



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Título de la Tesis

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR TIPO M
DE FOSFOLIPASA A2 EN NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA.**

T E S I S

Para obtener el título de especialidad en:

NEFROLOGÍA

ALUMNO

Hugo Enrique Chávez Chávez

TUTOR

Ricardo Correa Rotter

CO-TUTORES

Juan Carlos Ramírez Sandoval

José Antonio Niño Cruz

México, D.F.

Agosto del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I.	Introducción.....	3
II.	Planteamiento del problema.....	6
III.	Pregunta de investigación.....	6
IV.	Justificación.....	6
V.	Hipótesis.....	7
VI.	Objetivos.....	7
VII.	Material y métodos.....	7
VIII.	Resultados.....	10
IX.	Discusión y conclusiones.....	14
X.	Bibliografía.....	16

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR TIPO M DE FOSFOLIPASA A2 EN NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa idiopática (NMI) es una de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos (1). En población caucásica, aproximadamente entre un 20 y 40% de los pacientes que la padecen progresan a enfermedad renal crónica terminal entre 10 y 15 años posteriores al diagnóstico(2).

El diagnóstico de nefropatía membranosa se fundamenta en la biopsia renal, al identificar un patrón morfológico específico caracterizado por un engrosamiento de la membrana basal glomerular originado por depósitos subepiteliales de tipo IgG. Se clasifica como idiopática cuando se excluyen enfermedades asociadas a la nefropatía membranosa tales como neoplasias, infecciones por virus de hepatitis B o lupus eritematoso generalizado; sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan las características morfológicas de la nefropatía membranosa y además cuentan expansión y proliferación mesangial en la biopsia renal los cuales no son característicos de la nefropatía membranosa (NMI) y sugieren la existencia subyacente de otra enfermedad secundariamente asociada la cual puede ser clínicamente no evidente (17,20).

La NMI fue inicialmente descrita por David Jones en 1957 en biopsias renales, utilizando una tinción de metenamina de plata (ahora conocida como “tinción de Jones”); el autor describió un engrosamiento de la membrana basal con cambios en su estructura que daban la impresión de picos (espículas o “spikes”), imagen histopatológica a la microscopía de luz característica de la enfermedad (3). Dos años más tarde Movay y McGregor, mediante microscopia electrónica, identificaron la presencia de depósitos subepiteliales electrón-denso a lo largo de la membrana glomerular los cuales corresponderían a inmunoglobulinas según estudios posteriores (4).

El estudio experimental de la patogénesis de la NMI se desarrolló en los siguientes años mediante un modelo en ratas denominado nefritis de Heymann (5). En este modelo se describe a la nefritis experimentalmente generada y que representa a la NMI, como una enfermedad inmunológica en la cual existen anticuerpos circulantes contra la megalina presente en la superficie de los podocitos de la rata. Los anticuerpos se unen a la megalina formando un complejo antígeno-anticuerpo capaz de activar al complemento produciendo el daño característico de la enfermedad. Sin embargo, los estudios en pacientes han demostrado que, a diferencia de la rata, la megalina no es una proteína en los podocitos del humanos (6). Desde entonces diversos investigadores se dieron a la tarea de buscar el antígeno o los antígenos involucrados en la patogénesis de la NMI en humanos.

A principios de 2002, Hanna Debiec y Pierre Ronco en Francia, describieron algunos casos de NMI en recién nacidos cuyas madres tenían ausencia genética de endopeptidasa neutra (NEP). El mecanismo de formación de anticuerpos contra NEP fue mediante alo-inmunización materno-fetal: en las biopsias renales de estos recién nacidos, se observaron depósitos subepiteliales de dichos anticuerpos, principalmente de tipo IgG1 e IgG4 (7). Esta fue la primera descripción de un antígeno podocitario humano causante de NM.

