

Nefropatía Membranosa

MANUEL PRAGA TERENCE

Hospital Doce de Octubre. Madrid

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. Dos grandes subtipos de NM han sido clásicamente diferenciados, las NM primarias ó idiopáticas (NMI) y las NM secundarias. En las primeras, el antígeno responsable era desconocido y no existía una enfermedad ó fármaco relacionado con el desencadenamiento del cuadro, mientras que en las segundas el proceso era causado por enfermedades sistémicas, tumores, infecciones ó fármacos diversos. En los últimos años se han logrado identificar antígenos podocitarios responsables de la mayor parte 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 fué el primeros 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. Posteriormente se demostró 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]. Más recientemente, se ha podido identificar otro antígeno podocitario, la "Thrombospondin type-1 domain-containing 7A" (THSD7A) contra el que se desencadena un proceso autoinmune similar y que puede ser responsable de un 10% de los casos de NMI negativos para anti-PLA2R [4].

Se ha sugerido un papel patogénico de aldosa reductasa y superóxido-dismutasa podocitaria en algunos casos de NMI [5] y la participación de antígenos procedentes de la leche de vaca, plantados en la vertiente externa de la pared capilar, se ha demostrado en casos de NMI del niño [6]. A pesar de este continuo avance en la identificación de antígenos patogénicos en la NMI, persisten casos en los que no se logra identificar anticuerpos responsables ni causas secundarias de la enfermedad.

La determinación de anti-PLA2R ha supuesto un gran avance el diagnóstico diferencial rápido de las NM, para diferenciar las formas

primarias de las secundarias. Diversos autores consideran que la positividad de anti-PLA2R es siempre diagnóstica de NMI, aunque coexistan en el paciente otras condiciones (por ejemplo tumores o enfermedades infecciosas) que teóricamente podrían ser las responsables del proceso. Se necesita más información en este sentido, pero la respuesta de la proteinuria a intervenciones terapéuticas diversas arroja luz sobre las posibles implicaciones patogénicas. Así, se han descrito casos de NMI anti-PLA2R positivo en pacientes con tumores diversos en los que la proteinuria no se modifica tras la extirpación del tumor, reflejando que éste no era la causa de la enfermedad renal.

La determinación de anticuerpos anti- THSD7A aún no se ha generalizado en la práctica clínica pero cabe adelantar su uso rutinario en los próximos años, al igual que ha ocurrido con la determinación de anti-PLA2R.

El sistema del complemento ejerce un papel patogénico importante en esta entidad. Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan el sistema. Los factores terminales del complemento (C5-9) alteran la estructura podocitaria y distorsionan sus diafragmas de hendidura, provocando la aparición de proteinuria masiva [7].

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 ó 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 expresan en la (Tabla 1). 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 ó tratamiento de la infección responsable) conduce en muchos casos a la resolución del síndrome nefrótico. Trabajos recientes sugieren que la detección de anti-THSD7A obliga a profundizar en la búsqueda de un proceso tumoral en un paciente con NM, dado que se han publicado varios casos con NM, anti-THSD7A positivos y tumores diversos cuyas células expresaban abundantemente THSD7A [8].

CUADRO CLÍNICO

En el 80% de los casos la NM se presenta con un síndrome nefrótico completo (proteinuria >3.5 g/24h, hipoalbuminemia, hiperlipidemia) [9] [10] [11]. 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 abrupta que en las lesiones clínicas, 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 casos presenta 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 ó 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 [12], lo que probablemente se deba a tubulotoxicidad directa de la proteinuria masiva.

ANATOMIA 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) una imágenes muy características de la enfermedad, las llamadas “púas” ó “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.

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 [9] [10].

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 electron-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de todos los glomérulos (Figura 2).

La (Tabla 2) resume los datos histológicos que deben de orientar hacia la sospecha de una NM secundaria [13] [14], 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.

CURSO CLÍNICO

Los pacientes con proteinuria no nefrótica presentan, en su mayoría, una evolución favorable, con función renal estable y sin hipertensión [9] [10]. 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 mayor que en los pacientes con síndrome nefrótico.

