Utilidad de los anticuerpos contra el receptor de la fosfolipasa A₂ en el diagnóstico y seguimiento de la nefropatía membranosa en Uruguay

Sofía San Román^{1,2}, Ricardo Silvariño^{1,2*}, José Boggia^{1,3}, Cecilia Baccino^{1,2} y Óscar Noboa^{1,2}

¹Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas; Facultad de Medicina, Universidad de la República; ²Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM); ³Servicio de Nefrología, Hospital Pasteur, Ministerio de Salud Pública. Montevideo, Uruguay

Resumen

Antecedentes: En fecha reciente se propuso utilizar el ac-PLA2R en el diagnóstico y seguimiento de la nefropatía membranosa idiopática (NMI). **Objetivo:** Evaluar el rendimiento de los ac-PLA2R durante el inicio, la remisión y la recaída en los primeros casos de NMI estudiados en Uruguay. **Metodología:** Se analizó en forma retrospectiva (2015-2018) a los adultos con diagnóstico histológico de NMI y determinación de ac-PLA2R por técnica de ELISA. **Resultados:** Se incluyó a 26 pacientes. La dosificación de ac-PLA2R fue positiva (>14 U/ml) en 13/15 al inicio (mediana: 114 U/ml) y 5/5 durante la recaída (mediana: 37 U/ml). Los pacientes en remisión parcial o completa ($n = 6$) presentaron títulos de ac-PLA2R normales o bajos (≤ 20 U/ml). En una segunda determinación de ac-PLA2R ($n = 10$), los títulos se tornaron negativos (<14 U/ml) en todos los pacientes que alcanzaron remisión parcial o completa ($n = 8$). El título de ac-PLA2R se relacionó con el grado de proteinuria ($r = 0.69$) y permitió predecir ($R^2 = 0.40$) un aumento de 400 mg de proteínas por cada 10 U/ml de aumento del ac-PLA2R. **Conclusiones:** En la NMI, la determinación de ac-PLA2R es positiva al inicio y en las recaídas y se negativiza en la remisión. Los títulos de ac-PLA2R se vinculan positivamente con la proteinuria y permiten predecir el grado de ésta durante el inicio y la recaída.

Palabras clave: Nefropatía membranosa idiopática. Anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A₂. Diagnóstico. Remisión espontánea. Recurrencia.

Usefulness of antibodies against the phospholipase A₂ receptor in the diagnosis and follow-up of membranous nephropathy in Uruguay

Abstract

Background: Recent publications suggest using ac-PLA2R in the diagnosis and follow-up of idiopathic membranous nephropathy (iMN). **Objective:** To assess the performance of ac-PLA2R at onset, remission, and relapse, in the first iMN cases studied in Uruguay. **Methodology:** We retrospectively (2015-2018) analyzed adults with biopsy proven diagnosis of iMN and ac-PLA2R titers obtained by ELISA. **Results:** We analyzed 26 patients. The ac-PLA2R titers were positive (≥ 14 U/ml) in 13/15 at onset (median: 114) and 5/5 during relapse (median: 37). The patients in partial or complete remission ($n = 6$) had normal or low ac-PLA2R titers (≤ 20 U/ml). In a second determination of ac-PLA2R ($n = 10$), the titers were under the threshold

Correspondencia:

*Ricardo Silvariño

E-mail: rsilvarino@gmail.com; rsilvarino@hc.edu.uy

Fecha de recepción: 01-10-2020

Fecha de aceptación: 27-11-2020

DOI: 10.24875/NEFRO.20000050

Disponible en internet: 18-06-2021

Nefro Latinoam. 2021;18:26-32

www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2020 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(<14 U/ml) in all patients who achieved partial or complete remission ($n = 8$). The ac-PLA2R titers were associated with the degree of proteinuria ($r = 0.69$) and predicts ($R^2 = 0.40$) a 400 mg increase in proteinuria per 10U/ml increase in ac-PLA2R.

Conclusions: In IMN, the ac-PLA2R determination is positive at onset and in relapses and is negative in remission. The ac-PLA2R titers are positively associated with proteinuria and allow its prediction during onset and relapse.

Key words: Idiopathic membranous nephropathy. Phospholipase A₂ receptor antibodies. Diagnosis. Spontaneous remission. Recurrence.