En el año de 2009 Beck y colaboradores identificaron al receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA₂R) como blanco antigénico de la NMI. Este descubrimiento fue realizado al colocar extractos de glomérulo humano con suero de pacientes diagnosticados con NMI comparado con suero de otras glomerulopatías como nefropatía membranosa secundaria, otras glomerulopatías proteinúricas y pacientes sanos. En el 70% de las muestras de pacientes con NMI, se identificó la unión de un anticuerpo a una glicoproteína de 185 kD mientras que en los controles este fenómeno no se presentó (NM secundaria, otras glomerulopatías y riñón sano). Esta glicoproteína correspondió al PLA₂R. El PLA₂R fue identificado en los podocitos de riñón humano sano y co-localizados con IgG4 en los depósitos inmunes en los glomérulos de pacientes con NMI(8). A partir de este descubrimiento, se ha demostrado el papel patogénico

de los anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (anti-PLA₂R) en pacientes con NMI (9-11).

Además del Western Blot, la determinación de los anti-PLA₂R se puede realizar por inmunofluorescencia y ELISA (enzyme-linked Immunosorbent assay)(10, 14). Los diversos ensayos para determinación de anti-PLA₂R en suero y en tejido renal con sensibilidades de 70 a 82% y especificidades de 89-100% (8, 12). El ELISA es el método más económico y fácil de realizar en la mayoría de los laboratorios clínicos y hospitales.

Hoxha y colaboradores, asociaron mayores concentraciones en suero de anti-PLA₂R determinados por ELISA a mayor grado de proteinuria en pacientes con NMI. Así mismo, la reducción de dichos niveles de APLA₂R en suero, se asociaron a buena respuesta al tratamiento inmunosupresor en el seguimiento (15). Los descubridores de los anti-PLA₂R evaluaron la utilidad de la detección de dichos anticuerpos por medio de ELISA en 109 pacientes con NMI y observaron el mismo rendimiento diagnóstico en comparación con el Western Blot (16).

Diversos estudios han reportado la asociación de los anti-PLA₂R con la presencia de NMI en formas activas, es decir, con la presencia de proteinuria (8, 11, 17, 18) y varios estudios alrededor del mundo (China, Europa e Irán) muestran una frecuencia de NMI asociada a anti-PLA₂R entre el 69 y 82%(1, 8, 13).

Hasta el momento se desconoce la frecuencia de anti-PLA₂R en población latinoamericana, incluyendo población mexicana. Además, pocos estudios de prueba diagnóstica publicados han evitado comparar la utilidad diagnóstica de los anti-PLA₂R con otros grupos de nefropatías autoinmunes con síndrome nefrótico. Incluso, se han reportado resultados positivos en biopsias de sujetos con formas secundarias de NMI (19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un porcentaje mayoritario de pacientes con NMI se asocian a la presencia de anti-PLA₂R en diversas poblaciones estudiadas. Estos anticuerpos podrían tener un papel fisiopatogénico en la enfermedad ya que su presencia y los niveles en plasma se asocian a una mayor proteinuria y su disminución o desaparición se asocia con remisión de la enfermedad(15). Hasta el momento se desconoce la frecuencia de dicho anticuerpo en en población mexicana con NMI así como su rendimiento diagnóstico al ser comparado con otras nefropatías membranosas secundarias de causa autoinmune.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Qué porcentaje de los sujetos con NMI atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) presentan anti-PLA₂R en el suero?
2. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los anti-PLA₂R para distinguir NMI comparada con otras glomerulopatías?

JUSTIFICACION

La nefropatía membranosa es una de las principales causas de síndrome nefrótico en población adulta. Aproximadamente entre 20 y 40% de los pacientes que la padecen requieren terapia sustitutiva en un periodo de 10 a 15 años. Recientemente se ha informado que los anti-PLA₂R son responsables de entre 69 y 82% de los casos con NMI en diferentes partes del mundo. Hasta este momento el diagnóstico y seguimiento clínico de la NMI requiere la realización de una biopsia renal y mediciones de proteinuria. Al conocer la prevalencia de los anti-PLA₂R en NMI en nuestra población y por ende su rendimiento diagnóstico, pudiera tenerse una prueba que evite la realización de una biopsia renal y sea útil en la toma de decisiones clínicas al momento del diagnóstico.