Entre los pacientes con síndrome nefrótico, se pueden separar 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 [15] [16]. 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 probabilidad mayor de remisión espontánea, así como los pacientes con función renal completamente preservada. En un estudio multicéntrico español 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 [17], se confirmaron estos datos, pero se observó también que la aparición de remisión espontánea puede verse también en pacientes con graves proteinurias al comienzo de la enfermedad (Tabla 3). 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 3), un elevado porcentaje de los enfermos que desarrollaron remisión espontánea recibieron tratamiento con IECA o ARB. La gran mayoría de remisiones aparecieron en los primeros dos años de la enfermedad y 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 al diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento con IECA ó 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 fué excelente, con muy escasas recaídas (6%) y una supervivencia renal del 100%.

Por el contrario, 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 [18] [19]. Es importante diferenciar estos casos de evolución agresiva, de aquellos pacientes con fracaso renal agudo por factores reversibles, como puede ser el uso excesivo de diuréticos o factores funcionales sobreañadidos al proceso (hipotensión, deplección de volumen). El pronóstico de estos casos con curso clínico agresivo, en ausencia de tratamiento, es malo [18] [19], aunque algunos casos presentan remisiones espontáneas de la proteinuria seguida de una estabilización ó mejoría de la función renal [20].

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 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 [21]. 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 algunas proteínas de bajo peso molecular como la α -1 microglobulina y la β 2-microglobulina son un marcador excelente para predecir el desarrollo de insuficiencia renal, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 91% [22] [23]. 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. Sin embargo, no han sido aún validados por otros grupos.

Pero sin duda, la determinación seriada de los títulos de anti-PLA2R, en los pacientes positivos para estos anticuerpos, se ha configurado como el marcador más fiable para predecir la evolución y la respuesta al tratamiento [24] [25] [26]. 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 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. Se ha propuesto que, en los pacientes positivos, los cambios en el título de anti-PLA2R deberían de guiar el comienzo del tratamiento inmunosupresor o los cambios en el tipo de tratamiento cuando no se aprecia un descenso claro. Se ha planteado también que en pacientes con síndrome nefrótico y sin evidencia de causas secundarias que presenten anti-PLA2R positivos se puede establecer el diagnóstico de NMI sin necesidad de hacer la biopsia renal [26].

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 períodos prolongados de tiempo.

Tratamiento conservador. Período de observación sin tratamiento inmunosupresor

Las guías KDIGO sobre tratamiento de las enfermedades glomerulares [27] recomiendan la instauración de tratamiento inmunosupresor solamente en aquellos pacientes que mantienen proteinuria nefrótica tras un período de observación de al menos 6 meses y siempre

que la proteinuria no tenga una clara tendencia a la disminución durante dicho período. En esta fase observación debe de 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 ó ARB [17]. 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 período de observación los pacientes deberían de seguir una dieta sin sal y diuréticos (tiazidas, furosemida, antialdosterónicos) en las dosis y combinaciones requeridas para disminuir el edema y permitir una vida normal. El tratamiento con IECA ó 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 (menor 2 a 2.5 g/dl) que presenten además otros factores de riesgo para trombosis: obesidad, antecedentes previos de trombosis o predisposición genética a la misma, insuficiencia cardiaca congestiva, inmovilización ó cirugía abdominal u ortopédica reciente [27].

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 4). 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 [28] [29] [30] 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 [18] [19], 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 [31].

Anticalcineurínicos

Estudios prospectivos randomizados han demostrado que tanto la ciclosporina [32] como el tacrolimus [33] [34] 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 [33]. 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 de 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 [35].

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 [36]. Existen estudios en marcha para evaluar la eficacia de esta terapia secuencial con tacrolimus-rituximab.

En conjunto, como han mostrado estudios observacionales [34], la respuesta a los anticalcineurínicos es tanto mayor cuanto menor sea la proteinuria y mejor la función renal al inicio del tratamiento. Por otra parte, la aparición de recaídas es tanto mayor cuanto mayor sea la proteinuria al inicio de la retirada del fármaco y más rápida sea ésta.

