



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

COMPORTAMIENTO DE PLA2R Y ANTI
PLA2R EN NEFROPATÍA
MEMBRANOSA IDIOPÁTICA,
PRONÓSTICO Y RESPUESTA A
TRATAMIENTO CON ANTI CD20

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

CECILIA ESTELA CASTAÑEDA CRISOLGO

KATTIA GIOVANNA CARRASCO PARDO

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

MG. CESAR LOZA MUNARRIZ

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A nuestros maestros que sembraron el amor por nuestras profesiones

A nuestros padres que nos apoyaron y confiaron en nuestra vocación

A Florencio Carrasco Gonzales, gracias por todo papi

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por todas las bendiciones recibidas

A los investigadores que comparten la base de datos de sus investigaciones

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	25	SETIEMBRE	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	CASTAÑEDA CRISOLGO CECILIA ESTELA CARRASCO PARDO KATTIA GIOVANNA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2022		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	COMPORTAMIENTO DE PLA2R Y ANTI PLA2R EN NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA, PRONÓSTICO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO CON ANTI CD20		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	922241040/993345683		
E-mail	cecilia.castaneda@upch.pe kattia.carrasco@upch.pe		



Firma del Egresado

DNI 42199839



Firma del Egresado

DNI 40309797

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

II. 77

III. 88

IV. 2637

V. 2639

VI. 2940

VII. ANEXOS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Nefropatía Membranosa Idiopática (NMI) es una enfermedad autoinmune que puede ocasionar Síndrome Nefrótico por la formación de inmunocomplejos, se ha identificado el Receptor Fosfolipasa A2 tipo M (PLA2R) como autoantígeno involucrado, cuya ubicación es la membrana de los podocitos. El hallazgo de este autoantígeno en tejido renal y los anticuerpos séricos por ELISA han permitido la posibilidad contar con pruebas para el diagnóstico de la NMI; por otro lado, su utilidad para la evaluación de nuevas dianas terapéuticas como los anti CD20 (rituximab), han sido motivo de estudio para determinar valor diagnóstico y pronóstico. **OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la evidencia científica disponible sobre el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica de las pruebas para la detección del PLA2R en pacientes con NMI. **MÉTODO:** Se realizó una revisión de Scoping Review utilizando la metodología PRISMA. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** La detección del PLA2R (receptor fosfolipasa A2) por Inmunohistoquímica (IHC) o por inmunofluorescencia (IFA) en biopsias renales de los pacientes con Nefropatía Membranosa Idiopática (NMI) tiene rendimiento adecuado para su diagnóstico. La metodología del enzoinmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos anti PLA2R sérico en pacientes NMI y progresión a enfermedad renal crónica (ERC) es útil, pero su ausencia no lo descarta. La presencia del anti PLA2R no es un buen predictor para remisión parcial o completa, ya que es más útil para diagnóstico y el seguimiento en pacientes en tratamiento con rituximab.

PALABRAS CLAVES: NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA, PLA2R, ANTI PLA2R, ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI CD20.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Idiopathic Membranous nephropathy (IMN) is an autoimmune disease that can cause nephrotic syndrome due to the formation of immune complexes. The phospholipase A2 receptor type M (PLA2R) has been identified as the autoantigen involved, located in the podocyte membrane. The discovery of this autoantigen in renal tissue and serum antibodies by ELISA have made it possible to have tests for the diagnosis of MN; on the other hand, its usefulness for the evaluation of new therapeutic targets such as anti CD20, (rituximab), have been the subject of study to determine their diagnostic and prognostic value. **GENERAL OBJECTIVE:** To evaluate the available scientific evidence regarding the diagnostic performance and clinical utility of tests for the detection of the phospholipase A2 receptor (PLA2R) in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **METHOD:** A scoping review was conducted using the PRISMA methodology. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** The detection of PLA2R detected by immunohistochemistry (IHC) or immunofluorescence in renal biopsies of patients with primary Idiopathic Membranous Nephropathy (IMN) shows adequate diagnostic performance. The enzyme-linked immunoassay (ELISA) methodology for detecting serum anti-PLA2R antibodies in NMI patients and progression to chronic kidney disease (CKD) is useful, but its absence does not rule it out. The presence of anti-PLA2R antibodies is not a good predictor for partial or complete remission, being more useful for diagnosis than for monitoring response to rituximab treatment.

KEYWORDS: IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY, PLA2R, ANTI PLA2R, ANTI CD20 MONOCLONAL ANTIBODY.

I. INTRODUCCIÓN

La Nefropatía Membranosa (NM) es una enfermedad autoinmune que puede ocasionar Síndrome Nefrótico debido a la formación de inmunocomplejos, por la acción de autoanticuerpos que se unen a antígenos específicos, en la pared del capilar glomerular en la zona subepitelial de las membranas basales glomerulares (1). La NM es denominada Idiopática (NMI) cuando no se le ha asociado a alguna enfermedad sistémica; y Secundaria (NMS) cuando es a consecuencia de enfermedad infecciosa (por ejemplo virus), malignidad o por enfermedad autoinmune sistémica (2).

Se ha identificado al autoantígeno PLA2R y su correspondiente autoanticuerpo Anti PLA2R como moléculas involucradas. El Anti PLA2R es una IgG subtipo 4 (3) que se detecta luego del estadio temprano de la enfermedad (la seroconversión es inmediata a la detección del correspondiente antígeno) y su comportamiento puede llegar a ser variable según el tiempo de la enfermedad (4). El PLA2R es un receptor que se encuentra en la membrana de los podocitos, células claves en la barrera de filtración glomerular. Este receptor se encuentra sobre expresado en la NMI y ha sido el primer marcador utilizado para el diagnóstico de la enfermedad por métodos microscópicos (1,5).

El desarrollo de autoanticuerpos, puede originarse por la pérdida de tolerancia central o periférica, o por una expresión alterada del antígeno. En NMI aún no se sabe si hay tolerancia central, no está claro, pero es posible que la tolerancia periférica tenga un papel importante en la autorreactividad al PLA2R. También puede ocurrir mediante la propagación intermolecular del epítipo, conocida como

mimetismo molecular. Durante la activación de los linfocitos B, se pueden distinguir varios procesos, como el cambio en la clase de inmunoglobulina, el incremento en la producción de anticuerpos, la maduración de la afinidad y la propagación del epítipo (3). Es importante señalar que el PLA2R soluble puede favorecer la tolerancia periférica al regular la función de las células T reguladoras (Treg), ayudando a suprimir las células B que podrían producir autoanticuerpos contra el PLA2R.

La producción de los Ac Anti PLA2R puede seguir dos vías para la expansión clonal de linfocitos B en células plasmáticas. La primera vía implica que el antígeno PLA2R se une a los linfocitos B autorreactivos, se internaliza, fragmenta y luego se presenta a los linfocitos T cooperadores mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Los linfocitos T estimulados liberan citocinas que retroalimentan a los linfocitos B. Estas citocinas también pueden dirigir la recombinación para cambiar la subclase de inmunoglobulina a IgG4. En la segunda vía, las células presentadoras de antígenos (CPA) reconocen el antígeno PLA2R o agentes microbianos (a través del mimetismo molecular), procesan y presentan fragmentos en moléculas de CMH de clase II en su superficie, los linfocitos T autorreactivos se activan en lugar de ser tolerados. Si los linfocitos T reguladores (Treg) reconocen su propio antígeno en una CPA, secretan citocinas inhibitoras como IL-10 y TGF- β , que inhiben la acción de las células T autorreactivas circundantes (3).