HIPÓTESIS

1. La frecuencia de los anti-PLA₂R en población del INCMNSZ con NMI será similar a la informada en otras poblaciones (entre 69 y 82%).
2. La presencia y los niveles de anti-PLA₂R en plasma estarán asociados con la presencia y magnitud de la actividad de la NMI manifestada como proteinuria.

OBJETIVOS

GENERAL

- 1.- Determinar la frecuencia de los anti-PLA₂R en sujetos con NMI atendidos en el INCMNSZ.
- 2.- Determinar la frecuencia de los anti-PLA₂R en otras nefropatías, en glomerulonefritis membranosas consideradas secundarias por histopatología y en pacientes sanos.

SECUNDARIOS

- 1.- Evaluar el rendimiento diagnóstico de los anti-PLA₂R para diferenciar NMI de las formas secundarias así como otras enfermedades glomerulares.
- 2.- Determinar la asociación de los anti-PLA₂R con la proteinuria en 24 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Diseño del estudio: estudio transversal de prueba diagnóstica.

B) Descripción de la maniobra o intervención. Se tomaron muestras de sangre de pacientes que acudieron a la consulta externa (CE) de nefrología con diagnóstico en los últimos 6 años de NMI (con y sin proteinuria), lupus eritematoso generalizado (LEG) con nefropatía membranosa (con y sin proteinuria), nefropatía diabética, otras enfermedades glomerulares primarias distintas y donadores renales. La medición de los anti-PLA₂R fue realizada por ELISA (EUROIMMUN, Alemania). Es importante mencionar que por tratarse de un estudio transversal,

los pacientes se encontraban en diversos estadios y con respuesta variable a tratamientos instituidos, frecuentemente agentes citotóxicos, inhibidores de calcineurina y esteroides.

C) Tamaño de Muestra: se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de NMI en el periodo comprendido de 1º de Enero de 2008 a 31 de mayo de 2015 y que continuaban en seguimiento en la consulta externa de nefrología. Dado que el objetivo principal fue calcular la frecuencia de los anti-PLA₂R (prevalencia) en nuestra población de NMI, estimamos que dicha proporción sería aproximadamente del 75% según los antecedentes mencionados. Se utilizó la siguiente fórmula de tamaño de muestra para una proporción, con una confianza del 95% y un error alfa del 10%:

$$[\text{Fórmula 1}] \quad n = (Z^2 \times P(1 - P))/e^2$$

Donde: n= tamaño de muestra; Z=1.96, el cual es el valor correspondiente a una confianza del 95%, con un error alfa de 5%, P= la proporción esperada que es del 75% y e=precisión deseada o llamado también error aceptable, de 10% (± 0.1). Sustituyendo de la fórmula, se requerirían 73 casos de NMI. Esta fórmula puede ser ajustada para poblaciones finitas, con la fórmula 2: [Fórmula 2] $n(\text{adj}) = (N \times n)/(N+n)$, donde n es el tamaño de la muestra y N la población de casos con NMI. En el instituto, se cuenta con no más de 90 casos de NMI en los últimos 4 años. Así, sustituyendo en la fórmula con n=73 y N=90, la muestra final de sujetos con NMI debe mínima de 41 sujetos.

Población de estudio:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años atendidos en la consulta externa del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

2. Contar con el diagnóstico de NMI, nefropatía lúpica u otros entre 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014, probado por biopsia renal (BR).
3. Autorización con consentimiento informado por parte del paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Información incompleta (biopsia no diagnosticada por nefropatólogo o no revisable en el instituto).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que retiraron su consentimiento
2. Pacientes que tuvieron información incompleta