Rituximab

Diversas series de casos tratados con rituximab, algunas de ellas con un número importante de casos [37] [38] 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 [38]. Las dosis empleadas han oscilado entre 375 mg/m²/semana en cuatro semanas consecutivas o 1 ó 2 dosis de 1 g. No existe una correlación entre la deplección de linfocitos CD20 que el fármaco produce y la aparición de remisiones o recaídas.

Se han publicado recientemente [39] los resultados del estudio GENRITUX, que comparó de forma prospectiva y randomizada dos dosis de Rituximab (375 mg/m² separadas por 7 días) más tratamiento de soporte versus tratamiento de soporte aislado en una serie de 75 pacientes con NM. Sorprendentemente, no se observaron diferencias en el objetivo central del estudio (remisión completa o parcial de la proteinuria a los 6 meses) entre ambos grupos, aunque en los pacientes tratados con rituximab se observó un mayor aumento de albúmina sérica y un descenso más acusado del título de anti-PLA2R. En el seguimiento posterior se comprobó una diferencia significativa, con un significativo mayor número de remisiones entre los que recibieron rituximab. En conjunto, estos datos muestran la eficacia del rituximab en la NM, aunque su efecto parece ser relativamente lento.

Micofenolato

Estudios observacionales sugirieron la eficacia del micofenolato en la NM [40]. Sin embargo, el único estudio controlado publicado hasta la fecha [41] 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 [42], 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 [43] [44]. Estudios controlados actualmente en marcha informarán de su eficacia a largo plazo y 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 [18] [19]. Un estudio prospectivo controlado, recientemente publicado [45], 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 [46]. De hecho la inducción de remisión parcial (proteinuria

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.

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 [48].

Tablas

Tabla 1.

INFECCIONES	Paludismo, Filariasis, Esquistosomiasis, Sífilis, Lepra, Infección por el virus de la hepatitis B ó C
TUMORES	Cáncer de colon, estómago, pulmón, melanoma. Linfomas
FÁRMACOS	Antiinflamatorios no esteroideos, Metales pesados (oro, mercurio), Penicilamina, Fluconazol, Probenecid, Trimetadiona,
ENFERMEDADES SISTÉMICAS	Lupus eritematoso sistémico, Sjögren, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Sarcoidosis, Tiroiditis autoinmune, Enfermedad por IgG4

Causas más importantes de Nefropatía Membranosa Secundaria

Tabla 2.

Membranosas Primarias ó 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 supepitelio
Predominancia de IgG1 y 3	Predominancia de IgG4
Ausencia de proliferación celular en glomérulo	Puede existir proliferación celular mesangial y endotelial
	Presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales (sobre todo en la membranosa lúpica)

Datos histológicos diferenciales entre las nefropatías membranosas primarias y las secundarias

Tabla 3.

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)

Aparición de remisiones espontáneas según la proteinuria inicial. Influencia del tratamiento con IECA ó ARB (Adaptado de referencia 16)

Tabla 4.

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

Tratamiento cíclico con corticosteroides y ciclofosfamida (Pauta de Ponticelli)

