

GUIA DE DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA NEFROPATIA MEMBRANOSA

- 2018 -

Autoria: Grup de Treball de Malalties Glomerulars (GlomCAT) de la Societat Catalana de Nefrologia

Redactor general i revisor:

Alfons Segarra, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

Redactors (per ordre alfabètic):

Anna Balius, Fundació Althaia, Manresa

José Ballarín, Fundació Puigvert, Barcelona

Xoana Barros, Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona

Miquel Blasco, Hospital Clínic, Barcelona

Josep Bonet, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Juliana Bordignon, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.

Montserrat Díaz, Fundació Puigvert, Barcelona

Xavier Fulladosa, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.

Rosa García Osuna, Hospital de Palamós, Palamós

Isabel Giménez, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí

Meritxell Ibernou, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí

Helena Marco, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Eva Márquez, Hospital Universitari de Sabadell Parc Taulí, Sabadell

Nadia Martín, Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona

Maru Navarro, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Laureà Pérez, Hospital de Vic, Vic

Carmina Puig, Hospital d'Igualada, Igualada

Luís F. Quintana, Hospital Clínic, Barcelona

Amparo Roda, Hospital de Mollet, Mollet

Eva Rodríguez, Hospital del Mar, Barcelona

Verónica Ruiz, Hospital Sant Joan de Reus

Anna Saurina, Hospital de Terrassa, Terrassa

M^a José Soler, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Joan Torras, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.

Maria-Pau Valenzuela, Hospital Universitari de Sabadell Parc Taulí, Sabadell

Conflicte d'interessos:

La logística de les reunions presencials per l'elaboració d'aquesta guia ha estat facilitada i financada pels laboratoris SANDOZ. L'empresa farmacèutica no ha intervingut però en el redactat del text ni tampoc en cap de les decisions diagnòstiques i terapèutiques exposades.

Data: desembre de 2018

Data previsió de revisió: desembre de 2021

Index:

	<u>Pàg.</u>
Abreviatures	5
Presentació i justificació	6
Introducció i definicions	9
• Definicions	9
• Epidemiologia	10
• Estratificació del risc	11
Diagnòstic	14
• La Biòpsia renal	14
• Determinació dels anticossos anti-PLA2R en sèrum	15
• Estudi de secundarisme	16
Seguiment	19
• Recomanacions	19
• Cronograma	21
Tractament	25
• Generalitats	25
• Tractament conservador	26
- Tractament antiproteïnúric: IECA, ARA II i antialdosterònics	
- Tractament hipolipemiant	
- Tractament anticoagulant	
- Consell dietètic	
- Tractament de l'edema	
• Tractament immunosupressor	29
- Anticalcineurínics	
- Agents alquilants i corticosteroides	
- Rituximab	
- Altres alternatives terapèutiques	
○ Algoritme de tractament i seguiment de la NM en funció del Ac anti-PLA2R	34
Annex 1.- Prevenció de les infeccions oportunistes en el tractament immunosupressor	39
Annex 2.- Preservació de la fertilitat en el tractament immunosupressor	53

Abreviatures:

NM	Nefropatia membranosa
RC	Remissió complerta
RP	Remissió parcial
QPC	Quocient proteïna/Creatinina
FGe	Filtració glomerular estimada
Anti-PLA2R1	Anticossos anti-receptor de la fosfolipasa A2
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
IECA	Inhibidors de l'enzim convertidor de la Angiotensina
ARA-II	Antagonistes del receptor de la Angiotensina II
VVZ	Virus varicel·la zòster
CMV	Citomegalovirus
PCJ	Pneumocistis jirovecii
TBC	Tuberculosi
PPD	Prova cutània de la tuberculina
QTF-G	Quantiferon Gold test

Presentació i justificació:

La nefropatia membranosa (NM) és la malaltia glomerular que amb més freqüència causa síndrome nefròtica en l'adult. El maneig clínic adequat d'aquesta entitat planteja problemes tant en el moment del diagnòstic, per diferenciar les formes idiopàtiques de les secundàries a altres processos, com durant el seguiment dels malalts, per esbrinar quan és probable que es produeixi una remissió espontània o quan està indicat iniciar tractament immunosupressor. En aquest últim cas cal escollir el millor tipus de tractament en funció del perfil clínic de cada malalt, realitzar controls periòdics per reduir el risc i/o intensitat dels possibles efectes adversos i decidir quina és la durada òptima del mateix per minimitzar el risc de recidives. També cal definir quin és el millor tractament de les recidives, especialment en el cas dels malalts que les presenten de forma reiterada, i cal poder tenir eines i recursos per fer front a la situació que es planteja quan els malalts no responen a les pautes de tractament reconegudes i avalades per les millors evidències.

Tot i que els criteris d'actuació en cada un dels àmbits exposats solen comptar amb un ampli consens i han estat recollits en diferents guies clíniques prèviament publicades, darrerament s'han produït avenços significatius en el coneixement de la patogènia de la nefropatia membranosa que han suposat substancials canvis en el diagnòstic i seguiment, en els criteris utilitzats per seleccionar els malalts candidats a tractament, així com en el control clínic posterior. D'altra banda en els últims anys han aparegut també noves opcions de tractament que se sumen a les prèviament disponibles i que, a poc a poc, s'estan introduint, sent analitzades en termes d'eficàcia, efectivitat i eficiència. Aquestes noves opcions amplien l'arsenal terapèutic disponible i obren camins per intentar buscar estratègies que augmentin el nombre de remissions estables, redueixin els efectes adversos o permetin induir remissions en els malalts resistents.

La present guia s'ha fet amb la intenció de recollir i incorporar aquests avenços al coneixement previament disponible. Els principals objectius són:

- 1.- Definir explícitament les determinacions bioquímiques i exploracions complementàries que s'han de realitzar en els malalts amb diagnòstic anatomopatològic de nefropatia membranosa, per assegurar que l'estudi permeti identificar el conjunt de etiologies secundàries conegudes en l'actualitat i diferenciar aquestes de les formes primàries, amb el major nivell d'evidència disponible.

2.- Definir explícitament les normes d'actuació perquè els malalts afectes de nefropatia membranosa primària rebin el tractament avalat per la millor evidència disponible, tant en el primer brot com en les possibles recidives o en cas de resistència.

Per a l'elaboració d'aquesta guia un grup de nefròlegs del Grup de Treball de malalties glomerulars de la Societat Catalana de Nefrologia ha revisat de manera crítica l'evidència disponible i ha resumit de forma pràctica quines són les opcions de diagnòstic, classificació, seguiment i tractament més recomanables en el moment actual, d'acord al major grau d'evidència disponible. La guia està ordenada en diferents capítols que inclouen les definicions, les exploracions diagnòstiques i les recomanacions pel seguiment clínic i pel tractament dels malalts. A més s'incorpora un annex on es recull la millor evidència disponible per reduir la incidència de complicacions infeccioses relacionades amb el tractament immunosupressor. Al final de cada capítol, es proporciona el llistat de referències utilitzades com a fonts d'informació.

La classificació dels nivells d'evidència i dels graus de recomanació s'ha realitzat seguint els criteris definits en "Evidence levels and grades of recommendation. The Center for Evidence Based Medicine. Oxford University. UK: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp." Es resumeixen a continuació:

- **Classe 1:** Revisions sistemàtiques d'assajos clínics controlats. Assajos clínics controlats amb interval de confiança estret, i fenòmens de tot i res en els quals l'efecte de la intervenció resulta clínicament no discutible.
- **Classe 2:** Revisions sistemàtiques d'estudis de cohort, estudis de cohort individuals, assajos clínics controlats de baixa qualitat. Estudis sobre resultats.
- **Classe 3:** Estudis de casos i controls, en forma de revisions sistemàtiques o individuals.
- **Classe 4:** Sèries de casos (o estudis de cohort o de casos i controls d'escassa qualitat).
- **Classe 5:** Opinions d'experts.

Graus de Recomanació recollits en el document:

- **Evidència A:** Recomanació forta. Es basa en estudis consistents de la *Classe 1*. La qualitat de l'evidència disponible és la més alta disponible. S'espera que la recomanació se segueixi i pot servir de base per a un indicador de qualitat.

- **Evidència B:** Recomanació menys forta. Es basa en estudis consistents de la *Classe 2* o extrapolacions d'estudis de *Classe 1*. La qualitat de l'evidència disponible és alta o moderada, el que fa que juntament amb altres consideracions s'aconsella seguir la recomanació. S'espera que se segueixi per la majoria dels clínics.
- **Evidència C:** Recomanació feble. Es basa en estudis de la *Classe 3* o *4* o extrapolacions d'estudis de *Classe 2*. Se suggereix seguir la recomanació.
- **Evidència D:** Opinió. La qualitat de l'evidència disponible és baixa o molt baixa (*Classe 5*). Es tracta d'una recomanació basada en l'opinió d'experts.
- En el cas de les recomanacions no avalades clarament per cap dels nivells d'evidència anteriors, els autors de la guia han optat per fer recomanacions de consens sense graduar **(SG)**

Introducció i definicions:

Xoana Barros; Eva Márquez; Nadia Martín; Verónica Ruiz; Alfons Segarra; Maria-Pau Valenzuela.

- La NM es manifesta habitualment en forma de síndrome nefròtica, tot i que en ocasions pot presentar-se en rangs subnefròtics. El 50% dels casos presenten microhematúria. Pot associar deteriorament de la funció renal, així com hipertensió arterial.
- Tal i com succeeix en altres entitats que debuten habitualment amb síndrome nefròtica, no és infreqüent la presència d'events tromboembòlics deguts a la hipercoagulabilitat originada, éssent una de les glomerulonefritis en les que més events d'aquest tipus s'observen.
- La lesió histològica és definitiva de NM [*veure apartat de Diagnòstic/Biòpsia renal*].