Introducción

La NM es la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en el adulto. La incidencia anual en Uruguay en el período de 2010 a 2014 fue de 8 casos por 8 pacientes/millón de población/año y es causa del 35% de los síndromes nefróticos en adultos mayores de 40 años¹. En términos histopatológicos se caracteriza por depósitos de inmunocomplejos subepiteliales y el engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG) sin hiper celularidad².

En el año 2009, Beck y Salhaam demostraron la existencia de un autoanticuerpo circulante específico dirigido contra el receptor de tipo M de la fosfolipasa A₂ presente en la superficie podocitaria (ac-PLA2R)³ y desde entonces se consideró una enfermedad autoinmunitaria específica de órgano^{2,4}. Son anticuerpos de tipo IgG4² específicos de la enfermedad, ya que no se han hallado en otras nefropatías proteinúricas. Sus valores plasmáticos tienen correlación significativa con la actividad clínica de la enfermedad⁵ y con la respuesta al tratamiento^{5,6}. La positividad de estos anticuerpos en una alta proporción de las NMI ha llevado a algunos autores a sugerir prescindir de la histología para el diagnóstico⁷. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con NMI (hasta 30% en algunas series) en los que no se identifican ac-PLA2R circulantes. En algunos de estos casos se puede detectar ac-PLA2R depositados en el tejido renal y en otros la NM se vincula con infecciones crónicas, fármacos, enfermedades autoinmunitarias (incluido el lupus) y neoplasias malignas no reconocidas de modo inicial⁸.

El objetivo de este estudio es analizar las cifras de ac-PLA2R y su relación con la proteinuria en el inicio, la remisión y la recaída del primer grupo de pacientes con NMI dosificados en Uruguay.

Material y método

Estudio

El estudio recibió aprobación del comité de ética institucional y todos los pacientes concedieron su

consentimiento informado para el estudio. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años asistidos en el período comprendido entre julio de 2015 y julio de 2018. La totalidad de pacientes tenía diagnóstico de NM confirmada por biopsia renal. El estudio histológico incluyó en todos los casos microscopia óptica con tinciones de hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, tricrómico de Masson y metenamina-plata de Jones, e inmunofluorescencia directa con prueba de depósitos de IgG, IgM, IgA, C₃ y C1q. Se realizó microscopia electrónica en dos pacientes y se estudió la PLA-2R por inmunofluorescencia indirecta en un paciente. En todos los casos, la NM se catalogó como idiopática con base en características clínicas, analíticas (se descartaron neoplasias sólidas y hematológicas con estudios dirigidos de acuerdo con la edad y la epidemiología, y enfermedades autoinmunitarias con panel de anticuerpos) e histopatológicas y con al menos una dosificación de anticuerpos ac-PLA2R en suero. El cribado de causas secundarias se realizó en todos los pacientes según las pautas nacionales⁹.

Dosificación de ac-PLA2R

La dosificación de ac-PLA2R en suero se realizó por el método de ELISA (Medizinische Labordiagnostika Euroimmun AG®, Luebeck, Alemania). Se consideró negativo un título de ac-PLA2R <14 U/ml según los datos proporcionados por el fabricante, y títulos bajos, moderados y altos con cifras en intervalos de 14 a 86 U/ml, 87 a 204 U/ml y ≥ 205 U/ml, respectivamente¹⁰.

En un grupo de pacientes, la dosificación de anticuerpos se efectuó al inicio de la enfermedad (al mismo tiempo que la biopsia renal), mientras que en otro grupo la dosificación se llevó a cabo en el contexto clínico de recaída o control de la remisión. Se revisó la historia clínica y se recopilaron datos demográficos, clínicos, analíticos y evolutivos.

Definiciones

Inicio de la enfermedad: se consideró el momento en que se presentaron los síntomas de la enfermedad

por primera vez. Remisión completa: presencia de proteinuria < 300 mg/día o proteinuria/creatininuria (P_u/Cr_u) < 300 mg/g confirmados por dos valores separados por al menos una semana, junto con la normalización de la albuminemia (≥ 3.5 g/dl). La remisión parcial se definió frente a la presencia de proteinuria $< 3,500$ mg/día o $P_u/Cr_u < 3,500$ mg/g y una reducción del 50% o más de la proteinuria inicial confirmados por dos valores separados por al menos una semana junto con la mejora de la albuminemia (≥ 3.5 g/dl). Se consideró como falta de remisión no satisfacer los criterios anteriores¹¹. La recaída se estableció como la reaparición de proteinuria > 3.5 g/día o $> 3,500$ mg/g en pacientes que habían alcanzado antes la remisión completa.