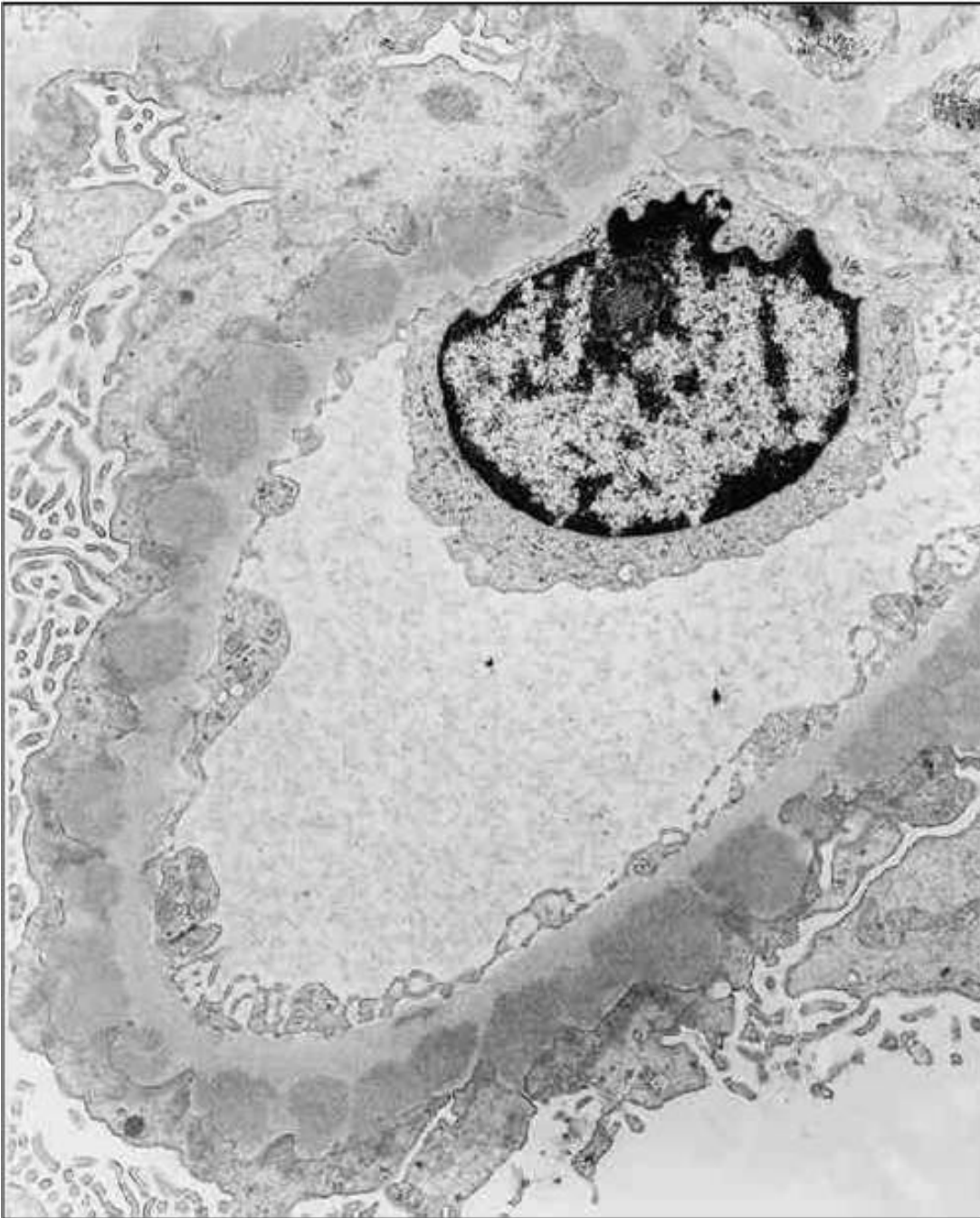
Imágenes

Figura 1.