Definicions

- Es recomana utilitzar la determinació de proteïnúria de 24 hores per l'estudi i seguiment de la síndrome nefròtica. Com a alternativa a la determinació de proteïnúria en orina de 24 hores, es podria utilitzar el quocient proteïna/creatinina en orina (QPC) (preferiblement de la primera micció del matí) durant el seguiment de la remissió¹ **(SG)**. En cas d'aparèixer variacions significatives que comportin una modificació en el tractament (concretament en el diagnòstic de la recaiguda), es recomana confirmació amb mostra d'orina de 24 hores **(SG)**
- Remissió complerta (RC): Proteïnúria <0.3 g/d (QPC <300 mg/g o 30 mg/mmol), confirmada en 2 determinacions separades almenys 1 setmana, acompanyades d'una albúmina plasmàtica normal i funció renal estable en relació al debut de la malaltia (*remissió clínica*) i, en els casos associats a anticossos anti-PLA2R, amb negativització dels anticossos^{2,3} (*remissió immunològica*) **(SG)**
- Remissió parcial (RP): Proteïnúria <3.5 g/d (QPC <3500 mg/g o 350 mg/mmol). Si la proteïnúria basal és <3.5 gr/d es considerarà si hi ha una reducció ≥ al 50% del valor pic de proteïnúria. S'haurà de confirmar en 2 determinacions separades almenys 1 setmana i s'ha d'acompanyar de la millora o normalització de la

concentració d'albumina plasmàtica i una funció renal estable en relació a l'inici de l'estudi ² **(SG)**

- **Resistents:** Pacients de moderat i alt risc (*veure més avall*) que no presenten RP o RC després d'haver rebut 6 mesos de tractament immunosupressor amb ciclofosfamida o 12 mesos de tractament amb anticalcineurínics **(SG)**
- **Recaiguda:** Reparició de proteïnúria >3.5 g/d o almenys un increment del 50% sobre el valor basal més baix, confirmat en 3 visites consecutives, en aquells pacients que prèviament havien presentat RC o RP, i en els casos associats a anticossos anti-PLA2R, amb positivització dels anticossos ² **(SG)**
- **Deteriorament renal ràpidament progressiu:** Pèrdua de funció renal amb caiguda de la filtració glomerular estimada (FGe) >25% en <1 mes ⁴ **(SG)**

Epidemiologia ⁵⁻⁷

- La NM representa aproximadament el 10% de les biòpsies renals realitzades a Espanya.
- És la principal causa primària de síndrome nefròtica de l'adult. Constitueix el diagnòstic de més del 20% de les biòpsies renals per síndrome nefròtica realitzades en adults.
- La seva incidència s'ha mantingut estable en els darrers 20 anys, situant-se en uns 5-10 casos per milió d'habitants i any.
- Entre el 62 i el 86% dels casos segons les sèries són idiopàtiques. En majors de 60 anys s'associa a malignitat en un 20-30% dels casos.
- El pic d'incidència es produeix entre la quarta i la cinquena dècades de vida. En les idiopàtiques s'ha descrit una predominància en sexe masculí 2:1.
- Història natural dels pacients no tractats ⁸⁻¹⁵ **(Nivell d'evidència C3):**
 - Entre un 30-60% de pacients presentaran RC espontània. D'ells un 20-25% presentaran recaigudes.
 - La RP succeeix en el 25-40% dels pacients als 5 anys.
 - Supervivència renal als 10 anys: 100% si RC; 90% si RP i 50% si no assoleixen la remissió .
- Factors de mal pronòstic ^{16,17} **(Nivell d'evidència C3)**
 - Edat > 50 anys
 - Sexe masculí
 - Proteïnúria massiva persistent (> 8 g/d)
 - Hipertensió arterial

- FGe per CKD-EPI $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Dades histològiques: glomeruloesclerosi focal o global, fibrosi tubulointersticial, dany vascular
- Factors de bon pronòstic ¹⁸:
 - Infantesa o joventut
 - Sexe femení
 - Proteïnúria no nefròtica

Estratificació de Risc en la NM (Nivell d'evidència C3)

- L'estratificació del risc està basada fonamentalment en la proteïnúria als 6 mesos, el FGe al diagnòstic i la caiguda del FGe als 6 mesos. La importància de l'estratificació dels pacients radica en el valor sobre el pronòstic renal ¹⁹.
- No es té en compte el grau d'hipoalbuminèmia en l'estratificació del risc, tot i que la normalització de la mateixa s'ha pogut correlacionar amb la resposta al tractament ^{10,20}

A. Baix risc

- Proteïnúria $< 4\text{g/d}$
- Funció renal normal durant 6 mesos

B. Risc moderat

- Proteïnúria $4\text{-}8 \text{ g/d}$
- Funció renal normal durant 6 mesos

C. Alt risc

- Proteïnúria $> 8 \text{ g/d}$ > 6 mesos amb o sense insuficiència renal

Referències

1. Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, Barrios C, Márquez E, Rodríguez E, Berrada A, Riera M, Coca L, Orfila MA, Pascual J. Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. *Nefrologia* 2012 32, 494–501
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet Int. Suppl* 2012, 2: 1–274
3. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnotato F, Stellato T, Napodano P, Rolla D, Pesce G, D'Amico M, Santoro D, Londrino F, Ravera F, Ortisi G, Sinico RA. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity to idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimm*

Rev 2016 ,15: 146-154

4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernánd-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014, 34: 243–262
5. Arias Rodríguez M, Aljama P, Hernando Avendaño L. Registro Enfermos Renales. Informe 2014. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología Clínica* 2013.
6. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study. *Kidney Int.* 1987, 32: 112–116
7. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One.* 2013 Apr 26;8(4):e62151.
8. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329: 85–89.
9. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, et al A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995, 48: 1600–1604.
10. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V.A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18: 1899–1904.
11. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Olié A, Fernández-Vega F, Praga M; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21: 697–704.
12. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM, Chu CP. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int.* 1988, 33: 708–715.

13. Cattran, D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005,16: 1188–1194.
14. Du Buf-Vereijken, P. W. G., Branten, A. J. W. & Wetzels, J. F. M. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis.* 2005 ,46:1012-1029.
15. Fervenza, F. C., Sethi, S. & Specks, U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment Case Presentation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3: 905–919.
16. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004, 65: 1400–1407.
17. Marx, B. E. & Marx, M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999, 56: 666–673.
18. Tu, W. H., Petitti, D. B., Biava, C. G., Tulunay, O. & Hopper Jr., J. Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984, 36: 118–124.
19. Hladunewich, M. A., Troyanov, S., Calafati, J. & Cattran, D. C. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4: 1417–1422.
20. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 1997, 51: 901–907.

Diagnòstic:

Miquel Blasco; Juliana Bordignon; Xavier Fulladosa; Helena Marco; Amparo Roda; Anna Saurina; M^a José Soler.

La biòpsia renal ¹⁻⁵

- El diagnòstic de Nefropatia Membranosa, en un context clínic suggestiu, es realitza mitjançant biòpsia renal **(Nivell d'evidència A an)**.
- El diagnòstic anatomopatològic es realitza amb l'estudi complet amb microscòpia òptica i, sobretot, pel patró característic diagnòstic en l'estudi amb immunofluorescència **(Nivell d'evidència A an)**.
- L'estudi amb microscòpia electrònica és aconsellable, no imprescindible, excepte en els casos de diagnòstic dubtós amb les altres tècniques **(Nivell d'evidència A an)**.
- Es recomana aplicar la classificació anatomopatològica morfològica segons "Ehrenreich and Churg" **(Nivell d'evidència C3)**:
 - **Estadi I**: Dipòsits subepitelials electrondensos amb membrana basal glomerular normal.
 - **Estadi II**: Dipòsits subepitelials electrondensos amb projeccions perpendiculars a la membrana basal ("spikes").
 - **Estadi III**: Dipòsits intramembranosos. Les prolongacions de la membrana basal han rodejat els immunocomplexes i les parets estan engruixides i desestructurades.
 - **Estadi IV**: Pèrdua de l'electrodensitat dels dipòsits, que habitualment resulten en zones irregulars electro-lúcides amb engruiximent irregular de la membrana basal.
- Es recomana realitzar de rutina la tinció amb anticossos anti-receptor de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) mitjançant immunofluorescència o immunohistoquímica **(Nivell d'evidència A an)**.
- Es recomana realitzar l'estudi amb immunofluorescència o immunohistoquímica amb anti-IgG4 **(SG)**.
- Es recomana avaluar signes histològics que suggereixin secundarisme **(Nivell d'evidència C3)**:

- Estructures tubuloreticulars en les cèl·lules endotelials en microscòpia electrònica (principalment en lupus eritematós sistèmic).
 - Dipòsits d'immunocomplexes a mesangi i subendoteli.
 - Proliferació cel·lular mesangial i endocapil·lar.
 - Dipòsits de C1q.
 - Dipòsits d'IgG4 a membrana basal tubular.
 - Absència de tinció amb anti-PLA2R i anti-IgG4
- Criteris de rebiòpsia (**SG CONSENS**):
- Casos que en l'evolució presentin insuficiència renal aguda que no sigui evident de causa prerenal, o insuficiència renal ràpidament progressiva.

Determinació dels anticossos anti-PLA2R en sèrum⁶⁻⁹

- Cal determinar els anticossos anti-PLA2R en sèrum dels pacients diagnosticats de NM en el moment del diagnòstic (**Nivell d'evidència A an**).
- En els pacients amb síndrome nefròtica i sospita de NM que no es puguin biopsiar, la positivitat pels anticossos anti-PLA2R pot servir com marcador diagnòstic (**SG CONSENS**).
- Es recomana determinar i quantificar els anticossos anti-PLA2R en sèrum mitjançant tècnica d'ELISA (**Nivell d'evidència A an**).
- Es consideren positius nivells d'anticossos anti-PLA2R segons els següents valors de normalitat (**Nivell d'evidència A an**):
 - Negatiu: <14 RU/mL (kint.u./L)
 - Dubtós: 14-19 RU/mL (kint.u./L)
 - Positiu: ≥ 20 RU/mL (kint.u./L)

Estudi de secundarisme^{10,11}

- Davant el diagnòstic de NM és important realitzar les investigacions apropiades per excloure secundarisme (**Nivell d'evidència A an**).

- En tots els pacients amb diagnòstic de NM es recomana realitzar **(SG CONSENS)**:
 - història clínica completa.
 - examen físic detallat inclòs urològic-ginecològic.
 - analítica amb hemograma, paràmetres d'inflamació, estudi de coagulació, funció renal, ionograma, urats i funció hepàtica.
 - estudi immunològic (ANA).
 - determinacions serològiques (VHB, VHC, VIH, Lues).
 - estudi de sang oculta en femta i citologies urinàries.
 - Radiologia simple de tòrax i ecografia abdominal.
 - En pacients > 60 anys, amb antecedents personals o familiars d'interès i antiPLA2R negatius o amb absència de dipòsit IgG4 en la biòpsia renal s'hauran individualitzar la resta d'exploracions per descartar neoplàsia.

- Taula de les causes reportades de NM secundària:

<p>Autoimmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus eritematós sistèmic - Malaltia autoimmune tiroïdea - Artritis Reumatoide - Malaltia mixta del teixit connectiu - Espondilitis anquilosant - Dermatomiositis - Esclerodèrmia - Miastènia gravis - Síndrome de Sjögren - Arteritis de la temporal - Malaltia de Crohn - Malaltia de l'empelt contra l'hoste 	<p>Infeccions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis virus B - Hepatitis virus C - Virus immunodeficiència humana - Malària - Esquistosomiasi - Filariasi - Sífilis - Endocarditis - Hidatidosi - Lepra
<p>Neoplàsies:</p> <p><u>Carcinomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pulmó - Esòfag - Colon - Mama - Estòmac - Renal - Ovari - Pròstata - Orofaringi 	<p><u>No carcinomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Limfoma de Hodgkin - Limfoma no-Hodgkin - Leucèmia - Mesotelioma - Melanoma - Tumor de Wilms - Adenoma hepàtic - Angiolimfàtic - Schwannoma - Neuroblastoma - Ganglioneuroma adrenal

Drogues/toxines: <ul style="list-style-type: none">- AINEs- Inhibidors de la ciclooxigenasa-2- Or- Penicil·lamina- Bucil·lamina- Compostos de mercuri- Captopril- Probenicid- Trimetadiona- Clopidogrel- Liti- Hidrocarburs- Formaldehid	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Referències:

1. Markowitz GS, D'Agati VD. Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 7th edn, vol. 1. Wolters Kluwer: Philadelphia, PA, 2015, pp 255–300.
2. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011, 364: 689-690.
3. Hoxha E, Kneissler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int* 2012, 82:797-804.
4. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2012, 26:709-715.
5. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 28:1839-1844.
6. De Vriese AS., Glasscock 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.

7. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009,361:11-21
8. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, Hofstra JM, Hoxha E, Stahl RA, Lambeau G, Stöcker W, Schlumberger. 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.
9. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013,83:940-948.
10. Pani A., Porta C., Cosmai L., Melis P., Floris M., Piras D., Gallieni M., Rosner M., Ponticelli C. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol* 2016, 29:143–152
11. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014, 9:609-616.

Seguiment:

José Ballarin; Alfons Segarra; Joan Torras.

Recomanacions

- S'aconsella que els malalts amb NM que presenten síndrome nefròtica, abans d'indicar tractament immunosupressor, siguin controlats amb tractament simptomàtic davant la possibilitat de remissió espontània ^{1,2-10} **(Nivell d'evidència A2)**
- El temps total d'observació i la freqüència dels controls dependrà de la presència i nombre dels factors de risc de no remissió o progressió associats i, en els casos associats a anticossos anti-PLA2R, del títol inicial i de l'evolució temporal del títol d'aquests anticossos ^{2-10, 11-16} **(Nivell d'evidència C3)**
- El títol inicial d'anti-PLA2R s'associa amb la probabilitat de remissió espontània¹⁵ **(Nivell d'evidència C3)**
- En el cas de pacients amb títol d'anticossos anti-PLA2R negatius, però amb clínica i biòpsia compatible amb NM i positivitat per PLAR2 i dipòsits d'IgG4 en la paret capil·lar, es recomana retrassar el tractament immunosupressor esperant una remissió espontània ^{12,15} **(Nivell d'evidència C3)**
- En els malalts anti-PLA2R positius s'aconsella que els controls incloguin, a més de la mesura de la funció renal, albúmina i la proteïnúria, la determinació seriada del títol d'anticossos anti-PLA2R. L'evolució del títol d'anti-PLA2R durant el període d'observació pot ser més útil per identificar els malalts que presentaran remissió espontània que una única mesura inicial ¹⁵ **(Nivell d'evidència C3)**
- Malalts amb títols alts tenen menor probabilitat de remissió sense tractament específic però no s'ha identificat un títol llindar que tingui prou sensibilitat i especificitat per predir la remissió espontània, ni hi ha acord sobre el títol a partir del qual és aconsellable iniciar tractament immunosupressor^{11,15} **(Nivell d'evidència C3)**
- Després de començar tractament immunosupressor, s'aconsella realitzar controls freqüents per a valorar la tolerància i la seguretat del tractament **(SG)**.
- En els malalts anti-PLA2R positius, s'aconsella que els controls incloguin, a més de la mesura de la funció renal, albúmina sèrica i proteïnúria, la determinació

repetida del títol d'anticossos anti-PLA2R donat que la cinètica dels anticossos en els primers tres i sis mesos de tractament és predictora de remissió als 6 i 12 mesos respectivament ^{15,16-18} **(Nivell d'evidència C3)**

- S'aconsella que després de retirar el tractament en els malalts que es troben en remissió es facin controls freqüents per tal de descartar recidives. En els malalts anti-PLA2R positius, s'aconsella que els controls incloguin, a més de la mesura de la funció renal, albúmina i la proteïnúria, la determinació repetida del títol d'anticossos anti-PLA2R, doncs l'increment en el títol d'anticossos és predictor de recidiva ¹² **(Nivell d'evidència C3)**
- S'aconsella no fer servir només els nivells d'anticossos anti-PLA2R per a prendre decisions del tractament **(SG)**

Fases de la malaltia (referit al *mes 0*, moment d'inici del tractament o bé fins evidència de remissió) **(SG CONSENS)**

1. Cribratge de secundarisme
2. - 6 a 0 mesos: Observació clínica amb tractament conservador. Segons urgència clínica o nivells d'anti-PLA2R es pot escurçar a criteri del facultatiu.
3. 0 a 6 mesos: Inducció o inici del tractament.
4. 6 a 18 mesos: Manteniment del tractament. Segons la resposta clínica es pot considerar escurçar o allargar.
5. Retirada del tractament: >18 mesos en descens progressiu. La duració sempre estarà supeditada al manteniment de la remissió.

Paràmetres de seguiment (SG CONSENS)

- Avaluació clínica
- Paràmetres biològics
- Biomarcadors: anti-PLA2R1, anti-THSD7A segons correspongui
- Subpoblacions limfocitàries perifèriques, específicament per rituximab
- Nivells vall de fàrmac, específicament per tacròlimus o ciclosporina
- Re-biòpsia

Cronograma

- No hi ha cap evidència per defensar amb quina freqüència s'han de realitzar tant el seguiment clínic com l'analític en els pacients amb NM. S'entén que cada centre té la llibertat per triar la seva pròpia freqüència de seguiment. Tanmateix aquí es detalla un quadre orientatiu.

- Fase d'observació i de cribratge de secundarisme (SG CONSENS)

	Dia 0 (mes -6)	Mes 0
Avaluació clínica	+	+
Estudis de secundarisme	+++	
Proteïnúria 24 h	+	+
Albuminúria 24 h	+	+
Sediment urinari	+	+
Albúmina	+	+
Creatinina	+	+
FGe (CKD-EPI9)	+	+
Colesterol	+	+
Hemograma	+	+
Anti-PLA2R	+	+

- Fase d'inducció del tractament (SG CONSENS)

	Dia 0	Setm 2	Mes 1	Mes 2	Mes 4	Mes 6
Avaluació clínica	+	+	+	+	+	+
Proteïnúria 24 h	+	+ (*)	+ (*)	+ (*)	+ (*)	+ (*)
Albúmina	+	+	+	+	+	+
Creatinina	+	+	+	+	+	+
FGe (CKD-EPI)	+	+	+	+	+	+

Hemograma	+	+	+	+	+	+
Anti-PLA2R	+		+		+	+
Nivell fàrmac	+	+	+	+	+	+

(*) opcionalment QPC

- **Fase de manteniment del tractament (SG CONSENS)**

	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Mes 15	Mes 18
Avaluació clínica	+	+	+	+	+
Proteïnúria 24 h	+ (*)	+ (*)	+ (*)	+ (*)	+ (*)
Albúmina	+	+	+	+	+
Creatinina	+	+	+	+	+
FGe (CKD-EPI)	+	+	+	+	+
Colesterol	+		+		+
Hemograma	+		+		+
Anti-PLA2R	+		+		+
Nivell fàrmac	+		+		+

(*) opcionalment QPC

- **Fase de retirada de tractament / de rescat (SG CONSENS)**

En aquesta fase, després d'una resposta completa o parcial, es planteja la retirada dels fàrmacs efectius. És ara quan es pot produir una recidiva de la malaltia. Segons es detalla a l'apartat corresponent [*veure Tractament*] es farà creuament de pauta immunosupressora, de ciclofosfamida a anticalcineurinic, o viceversa. Alternativament, es podrà utilitzar Rituximab.

Si no hi ha recidiva, el seguiment serà més espaiat i les mesures clíniques més simplificades.

Referències

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009, 361:11-21.
2. Tu, W. H., Petitti, D. B., Biava, C. G., Tulunay, O. & Hopper Jr., J. Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984, 36: 118–124.
3. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study. *Kidney Int.* 1987, 32: 112–116
4. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM, Chu CP. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney Int.* 1988, 33: 708–715
5. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329: 85–9.
6. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 1997, 51: 901–907.
7. Marx, B. E. & Marx, M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999: 56, 666–673.
8. Cattran, D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1188–1194.
9. Hladunewich, M. A., Troyanov, S., Calafati, J. & Cattran, D. C. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4: 1417–1422.
10. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Oliet A, Fernández-Vega F, Praga M; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21: 697–704.
11. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011, 22:1137-1143.

12. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011, 6:1286-1291.
13. Pourcine F, Dahan K, Mihout F, Cachanado M, Brocheriou I, Debiec H, Ronco P. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years. *PLoS One*. 2017 Mar 3;12(3):e0173201. doi: 10.1371/journal.pone.0173201. eCollection 2017. PubMed PMID: 28257452; PubMed Central PMCID: PMC5336294.
14. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, y cols. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011, 26 :2526-2532.
15. Perrine Jullien, Barbara Seitz Polski, Nicolas Maillard, Damien Thibaudin, Blandine Laurent, Edouard Ollier, Eric Alamartine, Gérard Lambeau, Christophe Mariat. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy *Clin Kidney J*. 2017, 10: 209–214.
16. Piero Ruggenenti, Hanna Debiec, Barbara Ruggiero, Antonietta Chianca, Timothee Pellé, Flavio Gaspari, Flavio Suardi, Elena Gagliardini, Silvia Orsio, Ariela Benigni, Pierre Ronco, Giuseppe Remuzzi. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy *J Am Soc Nephrol*. 2015, 26: 2545–2558.
17. Segarra Medrano AS, Escalante EJ, Cáceres CC, Pamplona IA, Allende MT, Terrades NR, Carmeno NV, Roldán EO, Agudelo KV, Vasquez JJ. Prognostic value of the dynamics of M-type phospholipase A2 receptor antibody titers in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with two different immunosuppression regimens. *Biomarkers*, 2015 1:77-83.
18. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Carnicer-Cáceres C, Agraz-Pamplona I, Salcedo MT, Valtierra N, Ostos-Roldán E, Arredondo KV, Jaramillo J. Evolution of antibody titre against the M-type phospholipase A2 receptor and clinical response in idiopathic membranous nephropathy patients treated with tacrolimus. *Nefrologia*. 2014, 3:4 91-7.

Tractament:

Josep Bonet; Montserrat Díaz; Rosa Garcia Osuna; Maru Navarro; Luís F. Quintana; Eva Rodríguez.

