

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA

Hospital Británico de Buenos Aires

Servicio de Nefrología.

Dr. José Andrews

NEFROPATIA MEMBRANOSA

- Causa común de Sind Nefrótico en adultos.
- Incidencia en el norte de Europa de 5-10 casos por millón de habitantes por año.
- 1/3 de los pacientes la causa es secundaria, entre de las cuales encontramos las infecciones, neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedades autoinmunes sistémicas o medicamentosas (AINES, Penicilamina).

NEFROPATIA MEMBRANOSA

- 70% es considerada primaria o idiopática.
- Fue descrita por primera vez en 1957 por David Jones.
- El hallazgo característico de depósitos de IgG y complemento subepitelial sugieren una etiología inmunológica.
- La explicación de la patogénesis inicia en 1959 con la descripción de la nefritis de Heymann.
- Descubrimiento de auto anticuerpos circundantes contra los receptores de la fosfolipasa A2 en la mayoría de los pacientes con NMI (Nefropatía membranosa idiopática).

NEFROPATIA MEMBRANOSA

- Subclase IgG 4 en 70% de los pacientes con NMI.
- El descubrimiento de los anticuerpos en NMI apoya el uso de medicación inmunosupresora para el tratamiento de la enfermedad y su eficacia ha sido comprobada por ensayos clínicos.
- Siempre se deben excluir causas secundarias en la que predominan los depósitos de IgG 1.

NM

- 27% de los pacientes se presentan con proteinuria no nefrótica, los cuales tienen un excelente pronóstico.
- El pronóstico es variable, ya que el 30% incluyendo los pacientes con proteinurias altas desarrollan remisión espontánea, uno o dos años después del diagnóstico.
- Después de un seguimiento de 5 a 10 años casi un 50% de los pacientes presenta remisión espontánea.
- El otro 50% presenta progresión de la enfermedad y deterioro de la función renal.

TRATAMIENTO

- KDIGO: Todos los pacientes con NMI y Sind. Nefrótico deben recibir terapia conservadora dirigida a la reducción del edema, control de la TA, prevención cardiovascular y eventos tromboembólicos.
- Los pacientes con edemas deben ser tratados con diuréticos y restricción de sodio en la dieta.
- El objetivo de TA debe ser $\leq 125/75$ mmHg.
- El TTO con IECA o ARA II se prefieren, ya que estos agentes reducen mas eficazmente la proteinuria que otros antihipertensivos.

NM

- En pacientes con Sind Nefrótico grave y TA normal, el inicio temprano de la terapia con IECA o ARA II puede dar lugar a una lesión renal aguda.
- Prudencia en utilizar IECA o ARA II en las primeras semanas y meses después del diagnóstico en pacientes que presentan estas características.
- El doble boqueo (IECA + ARA II) puede ser una alternativa, aunque se carece de datos en pacientes con NMI.

NM

- Estudio ONTARGET mostro que el doble bloqueo se asocio con un aumento de riesgo de eventos adversos sin un aumento del beneficio en los pacientes con Enfermedad Vascolar o diabetes y un alto riesgo de eventos cardiovasculares.
- KDIGO: No recomienda doble bloqueo en NMI.
- No se encuentra ninguna contraindicación para el uso del doble bloqueo en los pacientes con NMI ya que la mayoría de estos no tienen diabetes, enfermedad Vascolar significativa, suelen ser mas jóvenes y tienen mas altos niveles de proteinuria que los participantes del estudio ONTARGET.

DISLIPEMIAS

- El efecto de las estatinas con NMI no se ha investigado en ensayos clínicos.
- La mayoría de los investigadores aconseja el tto de la hipercolesterolemia debido a su mayor riesgo cardiovascular.
- Estudio SHARP apoya el uso de estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con filtrado glomerular estimado menor a 45 ml/min.
- Estudios en animales sugieren que las estatinas pueden incluso revertir la lesión de los podocitos.