Las metodologías para la detección del PLA2R son la IFA, IHQ, microscopía electrónica y microscopía de luz aplicadas en biopsia renal; con respecto al Anti

PLA2R la muestra es suero y se cuenta con el Enzimoimmunoensayo (ELISA), Western Blott (WB) y la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) (3), que identifican el anticuerpo IgG. Se conoce que el subtipo 4 de la IgG es predominante en la NMI, mientras que los subtipos 1,2 y 3 están presentes en NMS (6).

El comportamiento de los biomarcadores PLA2R y Anti PLA2R en la respuesta y evolución al tratamiento con Ac anti CD20 resultan de suma importancia para evaluar la actividad de la enfermedad, a pesar de que algunos estudios sugieren la no asociación del antígeno (Ag) PLA2R en tejido renal y las características clínicas y evolución de esta glomerulopatía. La detección del Anti PLA2R no se da en etapas tempranas de la enfermedad y no se presenta en el 100 % de los pacientes, se ha observado que su concentración no necesariamente va en relación con la resolución de la enfermedad, es decir no hay una asociación constante. (7,8)

Los linfocitos B presentan en su superficie la molécula CD20, que es una proteína transmembrana que se expresa desde linfocitos pre-B hasta su diferenciación terminal en células plasmáticas, Aunque no se conoce por completo su función exacta, es posible que participe en la regulación del canal de calcio, desempeñando un papel en las etapas iniciales de la activación de las células B, lo que conduce al inicio del ciclo celular y a su diferenciación a través de distintas vías de señalización, como la reactivación de células B a la presentación del antígeno PLA2R y su respectiva producción de anticuerpos (9,10). Roccatello et al, estudiaron los cambios en los fenotipos de células B y T en pacientes tratados con rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20). Este tratamiento provocó una

depleción de las células B, lo que se asoció con la remisión de la proteinuria y un incremento en el número de células Treg. (11)

Los anticuerpos monoclonales anti CD20 (Rituximab) están demostrando en diferentes estudios una adecuada eficacia en el tratamiento de NMI con anti PLA2R positivo, y la guía Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) la recomienda como terapia de primera elección, aunque las dosis son muy variadas en los distintos estudios (12).

El uso del marcador Anti PLA2R permite el pronóstico y seguimiento al tratamiento con Anti CD20 ya que muestra la actividad biológica de la enfermedad (13). Estos anticuerpos (Ac) se encuentran en el 50% - 80% de los pacientes con NMI (14).

En un estudio realizado por Quintana Luis et al. en pacientes trasplantados, se evaluó el marcador Anti PLA2R para predecir la recurrencia post trasplante. En este estudio de cohorte se obtuvo un punto de corte de 45 U/mL del Ac con una sensibilidad del 85.3%, especificidad del 85.1% y un área debajo de la curva (ROC) de la curva del 90.8%, demostrando la utilidad del marcador como predictor en la etapa pretrasplante (15).

Por otro lado, Yuemeng Sun et al. en un estudio retrospectivo de 155 pacientes en la cual evaluaron el Ag PLA2R y su correspondiente anticuerpo y la correlación clínica de la NMI; concluyeron que el Ac es útil para el pronóstico de la enfermedad y es favorable en concentraciones < 150 U/mL y Ag negativo en comparación con Ag positivo en las biopsias (16).

También Si-jie Rao et al. realizaron un metaanálisis en el 2020 para comparar el anti PLA2R glomerular y anti PLA2R sérico en nefropatía membranosa hallándose que el anti PLA2R sérico es mejor para determinar actividad de MNI, sin embargo, el anti PLA2R glomerular es más relacionado con la enfermedad, aunque no concluyen con respecto al antígeno PLA2R en biopsia renal, es posible que este Ag tenga relación tanto con la actividad como su recurrencia. (17)

Una limitación importante que se ha presentado en los estudios actuales es el tamaño de muestra de estos estudios, ya que no todos los casos cuentan con biopsia renal para su evaluación, también representan una limitación los estudios retrospectivos por la pérdida o ausencia de datos de los pacientes.

El estudio busca esclarecer el comportamiento del PLA2R y Anti PLA2R teniendo en cuenta las características muestrales y metodológicas (IHQ, IFA, ELISA) de los diversos estudios realizados hasta la actualidad (18). Este Scoping Review revisó la información disponible y faltante sobre los métodos de estudios de IHC para detectar la presencia del PLA2R en los depósitos glomerulares en las biopsias renales de pacientes con NMI y el rol del hallazgo de anticuerpos Anti PLA2R sérico por la metodología ELISA como un biomarcador pronóstico de evolución a falla renal crónica y como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20, ya que este tratamiento está ganando relevancia en estos últimos años y se desea conocer sus efectos a largo plazo (18). Este estudio aporta nuevos alcances o conocimientos sobre las herramientas para su manejo en base a los protocolos de tratamiento existentes, conociendo que esta glomerulopatía es la más frecuente en población adulta y un tercio de estos pacientes progresan a ERC.

Ante la variabilidad de los niveles de Anti PLA2R y la actividad clínica, se planteó la pregunta: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la IHC para detectar la presencia del PLA2R en la membrana de los podocitos en las biopsias renales de los pacientes con NMI y cuál es el rendimiento diagnóstico del ELISA para detectar anticuerpos Anti PLA2R sérico como un biomarcador pronóstico de evolución a falla renal crónica de los pacientes con NMI y como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20?,

II. OBJETIVOS:

A. OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la evidencia científica disponible sobre el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica de las pruebas para la detección del PLA2R en pacientes con NMI.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar el rendimiento diagnóstico de la IHC para identificar la presencia del PLA2R en la membrana de los podocitos en biopsias renales de pacientes con NMI.
- Evaluar el rendimiento diagnóstico del ensayo ELISA para detectar anticuerpos Anti-PLA2R séricos como biomarcador pronóstico de evolución hacia la falla renal crónica en pacientes con NMI.
- Determinar la utilidad de la detección de anticuerpos Anti-PLA2R séricos como predictor de respuesta al tratamiento con Anti-CD20 en pacientes con NMI.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Este estudio es una Revisión de Alcance (Scoping review). Para la obtención de la información sobre el rendimiento del PLA2R y Anti PLA2R en pacientes con NMI se planteó la pregunta bajo el formato PIRD o PECO, útil en pruebas diagnósticas. Para la utilidad del hallazgo de los anticuerpos Anti PLA2R sérico como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20 se utilizó el formato de pregunta PFO utilizada para evaluar pronóstico.

Consideraciones Éticas:

La realización de este estudio se realizó cumpliendo todas las consideraciones éticas y no involucra procedimientos experimentales en animales ni seres humanos, sino los datos se obtuvieron de fuentes de información en bases de datos científicos, manteniendo el rigor científico y seguirá los lineamientos de la Oficina de Regulación y Valoración Ética de la Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Las autoras declaramos no tener conflicto de intereses. La realización del estudio es autofinanciada.