1. Generalitats:

1.1. Indicació del tractament conservador: Es recomana tractament conservador en tots els pacients amb NM. Pràcticament tots els pacients amb NM són candidats a rebre tractament nefroprotector i simptomàtic des del moment del diagnòstic. Els pacients amb baix risc de progressió [*veure apartat d'Introducció i definicions*] amb proteïnúria no nefròtica o nefròtica però que no presenten síndrome nefròtica no requereixen tractament immunosupressor ^{1,2} **(Nivell d'evidència C3).**

1.2. Indicació del tractament immunosupressor: El tractament immunosupressor es recomana en pacients amb síndrome nefròtica i les següents condicions ³⁻⁵ **(Nivell d'evidència C 3):**

- Pacients amb proteïnúria > 4 g/dia mantinguda i per damunt d'un 50% del valor basal malgrat estar rebent tractament conservador (antiproteïnúric i antihipertensiu) durant un període d'observació de 6 mesos.
- Pacients amb alt risc de progressió que presenten un perfil pronòstic desfavorable [*veure apartat d'Introducció i definicions*]. Aquests casos cal tractar-los des de l'inici del diagnòstic sense període d'observació.
- Pacients que presenten deteriorament de la funció renal durant el període de seguiment que no sigui atribuïble a altres causes. Si el pacient presenta un deteriorament agut de la funció renal cal descartar altres causes concomitants com trombosi de la vena renal, toxicitat aguda per fàrmacs o glomerulonefritis ràpidament progressiva.
- Pacients amb síndrome nefròtica greu: anasarca de difícil control, hipoalbuminèmia greu (albúmina < 2 g/dl), complicacions tromboembòliques (tromboembolisme pulmonar, trombosi vena renal...). En aquests casos

recomanem tractament immunosupressor des de l'inici sense període d'observació.

1.3. Tractament immunosupressor en pacients amb Insuficiència renal ^{4,5}: Es recomana no utilitzar immunosupressors en pacients amb els següents casos per risc d'efectes secundaris i menor eficàcia en l'alentiment de la progressió de la malaltia renal (**Nivell d'evidència C3**):

- Creatinina > 3 mg/dl persistent o FGe < 30 ml/min/1,73 m², sempre i quan no hi hagi activitat immunològica ni síndrome nefròtica.
- Presència de ronyons petits (< 8 cm) i/o desestructurats a l'estudi ecogràfic (i s'acompanyi insuficiència renal amb creatinina > 3 mg/dl o FGe < 30 ml/min)/1,73 m²).
- Pacients amb infeccions greus
- Signes de cronicitat en la biòpsia renal que s'acompanyin de creatinina > 3 mg/dl o FGe <30 ml/min)/1,73 m² de forma persistent. Es consideren signes de cronicitat: glomeruloesclerosi focal o global moderada o > 50%, fibrosi intersticial/atròfia tubular moderada o > 30%.
- Com a excepció, en el cas de pacients en llista d'espera de trasplantament renal, s'aconsella tractament amb Rituximab fins aconseguir negativitzar els anti-PLA2R donat el risc de recidiva post-trasplantament.

2. Tractament conservador:

2.1. Tractament antiproteïnúric: Inhibidors del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) (Nivell d'evidència C3) ⁵: El mecanisme d'acció del tractament antiproteïnúric és la reducció de la pressió intraglomerular amb disminució de la proteïnúria i alentiment de la progressió de la malaltia renal. L'efecte a llarg termini del bloqueig del SRAA ha estat avaluat en molts estudis observacionals. Cal tenir cura en la administració d'aquests fàrmacs quan el pacient presenta una síndrome nefròtica amb hipoalbuminèmia greu pel risc de fracàs renal agut i hipercalièmia.

- Objectius terapèutics:
 - Objectiu de proteïnúria < 1 g/dia

- Objectiu de pressió arterial: TA < 130/80 mmHg si hi ha Insuficiència renal i < 125/75 si presenta proteïnúria > 1 g/dia
- Fàrmacs recomanats:
 - Inhibidors de l'enzim convertidor de la Angiotensina (IECAs) i els antagonistes del receptor de la Angiotensina II (ARA II) (sols o en combinació)
 - Antialdosterònics: Espironolactona

2.2. **Tractament hipolipemiant (Nivell d'evidència C3)** ^{5,6}: Tot i que la remissió de la NM comporta la correcció de la dislipèmia secundària a la síndrome nefròtica, es recomana tractar la dislipèmia per a la prevenció de l'aterosclerosi i perquè alenteix la progressió de la malaltia renal crònica malgrat no hi ha evidència de reducció d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb síndrome nefròtica i tractament amb estatines.

Els inhibidors de la reductasa de HMGC_oA (estatines) són el tractament d'elecció de la dislipèmia en la síndrome nefròtica amb capacitat de reducció de les xifres de colesterol entre un 20 -45% i menor reducció dels triglicèrids.
(SG)

2.3. **Tractament anticoagulant i profilaxi antitrombòtica** ⁷⁻⁹: Els pacients amb síndrome nefròtica tenen major el risc d'esdeveniments trombòtics: trombosi venosa profunda, trombosi vena renal i tromboembolisme pulmonar. El grau d'hipoalbuminèmia en el moment del diagnòstic és un predictor independent de malaltia tromboembòlica, més que el grau de proteïnúria (sobretot quan l'albumina plasmàtica es < 2,5 g/dl).

2.3.1. **Tractament anticoagulant:**

- Es recomana tractament anticoagulant a tots els pacients que han presentat un esdeveniment tromboembòlic. Es pot iniciar el tractament amb heparina de baix pes molecular o heparina sòdica a dosis anticoagulants i posteriorment anticoagulació oral (dicumarínics o warfarina) sempre que no hi hagi contraindicació. **(Nivell d'evidència A an)**
- Es recomana anticoagulació quan es detecta una trombosi venosa asimptomàtica en l'exploració del pacient. **(Nivell d'evidència A an)**

- En aquells pacients resistents al tractament amb dicumarínics degut a que presenten nivells molts baixos d'antitrombina III, s'aconsella l'ús d'inhibidors directes de la trombina (p.ex. Dabigatran) o els inhibidors del Factor Xa (p.ex rivaroxaban, fondaparinux). **(SG)**
- En pacients amb tromboembolisme pulmonar amb contraindicació per a l'anticoagulació s'aconsella la col·locació d'un filtre de vena cava inferior per a evitar la seva recurrència. **(SG)**
- En pacients amb trombosi de la vena renal amb contraindicació per a l'anticoagulació s'aconsella realitzar trombolisi local amb o sense trombectomia amb bons resultat de repermeabilització i recuperació del filtrat glomerular. La Trombolisis sistèmica no està indicada per l'alt risc de complicacions sobretot sagnat **(SG)**
- **Durada del tractament anticoagulant:** Es recomana mantenir l'anticoagulació fins la remissió de la síndrome nefròtica amb una durada mínima de tractament de 6 a 12 mesos (INR objectiu de 2.0 - 3.0). **(Nivell d'evidència A an)**

2.3.2. Profilaxi de l'esdeveniment trombòtic: Es suggereix iniciar tractament amb heparina de baix pes mol·lecular a dosi profilàctica en pacients que no tenen indicació d'anticoagulació però presenten hipoalbuminèmia greu (albúmina < 2,5 g/dl), anasarca o enllitats. No hi ha evidència suficient per a recomanar l'administració preventiva de tractament anticoagulant a dosis plenes en pacients amb NM (SG).

2.4. Consell dietètic: Recomanacions higienico-dietètiques generals de la síndrome nefròtica. **(Nivell d'evidència A an)**⁵

2.5. Tractament de l'edema:⁵

- Es recomana iniciar tractament amb diürètics de nansa (furosemida o torasemida) amb la possibilitat de afegir altres diürètics (hidroclorotiazida i antialdosterònics) si no hi ha bona resposta diürètica. **(Nivell d'evidència A an)**.
- En cas d'hipoalbuminèmia < 2 g/dl s'aconsella administrar seroalbumina amb furosemida ev. pel control del edema. **(Nivell d'evidència C3)**.

3. Tractament immunosupressor

3.1. **Anticalcineurínics**¹⁰⁻¹⁵ : Les situacions clíniques en les que està indicat el tractament amb anticalcineurínics en pacients amb NM són:

- Proteïnúria nefròtica persistent després de tractament conservador durant el període d'observació, sempre i quan la funció renal sigui normal.
- Síndrome nefròtica amb funció renal normal (pacients amb alt risc de progressió que presenten un perfil pronòstic desfavorable cal tractar-los des de l'inici sense període d'observació).
- En insuficiència renal amb FG<45 ml/min es podria valorar el tractament amb anticalcineurínics, individualitzant en cada cas. No es pot fer una recomanació ja que els estudis que hi ha publicats estan fets amb pacients amb funció renal normal.

3.1.1. Pautes de tractament amb anticalcineurínics

- **Tacrolimus:**

- Es recomana tractament amb 0.05-0.075 mg/Kg/dia de tacrolimus oral repartit en dues dosis cada 12h (o fórmules d'alliberació retardada un cop al dia) durant un període mínim de 6 mesos, perllongable fins a 18 m sempre i quan s'observi remissió parcial/completa. **(Nivell d'evidència A2)**
- Es recomana iniciar el tractament en el rang baix de la dosi recomanada fins assolir nivells vall d'entre 7 - 9 ng/ml els primers 3 mesos de tractament i posteriorment mantenir nivells vall entre 5 - 7 ng/ml. **(Nivell d'evidència A2)**
- El tractament s'ha d'interrompre en aquells pacients en els que no s'aconsegueixi remissió completa ni parcial després de 6 mesos de tractament. **(SG)**
- Un cop aconseguida la remissió, suggerim que la dosi de tacrolimus es redueixi progressivament a intervals de 4-8 setmanes fins a assolir el 50% de la dosi inicial sempre i quan es mantigui la remissió i no apareguin signes de nefrotoxicitat relacionats amb el fàrmac. Aquesta dosi s'hauria de mantenir almenys 12 mesos. **(SG)**

- Suggestim monitoritzar nivells de tacrolimus regularment durant el període de tractament. **(SG)**

- **Ciclosporina:** es recomana utilitzar ciclosporina en els casos de diabetis mellitus o malaltia de Parkinson associada.
 - Es recomana iniciar ciclosporina oral a dosi de 3,5-5 mg/Kg/dia repartit en dues dosis cada 12 h durant un període mínim de 6 mesos, perllongable fins a 12 m sempre i quan s'observi una millora en la proteinúria. **(Nivell d'evidència A2)**
 - Es recomana iniciar el tractament en el rang baix de la dosi recomanada fins assolir nivells entre 120 - 150 mcg/l els primers 3 mesos de tractament i posteriorment mantenir nivells entre 100 - 120 mcg/l. **(SG)**
 - El tractament s'ha d'interrompre en aquells pacients en els que no s'aconsegueixi remissió completa ni parcial després de 6 mesos de tractament. **(SG)**
 - Un cop aconseguida la remissió, suggestim que la dosi de ciclosporina es redueixi progressivament a intervals de 4-8 setmanes fins a assolir el 50% de la dosi inicial sempre i quan es mantigui la remissió i no apareguin signes de nefrotoxicitat relacionats amb el fàrmac. Aquesta dosi s'hauria de mantenir almenys 12 mesos. **(SG)**
 - Suggestim monitoritzar nivells de ciclosporina regularment durant tot el període de tractament. **(SG)**

3.2. **Agents alquilants i corticoides:** Entre els agents alquilants, la **ciclofosfamida** és la que s'aconsella per ser millor tolerada que el clorambucil. En tots els esquemes terapèutics, aquests agents s'han d'acompanyar d'altres dosis de **corticoides**, tot i que l'evidència és escassa i en general de baixa qualitat. A la pràctica clínica es tendeix a reduir les dosis de corticoides recomanada per les guies sense haver estat validada la seva eficàcia. A les diferents guies i consensos no es recomana l'ús de dosis baixes de corticoides en combinació amb ciclofosfamida. En els diferents esquemes proposats les dosis acumulades de ciclofosfamida són elevades i això suposa dues limitacions principals per al seu ús; el primer és que en cas de recidiva es desaconsella un segon cicle de ciclofosfamida i en cap cas un

tercer cicle, ja que s'aconseguirien nivells tòxics. Per altra banda, s'han descrit gran número de complicacions moltes d'elles greus, per aquest motiu es consensua que la pauta de ciclofosfamida més corticoides es consideri tractament alternatiu o tractament de segona línia. Per altra banda sempre que es realitzi el tractament basat en ciclofosfamida s'ha d'informar al pacient sobre les complicacions i efectes adversos dels fàrmacs tant a curt com a llarg termini, valorant risc-benefici i signar el consentiment informat.