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO

- Los pacientes con Sind Nefrótico se encuentran en alto riesgo de desarrollar episodios trombo embólicos arterial y venoso (mayor en NMI).
- Se producen principalmente en los primeros dos años después del diagnóstico.
- Albúmina como predictor de riesgo independiente ($\leq 2,8$ gr).
- No se cuentan con ensayos clínicos que avalen su uso.

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO

- La anticoagulación podría ser indicada en aquellos pacientes con una historia familiar de eventos tromboembólicos, antecedentes personales de evento tromboembólicos previos, pacientes postrados o albumina menor a 2,8 gr.
- Recomendaciones:
 - Pacientes con bajo riesgo de sangrado.
 - Albumina sérica menor de 2 gr.
- La búsqueda de trombosis venosa renal bilateral debe ser considerada en pacientes con un brusco deterioro de la función renal por lo que esta debe ser buscada de forma rutinaria.

FACTORES PRONOSTICOS

- Escala de riesgo de Toronto.
- Bajo riesgo : función renal normal, proteinuria menor a 4gr, función renal estable durante 6 meses de observación
- Riesgo intermedio : función renal normal y estable durante 6 meses, proteinuria entre 4 y 8gr en 24horas (50% de progresión a IRCT)
- Alto riesgo : proteinuria mayor a 8gr independientemente de su función renal (80% de progresión a insuficiencia renal progresiva)
- Niveles de β 2 Microglobulina e IgG en la orina.
- Nivel de anticuerpos anti receptor de la lipo proteina A.
- La remisión de la proteinuria fue precedida por la desaparición de Ac RLPA 2.
- La remisión espontanea ocurrió con menos frecuencia en pacientes que tienen altos títulos de Ac RLPA 2.
- Se necesitan estudios prospectivos para determinar el verdadero valor pronostico de los niveles de Ac RLPA 2 en los pacientes con NMI.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- Los casos de bajo riesgo deben vigilarse permanentemente
- Los casos de riesgo moderado deben recibir tto cuando la proteinuria no mejora menor de 4gr en el periodo de observación
- En los pacientes de alto riesgo se indica el tto cuando no hay mejoría de la proteinuria en un periodo de observación de 3 meses o la función renal se reduce
- Recomendaciones KDIGO.
 - Sínd Nefrótico y proteinuria persistente (mayor a 4gr por día durante 6 meses).
 - Aumento inexplicable de la creatinina sérica, $\geq 30\%$ durante los primero 6 a 12 meses después del diagnóstico.
 - Síntomas severos, incapacitantes y potencialmente mortales, relacionados con el Sínd Nefrótico.

TERAPIA INMUNO SUPRESORA

- Los corticoides en monoterapia no han demostrado ser eficaz
- Los agentes alquilantes han demostrado ser eficaz en pacientes con NMI en riesgo (proteinuria promedio 7gr dia) nivel de evidencia A
- Dos ensayos aleatorizados han demostrado un beneficio claro del uso de clorambucil o ciclofosfamida
- Ponticelli et al. 81 pacientes con NMI con síndrome nefrótico y función renal normal fueron tratados con clorambucil y corticoides de forma alterna por un periodo de 6 meses
- Mayor tasa de remisión y supervivencia libre de diálisis después de 10 años en comparación con el grupo control (83% vs 38% y 92% vs 60% respectivamente)
- La sustitución de clorambucil por ciclofosfamida demostró ser igual de efectivo
- Datos no controlados sugieren que la ciclofosfamida es más eficaz y más segura que el clorambucil
- Náuseas, depresión de la médula ósea, infecciones, son más frecuentes en pacientes que recibieron clorambucil
- Riesgos de Ca, y trastornos linfoproliferativos se asociaron más frecuentemente con dosis acumulativas mayor a 36gr (utilidad limitada en recaídas frecuentes)

TERAPIA INMUNO SUPRESORA

- La infertilidad es otro efecto secundario notable
- Depende de la dosis acumulativa
- En mujeres se ha informado amenorrea con dosis acumulativa de 10 a 15gr de ciclofosfamida
- En varones dosis superiores a 7.5gr/m² puede resultar en oligospermia permanente