RESULTADOS

Las fuentes utilizadas fueron: Pub Med, Springer, Elsevier, Google Scholer y Scopus. Para las estrategias de búsqueda se utilizaron términos clave y operadores booleanos, abarcando el periodo desde 2009 hasta la actualidad. Se obtuvieron para para los 3 objetivos 9354 resultados (1258 resultados para el primer objetivo, 7642 para el segundo objetivo, 454 para el tercer objetivo), utilizando la herramienta ZoteroBIB se descartaron estudios duplicados, y los que no eran tema de estudio, quedando 1072 estudios en total, dentro de los cuales se consideraron en la revisión ensayos clínicos, ensayos randomizados, estudios observacionales, descartándose revisiones sistemáticas y metaanálisis; a este grupo de estudios se realizó la primera fase de revisión con 2 revisores obteniéndose un total de 194 abstract, de los cuales solo 29 estudios fueron analizados para una segunda revisión según los criterios de inclusión:

1. Estudios que evalúen la capacidad discriminadora diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y cocientes de probabilidades) de la de la IHC y la IFA para detectar la presencia del PLA2R en la membrana de los podocitos en las biopsias renales de los pacientes con NMI.
2. Estudios que evalúen el rol de los anticuerpos Anti PLA2R sérico como un biomarcador pronóstico de evolución a falla renal crónica de los pacientes con NMI.
3. Estudios que evalúen la utilidad del hallazgo de los anticuerpos Anti PLA2R sérico como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20
4. Diseños primarios, estudios transversales, casos y controles, diseños de cohortes y ensayos clínicos.

5. Años de publicación: 2009 al 2025

Posteriormente 186 estudios se excluyeron por estudios duplicados e información incompleta.

Se evaluó la calidad del reporte de cada estudio según las siguientes escalas dependiendo del tipo de diseño de estudio para Ensayos clínicos: Consort, para Estudios observacionales: Strobe.

El hallazgo de los estudios no permitió un análisis cuantitativo, sólo cualitativo, ya que no se contaba con los datos suficientes para dicho análisis, por lo que se hizo el análisis de los estudios por separado.

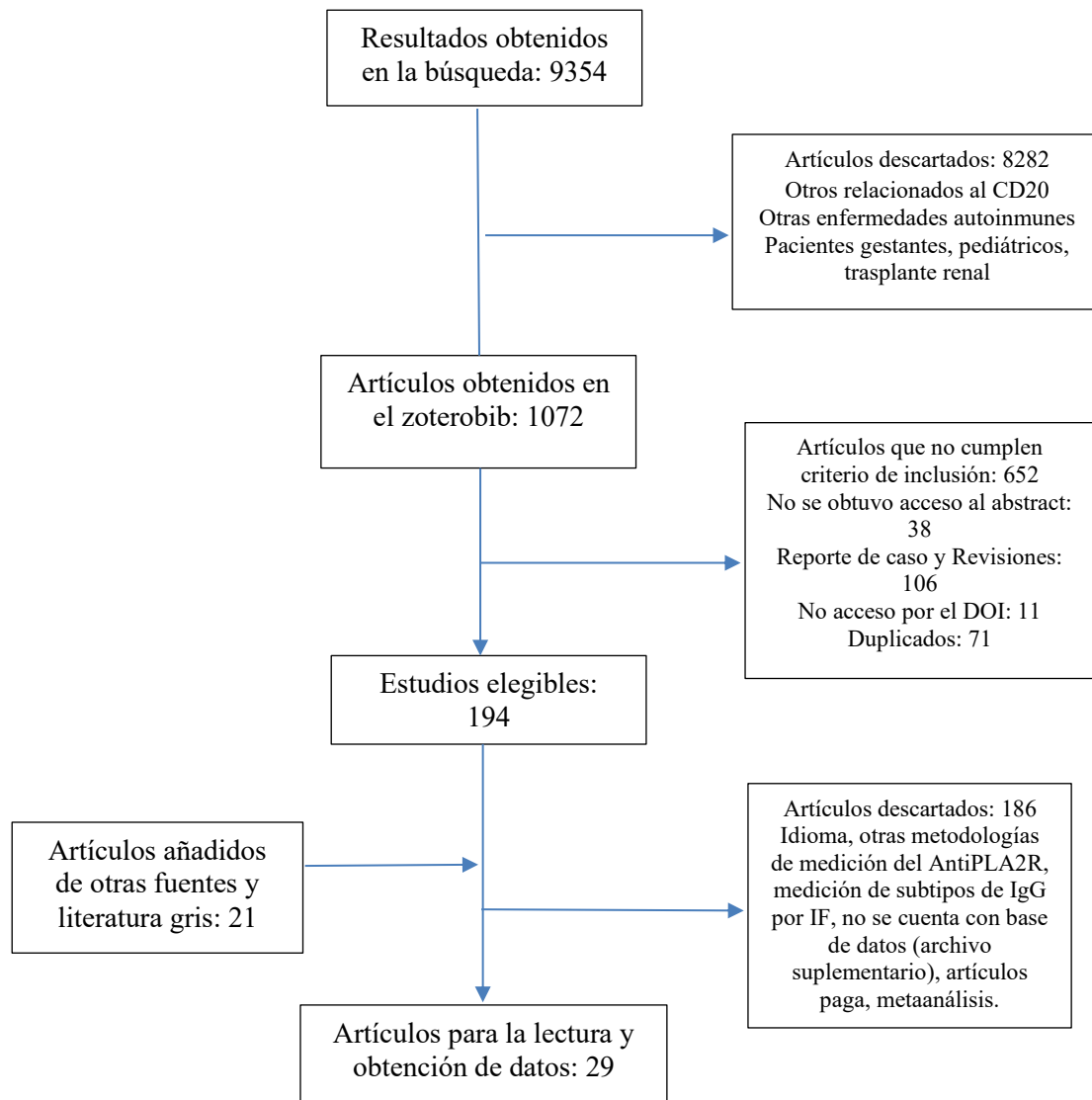


Fig 1: Flujograma PRISMA de revisión de las bases de datos

TABLA N° 1

Rendimiento diagnóstico de la IHC para detectar la presencia del PLA2R en la membrana de los podocitos en las biopsias renales de los pacientes con NMI.