Métodos estadísticos

Las medidas de resumen se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango, según corresponda. Se exploró la distribución de cada una de las variables de interés mediante histogramas y estudio de asimetría y desviación (curtosis y asimetría). El estudio de normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las proporciones se expresan como fracciones o porcentajes. Se exploró la relación entre ac-PLA2R y las situaciones clínicas definidas (inicio, remisión y recaída) mediante diagramas de caja. Los títulos entre las categorías se compararon con la prueba de Mann-Whitney. Luego se analizó la relación entre ac-PLA2R y proteinuria, primero para todos los datos y luego al diferenciar las situaciones clínicas de interés (inicio, remisión y recaída). Con base en estos análisis se llevó a cabo el estudio de correlación (Spearman) para evaluar la relación entre ac-PLA2R y proteinuria en cada situación clínica. Al final se analizó la regresión lineal para predecir el resultado de la proteinuria basada en el título de ac-PLA2R. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los análisis se efectuaron con el software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Características de la población

Se incluyó a 26 pacientes, 13 (50%) de sexo masculino, con una media ($\pm$ SD) de edad al momento de la punción de biopsia renal (PBR) de 61 ± 12 años (Tabla 1). La dosificación de ac-PLA2R se realizó al

Figura 1. Microscopia óptica que muestra resultados de inmunofluorescencia indirecta contra PLA2R en tejido renal. (Fotografía cortesía de María Haydee Aunchayna.)

inicio de la NMI ($n = 15$), en el contexto del control de remisión ($n = 6$) (parcial, $n = 4$; completa, $n = 2$) y en recaída de la NMI ($n = 5$). En los pacientes en los que la determinación de ac-PLA2R se efectuó con posterioridad a la biopsia renal (pacientes en seguimiento), la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la determinación fue de 4 años, con intervalo de 1 a 13 años (Tabla 1).

ac-PLA2R en el inicio, la remisión y la recaída de la nefropatía membranosa idiopática

Al inicio de la enfermedad ($n = 15$), 13 pacientes registraron títulos por encima del umbral para diagnóstico (≥ 14 U/ml), con una mediana de 114 (intervalo, 30-807 U/ml). La distribución de valores de ac-PLA2R fue asimétrica, desviada a la izquierda, y sólo tres valores fueron superiores a 290 U/ml. En uno de los dos casos que tuvieron títulos de ac-PLA2R negativos (< 14 U/ml) se buscó ac-PLA2R en el tejido renal obtenido por PBR mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta, el cual fue positivo (Fig. 1). En ninguno de los casos se determinaron anticuerpos contra el antígeno de trombospodina tipo 1 con dominio 7A (THSD7A).

En remisión parcial o completa ($n = 6$), los títulos de ac-PLA2R fueron menores ($p < 0.05$) en comparación con los hallados al inicio [mediana (rango); 8.5 (3-20) vs. 114 (30-807), para remisión e inicio, respectivamente]. En 4/6 pacientes en remisión, los ac-PLA2R

Tabla 1. Datos clínicos y analíticos al momento de la determinación de los ac-PLA2R

Caso	Edad (años)	Sexo	Pu 24 h (g/día)	Creatininemia (mg/dl)	Albuminemia (g/dl)	ac-PLA2R (RU/ml)	Situación clínica ¹	Tiempo BR-Ac (años)	Tr. recibido luego de OC ²
1	66	M	8.3	0.8	2.4	719	Inicio	0	P-M
2	54	M	7.8	6.2	2.3	32	Inicio	0	P-M
3	44	M	4.7	2.1	0.8	86	Inicio	0	S-Tr.
4	54	M	4.0	1.2	1.8	114	Inicio	0	P-M
5	51	F	7.2	1.4	3.6	30	Inicio	0	S-Tr.
6	62	F	11.0	1.3	3.0	807	Inicio	0	P-M/Rtx + Tc
7	73	M	10.4	2.8	1.8	197	Inicio	0	P-M
8	72	F	1.1	0.8	3.4	64	Inicio	0	S-Tr.
9	33	F	2.1	0.7	3.2	10.6	Inicio	0	S-Tr.
10	72	F	9.4	1.0	2.7	132	Inicio	0	P-M
11	69	M	11.2	1.9	2.1	189	Inicio	0	P-M/CyA
12	79	F	7.4	4.3	3.4	294	Inicio	0	P-M
13	62	M	9.7	1.8	3.8	52	Inicio	0	S-Tr.
14	64	F	2.2	0.8	3.0	44	Inicio	0	S-Tr.
15	62	F	3.4	0.7	1.7	4	Inicio	0	S-Tr.
16	54	F	11.9	0.8	3.2	37	Recaída	2	S-Tr.
17	49	M	12.0	1.1	2.6	160	Recaída	9	P-M/Rtx
18	69	M	3.5	0.8	3	81	Recaída	2	S-Tr.
19	48	F	4.8	0.9	2.9	24	Recaída	11	S-Tr.
20	65	M	7.6	4.3	2.8	15	Recaída	13	S-Tr.
21	69	M	1.2	0.9	3.4	20	RP	1	S-Tr.
22	74	F	2.2	1.9	3.5	20	RP	2	S-Tr.
23	53	F	0.9	1.0	4.5	6	RP	2	S-Tr.
24	57	M	0.4	1.5	4.7	3	RP	5	S-Tr.
25	51	M	0.0	0.9	3.9	4	RC	4	S-Tr.
26	43	F	0.0	0.9	3.8	11	RC	6	S-Tr.