- La evidencia sugiere que los agentes alquilantes son eficaces en pacientes con NMI con función renal normal o disminuida.
- El tratamiento debe limitarse a pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad

Table 2 | Alkylating agents in idiopathic membranous nephropathy—major clinical trials

Therapy	No of patients (male/female)	Baseline serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)*	Baseline proteinuria (g per day)*	Follow-up (months)*	Rate of remission (%) [‡]	Rate of relapse (%) [§]	Outcome
<i>Ponticelli et al. (randomized controlled trial)⁵⁵</i>							
6 months of chlorambucil and steroids	42 (24/8)	94 \pm 22	6.2 \pm 3.0	120	83	26	10-year dialysis-free survival in 92% of patients
Supportive care	39 (29/10)	93 \pm 25	5.3 \pm 2.8	120	38	NA	10-year dialysis-free survival in 60% of patients
<i>Torres et al. (cohort study with historical controls)⁵⁷</i>							
6 months of chlorambucil and steroids	19 (11/8)	124 \pm 62	8.9 \pm 3.6	52 \pm 37	42	25	7-year dialysis-free survival in 90% of patients
Supportive care	20 (15/5)	124 \pm 88	6.9 \pm 3.1	47 \pm 38	0	NA	7-year dialysis-free survival in 20% of patients
<i>Du Buf et al. (cohort study with historical controls)⁵⁸</i>							
12 months of cyclophosphamide and steroids	65 (55/10)	171 (106–512)	10.0 (2.0–23.0)	51 (5–132)	86	20	5-year dialysis-free survival in 86% of patients
Supportive care [†]	24 (20/4)	173 (137–360)	8.5 (0–19.6)	48 (12–65)	20	50	5-year dialysis-free survival in 32% of patients
<i>Jha et al. (randomized controlled trial)⁵⁶</i>							
6 months of cyclophosphamide and steroids	47 (30/17)	108 \pm 27	6.2 \pm 2.1	132 (126–144)	72	24	10-year dialysis-free survival in 89% of patients
Supportive care	46 (27/19)	103 \pm 20	5.9 \pm 2.2	132 (126–144)	35	25	10-year dialysis-free survival in 65% of patients
<i>Howman et al. (randomized controlled trial)^{62#}</i>							
6 months of chlorambucil and steroids	33 (NA)	50 \pm 16**	10.1 \pm 5.3	36	NA	NA	20% decline in eGFR** in 58% and ESRD in 3% of patients
Supportive care	37 (NA)	50 \pm 20**	9.1 \pm 5.3	36	NA	NA	20% decline in eGFR** in 84% and ESRD in 11% of patients

TERAPIA INMUNO SUPRESORA

- **Antimetabolito**
- La azatioprina y micofenolato de mofetilo se han utilizado con éxito en reemplazo de ciclofosfamida, en pacientes con nefritis lupica, paciente con vasculitis y MNI
- El MMF fue eficaz en combinación con esteroides para la inducción de la remisión , pero las tasas de recaídas son altas
- KDIGO no sugieren el uso de anti metabolitos para el tratamiento inicial de la MNI

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- **Inhibidores de la calcineurina :**
- Gran efecto anti proteinurico
- Influyen directamente en la función podocitaria
- Pueden modular la respuesta inmunológica por sus efectos sobre los linfocitos T y B
- Los ICN mas esteroides han demostrado ser efectivos para inducir la remisión
- Las tasas de recaída después de la suspensión es alta por lo que se requiere el tratamiento continuado durante muchos años

Table 3 | Calcineurin inhibitors in idiopathic membranous nephropathy—major clinical trials