AUTOR Y AÑO	PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	POBLACIÓN EN ESTUDIO	IHC POSITIVO (Detectó antígeno PLA2R) en la membrana de los podocitos	IHC NEGATIVO (No Detectó antígeno PLA2R) en la membrana de los podocitos	IF POSITIVO (Detectó antígeno PLA2R) en la membrana de los podocitos	IF NEGATIVO (No Detectó antígeno PLA2R) en la membrana de los podocitos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
Yan Pan, et al. 2024	China	Estudio Unicentro casos y controles	194 pacientes con INM y 188 pacientes sin INM, divididos en 2 grupos anti PLA2R + y anti PLA2R -	Pacientes hospitalizados en el departamento de nefrología First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,			182	12	93.80%	98.90%	98.90%	93.90%	85.27	0.062
Wei Shi- Yao, et al. 2016	China	Cohorte. retrospectivo	148 pacientes, 113 con NMI y 35 con NMS. Para el cálculo se utiliza la información del suplementario.	Pacientes con NM del Hospital Médico Universitario de Harbin atendidos entre el 2012 y 2014			93	20	82%	89%	96%	61%	7.2	0.2

Pourcine Franck, et al. 2017	Francia	Cohorte. Retrospectivo	24 pacientes con dx de IMN confirmado por Bp con anti PLA2R +	Pacientes atendidos en el departamento Renal de China-Japan Friendship Hospital	66	12	84.00%	67.00%	91.00%	50%	2.51	0.24
Larsen Christopher P, et al. 2013	USA	Serie de casos retrospectivo	165 Casos de nefropatía membranosa idiopática y secundaria	Casos de nefropatía membranosa correspondientes desde el 2005 hasta 2013	64	21	75.30%	85.10%	82%	79%	5.06	0.29
Hihara Kei, et al. 2016	Japón	Cohorte, retrospectivo	38 pacientes con NMI y 21 con NMS, para la detección del Ag PLA2R se contó con 38 pacientes con NMI y 17 con NMS	Pacientes con NM del Hospital Universitario de Showa de Tokio admitidos entre junio de 1993 y diciembre del 2014	20	18	53%	100%	100%	49%	0	0.47
Liu Lei, et al. 2018	China	Cohorte, retrospectivo	39 pacientes, de los cuales 27 fueron diagnosticados con NMI y 12 con NMS y No NM	Pacientes reclutados desde agosto a diciembre del 2016, del Dpto de Nefrología del Hospital de Bengbu	24	3	89%	83%	92%	77%	5.33	0.13
Hayashi Norifumi, et al. 2014	Japón	Cohorte, retrospectivo	22 pacientes con NMI y 3 pacientes con NMS	Pacientes con NM del Hospital Médico Universitario de Kanazawa atendidos entre 1998 y 2013	14	8	64%	100%	100%	27%	0	0.36

Dong Hong-rui et al. 2016	China	Cohorte, retrospectivo	179 pacientes con NMI y 69 pacientes con NMS debido a Lupus, infección por HBV, malignidad e IgG4 a NMS. Se trabaja con los datos obtenidos por el procesamiento de IHQ	Pacientes del Hospital Anzhen Beijing, División de Nefrología, no hay referencia del periodo de tiempo en que los pacientes fueron atendidos.	165	14	92	94	98	82	15.9	0.08
Roy Sanjeet, et al. 2017	India	Cohorte, retrospectivo	153 pacientes con NM de los cuales 99 fueron diagnosticados con NMI y 54 con NMS	Casos de NM reportados de enero del 2012 a agosto del 2014 con muestra de biopsia renal	66	28	70%	97%	97%	67%	20..71	0.31
Svobodova Barbora, et al. 2013	Rep Checa	Cohorte, retrospectiva	84 pacientes con diagnóstico de NM idiopática y secundaria	Pacientes atendidos en Hospital Universitario de Praga entre 1996 y 2011	48	36	92.90%	50.00%	81.30%	75.00%	1.86	0.14
Hoxha Elion et al. 2012	Alemania	Cohorte, prospectivo	88 pacientes con diagnóstico de NM por biopsia renal.	Pacientes atendidos en institución clínica de Hamburgo desde noviembre 2009 hasta abril 2011	61	12	84%	100%	100%	56%	0	0.16

Gudipati A. et al. 2017	India	Cohorte prospectivo y retrospectivo	Hay un total de 82 casos de NM, con 51 NMi y 31 NMs, y 13 controles	Departamento de Patología del Instituto de Ciencias Médicas de Nizam	47	30	91.80%	92.80%	95.70%	87%	12.8	0.09
K, Hemapriya, et al. 2024	India	Cohorte, retrospectivo	65 casos de NM, de los cuales 31 pacientes fueron clasificados como NMI y 34 pacientes como NMS	Pacientes reclutados desde enero del 2021 a diciembre del 2023 del Instituto de Investigación y Colegio Médico Sri Ramachandra	26	5	84%	71%	72%	83%	2.85	0.23

TABLA 2:

El rendimiento diagnóstico del ELISA para detectar anticuerpos anti PLA2R sérico como un biomarcador pronóstico de evolución a falla renal crónica de los pacientes con NM idiopática.

AUTOR AÑO	Y	PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN ESTUDIO	EN	Elisa (AntiPLA2R) Positivo con ERC	Elisa (AntiPLA2R) Positivo sin ERC	Elisa (AntiPLA2R) Negativo sin ERC	Elisa (AntiPLA2R) Negativo con ERC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
Pourcine et al 20-17		Francia	Cohorte, retrospectivo	108 pacientes diagnosticados por histología para NM idiopática y con tratamiento inmunosupresor, de enero del 2000 a enero del 2014	6	9	6	0		100%	40%	40%	100%	1.66	0
Bagchi Soumita et al 2017		India	Cohorte, retrospectivo	21 pacientes con NM idiopática resistente, tratados con dosis bajas de Rituximab,	4	6	4	1		80%	40%	40%	80%	1.33	0.5
Zhou 2024	Kezhi	Japón	Cohorte, retrospectivo	87 pacientes con NMP asociadas a PLA2R, de los cuales 40 pacientes recibieron tratamiento para Rituximab, 1 paciente no tuvo resultado del anti PLA2R	3	31	8	0		100%	21%	9%	100%	1.26	0

TABLA 3:

La utilidad del hallazgo de los anticuerpos Anti PLA2R sérico como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20

AUTOR Y AÑO	PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	Rituximab pacientes con AntiPLA2R positivo (IgG Total)	Rituximab pacientes con AntiPLA2R Negativo (IgG Total)	Nº pacientes con Remisión Completa	Nº pacientes Sin Remisión	RR /OR (IC 95%) Remisión Completa	RR/OR (IC 95%) Remisión Parcial	RESPUESTA AL TRTAMIENTO CON ANTI CD20	
F.C. Fervenza, et al. MENTOR 2019	Norte America	Ensayo Multicéntrico randomizado	50	15	18	10	22	RR: 1.08 (0.48 - 2.41)	RR: 0.76 (0.51 - 1.14)	No hay diferencias en la tasa de remisión completa y parcial en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
Dahan Karine et al. 2019	Francia	Cohorte, prospectivo	10	18	5	1	4	RR: 3.66 (1.56 - 8.57)	RR: 0.12 (0.018-0.88)	Los pacientes que habían recibido Rituximab con Anticuerpos AntiPLA2R positivo (IgG total) tenían mayor probabilidad de remisión completa, pero menor probabilidad de remisión parcial comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG total) negativos