Sexo: M: masculino; F: femenino. Pu: proteinuria; ac-PLA2R: anticuerpos anti-PLA2R; 1: situación clínica al momento de la dosificación de Ac anti-PLA2R; tiempo BR-Ac: tiempo entre la realización de la biopsia renal y la dosificación de anti-PLA2R; RP: remisión parcial; RC: remisión completa. Tr.: tratamiento. OC: observación clínica. S-Tr.: sin tratamiento luego de OC. P-M: protocolo de Ponticelli modificado. Rtx: rituximab. Tc: tacrolimus. CyA: ciclosporina A. ²: el tratamiento realizado no es coincidente en todos los pacientes con el momento de dosificación de ac-PLA2R.

fueron negativos y los dos restantes tuvieron títulos bajos (< 21 U/ml).

En las recaídas, la mediana (rango) fue de 37 (15-160). Estos valores fueron superiores ($p < 0.05$) en comparación con los de remisión [mediana (rango); 37 (15-160) vs. 8.5 (3-20), para recaída y remisión, respectivamente]. De manera adicional, los títulos de ac-PLA2R en recaída no fueron diferentes ($p = 0.31$) de los títulos en

el inicio. En la [Figura 2](#) se representan los diagramas de cajas para estos tres grupos.

Relación entre ac-PLA2R y proteinuria

El análisis de correlación (Spearman) mostró una relación ($\rho = 0.69$, $p < 0.05$) entre el título de ac-PLA2R y el grado de proteinuria. La relación se mantiene aún

Figura 2. Distribución de los títulos de Ac-PLA2R al inicio, en la remisión y la recaída.

Figura 3. Relación entre ac-PLA2R y proteinuria.

luego de excluir a los pacientes en remisión ($\rho = 0.59$, $p < 0.05$).

El análisis de predicción del valor de la proteinuria a partir del título de ac-PLA2R mediante regresión lineal se realizó al excluir los valores extremos de ac-PLA2R (> 290 U/ml), para alcanzar de mejor forma los supuestos de la regresión lineal. Con un ajuste limitado ($R^2 = 0.40$) se predice un aumento de la proteinuria de 400 mg por cada 10 U/ml de incremento de ac-PLA2R (Fig. 3).

Cambio del título de ac-PLA2R en función de la evolución clínico-analítica

En 10/15 pacientes con determinación de ac-PLA2R al inicio se realizó una segunda dosificación en la

Tabla 2. Evolución de ac-PLA2R y proteinuria en pacientes con dos determinaciones

Caso	1° determinación		2° determinación		Diferencia 2-1	
	ac-PLA2R	Pu 24h	ac-PLA2R	Pu 24h	ac-PLA2R	Pu 24h
3	86	4.7	17.2	3.4	-68.8	-1.3
4	114	4.0	7	2.4	-107	-1.6
6	807	11	186	14.9	-621	+3.9
10	132	9.4	0	0.4	-132	-9.0
13	52	9.7	13	3	-39	-6.7
15	4	3.4	4.8	1.8	-2.2	-1.6
16	37	11.9	11	1.2	-26	-10.7
17	160	12	0	0	+0.8	-12
19	24	4.8	8.6	1.1	-22.9	-3.7
23	6.4	0.9	0	0	-6.4	-0.9

ac-PLA2R: anticuerpos circulantes anti-PLA2R. Pu 24 h: proteinuria en 24 horas.

evolución. En 8/10 que presentaron remisión (completa, $n = 3$; parcial, $n = 5$), los títulos de ac-PLA2R se tornaron negativos. Por último, los dos pacientes que no experimentaron remisión mostraron títulos persistentemente elevados de ac-PLA2R (casos 3 y 6) (Tabla 2) (Fig. 2).