Therapy	No of patients (male/female)	Baseline serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)*	Baseline proteinuria (g per day)*	Follow-up (months)*	Rate of remission (%) [‡]	Rate of relapse (%) [§]	Outcome
<i>Rostoker et al. (cohort study)¹¹⁸</i>							
12–30 months of ciclosporin	15 (13/2)	107 (85–185)	11.7 (5.3–27.0)	40 (18–66)	73	33	NA
<i>Cattran et al. (randomized controlled trial)⁹⁰</i>							
12 months of ciclosporin	9 (8/1)	186 \pm 65	11.5 (9–18)	30 (4–54)	0	NA	Slope of creatinine clearance stable
Supportive care	8 (6/2)	204 \pm 81	12.8 (4–21)	31 (4–69)	0	NA	ESRD in 50% of patients at end of follow-up
<i>Cattran et al. (randomized controlled trial)⁹¹</i>							
6 months of ciclosporin and steroids	28 (26/2)	115 \pm 44	9.7 \pm 5.3	17	75	48	Doubling of serum creatinine levels in 7% of patients
6 months of placebo and steroids	23 (16/7)	97 \pm 27	8.8 \pm 4.7	17	22	40	Doubling of serum creatinine levels in 9% of patients
<i>Goumenos et al. (cohort study)¹¹⁹</i>							
24 months of ciclosporin and steroids	16 (10/6)	94 \pm 20	8.0 \pm 4.0	>36	88	38	NA
<i>Alexopoulos et al. (cohort study)⁹²</i>							
12 months of ciclosporin and steroids [#]	31 (19/12)	106 \pm 35	5.1 \pm 2.5	26 \pm 16 ^{**}	84	15	NA
12 months of ciclosporin [#]	20 (12/8)	88 \pm 27	4.9 \pm 1.5	18 \pm 7 ^{**}	85	47	NA
<i>Goumenos et al. (cohort study with historical controls)¹²⁰</i>							
18–24 months of ciclosporin and steroids	46 (34/12)	97 \pm 27	7.4 \pm 4.3	48 \pm 36 ^{##}	85	41	Renal function deterioration in 26% of patients
6 months of chlorambucil or cyclophosphamide and steroids	31 (21/10)	106 \pm 53	9.3 \pm 4.7	48 \pm 36 ^{##}	55	16	Renal function deterioration in 23% of patients
<i>Kallakmani et al. (cohort study)⁹⁴</i>							
18–48 months of ciclosporin and steroids	32 (22/10)	88 \pm 27	7 \pm 3	60 \pm 24	88	46	Doubling of serum creatinine levels in 31% and ESRD in 19% of patients
<i>Praga et al. (randomized controlled trial)⁹³</i>							
12–18 months of tacrolimus	25 (20/5)	87 \pm 18	7.2 \pm 3.3	30	72	47	50% increase in serum creatinine levels in 4% of patients
Supportive care	23 (20/3)	97 \pm 27	8.4 \pm 5.3	30	22	0	50% increase in serum creatinine levels in 26% of patients
<i>Ballarin et al. (cohort study)¹¹⁷</i>							
12–15 months of tacrolimus and steroids \pm MMF ^{§§}	21 (16/5)	93 \pm 7	10.7 \pm 5.4	23 (3–37)	71	73	NA
<i>Chen et al. (randomized controlled trial)¹²¹</i>							
6–9 months of tacrolimus and steroids	39 (23/16)	76 \pm 22	7.7 \pm 3.9	15	85	18	50% increase in serum creatinine levels in 0% of patients
6 months of cyclophosphamide and steroids	34 (18/16)	85 \pm 38	7.3 \pm 3.9	15	65	22	50% increase in serum creatinine levels in 0% of patients
<i>Howman et al. (randomized controlled trial)⁶²</i>							
12 months of ciclosporin 5 mg/kg per day	36 (NA)	49 \pm 18	6.8 \pm 4.7	36	NA	NA	20% decline in eGFR [†] in 81% and ESRD in 17% of patients
Supportive care	37 (NA)	50 \pm 20	9.1 \pm 5.3	36	NA	NA	20% decline in eGFR [†] in 84% and ESRD in 11% of patients

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- **Ritiximab**
- Anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20
- Varios estudios aleatorizados en curso
- Estudios de cohorte de los cuales el 50% incluían pacientes refractarios a otros tratamientos mostraron 50% de remisión completa o parcial de la proteinuria en un año, 80% a los 2 años,
- Se ha demostrado la remisión con rituximab en pacientes con NMI que han fracasado con otros tratamientos
- Se recomienda como tratamiento de segunda o tercera línea