Dahan Karine et al. 2017	Francia	Ensayo clínico aleatorizado	27	10	6	10	11	RR: 1.22 (0.83 - 1.79)	RR: 0.69 (0.44 - 1.08)	No hay diferencias en la tasa de remisión completa y parcial en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
				5	1	7	2			
Teisseyre Maxime et al. 2021	Francia	Cohorte, prospectivo	11	5	4	4	3	RR: 1.24 (0.67 - 2.35)	RR: 1.71 (1.06 - 2.76)	No hay diferencias en la tasa de remisión completa, pero si mostraron mayor tasa de remisión parcial en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
					1	0	4			
Ruggenti Piero, et al. 2015	Italia	Estudio observacional longitudinal cohort prospectivo, para el recuento del desenlace no se incluye los pacientes que hicieron recaía	81 20		28 7	13 5	33 8	RR: 1.17 (0.69-1.97)	RR: 0.73 (0.32-1.68)	No hay diferencias en la tasa de remisión completa y remisión parcial en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
Zhang Shasha et al. 2023	China	Cohorte, retrospectivo	59	22	15 6	30 14	14 2	OR: 0.90 (0.27 - 3.37)	OR: 0.89 (0.18 -1.79)	No había diferencias en la tasa de exposición tanto a los Anticuerpos AntiPLA2R (IgG total) positivos o AntiPLA2R (IgG total) negativos en

										los pacientes que tuvieron remisión parcial o completa
Zhou Kezhi, et al.	Japón	Cohorte, Retrospectivo	31		21	0	10	OR: 0.30		No hay diferencias en la tasa de remisión completa en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
2024				8	7	0	1	(0.006-2.91)		
Guo Kaigi, et al.	China	Cohorte, Retrospectivo	18		4	6	8	OR: 75		No hay diferencias en la tasa de remisión parcial en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
2023				2	0	1	1	(0.008-68.57)		
Wang Xin et al.	China	Cohorte Prospectivo	32		2	11	19	OR: 0.57		Los pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R (IgG total) positivo tuvieron mayor tasa de remisión parcial comparado con los pacientes con AntiPLA2R (IgG Total) negativo
2017				4	0	2	2	(0.03-9.19)		
Song Wang et al.	China	Retrospectivo observacional casos y controles	32		11	16	5			Los pacientes que habían recibido Rituximab con Anticuerpos AntiPLA2R positivo (IgG total) mostraron una tasa de reemisión completa en un 34%, 50% de remisión parcial y un 15% no mostraron ningún tipo de beneficios
2023				0	0	0	0			
	Francia		9		4	4	1			Los pacientes que habían recibido Rituximab con Anticuerpos AntiPLA2R positivo (IgG total) mostraron una tasa de remisión completa en un

Rosenzweig Michelle, et al.		Ensayo randomizado controlado	0	0	0	0	44%, 44% de remisión parcial y un 11% no mostraron ningún tipo de beneficios
2017							
Soo-Jee Jeon et al. 2022	Korea	Cohorte, Retrospectivo	6	1	3	2	Los pacientes que habían recibido Rituximab con Anticuerpos AntiPLA2R positivo (IgG total) mostraron una tasa de remisión completa en un 16%, 50% de remisión parcial y un 33% no mostraron ningún tipo de beneficios. Un paciente no presentó ningún tipo de remisión y tenía Ac AntiPLA2R (IgG total) negativo
			1	0	0	1	
Pourcine Franck, et al.	Francia	Cohorte, Retrospectivo	22	8	7	7	Los pacientes que recibieron Rituximab con Anticuerpos AntiPLA2R positivo (IgG total) mostraron una tasa de remisión completa en un 36%, 31% de remisión parcial y un 31% no mostraron ningún tipo de beneficios. 3 pacientes con AntiPLA2R (IgG total) negativos mostró una remisión parcial
2017			3	0	3	0	

1. Rendimiento diagnóstico de la IHC para detectar la presencia del PLA2R en la membrana de los podocitos en las biopsias renales de los pacientes con NMI. (Tabla N° 1)

Se hallaron estudios que utilizaron la IFA e IHQ para la detección del PLA2R en biopsia renal, más no ambas como comparativas para evaluar su rendimiento. Se obtuvieron 13 estudios que evaluaron la detección del antígeno PLA2R en tejido renal por IFA (7 estudios) e IHQ (6 estudios), hallándose que ambas metodologías tienen una buena sensibilidad y especificidad.

Del grupo de estudios que aplicó la IFA, el estudio de Yan Pan et al. (24), de 2024 en China presenta mejores resultados de sensibilidad y especificidad (S: 93.80%, E: 98.90%), al igual que adecuados VPP: 98.9%, VPN: 93.9%, con LHR+: 85.27 y LHR-: 0.062, sugiriendo que la IFA es una buena prueba diagnóstica para el descarte de NMI, es llamativo el resultado de LHR + obtenido debido a la cantidad pequeña de resultados PLA2R negativos en relación a la totalidad de la población muestreada que en su mayoría fueron positivos. El estudio de Hihara Kei (40) obtuvo la menor sensibilidad (53%) pudiendo deberse al tamaño muestral en comparación a Yan Pan, sin embargo, tiene una buena especificidad del 100%. La menor especificidad se observa en Pourcine Frank (26) con 67% sin embargo obtuvo una buena sensibilidad del 84%. La variabilidad del rendimiento observada en los estudios de Hihara y Poucine es descartada por el tipo de anticuerpo Anti PLA2R utilizada en el reactivo (policlonal de conejo) más puede deberse a que el tamaño muestral favorece a la sensibilidad (S:53% y S: 84%). Los IFA muestran un buen VPP

lo que nos indica que un resultado positivo del paciente va a estar relacionado a la NMI. Los valores del VPN también son óptimos, sin embargo se observan menores porcentajes en los estudios de Pourcine Frank (26) (VPN:50%), Hihara Key (40) (VPN:49%) y Hayashi Norifumi (37) (VPN:27%) (este último tuvo la menor cantidad muestral), cabe mencionar que las sensibilidades de Hihara Key y Hayasi Norifumi fueron las menores de la IFA (S: 53% y S: 64%) y sus LHR + no aportan valor diagnóstico; ambos son estudios de cohorte retrospectivo y el tiempo de recolección de las muestras de biopsia renal son amplias (21 y 15 años respectivamente) lo que hace suponer que el tiempo de obtención o el almacenamiento influyen en la calidad de la muestra y por lo tanto la obtención de los resultados (primera fase de incubación: en la unión del anticuerpo marcado al PLA2R de la biopsia renal). Wey Shi Yao (44), Larsen Chistopher (25) y Liu Lei (38) obtuvieron un LHR+ intermedio (7.2, 5.06, 5.33).

Para los estudios que utilizaron la IHQ se obtuvo buenos porcentajes de sensibilidad y especificidad, a excepción de Svobodoba Barbara (46) con menor especificidad (E:50%). Los valores de VPP y VPN también son buenos, sin embargo, Hoxha Elion (47) tuvo el menor VPN (56%). Esta metodología es más relevante en los pacientes con NMI ya que obtuvieron un mayor LHR + en comparación al IFA a excepción de Svobodoba (46) y Hoxha (47) en la cual no obtuvieron buen rendimiento post test. No se observa que la cantidad muestral de los estudios se relacione al desempeño de la prueba.