Discusión

Se presenta la experiencia inicial en la dosificación de ac-PLA2R en pacientes con NMI en Uruguay. El principal resultado de este estudio es el hallazgo de títulos elevados de ac-PLA2R en pacientes con inicio de NMI, su negativización durante la remisión y su elevación durante las recaídas.

Estos resultados coinciden con los hallazgos de otros estudios. En un protocolo prospectivo de 18 pacientes con diagnóstico reciente de NMI confirmado por biopsia, y en diferentes momentos evolutivos, Hofstra, et al. encontraron que los títulos de ac-PLA2R obtenidos por electrotransferencia son positivos en el 77.8%¹². Con posterioridad, un estudio que incluyó a más de 1,000 pacientes con NMI, NM secundaria, otras glomerulopatías, enfermedad autoinmunitaria sistémica y sujetos sanos, Dähnrich, et al. describieron una sensibilidad de los ac-PLA2R por ELISA para el diagnóstico de NMI del 96% (especificidad fija de 99.9%)¹³. Varios estudios posteriores registraron un rendimiento diagnóstico bueno pero algo variable de los PLA2R en la NMI. Por último, en un metaanálisis, Du, et al. analizaron 15

estudios (2,212 pacientes)⁵ y concluyeron alto rendimiento diagnóstico de los ac-PLA2R para el diagnóstico de NMI, con sensibilidad de 78% y especificidad de 99%. Además, en la mayor parte de los estudios en pacientes sanos o con otras glomerulopatías no se describieron títulos elevados de ac-PLA2R⁵.

En este estudio, los títulos de ac-PLA2R se correspondieron con la expresión clínica de la NMI. Se identificaron títulos bajos de ac-PLA2R en pacientes en remisión (una determinación) y en los que evolucionaron a la remisión (dos determinaciones). Estudios previos^{12,14} mostraron que bajos niveles de ac-PLA2R durante el seguimiento fueron predictores de remisión clínica. Por otra parte, también en línea con dichos resultados, estos estudios muestran elevaciones progresivas de los valores de ac-PLA2R que anteceden al desarrollo del síndrome nefrótico¹⁴. Más aún, con base en estas evidencias, se sugiere la dosificación periódica de ac-PLA2R durante el seguimiento de la NMI para predecir respuesta o recaídas de la NMI^{12,14}. El algoritmo de seguimiento que propusieron de Vriese, et al.⁷ incorpora esta información en la toma de decisiones clínicas. Otros autores también comunican que los cambios en los títulos de ac-PLA2R preceden a la situación clínica. Guerry, et al.¹⁵ informaron que la elevación de los ac-PLA2R antecede al desarrollo de proteinuria y, en contrapartida, la negativización de ac-PLA2R en suero no siempre se correlaciona con la remisión clínica de la enfermedad¹². Esta disociación clínico-inmunológica debe contextualizarse al escenario en que se realiza la dosificación de ac-PLA2R. Cuando la muestra se toma en pacientes bajo remisión inmunológica (título bajo de ac-PLA2R) y proteinuria significativa, la explicación más aceptada es que subyace un daño podocitario grave independiente de la noxa inmunológica que inició la lesión. En este escenario, la búsqueda de ac-PLA2R en el tejido renal puede tener valor en identificar “la huella” de la lesión glomerular previa. Svobodova, et al.¹⁶ realizaron dosificación en suero y búsqueda en tejido renal de ac-PLA2R en pacientes con NM diagnosticada largo tiempo atrás. Sólo 22% de los afectados presentó positividad para ac-PLA2R en suero mientras que el 59% de las biopsias analizadas en el mismo momento en que se realizó la extracción humoral presentó positividad para ac-PLA2R. En dos pacientes del grupo de los autores, en los que la dosificación se llevó a cabo al inicio de la enfermedad, el título de ac-PLA2R fue negativo, uno de ellos (caso 15) con ac-PLA2R negativos en sangre, pero se identificó positividad en el tejido renal obtenido en la biopsia renal. Se ha planteado que la existencia de pacientes

