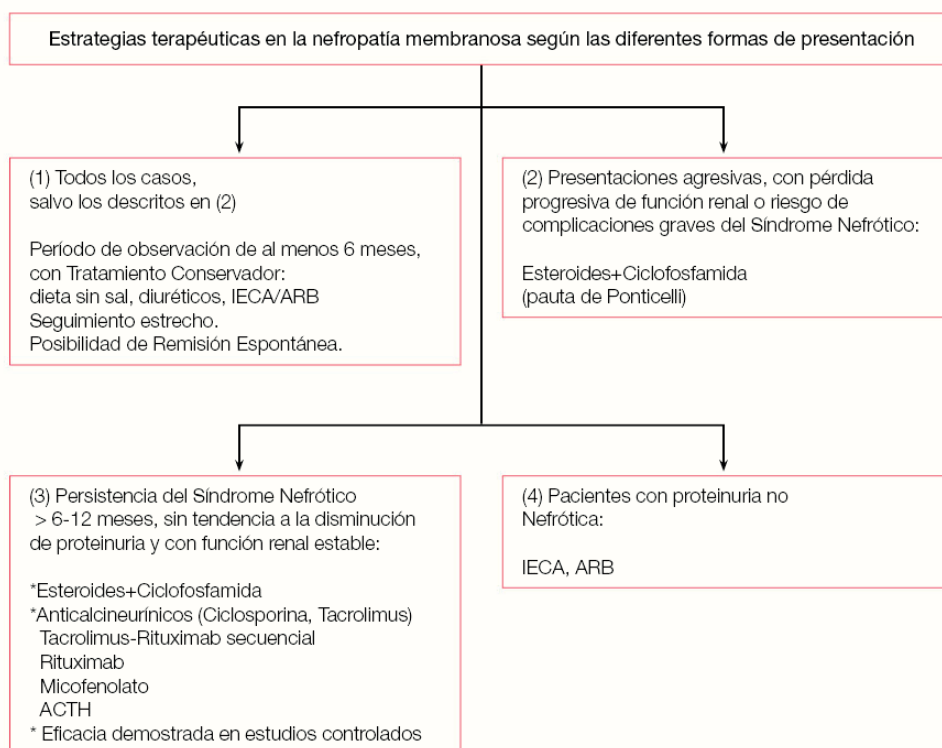


Figura 4. Estrategias terapéuticas en la nefropatía membranosa según las diferentes formas de presentación

NM Y TRASPLANTE RENAL

No existen estudios controlados acerca del tratamiento más efectivo en los pacientes con recidiva de NM o NM de novo en el riñón trasplantado. Algunos estudios observacionales sugieren que el rituximab puede ser una opción efectiva en un elevado porcentaje de estos casos [43].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Debiec H, Guignon V, Mougnot B y cols. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346:2053-2060. [Pubmed]
2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G y cols. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21 [Pubmed]
3. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A y cols. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364:616-626 [Pubmed]
4. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G y cols. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:507-519 [Pubmed]
5. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ y cols. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011; 364:2101-2110 [Pubmed]
6. Schulze M, Brunckhorst R, Frei U, y cols. Elevated urinary excretion of the C5b-9 membrane attack complex of complement indicates progression of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:614-622.
7. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23:324-32. [Pubmed]
8. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59:1983-1994. [Pubmed]
9. Fulladosa X, Praga M, Segarra A y cols. Glomerulonephritis membranosa. *Nefrología* 2007; 27 (Supl 2): 70-86
10. Praga M, Andres A, Hernandez E y cols. Tubular dysfunction in nephrotic syndrome: incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:683-688. [Pubmed]
11. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous nephropathy. *Kidney Int* 1983; 24:377-385 [Pubmed]
12. Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T y cols. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:148-153. [Pubmed]

- 13.** Schieppati A, Mosconi L, Perna A y cols. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85-89 [Pubmed]
- 14.** Donadio JJV, Torres VE, Velosa JA y cols. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33:708-715 [Pubmed]
- 15.** Polanco N, Gutierrez E, Covarsí A y cols. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:697-704. [Pubmed]
- 16.** du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1012-1029. [Pubmed]
- 17.** Torres A, Dominguez-Gil B, Carreño A y cols. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function. *Kidney Int* 2002; 61:219-227. [Pubmed]
- 18.** Polanco N, Gutierrez E, Rivera F y cols. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:231-234 [Pubmed]
- 19.** Cattran, DC, Pei Y, Greenwood C y cols. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 901-907 [Pubmed]
- 20.** Van den Brand JA, Hofstra J, Wetzels JFM. Low-molecular weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (12): 2846-2853 [Pubmed]
- 21.** Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS y cols. Urinary excretion of λ 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (1): 169-174 [Pubmed]
- 22.** Hofstra J, Beck LH, Wetzels JFM y cols. Antiphospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (6): 1286-1291 [Pubmed]
- 23.** Beck LH, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS y cols. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (8): 1543-1550 [Pubmed]

- 24.** Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Supplements* 2012; 2: 139274. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- 25.** Ponticelli C, Zuchelli P, Passerini P y cols. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600-1604 [Pubmed]
- 26.** 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* 1998; 9:444-450 [Pubmed]
- 27.** Jha V, Ganquli A, Saha TK y cols. A randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1899-1904 [Pubmed]
- 28.** Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:210-215. [Pubmed]
- 29.** Cattran, DC, Appel, GB, Hebert, LA y cols. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59:1484-1490. [Pubmed]
- 30.** Praga M, Barrio V, Fernández-Juárez G, Luño J for the Grupo Español de estudio de la nefropatía membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71:924-930.[Pubmed]
- 31.** Mathieson PW. Proteinuria and immunity-an overstated relationship?. *N Engl J Med* 2008; 359:2492-2494.[Pubmed]
- 32.** Segarra A, Praga, Ramos N. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1083-1088. [Pubmed]
- 33.** Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:734-74 [Pubmed]
- 34.** Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1416-1425 [Pubmed]

- 35.** Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098-1114 [Pubmed]
- 36.** Dussol B, Morange S, Burtey S. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (4):699-705 [Pubmed]
- 37.** Segarra A, Amoedo ML, Martínez García JM y cols. Efficacy and safety of ¿rescue therapy¿ with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis-A multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1351-1360. [Pubmed]
- 38.** Rauen T, Michaelis A, Floege J y cols. Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 2009; (6):637-42 [Pubmed]
- 39.** Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M y cols. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropin hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:233-240. [Pubmed]
- 40.** Howman A, Chapman TL, Langdon MM y cols. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381:744-751. [Pubmed]
- 41.** Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ y cols. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2247-2253. [Pubmed]
- 42.** Troyanov S, Wall CA, Miller JA y cols. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66:1199-1205 [Pubmed]
- 43.** Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD y cols. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:790-7 [Pubmed]