2. El rendimiento diagnóstico del ELISA para detectar anticuerpos Anti PLA2R sérico como un biomarcador pronóstico de evolución a falla renal crónica de los pacientes con NMI. (Tabla N° 2)

Cabe mencionar que para este objetivo fue necesario contar con la base de datos de las investigaciones (proporcionada en el archivo suplementario de los estudios) y poder hacer el cálculo de las pruebas diagnósticas. Solo se obtuvo la información de tres estudios y se puede observar que la muestra obtenida es pequeña; aun así, guardan tendencia en los resultados calculados. Se observa que la sensibilidad (S: 100%, 80%,100%) es mejor que la especificidad (E: 40%, 40% ,21%) (26,27,39) respectivamente, sin embargo los estudios reportan VPP bajos (40%, 40% ,29%) y VPN altos (100%, 80%,100%) probablemente por la baja prevalencia de la enfermedad, pero nos muestra su utilidad para descartar la enfermedad cuando los niveles de anticuerpos son negativos. Por otro lado, los LHR + y LHR – no son los ideales para considerar a la prueba de Anti PLA2R como discriminativa de que el paciente tenga como desenlace una ERC o no. En los 3 estudios los pacientes fueron sometidos al tratamiento con rituximab.

3. **Utilidad del hallazgo de los anticuerpos anti PLA2R sérico (IgG total) como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20. (Tabla N° 3)**

Las publicaciones que evaluaron la utilidad del Rituximab como tratamiento para la NMI reportaron resultados tanto para pacientes con anticuerpo Anti PLA2R positivos y Anti PLA2R negativos; mencionamos que la remisión espontánea solo se observó en pacientes con anti PLA2R negativo.

De los diseños prospectivos, solo en el estudio de Dahan et al del año 2019 (31) se encontró mayor probabilidad de remisión completa en los pacientes con anti PLA2R positivo (RR: 3.66 (1.56 - 8.57)) en comparación a los otros ensayos del mismo diseño (RR: 1.08, 1.22, 1.24, 1.17) (48, 30, 32, 45). En el estudio de Teisseyre et al (32) se halló diferencias en la tasa de remisión completa respecto a pacientes con anti PLA2R positivo y negativo (RR: 1.24 (0.67 - 2.35)), observándose una mayor tasa de remisión parcial en pacientes que recibieron rituximab con Anti PLA2R positivo en comparación con los Anti PLA2R negativo (RR: 1.71 (1.06 - 2.76)).

En los estudios retrospectivos de Zhang Shasha et al. (29) no se observa diferencias en el OR entre los pacientes con Anti PLA2R positivo y negativo (OR: 0.90 (0.27-3.37)), (OR: 0.89 (0.18-1.79)) respectivamente para la remisión completa y parcial. El estudio de Zhou Kezhi, et al (39) no mostró en sus resultados pacientes con remisión parcial, se observa un OR: 0.30 (0.006-2.91), este estudio nos muestra la no asociación entre los pacientes con Anti PLA2R positivo y Anti PLA2R negativo para la remisión completa. En los estudios de Guo Kaigi, et al (42) y Wang Xin et al (49) no

se obtuvo un OR para la remisión completa debido a que no halló en sus resultados pacientes con Anti PLA2R negativo con remisión completa y realizar la asociación entre ambos grupos; en sus resultados para la remisión parcial se observa que no hay diferencias en pacientes que recibieron Rituximab con AntiPLA2R positivo comparado con los pacientes con AntiPLA2R.

Los demás estudios analizados mostraron una remisión completa del 16% al 44%, y una remisión parcial del 31% al 50% con IC del 95%. (33, 34, 35, 26). La presencia del Anti PLA2R no es un buen predictor para remisión parcial o completa, ya que es más útil para diagnóstico que para seguimiento. Hay algunos estudios que pueden indicarlo como factor predictor, pero presentan como limitante un tamaño muestral muy pequeño.

IV. CONCLUSIONES

La detección del PLA2R por IHQ en la membrana de los podocitos en las biopsias renales de los pacientes con NMI tiene rendimiento adecuado para detectar la enfermedad por tener valores muy similares entre los estudios obtenidos. La IFA también tiene buen rendimiento, pero es necesario evaluar si tiempo de obtención de las muestras de biopsia renal influye en los resultados. La carencia de una prueba Gold Estándar para la detección del PLA2R no permite la valoración del rendimiento de las pruebas diagnósticas entre ellas (IFA e IHQ).

No se obtuvo más información del Anti PLA2R sérico como un biomarcador pronóstico de evolución a ERC de los pacientes con NMI por la pequeña muestra que obtuvimos de los estudios seleccionados, el tamaño muestral puede haber influido en la baja especificidad y en la baja valoración como prueba post test. La detección del Anti PLA2R por ELISA es un biomarcador para el diagnóstico de NMI independientemente a su evolución a ERC. Aun así, es importante tener en cuenta este marcador en los estudios donde se hizo el seguimiento del curso de la enfermedad bajo tratamiento inmunosupresor, ya que observaron que la disminución del anticuerpo precede a la proteinuria en orina y esto conlleva a la recuperación renal del paciente (35)

Respecto a la utilidad del hallazgo de los anticuerpos anti PLA2R sérico (IgG total) como un predictor de respuesta al tratamiento con Anti CD20, aunque se encontró una mayor remisión completa o parcial en presencia de anti PLA2R con el uso de rituximab en un estudio, los demás estudios no mostraron diferencia significativa, lo que nos hace concluir que la presencia del anti PLA2R no es un buen predictor para remisión completa o parcial, ya que es más útil para diagnóstico que para

seguimiento. Hay estudios en la cual se muestra que concentraciones bajas del Anti PLA2R predicen la remisión (en el mismo grupo de categorizan la remisión completa y parcial) en comparación a los pacientes con concentraciones altas que no hicieron remisión, teniendo en cuenta que el punto de corte del nivel de anticuerpos es propuesto por los autores de los estudios según sus resultados obtenidos.

Entre las limitaciones de las publicaciones se puede afirmar, que si bien los estudios muestran buenos resultados de sensibilidad y especificidad, en su mayoría son de tipo de cohorte retrospectivo lo que puede influir en la recolección de los datos y la calidad de los resultados. Por otro lado, la limitación del tamaño de la muestra reducida en los diferentes estudios, resaltando la necesidad de realizar más estudios idealmente prospectivos para valorar el rendimiento diagnóstico de las metodologías como IFA, IHQ y ELISA.

El uso de rituximab supone una buena opción terapéutica con buena remisión completa y parcial.