Estrategia de análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión de los datos de acuerdo a la distribución de los mismos. La distribución de las variables se analizó con la prueba de “Z” de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se utilizó mediana y rango intercuartilar dado que la mayoría de las variables tuvieron una distribución no Gaussiana. Se realizaron análisis de curva ROC de los valores de anti-PLA₂R para evaluar el rendimiento diagnóstico respecto al diagnóstico de NMI respecto a otras entidades diagnósticas. Para analizar los grupos con presencia de anti-PLA₂R y sin anticuerpos se buscó el punto de cohorte con mejor rendimiento diagnóstico en las curvas ROC. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con la prueba de chi cuadrada en el caso de proporciones y prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas. La correlación entre los valores de anti-PLA₂R y proteinuria o tasa de filtrado glomerular fue valorada mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de las variables. El análisis estadístico se llevo a cabo con el programa SPSS 19.0 (Chicago, IL, EUA) y las gráficas con Graphpad prism 5 (San Diego, Ca, EUA). Se consideró significativa una $p < 0.05$ a dos colas.

RESULTADOS

En total se incluyeron 106 sujetos; 41 sujetos con nefropatía membranosa idiopática; 10 sujetos con nefropatía lúpica clase V pura, 21 sujetos con nefropatía lúpica mixta, 16 sujetos con otras glomerulares primarias (glomeruloesclerosis focal y segmentaria, membranoproliferativa, nefropatía por IgA y pauciinmunes), 7 sujetos con nefropatía diabética y 11 sujetos donadores sanos.

En la **tabla 1** se resumen las variables demográficas de los sujetos al momento de la determinación de los anti-PLA₂R. Los sujetos con nefropatía lúpica tuvieron una edad menor

Tabla 1: Características basales.

Variable*	NMI y proteinuria ≥1g/d	NMI y proteinuria <1g/d	Lupus	Diabetes	Otras
Mujeres, n (%)	8(38)	5(42)	28(84)	1(14)	8(80)
Edad, años (RI*)	53 (39.7-66.2)	54 (47-5-60.5)	25 (22.7-28.2)	50 (41.5-56.2)	49 (37-52)
Proteinuria, gr/24hrs (RI)	6.7 (4.5-8.9)	0.4 (0.30-0.77)	3.4 (0.45-4.7)	2 (0.4-2.5)	2.5 (1.8-6.4)
TFGe***, mL/min/1.73m ² (RI)	77 (72-107)	76 (64-94.5)	82 (45-115)	29 (14.2-57.5)	68 (40-95)
Colesterol sérico, mg/dl (RI)	225 (191-301)	174 (133-224.7)	223 (153-274)	244 (153.5-287)	270 (166-298)
Albúmina sérica, gr/L (RI)	3.0 (2.3-3.5)	4.2 (4.0-4.5)	3.4 (2.6-3.7)	3.5 (2.6-4.0)	3.1 (2.5-4.0)

*Las variables cualitativas se expresan en medianas y rangos intercuartilares.
 RI=rango intercuartilar.*TFGe=Tasa de filtrado glomerular calculado por CKD-EPI.

comparada con los otros grupos mientras que los sujetos con nefropatía diabética tuvieron una edad mayor respecto al resto, ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Las pacientes con nefropatía lúpica como era de esperarse tuvieron una mayor proporción de sexo femenino. ($p < 0.001$). De los sujetos con diagnóstico de NMI, en 27 de ellos (66%) se encontró una proteinuria > 1 gr/día. La mediana de edad de estos sujetos fue de 53 años (rango intercuartilar [RI] de 39.7-66) y no se observaron diferencias en las características basales comparado con los sujetos con NMI con proteinuria < 1 gr/día.

En 21 de 108 pacientes se encontró una concentración de anti-PLA₂R > 9 RU/mL y todos estos casos tuvieron NMI (**figura 1**). La prevalencia de seropositividad en los casos con NMI y proteinuria mayor de 1 gramo al día fue del 78% (21/27). Las concentraciones de anti-PLA₂R tuvieron una correlación positiva con la proteinuria en orina de 24 horas ($r = 0.68$, **figura 2**) y colesterol sérico (0.42) y negativa con la albúmina sérica (-0.34). Todas estas correlaciones fueron estadísticamente significativas con una $p < 0.001$.