Table 4 | Rituximab in idiopathic membranous nephropathy—major clinical trials

Rituximab therapy	No of patients (male/female)	Baseline serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)*	Baseline proteinuria (g per day)*	Follow-up (months)*	Rate of remission (%) [‡]	Rate of relapse (%) [§]	Outcome
<i>Cravedl et al. (cohort study)</i> ⁹⁸							
1×375 mg/m ² (B-cell-driven protocol)	12 (8/4)	124±44	10.3±8.9	12	67	NA	NA
4×375 mg/m ²	24 (16/8)	133±62	9.1±3.8	12	67	NA	NA
<i>Fervenza et al. (cohort study)</i> ⁹⁶							
2×1 g [¶]	15 (13/2)	124±44	13.0±5.7	12	53	NA	ESRD in 13% of patients
<i>Ruggenenti et al. (cohort study)</i> ⁹⁹							
4×375 mg/m ² [#]	6 (5/1)	186±88	9.4±4.0	3	0	NA	NA
4×375 mg/m ² ^{**}	8 (3/5)	115±35	9.1±4.0	12	75	NA	NA
4×375 mg/m ² ^{††}	9 (4/5)	88±27	8.9±5.3	12	67	NA	NA
<i>Fervenza et al. (cohort study)</i> ⁹⁷							
4×375 mg/m ² , repeated after 6 months	20 (17/3) ^{¶¶}	133±44	11.9±4.9	24	80	5	NA
<i>Segarra et al. (cohort study)</i> ¹⁰²							
4×375 mg/m ² ^{##}	13 (11/2)	91 (75–128)	2.3 (0.7–3.2)	30	100	23	NA
<i>Ruggenenti et al. (cohort)</i> ¹⁰⁰							
1×375 mg/m ² or 4×375 mg/m ²	100 (72/28)	107 (86–150)	9.1 (5.8–12.8)	31	65	~25	ESRD in 4% of patients

Table 1 | Treatment schedules for idiopathic membranous nephropathy*

Treatment	Dose	Schedule
<i>Chlorambucil cyclical therapy</i> ⁵⁵		
Chlorambucil	0.2 mg/kg per day	Months 2,4 and 6
Prednisolone	0.5 mg/kg per day	Months 1,3 and 5
Methylprednisolone	1 g IV	3 consecutive days at start of months 1,3 and 5
<i>Cyclophosphamide cyclical therapy</i> ⁶⁵		
Cyclophosphamide	2.5 mg/kg per day [‡]	Months 2,4 and 6
Prednisolone	0.5 mg/kg per day	Months 1,3 and 5
Methylprednisolone	1 g IV	3 consecutive days at start of months 1,3 and 5
<i>Cyclophosphamide daily therapy</i> ⁶⁸		
Cyclophosphamide	1.5 mg/kg per day	Months 1–6 [§]
Prednisolone	0.5 mg/kg every second day	Months 1–5, then taper dose to stop in 6–8 weeks
Methylprednisolone	1 g IV	3 consecutive days at start of months 1,3 and 5
<i>Ciclosporin</i> ⁹¹		
Ciclosporin	Initial dose 3.5 mg/kg per day, trough level 125–225 µg/l	Months 1–6, then taper dose by 25% each month; continue treatment at 50% of dose until 12 months, then taper to lowest possible maintenance dose
Prednisolone (if used) [†]	0.15 mg/kg per day (maximum of 15 mg)	Months 1–6, then taper dose
<i>Tacrolimus</i> ^{93,117}		
Tacrolimus	Initial dose 0.05 mg/kg per day, achieve trough level 3–5 ng/l; if remission is not achieved after 2 months, increase to 5–8 ng/l	Months 1–12, then taper to lowest possible maintenance dose
Prednisolone (if used) [†]	0.15 mg/kg per day (maximum of 15 mg)	Months 1–6, then taper dose
<i>Rituximab</i> ^{96–99}		
Rituximab	1,000 mg IV Or 375 mg/m ²	Days 1 and 15 1–4 weekly doses