V. RECOMENDACIONES

1. Realizar más estudios de diseños prospectivos, ensayos clínicos, con mayor población muestral; una mejor estratificación por actividad de enfermedad y grado de compromiso de ERC. También la estandarización de las dosis de rituximab para un mejor análisis de su efectividad.
2. Implementación de metodologías Gold Estandar, tanto para la determinación del PLA2R y Anti PLA2R, o por otro lado, la evaluación de las metodologías intrínsecas a la determinación de los marcadores en biopsia renal o sérica.
3. Realización de estudios prospectivos para la evaluación del rendimiento del Anti PLA2R sérico para el diagnóstico y pronóstico de ERC en pacientes con NMI.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy [Internet]. F1000Research; 2019 [citado 22 de julio de 2025]. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-734>.
2. Cai, Qi, y Allen R. Hendricks. «Membranous Nephropathy: A Ten-Year Journey of Discoveries». *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 37, n.º 3, mayo de 2020, pp. 116-20. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.01.001>.
3. Van De Logt AE, Fresquet M, Wetzels JF, Brenchley P. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery. *Kidney International* [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 6 de octubre de 2025];96(6):1292–302. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253819308075>
4. Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules* [Internet]. el 30 de marzo de 2021 [citado el 6 de octubre de 2025];11(4):513. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/4/513>
5. Wetzels JFM. Antibodies against m-type phospholipase receptor and prediction of outcome in membranous nephropathy: we are not there yet. *Am J Nephrol* [Internet]. 2018 [citado el 6 de octubre de 2025];48(6):434–7. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000494661>
6. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *JASN* [Internet].

febrero de 2017 [citado 4 de junio de 2025];28(2):421-30. Disponible en:
<https://journals.lww.com/00001751-201702000-00008>

7. Kaya B, Paydas S, Balal M, Eren Erdogan K, Gonlusen G. Renal expression of PLA2R, THSD7A, and IgG4 in patients with membranous nephropathy and correlation with clinical findings. *Int J Clin Pract* [Internet]. abril de 2021 [citado 4 de junio de 2025];75(4). Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13855>
8. Safar-Boueri L, Piya A, Beck LH, Ayalon R. Membranous nephropathy: diagnosis, treatment, and monitoring in the post-PLA2R era. *Pediatr Nephrol* [Internet]. enero de 2021 [citado 4 de junio de 2025];36(1):19-30. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-019-04425-1>
9. Bastidas Sánchez, A. N., & Bigoni Ordóñez, G. D. (2023). CD20, generalidades básicas-moleculares y su posible relación como marcador de mal pronóstico en leucemia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 27(1), 150-158.
<https://doi.org/10.35509/01239015.892>.
10. Groote TC von, Williams G, Au EH, Chen Y, Mathew AT, Hodson EM, et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 22 de julio de 2025];(11). Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004293.pub4/full>

11. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, Solfietti L, Naretto C, Fenoglio R, et al. New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy: A prospective study and a review of the literature. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. junio de 2016 [citado 29 de julio de 2025];15(6):529-38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997216300404>
12. Bomback AS, Fervenza FC. Membranous nephropathy: approaches to treatment. *Am J Nephrol* [Internet]. 2018 [citado el 6 de octubre de 2025];47(Suppl. 1):30–42. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000481635>
13. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase a2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. octubre de 2012 [citado el 6 de octubre de 2025];23(10):1735–43. Disponible en: <https://journals.lww.com/00001751-201210000-00020>.
14. Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal? [Internet]. [citado 22 de julio de 2025]. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699516301904>
15. Quintana LF, Blasco M, Seras M, Pérez NS, López-Hoyos M, Villarroel P, et al. Antiphospholipase a2 receptor antibody levels predict the risk of posttransplantation recurrence of membranous nephropathy. *Transplantation* [Internet]. agosto de 2015 [citado el 6 de octubre de 2025];99(8):1709–14. Disponible en: <https://journals.lww.com/00007890-201508000-00030>

16. Sun Y, Lan P, Feng J, Wang Z, Liu C, Xie L, et al. Analysis of glomerular PLA2R efficacy in evaluating the prognosis of idiopathic membranous nephropathy in the background of different serum anti-PLA2R levels. *Renal Failure* [Internet]. el 31 de diciembre de 2022 [citado el 6 de octubre de 2025];44(1):731–40. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2022.2068442>

17. Rao S jie, Shen Q, Wang H mei, Tang S, Wang X yan. The association of anti-PLA2R with clinical manifestations and outcomes in idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 29 de julio de 2025];52(11):2123-33. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11255-020-02588-7>.

18. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *JCM* [Internet]. 24 de enero de 2025 [citado 10 de junio de 2025];14(3):761. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/3/761>.

19. Sethi S, Fervenza FC. Membranous nephropathy—diagnosis and identification of target antigens. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 27 de marzo de 2024 [citado 4 de junio de 2025];39(4):600-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/39/4/600/7325993>

20. Fernández-Sánchez, H., King, K., & Enríquez-Hernández, C. B. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*, 17(1). <https://doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2020.1.697>

21. Mak S, Thomas A. Steps for conducting a scoping review. *Journal of Graduate Medical Education* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 4 de junio de 2025];14(5):565-7. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/jgme/article/14/5/565/487459/Steps-for-Conducting-a-Scoping-Review>
22. <https://normas-apa.org/>, E. C. el C. (s/f). *Guía Normas APA*. Normas-apa.org. Recuperado el 29 de junio de 2025, de <https://normas-apa.org/wp-content/uploads/Guia-Normas-APA-7ma-edicion.pdf>
23. (S/f). Bvsalud.org. Recuperado el 29 de junio de 2025, de https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/948697/guias-pautas-para-la-citacion-de-bibliografia-segun-las-normas-_RtQuooS.pdf
24. Pan Y, Chen WD, Liu L, Yang H, Chang B, Cui C. Clinical features and pathology of pla2r and thsd7a-associated membranous nephropathy: a single-center study from china. *Immunotargets Ther.* 2024;13:385-98. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11287465/pdf/itt-13-385.pdf>
25. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Modern Pathology* [Internet]. mayo de 2013 [citado 5 de septiembre de 2025];26(5):709-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222022463>

26. Pourcine F, Dahan K, Mihout F, Cachanado M, Brocheriou I, Debiec H, et al. 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. Najafian B, editor. PLoS ONE [Internet]. 3 de marzo de 2017 [citado 5 de septiembre de 2025];12(3):e0173201. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0173201>
27. Bagchi S, Subbiah AK, Bhowmik D, Mahajan S, Yadav RK, Kalaivani M, et al. Low-dose Rituximab therapy in resistant idiopathic membranous nephropathy: single-center experience. Clinical Kidney Journal [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 5 de septiembre de 2025];11(3):337-41. Disponible en: <https://academic.oup.com/ckj/article/11/3/337/4430994>
28. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AEVD, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. Kidney International [Internet]. abril de 2021 [citado 5 de septiembre de 2025];99(4):986-98. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820312515>
29. Zhang S, Huang J, Dong J, Li Z, Sun M, Sun Y, et al. Efficacy and safety of rituximab for primary membranous nephropathy with different clinical presentations: a retrospective study. Front Immunol [Internet]. 28 de abril de

- 2023 [citado 5 de septiembre de 2025];14:1156470. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1156470/full>
30. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. JASN [Internet]. enero de 2017 [citado 5 de septiembre de 2025];28(1):348-58. Disponible en: <https://journals.lww.com/00001751-201701000-00036>
31. Dahan K, Johannet C, Esteve E, Plaisier E, Debiec H, Ronco P. Retreatment with rituximab for membranous nephropathy with persistently elevated titers of anti-phospholipase A2 receptor antibody. Kidney International [Internet]. enero de 2019 [citado 5 de septiembre de 2025];95(1):233-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381830694X>
32. Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, Crepin T, Benzaken S, Zorzi K, et al. Rituximab immunomonitoring predicts remission in membranous nephropathy. Front Immunol [Internet]. 13 de octubre de 2021 [citado 5 de septiembre de 2025];12:738788. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.738788/full> 31
33. Wang S, Deng Z, Wang Y, Bao W, Zhou S, Cui Z, et al. Monthly mini-dose rituximab for primary anti-PLA2R-positive membranous nephropathy: a personalized approach. BMC Nephrol [Internet]. 26 de mayo de 2023 [citado 5 de septiembre de 2025];24(1):146. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-023-03206-1>