falsamente negativos podría atribuirse a un fenómeno denominado *kidney as a sink*¹⁷, en el cual la unión de los ac-PLA2R a antígenos podocitarios determinaría una baja concentración de éstos en suero con la consiguiente negatividad. Sólo cuando la producción de ac-PLA2R supera la capacidad amortiguadora renal se reconoce su positividad¹⁷. En esta serie, el título de ac-PLA2R se tornó negativo en quienes presentaron remisión completa o parcial. La negativización en los títulos luego del tratamiento se vinculó con baja tasa de recaída durante los cinco años posteriores¹⁸, mientras que una reducción menor al 50% una vez finalizado el tratamiento se ha relacionado con persistencia inmunológica de la NM¹⁸. La positividad una vez finalizado el tratamiento se vincula con baja probabilidad de remisión mantenida durante los dos años siguientes¹⁰ y la positividad en pacientes tratados se acompañó de recaída clínico-humoral durante los tres meses posteriores¹⁰.

Los resultados de este estudio deben interpretarse en el contexto de algunas limitaciones. La más importante de ellas es el bajo número de casos. A pesar de esto, los hallazgos reproducen en este medio los principales resultados encontrados en otros estudios, en un análisis realizado que se basó en resultados de práctica clínica, con los primeros usos de esta herramienta en Uruguay. Otra limitación es la ausencia de medición de ac-PLA2R en pacientes con NM secundaria u otras glomerulopatías. Sin embargo, el estudio de la sensibilidad y especificidad de los ac-PLA2R en la NMI excede los objetivos de este estudio y ya se ha comunicado y reproducido en varios estudios con resultados muy similares que se resumen en el metaanálisis de Du, et al.⁵

Conclusión y perspectivas

Se comprobó que la incorporación clínica de los títulos de ac-PLA2R tiene utilidad en todas las etapas de la NMI. Además, los títulos de ac-PLA2R se vinculan positivamente con la proteinuria y permiten predecir el grado de ésta durante el inicio y la recaída.

Una vez establecido el diagnóstico de NMI, la conducta recomendada en las guías internacionales y nacionales¹¹ es considerar un período de vigilancia clínica y analítica de al menos seis meses, en espera de remisión espontánea, excepto en los pacientes con factores de riesgo de progresión: proteinuria persistente > 8 g/día, filtración glomerular ≤ 60 ml/min/1.73 m², síndrome nefrótico intenso. La incorporación de la dosificación de ac-PLA2R puede ser útil para tomar decisiones

terapéuticas, al permitir acortar el tiempo de vigilancia ante la presencia de títulos persistentemente elevados o, por el contrario, adoptar una conducta expectante frente a pacientes con títulos bajos o decrecientes que se han vinculado con remisión espontánea⁷. La relación entre variaciones en el título de ac-PLA2R y cambios clínico-humorales podría determinar cambios terapéuticos vinculados con el tiempo y la intensidad del tratamiento inmunosupresor. Con este propósito es de utilidad el algoritmo para vigilancia terapéutica si se usa la dosificación de ac-PLA2R que propuso de Vriese⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, González-Martínez F, Acosta N, et al. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One*. 2018;13:e0206637.

2. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:609-16.
3. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21.
4. Hofstra JM, Wetzels JFM. Phospholipase A₂ receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1137-1139.
5. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of pla2r-ab in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e104936.
6. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Pérez MT, Salcedo MT, Arbós-Via MA, Ostos H, et al. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. *Nefrología*. 2014;34:353-9.
7. Vriese AS De, 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.
8. Glassock RJ. The pathogenesis of membranous nephropathy: evolution and revolution. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:235-42.
9. Noboa O, Gadola L, Ottati G, Cabrera J, González F, Caorsi H. Guías de práctica clínica en tratamiento de las glomerulopatías. Uruguay 2017. Montevideo, Uruguay, 2017.
10. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2545-2558.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. In: *Kidney International. Supplement. Kidney Inter*. 2012;(Suppl. 2):139-274.
12. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1286-91.
13. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, et al. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2013;421:213-218.
14. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RAK. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1357-1366.
15. Guerry M-J, Vanhille P, Ronco P, Debiec H. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89:1399.
16. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1839-1844.
17. van de Logt A-E, Hofstra JM, Wetzels JFM. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int*. 2015;87:1263-1264.
18. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JFM. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1386-1392.