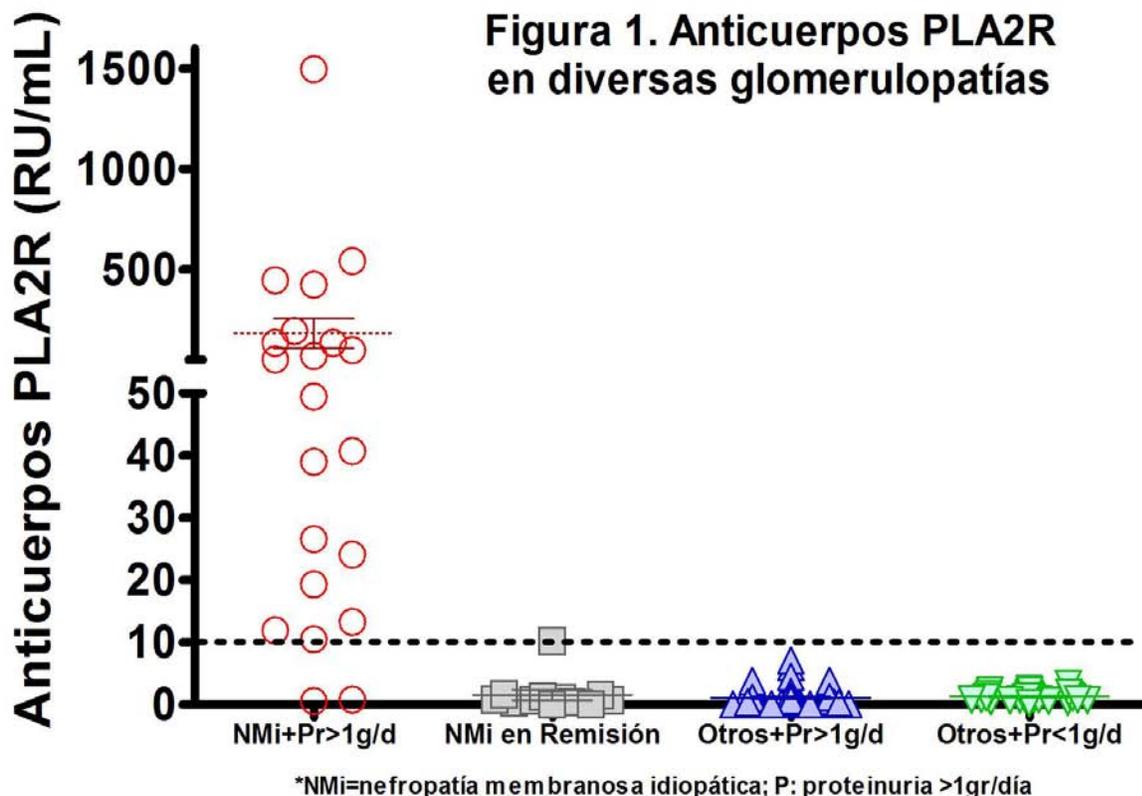
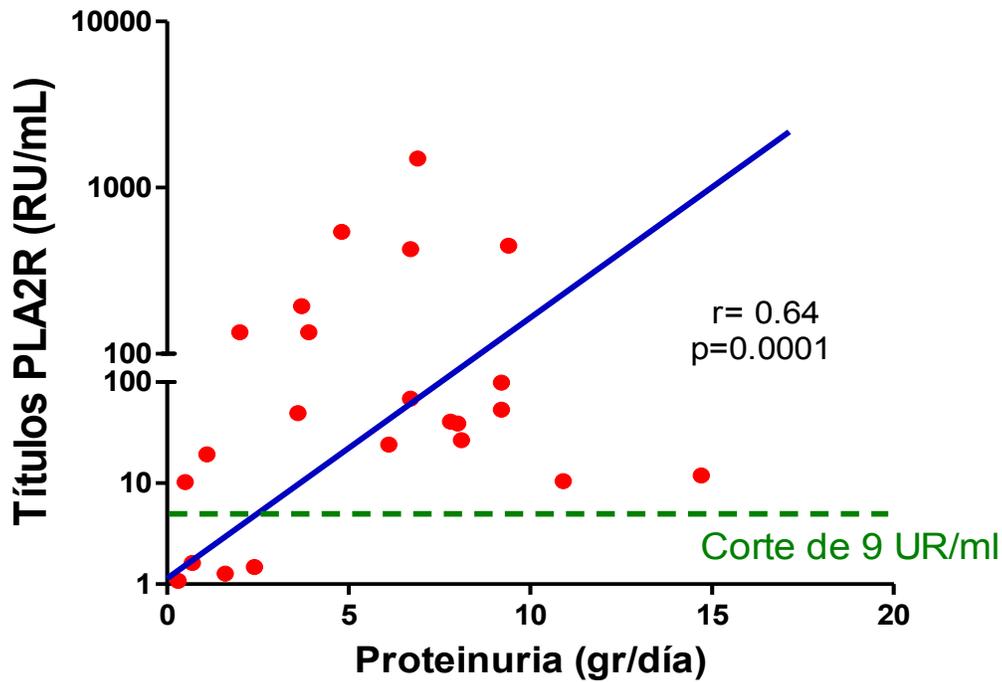