34. Rosenzweig M, Languille E, Debiec H, Hygino J, Dahan K, Simon T, et al. B- and T-cell subpopulations in patients with severe idiopathic membranous nephropathy may predict an early response to rituximab. *Kidney International* [Internet]. julio de 2017 [citado 5 de septiembre de 2025];92(1):227-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381730039X>
35. Jeon SJ, Kim JH, Noh HW, Lee GY, Lim JH, Jung HY, et al. Treatment of rituximab in patients with idiopathic membranous nephropathy: a case series and literature review. *Korean J Intern Med* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 5 de septiembre de 2025];37(4):830-40. Disponible en: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2021.155>
36. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Res* [Internet]. 24 de mayo de 2019 [citado 5 de septiembre de 2025];8:734. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-734/v1>
37. Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, et al. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (Pla2r)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. octubre de 2015 [citado el 6 de octubre de 2025];19(5):797–803. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10157-014-1064-0>
38. Liu, Lei, et al. «Expression of Phospholipase A2 Receptor and IgG4 in Patients with Membranous Nephropathy». *Vascular Health and Risk Management*, vol. 14, mayo de 2018, pp. 103-08. www.dovepress.com, <https://doi.org/10.2147/VHRM.S160883>

39. Zhou, Kezhi, et al. «Predictive Value of the Domain Specific PLA2R Antibodies for Clinical Remission in Patients with Primary Membranous Nephropathy: A Retrospective Study». *PLOS ONE*, vol. 19, n.º 5, mayo de 2024, p. e0302100. *PLoS Journals*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302100>.
40. Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, Iseri K, Saito T, Yamamoto Y, et al. Anti-phospholipase a2 receptor (Pla2r) antibody and glomerular pla2r expression in japanese patients with membranous nephropathy. Jha V, editor. PLoS ONE [Internet]. el 29 de junio de 2016 [citado el 6 de octubre de 2025];11(6):e0158154. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0158154>.
41. K H, Balasubramanian S, Gunabooshanam B, As P, V P, Elumalai RP. A clinicopathological analysis of membranous nephropathy and its correlation with the immunohistochemical expression of phospholipase a2 receptor (Pla2r) in renal biopsies in a tertiary care center. Cureus [Internet]. el 6 de octubre de 2024 [citado el 6 de octubre de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/288324-a-clinicopathological-analysis-of-membranous-nephropathy-and-its-correlation-with-the-immunohistochemical-expression-of-phospholipase-a2-receptor-pla2r-in-renal-biopsies-in-a-tertiary-care-center>.
42. Guo K, Xu X, Zhu H, Huang L, Li H, Li X. Low-dose rituximab for refractory idiopathic membranous nephropathy: A retrospective study [Internet]. 2023 [citado el 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3725576/v1>

43. Roy S, Korula A, Basu G, Jacob S, Varughese S, Tamilarasi V. Immunohistochemical glomerular expression of phospholipase a2 receptor in primary and secondary membranous nephropathy: a retrospective study in an indian cohort with clinicopathological correlations. *Nephron Extra* [Internet]. el 9 de febrero de 2017 [citado el 25 de septiembre de 2025];7(1):1–9. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000453675>
44. Wei SY, Wang YX, Li JS, Zhao SL, Diao TT, Wang Y, et al. Serum anti-pla_{2r} antibody predicts treatment outcome in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Nephrol* [Internet]. 2016 [citado el 25 de septiembre de 2025];43(2):129–40. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000445361>
45. 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. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. octubre de 2015 [citado el 6 de octubre de 2025];26(10):2545–58. Disponible en: <https://journals.lww.com/00001751-201510000-00027>
46. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA_{2R}-related membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. julio de 2013 [citado el 6 de octubre de 2025];28(7):1839–44. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfs439>
47. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney International* [Internet]. octubre de 2012 [citado el 6 de octubre de 2025];

2025];82(7):797–804. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815556354>

48. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* [Internet]. enero de 2008 [citado el 6 de octubre de 2025];73(1):117–25. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815528305>

49. Wang X, Cui Z, Zhang YM, Qu Z, Wang F, Meng LQ, et al. Rituximab for non-responsive idiopathic membranous nephropathy in a Chinese cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. el 14 de noviembre de 2017 [citado el 6 de octubre de 2025]; Disponible en: <http://academic.oup.com/ndt/article/doi/10.1093/ndt/gfx295/4629669>

ANEXOS

1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales

Sección	Ítem	Descripción	
Título y resumen	1a	Indica el diseño del estudio en el título o resumen.	✓
	1b	Proporciona una sinopsis informativa y equilibrada.	✓
Introducción	2	Contexto y fundamentos científicos.	✓
	3	Objetivos específicos e hipótesis.	✓
Métodos	4	Diseño del estudio.	✓
	5	Contexto: lugares, fechas, períodos de reclutamiento y seguimiento.	✓
	6	Participantes: criterios de elegibilidad, selección, seguimiento.	✓
	7	Variables: definición clara de todas las variables.	✓
	8	Fuentes de datos y métodos de medición.	✓
	9	Medidas para afrontar sesgos.	✓
	10	Tamaño muestral.	✓
	11	Tratamiento de variables cuantitativas.	✓
	12	Métodos estadísticos: control de confusión, subgrupos, datos ausentes, etc.	✓
Resultados	13	Participantes: número en cada fase, pérdidas, diagrama de flujo.	✓
	14	Datos descriptivos: características, datos ausentes, seguimiento.	✓
	15	Variables de resultado según tipo de estudio.	✓
	16	Resultados principales: estimaciones ajustadas/no ajustadas.	✓
	17	Otros análisis: subgrupos, interacciones, sensibilidad.	✓
Discusión	18	Resultados clave.	✓
	19	Limitaciones del estudio.	✓
	20	Interpretación global.	✓
	21	Generabilidad (validez externa).	✓
Otra información	22	Financiación y papel de patrocinadores.	✓

2. CONSORT 2010: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de ensayos clínicos

Sección	Ítem	Descripción	
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	✓
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase	✓
Introducción	2a	Antecedentes científicos y justificación	✓
Antecedentes y objetivos	2b	Objetivos específicos o hipótesis	✓
Métodos	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	✓
Diseño del ensayo	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	✓
	4a	Criterios de selección de los participantes	✓
Participantes	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	✓
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se	✓
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	✓
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	✓
	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	✓
Tamaño muestral	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	✓
Aleatorización:	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	✓
Generación de la secuencia	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	✓
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modosecencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	✓
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	✓
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de que modo	✓
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	✓
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	✓
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	✓
Resultados	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	✓
Flujo de participantes	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	✓

Sección	Ítem	Descripción	
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	✓
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	✓
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	✓
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	✓
	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	✓
Resultados y estimación	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	✓
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los específicos y los exploratorios	✓
Daños (perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase” CONSORT for harms”)	✓
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	✓
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	✓
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	✓
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	✓
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	✓
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	✓