3.2.1. Pautes de tractament amb ciclofosfamida:

- **Pauta Cíclica de Ciclofosfamida i glucocorticoides (Ponticelli):**

- *Primer mes:* Metilprednisolona ev. 1g diari x 3 dies consecutius i després continuar prednisona oral 0.5 mg/kg/dia fins a completar 1 mes de tractament amb glucocorticoides.
- *Segon mes:* Ciclofosfamida 2 mg/kg/dia oral durant 30 dies
- *Tercer mes:* repetir primer mes amb glucocorticoides
- *Quart mes:* repetir segon mes amb ciclofosfamida
- *Cinquè mes:* repetir primer mes amb glucocorticoides
- *Sisè mes:* repetir segon mes amb ciclofosfamida

(Nivell d'evidència A2)

- **Pauta de Ciclofosfamida + glucocorticoides diària:**

- Metilprednisolona 1g diari x 3 dies consecutius els mesos 1, 3 i 5
- Prednisona 0.5 mg/kg/48h des del mes 1 al mes 5 i continuar pauta de descens en 6-8 setmanes fins a suspendre
- Ciclofosfamida 1.5 mg/kg/dia des del mes 1 al mes 6

(No s'aconsella per la dosi acumulada de Ciclofosfamida)

- Ajustament de la Ciclofosfamida oral en funció de l'edat i la funció renal

Edat	Creat <3 mg/dL	Creat >3 mg/dL
<60 a.	Dosi completa	85% de la indicada
60-70 a.	85%	65%
>70 a.	65%	50%

3.3. Rituximab ²⁷⁻³³

- Com a tractament de primera línia, Rituximab es més eficaç que el tractament conservador en induir la remissió (**Nivell d'evidència B1**) però està en procés de comparació amb inhibidors de calcineurina.
- Es suggereix Rituximab com a tractament de rescat en la síndrome nefròtica persistent (**SG**)
- Es suggereix iniciar tractament amb Rituximab abans de la retirada de l'anticalcineurínic per a mantenir la remissió completa o parcial (**SG**)

3.3.1. Pautes de tractament amb Rituximab:

- Actualment no hi ha evidència científica que permeti establir una pauta estandarditzada de tractament amb Rituximab i la durada del mateix. Suggestim dues possibles pautes:
 - Rituximab 375 mg/m² ev. setmanal durant 4 setmanes
 - Rituximab 1g ev. els dies 1 i 15.
- La depleció de cèl·lules B no prediu la resposta al tractament amb Rituximab, per tant, no es recomana fer determinació de cèl·lules B/CD19 durant el seguiment.

3.4. Altres alternatives terapèutiques ³⁴⁻⁴⁴

3.4.1. **Micofenolat Mofetil**: no es recomana el seu ús en la NM, per no haver demostrat eficàcia en els diferents estudis realitzats quan es compara amb tractament conservador, ciclofosfamida o ciclosporina, tant en monoteràpia com associats a corticoides. (**Evidència D4**)

3.4.2. **ACTH**: el tractament amb ACTH natural ha demostrat ser superior al tractament amb IECAs i no inferior a l'esquema de Ponticelli per a induir la remissió en pacients amb NM (**Nivell d'evidència B1**). Degut a la reduïda experiència amb aquest fàrmac en el nostre medi, es recomana que aquest fàrmac s'utilitzi quan altres teràpies de primera i segona línia no siguin efectives o estiguin contraindicades. (**SG**)

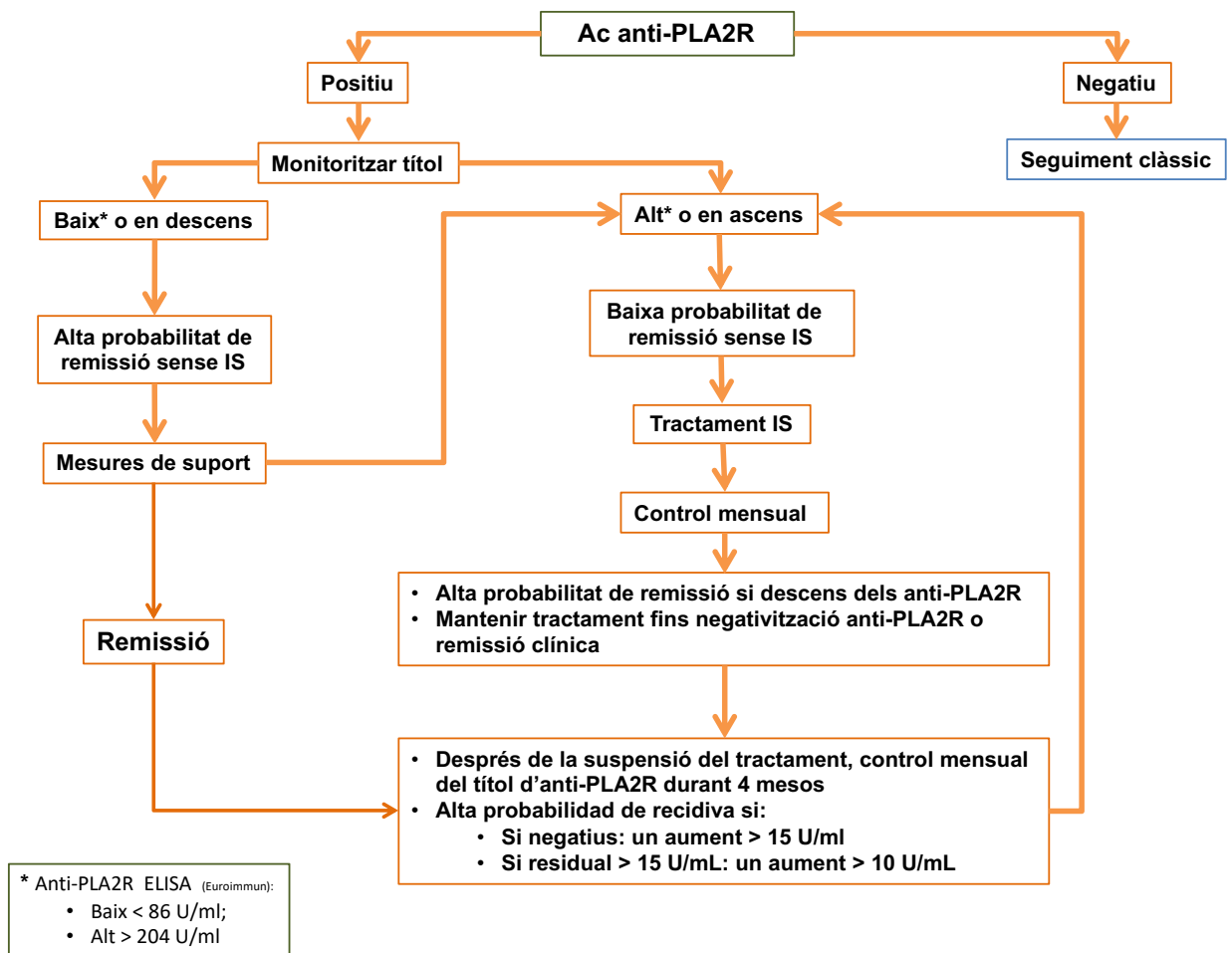
- Pautes de tractament amb ACTH
 - a. **ACTH natural**: 80-160 U/setmana durant almenys 12 setm.

- b. **ACTH sintètica**: 0,25-2mg/setmanal durant almenys 12 setm.

3.4.3. Altres biològics:

- a. **Eculizumab**: No es recomana el seu ús en la NM. S'ha utilitzat en un assaig clínic controlat amb resultats no concloents. **(SG)**
- b. **Belimumab**: No es recomana el seu ús en la NM. Actualment està en curs un assaig clínic aleatoritzat i controlat per a valorar eficàcia i seguretat d'aquest fàrmac en pacients amb NM. **(SG)**

Algoritme de tractament i seguiment de la NM en funció del Ac anti-PLA2R



Referències

1. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsía A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Olié A, Fernández-Vega F, Praga M, Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010, 21:697-704.
2. Cattran D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1188–1194.
3. Julia M, Hofstra, Amanda J. W. Branten, Joris J. J. M. Wirtz, Ton C. Noordzij, Peggy W. G. du Buf-Vereijken and Jack F. M. Wetzels. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25: 129–136
4. Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD004293. Update de una revisió publicada el 2004.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International Supplements* 2012, 2: 186–197.
6. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005425.
7. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, Greenwald A, Hu Y, Jennette CE, Jennette JC, Falk RJ, Cattran DC, Nachman PH, Reich HN. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012, 7:43-51.
8. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S, Hladunewich MA, Hu Y, Poulton CJ, Mahoney SL, Charles Jennette J, Hogan SL, Falk RJ, Cattran DC, Reich HN, Nachman PH. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014, 85:1412-1420
9. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2006, 17:815-822.
10. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, Stosovic M, Marinkovic J, Basta-Jovanovic G. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother*. 2011, 65:105-110

11. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2010, 32 :566-71.
12. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001, 59:1484-1490.
13. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int.* 1995, 47:1130-1135.
14. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007, 71:924-930.
15. Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, Li XW, Chen JH, Wang HY; Chinese Nephropathy Membranous Study Group. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci.* 2010, 339:233-238.
16. Chen Y, Schieppati A, Cai G, Chen X, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013, 8:787-796.
17. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2004, 44 : 385-401.
18. JM. Hofstra, FC. Fervenza & JF. M. Wetzels. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2013, 9: 443-458
19. M. Waldman and HA. Austin III.. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012, 23:1617-30.
20. M. Eriguchi, H. Oka, T. Mizobuchi, T. Kamimura, K. Sugawara and A. Harada. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose cyclophosphamide and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24: 3082–3088.
21. V Jha, A Ganguli, TK. Saha, HS. Kohli, K Sud, KL. Gupta, Kusum Joshi, and V Sakhujia. A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18: 1899–1904.