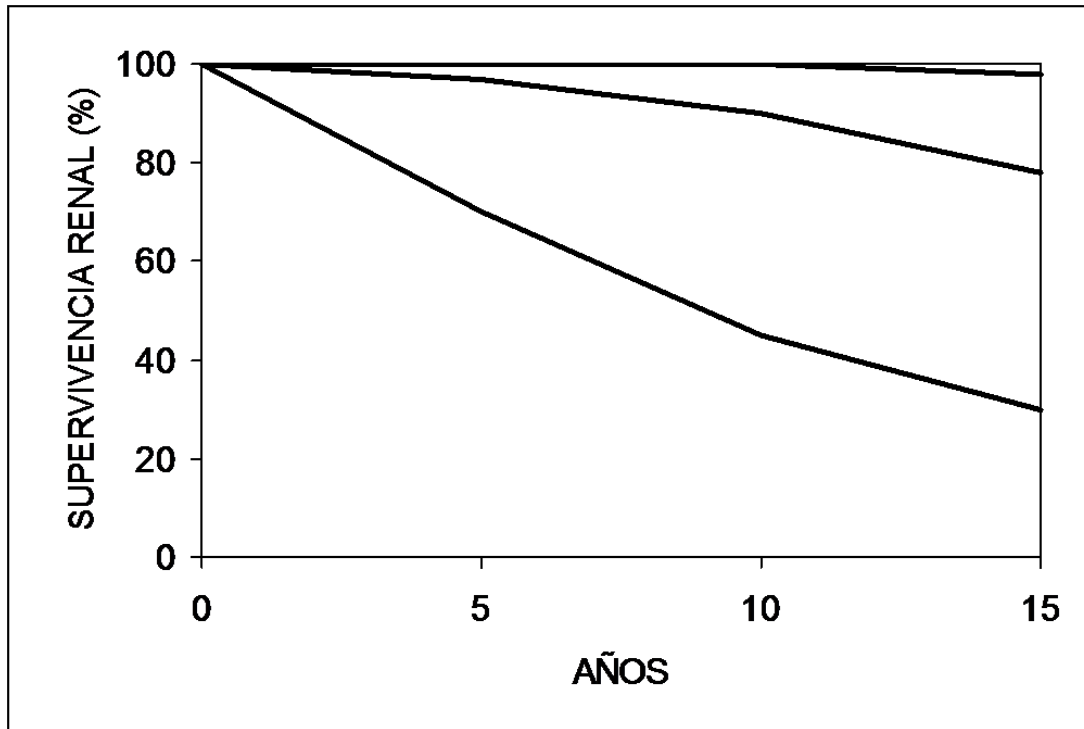
Características imágenes de espikes o espikes en la pared capilar

Figura 2.



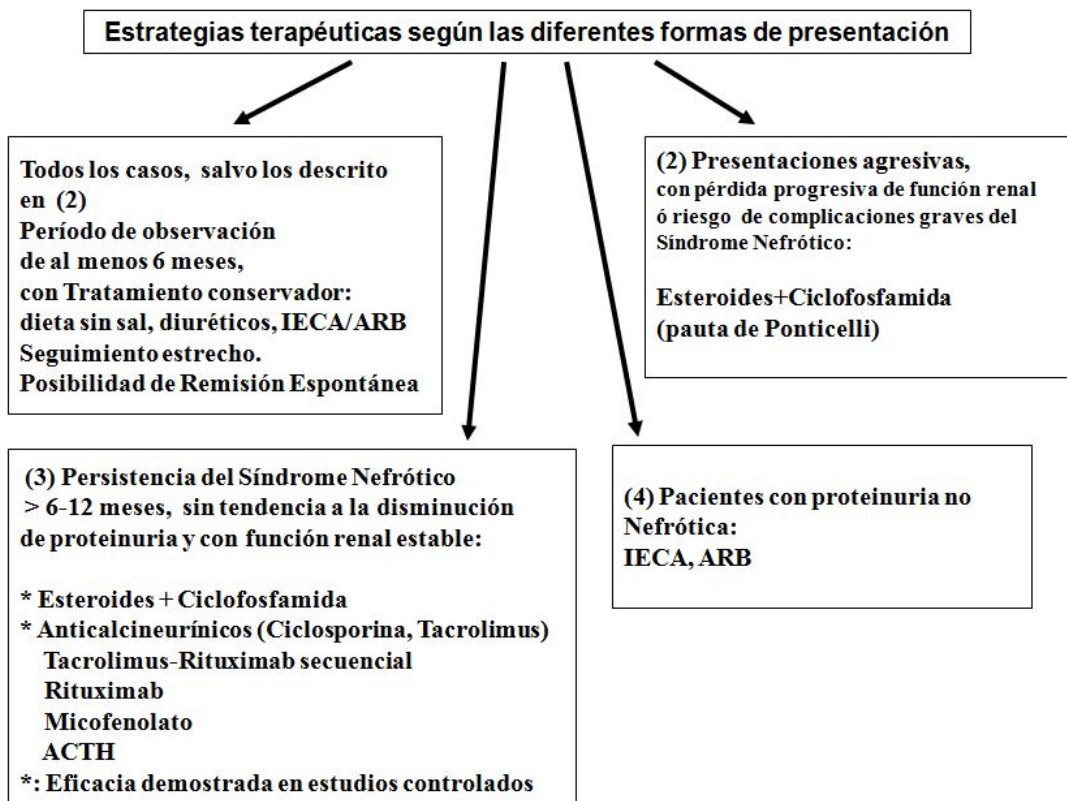
Microscopía electrónica en un caso de nefropatía membranosa. Depósitos de inmunocomplejos distribuidos regularmente a lo largo de la cara externa de la membrana basal glomerular.