22. Richard J. Glassock, MD, MACP. The Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Dilemma or a Conundrum? (Editorial) *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, 44: 562-566.
23. Schieppati A, Perna A, Zamora J et al.: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4):CD004293, 2004
24. AJW. Branten, LJM. Reichter, RAP. Koene and JFM. Wetszel. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency *Q J Med* 1998 91:359–366.
25. Ponticelli C: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International* 1995 48:1600-1604.
26. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 22:1543–1550.
27. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet*. 2002 360 :923–924.
28. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008 73:117–125.
29. Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 4:1083–1088.
30. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 23:1416–1425.
31. Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, et al; Mentor Consortium Group. A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR). *Nephron*. 2015 130:159–168
32. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH Jr, Lorenz E. Recurrent membranous nephropathy after kidney transplantation 2015 Dec 30 (Epub ahead of print)
33. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, Michel PA, Mihout F, Dussol B, Matignon M, Mousson C, Simon T, Ronco P; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017, 28:348-358.
34. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qina JQ, Lam MF, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2007, 12:576-581.

35. Dussol B, Morange S, Burley S, Indreis M, Cassuto E, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized control trial. *Am J Kidney Dis.* 2008, 52:699-705
36. Nayagam S, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, et al. Mycophenole temofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental sclerosis: a pilot study. *NDT* 2008, 23:1926-1930.
37. Jurubita R, Isamil G, Bobeica G, et al. Efficacy and safety of triple therapy with MMF, cyclosporine and prednisolone versus cyclosporine and prednisolone in adults with idiopathic membranous nephropathy and persistent heavy proteinuria. *NDT*, 2012;27(Suppl 2): FP347
38. Bomback AS, Canetta PA, Beck LH Jr, Ayalon R, Radhakrishnan J, Appel GB. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):58-67.
39. Bomback AS, Tumlin JA, Baranski J, Bourdeau JE, Besarab A, Appel AS, Radhakrishnan J, Appel GB. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) gel. *Drug Des Devel Ther.* 2011 ,14:147-53.
40. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006,47:233-40.
41. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999, 56:1534-43.
42. Lorusso P, Bottai A, Mangione E, Innocenti M, Cupisti A, Egidi MF. Low-dose synthetic adrenocorticotrophic hormone-analog therapy for nephrotic patients: results from a single-center pilot study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015 ,8:7-12.
43. Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH, Odutayo A, Sethi S, Ayalon R, Leung N, Reich H, Fervenza FC. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014,29:1570-1577.
44. Rauen T, Michaelis A, Floege J, Mertens PR. Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol.* 2009, 71:637-642.

ANNEX 1 - Prevenció de les infeccions oportunistes en el tractament immunosupressor:

Anna Balius; Isabel Giménez; Meritxell Ibernon; Laureà Pérez; Carmina Puig

- **Infeccions i tractament immunosupressor**
- **Cribatge d'infeccions en població immigrant immunodeprimida**
- **Vacunacions en pacients immunodeprimits i/o tractament immunosupressor**
- **Ckecklist**
- **Preservació de la fertilitat sota tractament immunosupressor**

Justificació:

El tractament immunosupressor augmenta el risc de patir infeccions greus sent causa de morbimortalitat en els pacients sotmesos a aquestes pautes.

Aquestes infeccions sovint són difícils de diagnosticar per la qual cosa s'ha d'intentar realitzar detecció, prevenció i vacunació sempre que sigui possible abans de la immunosupressió.

Infeccions i tractament immunosupressor: considerarem i revisarem els següents patògens responsables d'infeccions en els pacients tractats amb immunosupressors:

- a) Virus varicela zoster (VVZ)
- b) Citomegalovirus (CMV)
- c) Pneumocistis Jiroveci (PCJ)
- d) Neumococ
- e) Tuberculosi (TBC)
- f) Hepatitis B i C

1. Virus varicel·la zòster (VVZ)

- Les formes de presentació i el curs clínic de les infeccions per VVZ poden ser molt variables en pacients amb immunodepressió avançada.

- El tractament de l'herpes zoster localitzat va dirigit a prevenir la disseminació de la infecció, escurçar la duració dels símptomes i reduir el risc de neuràlgia postherpètica. El tractament recomanat és **valaciclovir** vo (**Nivell d'evidència A**). No es recomana l'ús de corticoides.
- En casos de varicel·la, herpes zoster disseminat o amb afectació visceral és preferible iniciar **aciclovir** ev. (**Nivell d'evidència A**)
- La resistència del VVZ als anàlegs de nucleòsids (aciclovir, valganciclovir) és excepcional però pot existir i llavors es recomana tractament amb **foscarnet** (**Evidència A**).
- Els pacients que han passat la varicel·la i reben tractament immunosupressor es recomana el tractament profilàctic amb **aciclovir** oral. (**Nivell d'evidència D**).

2. Citomegalovirus (CMV)

- La malaltia per CMV succeeix fonamentalment per reactivació en pacients amb immunosupressió greu (linfòcits CD4+ <50 cèl/μl).
- Les manifestacions clíniques més freqüents són: retinitis, colitis, esofagitis, pneumonitis, poliradiculoneuritis i encefalitis.
- El tractament de la infecció visceral per CMV s'ha d'individualitzar segons la localització i gravetat del procés. El tractament d'elecció en general és **valganciclovir** oral per la seva eficàcia, seguretat i comoditat d'administració (**Nivell d'evidència A**).

3. Pneumocistis jirovecii (PCJ):

- La pneumònia per PCJ és una complicació greu associada al tractament immunosupressor. S'ha descrit fins un 6% d'infecció per PCJ en pacients tractats amb glucocorticoides diaris i un immunosupressor.
- Factors de risc:
 - Edat > 65 anys
 - Malaltia pulmonar coexistent
 - Us de corticoides a dosis > 15 mg/dia
 - Combinació de corticoides + immunosupressor

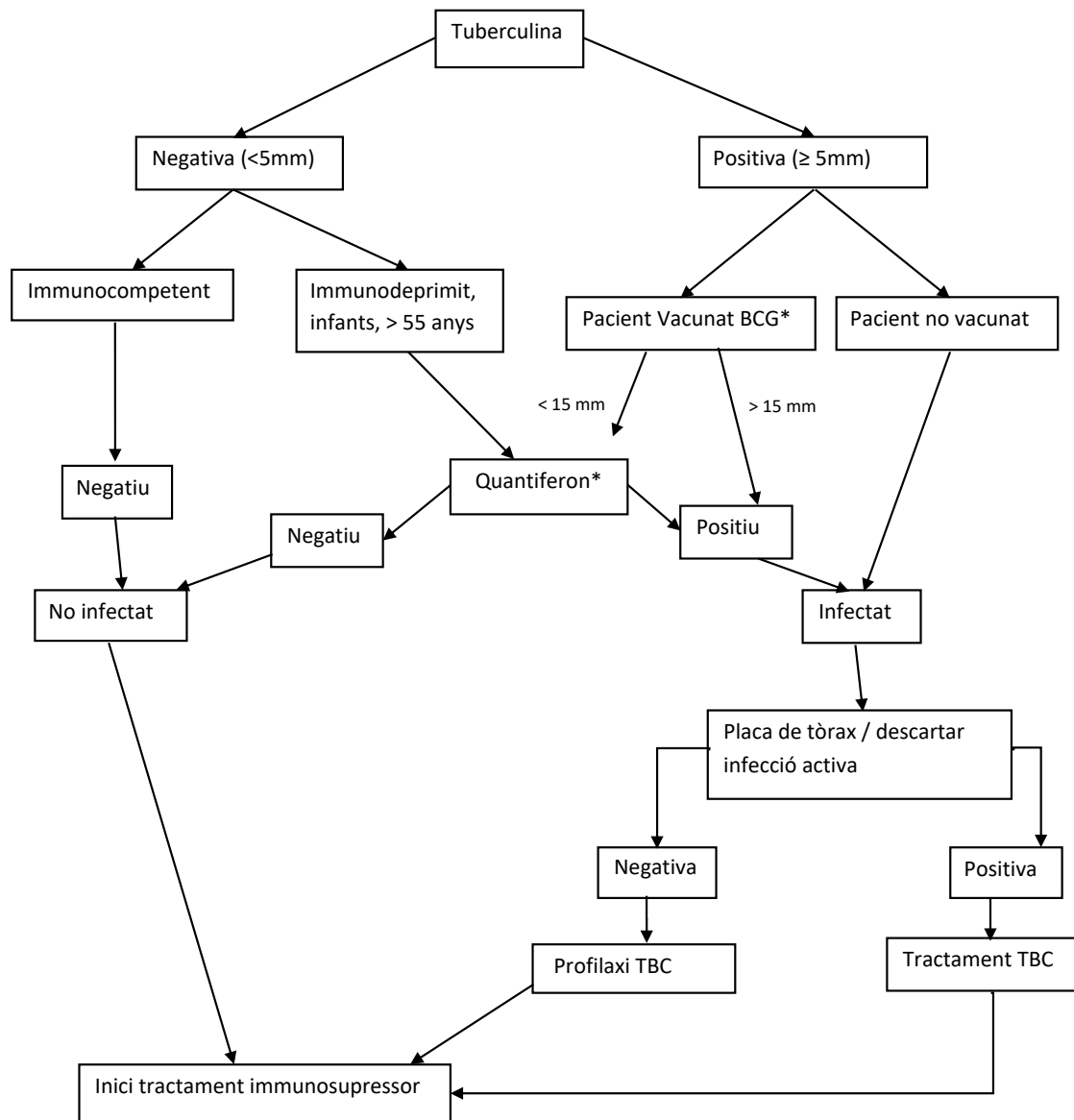
- Limfopènia < 600 /mm³
 - CD4 <250 /mm³
- Es recomana administrar la profilàxi durant el tractament d'inducció en pacients tractats amb ciclofosfamida i glucocorticoides:
 - Trimetoprim-sulfametoxazol 80mg/400mg 1c/24h oral, o doble dosi (160mg/800mg) 3 cops per setmana (**Nivell d'evidència A**).
 - En pacients al·lèrgics a les sulfamides o que no tolerin trimetropin-sulfametoxazol: **Pentamidina** inhalada 300 mg cada 28 dies; o **Atovaquone** oral 1500 mg/d (no comercialitzada a Espanya) (**Nivell d'evidència B**).
 - En pacients tractats amb metotrexate i glucocorticoides: l'administració de Trimetoprim-sulfametoxazol està associada a un increment de la incidència de pancitopènia. Pentamidina inhalada i Atovaquone es pot fer servir com profilàxi en aquests pacients.
 - En el tractament de manteniment amb immunosupressors i posterior a la retirada de la Ciclofosfamida: es recomana continuar amb el tractament profilàctic amb Trimetoprim-sulfametoxazol junt amb Azatioprina (o Atovaquone si en lloc d'Azatioprina es fa servir metotrexate) (**Nivell d'evidència D**)

1. Pneumococ:

- Les infeccions respiratòries són una de les principals causes de mort en pacients immunodeprimits.
- Les recomanacions EULAR insten a la vacunació antineumocòcica als pacients amb malalties reumàtiques inflamatòries autoimmunes, sobretot quan són tractats amb fàrmacs immunosupressors (**Nivell d'evidència A**).
- La seva seguretat i immunogenicitat ha estat discutida. Els bacteris encapsulats com el pneumococ, haemophilus influenzae i meningococ són els principals agents infecciosos en pacients amb resposta immunològica anormal.

2. Tuberculosi (TBC)

- En tots aquells pacients en què estigui indicat algun tractament immunosupressor es recomana abans d'iniciar aquest tractament fer el cribatge de la infecció tuberculosa latent i la profilaxi si s'escau.
- En cas d'infecció latent es recomana retardar l'inici del tractament immunosupressor fins a un mes després d'haver començat la profilaxi. En cas d'infecció activa, el tractament immunosupressor no s'iniciarà fins a com a mínim dos mesos d'haver iniciat el tractament tuberculostàtic.
- La prova cutània de la tuberculina (PPD) ha estat tradicionalment la prova d'elecció per a la detecció de la tuberculosi, gràcies a la seva sensibilitat en el diagnòstic en el punt de tall estàndar (5mm). Darrerament, donat que la vacunació amb BCG prèvia i/o l'estat d'immunosupressió podrien dificultar la seva interpretació, alguns centres ja utilitzen el Quantiferon Gold test (QTF-G) com a prova inicial. En aquest aspecte, queda a l'elecció del centre hospitalari si s'inicia el protocol de detecció d'infecció tuberculosa amb el PPD ó bé directament amb QTF-G a tots els pacients.
- En cas de realitzar-se PPD en infants i en pacients immunodeprimits o d'edats avançades amb una primera prova cutània de la tuberculina negativa, es suggereix realitzar-los una segona prova una setmana després per induir memòria immunològica (efecte *booster*) ja que els falsos negatius en un primer PPD són més freqüents en aquests pacients.
- A continuació s'exposa **l'esquema proposat per a la detecció de la infecció tuberculosa latent (Nivell vidència D):**
 - Administració intradèrmica a la cara anterior de l'avantbraç de 2 UT de tuberculina. Lectura a les 48-72 hores. Resultat positiu: induració visible i palpable \geq a 5 mm.
 - Profilaxi TBC per infecció latent: Isoniazida 5mg/kg (màx 300 mg) durant 9 mesos. El tractament immunosupressor es pot començar després d'un mes d'haver iniciat la profilaxi.
 - Tractament TBC activa: Derivació del pacient a CCEE de malalties infeccioses. El tractament immunosupressor es pot iniciar com a mínim després de 2 mesos d'haver iniciat el tractament tuberculostàtic.



*Si el pacient ja ha rebut prèviament tractament adequat d'infecció per TBC latent o activa, no es necessari profilaxis ni la realització de PPD

6. Maneig de la infecció i la reactivació del virus de l'hepatitis B en pacients immunodeprimits i/o en tractament immunosupressor

6.1. Infecció pel virus de l'hepatitis B (HbsAg⁺ / antiHBc⁺) en pacients amb NM

- Es recomana que els pacients amb infecció per VHB i NM rebin tractament antiviral igual que la població general seguint les guies de pràctica clínica estandars per la infecció del VHB (Nivell d'evidència C).

- Es recomana que la dosi del tractament antiviral sigui ajustat al grau de funció renal del pacient (**Nivell d'evidència C**).

6.2. Prevenció de la reactivació de l'hepatitis B en pacients immunodeprimits i/o en tractament immunosupressor :

- La reactivació de la infecció per virus hepatitis B (VHB) en pacients sota tractament immunosupressió pot produir-se durant l'administració del mateix o un cop finalitzat el tractament immunosupressor.
- Abans d'iniciar qualsevol tractament immunosupressor és obligatori investigar la presència d'una infecció per VHB fent la determinació de **HBsAg, anti-HBs i anti-HBc**. En els casos amb HBsAg positiu o anti-HBc positiu s'ha de determinar l'**ADN-VHB (Nivell d'evidència A)**.
- La vacunació en pacients VHB negatiu és altament recomenada (**Nivell d'evidència A**).
- La profilaxi s'ha d'iniciar una setmana abans del tractament immunosupressor i s'ha de mantenir durant 6 o 12 mesos després de la finalització del mateix (**Nivell d'evidència B**). L'elecció del tipus de tractament profilàctic anirà en funció de la càrrega viral i la duració del tractament immunosupressor.
- Pacients HBsAg negatiu, anti-HBc positiu amb nivells indetectables de DNA-VHB han de ser monitoritzats trimestralment amb nivells d'ALT i DNA-VHB (**Nivell d'evidència C**).
- Pacients HBsAg negatiu, anti-HBc positiu on la monitorització amb nivells de DNA-VHB no estigui assegurada i vagin a rebre Rituximab es recomana profilaxi amb **Lamivudina (Nivell d'evidència C)**.
- Punts Clau:
 - Es recomana fer un cribatge de l'estat serològic de la infecció per VHB abans d'iniciar el tractament immunosupressor
 - Seguir les recomanacions de la prevenció del VHB en aquests pacients establertes per la European Association for the Study of the Liver (EASL) i per la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).

7. Maneig de la infecció pel virus de l'hepatitis C en pacients immunodeprimits i/o en tractament immunosupressor.

7.1. Els pacients amb infecció pel VHC amb insuficiència renal crònica i/o glomerulonefritis associada a la infecció pel VHC es recomana realitzar tractament antiviral ajustat al grau d'insuficiència renal (**Nivell d'evidència B**).

Cribatge d'infeccions en població immigrant immunodeprimida: El pacient immigrant immunodeprimit o susceptible a rebre tractament immunosupressor constitueix un grup de població vulnerable a desenvolupar infeccions greus. Per aquest motiu, se recomana fer un cribatge d'infeccions latents abans de l'inici del tractament immunosupressor en funció de la procedència del pacient (**Nivell d'evidència D**).

1. **Malaltia de Chagas:** població procedent del Sud d'EEUU, Mèxic, Sudamèrica fins Tierra de Fuego, especialment els procedents de Bolívia)
 - Determinar serologia per Trypanosoma Cruzi (x2)
 - Si el resultat és positiu, derivar a CEX de Malalties Infeccioses
 - Tractament amb **Benznidazol** durant 60 dies i esperar a començar el tractament immunosupressor.
2. **Strongyloides:** zones endèmiques en regions tropicals i subtropicals, Àfrica (la majoria de casos), Sudest Asiàtic i Latinoamèrica)
 - Determinar cultiu de paràsits en femta (x3)
 - Serologies per *Strongyloides stercoralis*
 - En el cas que es detecti la infecció en el cultiu de paràsits, derivar a CEX Malalties Infeccioses per tractar la infecció
 - Si els paràsits en femta són negatius però la serologia de *Strongyloides stercoralis* és positiva, o en el cas que el pacient presenti una eosinofília de causa no filiada amb clínica abdominal/pulmonar, es recomana derivar a CEX de Malalties Infeccioses per valorar tractament: **Ivermectina** 200 Ug/kg/dia en monodosi repetint el tractament després d'una setmana.

Principis generals de vacunacions en pacients immunodeprimits i/o en tractament immunosupressor:

- És recomanable interrogar sobre les vacunes rebudes i completar el calendari de vacunació sistemàtica d'acord amb l'edat.
- També és convenient determinar l'estat serològic enfront els virus de la varicel·la, xarampió, hepatitis A i hepatitis B en funció dels antecedents clínics i/o vacunals, especialment en aquells pacients que han de rebre rituximab.
- Atesa la interferència possible dels tractaments immunosupressors en la seguretat i immunogenicitat de les vacunes, s'aconsella la seva actualització poc després del diagnòstic de la malaltia renal, en el període de tractament conservador.
- S'ha reportat algun cas aïllat de glomerulonefritis membranosa desencadenada per la vacuna del virus Influenza A (H1N1), però en general es considera que les vacunes de gèrmens inactivats es poden administrar de forma segura en pacients que estan rebent tractament immunosupressor. Al contrari, l'administració de vacunes de virus vius atenuats està contraindicada durant el tractament immunosupressor. Després de la vacunació amb una vacuna viva atenuada cal esperar un interval mínim de 4 setmanes per iniciar el tractament, i un cop iniciat aquest, es recomana esperar entre 3 i 6 mesos després de la finalització del mateix.
- Cal tenir en compte que la resposta immunògena pot alterar-se quan les vacunes s'administren durant el tractament immunosupressor, resultant severament disminuïda en el cas de les vacunes del virus Influenza i del Pneumococ en pacients que reben rituximab. També l'administració de rituximab en les setmanes següents a la vacunació pot comprometre la resposta immunògena, la qual sembla restaurada entre 6 i 8 mesos després de l'administració del fàrmac. Per això s'aconsella vacunar entre 4 i 6 setmanes abans del rituximab o, si ja s'ha iniciat el tractament, 6 mesos després de la primera dosi i 4 setmanes abans de la següent.
- Quan no sigui possible protegir als pacients amb vacunació, bé per condicions individuals o bé perquè ja han iniciat el tractament immunosupressor, cal valorar la vacunació als convivents a excepció de la vacuna oral contra la polio. En cas que un pacient no protegit entri en contacte amb una persona

infectada per varicel·la o xarampió, o presenti una ferida greu i/o contaminada, s'aconsella administrar la immunoglobulina antiviral o antitetànica específica.

- Punts clau:

a) S'aconsella completar el calendari de vacunació sistemàtica d'acord amb l'edat i determinar l'estat serològic enfront el virus de la varicel·la, xarampió, hepatitis A i hepatitis B, preferiblement abans d'iniciar el tractament immunosupressor, i molt especialment en els pacients que han de rebre rituximab. (No evidència possible).

b) Cal evitar les vacunes de virus vius atenuats durant el tractament immunosupressor. **(Nivell d'evidència A)**

- Les taules adjuntes recullen les recomanacions de vacunació. En el cas de viatgers amb risc d'exposició a malalties endèmiques, és convenient remetre el pacient a unitats especialitzades en malalties infeccioses i/o salut internacional.