Figura 3.



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

Figura 4.



Estrategias terapéuticas
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. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C y cols. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277-2287 [\[Pubmed\]](#)
 5. 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 [\[Pubmed\]](#)
 6. 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. [\[Pubmed\]](#)
 7. 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.
 8. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR y cols. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1995-6 [\[Pubmed\]](#)
 9. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23: 324-32. [\[Pubmed\]](#)
 10. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;59:1983-1994.
 11. Fulladosa X, Praga M, Segarra A y cols. Glomerulonefritis membranosa. *Nefrología* 2007; 27 (Supl 2): 70-86.
 12. Praga M, Andrés A, Hernández E y cols. Tubular dysfunction in nephrotic syndrome: incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 683-688. [\[Pubmed\]](#)
 13. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous nephropathy. *Kidney Int* 1983; 24:377-385. [\[Pubmed\]](#)
 14. 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.
 15. Schieppati A, Mosconi L, Perna A y cols. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85-89. [\[Pubmed\]](#)
 16. Donadio JJV, Torres VE, Velosa JA y cols. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33:708-715. [\[Pubmed\]](#)

17. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A y cols. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 697-704 [\[Pubmed\]](#)
18. 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. [\[Pubmed\]](#)
19. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A y cols. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function. *Kidney Int* 2002; 61: 219-227. [\[Pubmed\]](#)
20. Polanco N, Gutiérrez E, Rivera F y cols. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:231-234. [\[Pubmed\]](#)
21. 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: 901-907. [\[Pubmed\]](#)
22. 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: 2846-2853. [\[Pubmed\]](#)
23. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS y cols. Urinary excretion of β 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 169-174. [\[Pubmed\]](#)
24. 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: 1286-1291. [\[Pubmed\]](#)
25. 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: 1543-1550. [\[Pubmed\]](#)
26. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:421-430 [\[Pubmed\]](#)
27. Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Supplements* 2012; 2: 139-274.
28. 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. [\[Pubmed\]](#)
29. 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. [\[Pubmed\]](#)

30. 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. [\[Pubmed\]](#)
31. 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. [\[Pubmed\]](#)
32. 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. [\[Pubmed\]](#)
34. Caro J, Gutiérrez-Solís E, Rojas-Rivera J y cols. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:467-74 [\[Pubmed\]](#)
35. Mathieson PW. Proteinuria and immunity-an overstated relationship?. *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-2494. [\[Pubmed\]](#)
36. 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. [\[Pubmed\]](#)
37. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:734-74.
39. Dahan K, Debiec H, Plaisier E y cols. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:348-358 [\[Pubmed\]](#)
40. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098-1114. [\[Pubmed\]](#)
41. Dussol B, Morange S, Burtey S. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 52:699-705 [\[Pubmed\]](#)
42. 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. [\[Pubmed\]](#)
43. 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. [\[Pubmed\]](#)
44. 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. [\[Pubmed\]](#)

45. Howman A, Chapman TL, Langdon MM y cols. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744-751. [\[Pubmed\]](#)
46. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ y cols. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247-2253
47. Troyanov S, Wall CA, Miller JA y cols. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66:1199-1205. [\[Pubmed\]](#)
48. 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. [\[Pubmed\]](#)