VACUNES INACTIVADES recomanades en pacients immunodeprimits

vacuna	Tipus	Titolació prèvia	Indicació sistemàtica	Pautes de vacunació	Consideracions
(Grip estacional)	Inact	no	Si (a partir 50 anys)	1 dosi anual	RTX redueix severament la resposta; administrar 4-6 setm abans o després de 6 mesos
Grip pandèmica (H1N1)	Inact	no	Si (a partir 50 anys)	1 dosi anual	Esteroides i IS poden reduir resposta; Dosi reforç pot millorar la resposta RTX redueix severament la resposta; administrar 4-6 setm abans o després de 6 mesos
Pneumococ	Inact	no	Si (a partir 65 anys)	Vacunació seqüencial: •No vacunat: PN13...PN23 (2m)...PN23 (5a) •Vacunat 1 dosi PN23...PN13 (1a)...PN23 (2m) (interval de 5 anys entre les 2 dosis de PN23) •Vacunat 2 dosis PN23...PN13 (1a)	RTX redueix severament la resposta; administrar 4-6 setm abans o després de 6 mesos
Toxoide tètanus/diftèria	Inact	no	si	• 3 dosis de vacuna dTpa/dT, i l'última de record com a mínim els 10 anys previs. (assegurar 1 dosi de dTpa en l'edat adulta)	En cas de ferides greus o contaminades en pacients tractats amb RTX 24 setmanes abans, fer immunització passiva amb Ig-específica
Hepatitis B	Inact	Si HBsAg (-) HBsAc (-) HBcAc (-)	si	3 dosis •0,1-2, i 4-6 m (protecció al 7è m) •Pauta accelerada: 0,1,i 2m.	Recomanada sobretot si RTX Control resposta després 3ª dosi: • HBsAc < 10mUI/ml, revacunar amb un 2on cicle complet •HBsAc > 10mUI/ml: monitoritzar i dosi de record si títols disminueixen per sota de 10 mUI/ml.
Papiloma humà	Inact	no	Si Dones menors de 26 a	3 dosis •0, 1-2, i 6 m	En dones, sota control ginecològic: • PAP Papiloma neg i/o CIN 1-2 En homes homosexuals. Risc de TVP en pacients lúpiques amb Ac-antiFL; no dades en GN membranosa
Hepatitis A	Inact	Si IgG-esp	si	2 dosis •0 i 6m	Control resposta: IgG-VHA >10mUI/ml
Meningococ C	Inact	no	si	• 1 dosi	
Haemophilus influenza b	Inact	no	si	• 1 dosi	

VACUNES VIVES ATENUADES, contraindicades en pacients que reben tractament immunosupressor:

vacuna	Tipus	Titulació prèvia	Indicació sistemàtica	Pautes de vacunació Contraindicades en pacients que reben tractament immunosupressor	Consideracions
Xarampió (disponible com a vacuna triple vírica)	Viva aten.	Si IgG-esp (-)	si	•Individu vacunat IgG (-): 1 dosi •No vacunat IgG (-): 2 dosis, 0 i 1 m	<ul style="list-style-type: none"> • Esperar 4 setmanes a iniciar Tt IS, o vacunar després de 6m de finalitzar el tractament • Si contacte de risc i no vacunat, considerar Igs antiviral • Considerar vacunació a convivents no vacunats i que no han passat la malaltia
Varicella	Viva aten.	Si IgG-esp (-)	si	•No vacunat IgG (-): 2 dosis: 0,1m	<ul style="list-style-type: none"> • Esperar 4 setmanes a iniciar Tt IS, o vacunar després de 6m de finalitzar el tractament • Si contacte de risc i no vacunat, considerar Igs antiviral • Considerar vacunació a convivents no vacunats i que no han passat la malaltia
Herpes zòster	Viva aten	si	No		<ul style="list-style-type: none"> • Esperar 4 setmanes a iniciar Tt IS, o vacunar després de 6m de finalitzar el tractament • Considerar la vacunació en pacients IgG + en que es preveu una forta immunosupressió

Checklist abans d'iniciar tractament immunosupressor a un pacient amb Glomerulonefritis Membranosa:

Procés	Actitud clínica	Indicació/contraindicació	Comprovació
Informació riscos associats	Informar al pacient del tractament i riscos associats		<input type="checkbox"/>
Infecció activa	Febre, signes d'alarma, cultius, serologies específiques	Contraindicació per iniciar tractament.	<input type="checkbox"/>
Neoplàsies prèvies	Història clínica	Contraindicació relativa. Individualitzar casos. Decisió multidisciplinària.	<input type="checkbox"/>
Revisar calendari i indicació de vacunes sistemàtiques	Grip	Recomanar vacunar anualment	<input type="checkbox"/>
	Tètanus/diftèria.	Assegurar al menys 1 dosi amb component tosferina durant l'edat adulta.	<input type="checkbox"/>
	Xarampió: antecedent de vacunació triple vírica	Vacuna atenuada: Si titulació negativa amb història de vacunació: 1 dosi abans d'iniciar tractament - Si no història de vacunació: 2 dosis en 0 i 1 mes. Deixar esperar mínim 4 setmanes abans d'iniciar tractament. Contraindicada si iniciat el tractament immunosupressor.	<input type="checkbox"/>
	Pneumococ: antecedent de vacunació.	Iniciar vacunació Pneumococ segons protocol. Derivar pacient al CAP	<input type="checkbox"/>
	VHB Investigar estatus infecció: HBsAg, AntiHBc, AntiHBs. Si HBsAg(+) o AntiHBc (+) determinar DNA-VHB.	Si AntiHBs (-): iniciar vacunació segons protocol. Aconseguir nivells AntiHBs > 100/L. HBsAg (+): tractament antiviral. No començar immunosupressor fins després de 2 setmanes d'iniciat el tractament antiviral. HBsAg (-) i AntiHBc (+): monitoritzar periòdicament DNA-VHB: si es positivitza fer tractament antiviral	<input type="checkbox"/>
	Varicel·la: antecedent o vacunació. Serologia si antecedent no conegut	Inici de tract. immunosupressor: contraindicades si no han transcorregut al menys 3 setmanes - 1 mes. (vacuna atenuada) En tractament immunosupressor: retirar el tractament al menys 3 mesos abans de la vacunació (si és possible)	<input type="checkbox"/>
Papilomavirus	Es recomana demanar screening Papanicolau.	<input type="checkbox"/>	
TBC	Anamnesi Rx tòrax PPD - booster/Interferó especialment en immunosupressió o vacunació BCG prèvia.	Recomanada en determinades situacions clíniques. Veure protocol per indicació/contraindicació. 1. TBC latent: Quimioprofilaxis. Inici immunosupressor no abans d'un mes. 2. TBC activa: Tractament. Inici immunosupressor després de la curació o mínim 2 mesos d'iniciat tractament antituberculós. Pacient en tractament immunosupressor: retestar periòdicament/canvi de tractament. No contraindica tractament immunosupressor excepte infecció greu activa.	<input type="checkbox"/>
VHC	Serologia. Si AcVHC (+) determinar RNA-VHC	3. No contraindicació. Seguiment i monitorització de la funció hepàtica i biologia hepàtica	<input type="checkbox"/>
HIV	Determinació IgG-VIH	Contraindicació relativa	<input type="checkbox"/>
Insuficiència cardíaca	Història clínica	Contraindicat el tractament amb anti-TNF en IC moderada-greu (grau III-IV de la NYHA)	<input type="checkbox"/>
Embaràs	Interrogar. Test embaràs	Individualitzar	<input type="checkbox"/>

Referències

1. Gesida (grupo de estudio del Sida-SEIMC). Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Actualització Maig 2015.
2. Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Andre A Kaplan, Mar 2016.
3. Protocol de cribatge en pacients en tractament immunosupressor. Consorci Hospitalari de Vic. Maig 2016.
4. Guies de pràctica clínica sobre LES
5. Guidelines for the Prevention and treatment of opportunistic Infections in HIV-infected Adults amb Adolescents
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* (2012), volum 2, Issue 2.
7. YueYang, Ye-pingMa, Da-pengChen, LiZhuo, Wen-geLi. A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *PLoS One* 2016, 6: 11 (9).
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012, 57: 167-185.
9. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2012, 35: 512-28.
10. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 109 :s1-s99.
11. Guia Clínica: Cribatge d'infeccions en l'immigrant immunodeprimit. Silvia Roure, Carme Cabellos, Israel Molina, ML Pedro-Botet, LI Valerio. Institut Català de la Salut, 2011.
12. S. van Assen A, O. Elkayam BC, N. Agmon-Levin D, R. Cervera E, M.F. Doran F, M. Dougados G, P. Emery H, P. Geborek I, J.P.A. Ioannidis J,K,L,M, D.R.W. Jayne N, C.G.M. Kallenberg O, U. Müller-Ladner P, Y. Shoenfeld CD, L. Stojanovich Q, G. Valesini R, N.M. Wulffraat S, M. Bijl O. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2011,10: 341–352

13. S van Assen, N Agmon-Levin, O Elkayam, R Cervera, M F Doran, M Dougados, P Emery, P Geborek, J P A Ioannidis, D R W Jayne, C G M Kallenberg, U Müller-Ladner, Y Shoenfeld, L Stojanovich, G Valesini, N M Wulffraat, M Bijl. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011,70:414–422.
14. Reino JG, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.reuma.2011.05.002
15. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas o conductas de riesgo. Grupo de vacunas de la SEMPSPH. 2012
16. Silja Bühlera, Gilles Eperonb, Camillo Ribic, Diego Kyburzd, Fons van Gompelc, Leo G. Visserf, Claire-Anne Siegristg, Christoph HatzaSwiss Med Wkly. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159
17. Kutlucan A et al. Can influenza H1N1 vaccination lead to the membranous glomerulonephritis? *Indian J Pathol Microbiol*. 2012, 55:239-41.
18. Patel et al . Membranous nephropathy and severe acute kidney injury following influenza vaccination. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015 ,26:1289-1293.

ANNEX 2 – Preservació de la fertilitat en el tractament immunosupressor:

Anna Balius; Isabel Giménez; Meritxell Ibernon; Laureà Pérez; Carmina Puig

Justificació de la protecció ovàrica en el tractament quimioteràpic:

- L'administració de fàrmacs quimioteràpics té un efecte advers sobre l'ovari i pot produir esterilitat permanent (**Nivell d'evidència B**)
- Els efectes adversos sobre la fertilitat depenen del tipus de quimioteràpic, la dosi, la duració, l'associació a altres fàrmacs, l'edat de la pacient i la variabilitat individual (**Nivell d'evidència C**).

Recomanacions:

- La toxicitat ovàrica produïda per ciclofosfamida està clarament determinada per la dosi acumulada i per l'edat de la pacient. Les dones que reben dosis acumulades superiors a 10 grams de ciclofosfamida, particularment si són majors de 30-35 anys, tenen un alt risc de patir una menopausa precoç. Es recomana no sobrepassar una dosi acumulada de 10 grams de ciclofosfamida, per minimitzar el risc de toxicitat ovàrica (**Nivel d'evidència C**).
- Es recomana la utilització d'anàlegs de GnRH per preservar la funció ovàrica de dones majors de 35 anys si la dosi de ciclofosfamida prevista supera els 10 grams (**Nivell d'evidència C**).
- En el cas de pacients de sexe masculí s'aconsella remetre a una consulta de fertilitat per preservació d'esperma abans de començar el tractament quimioteràpic/immunosupressor.

Referències

1. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673-678.

2. Guillermo Ruiz-Irastorza, Gerard Espinosa, Miguel A. Frutos, Juan Jiménez-Alonso, Manuel Praga, Lucio Pallarés, Francisco Rivera, Ángel Robles-Marhuenda, Alfons Segarra, Carlos Quereda. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Nefrología 2012, 32 (Suppl 1):1