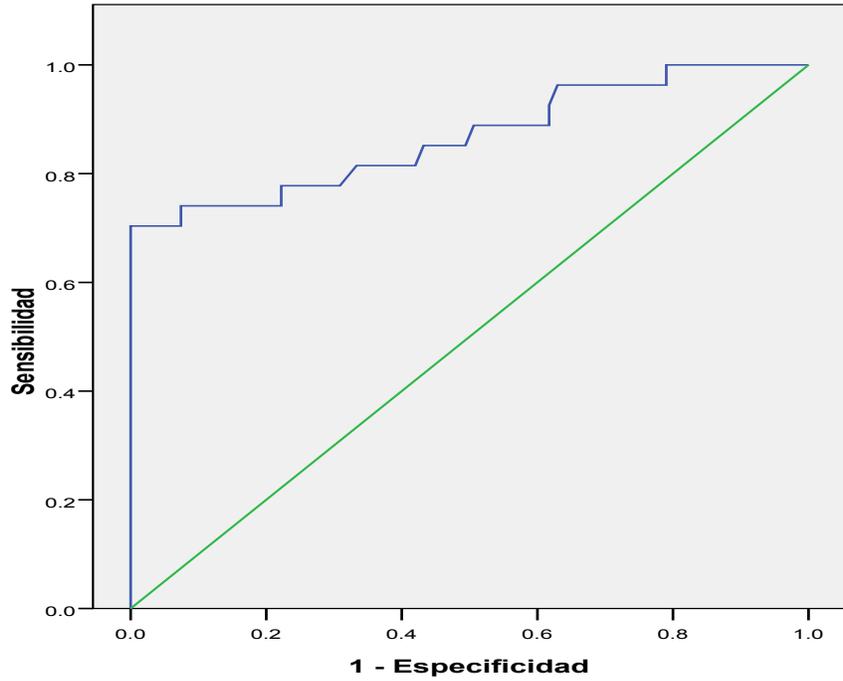
Figura 2.- Correlación de títulos de PLA2R y proteinuria de 24hrs en Nefropatía Membranosa Idiopática



Todos los sujetos con NMI que tuvieron depósitos mesangiales fueron negativos para los anti-PLA₂R. Los casos de NM definida clínicamente como idiopática pero con depósitos mesangiales, a pesar del diagnóstico histopatológico, no fue posible encontrar una causa secundaria durante su abordaje diagnóstico. De los sujetos con NMI y proteinuria >1g/día, 19/27 tuvieron anti-PLA₂R >9 RU/mL. El área bajo la curva ROC de anti-PLA₂R fue de 0.87 (95%, CI: 78-0.96) (**figura 3**).

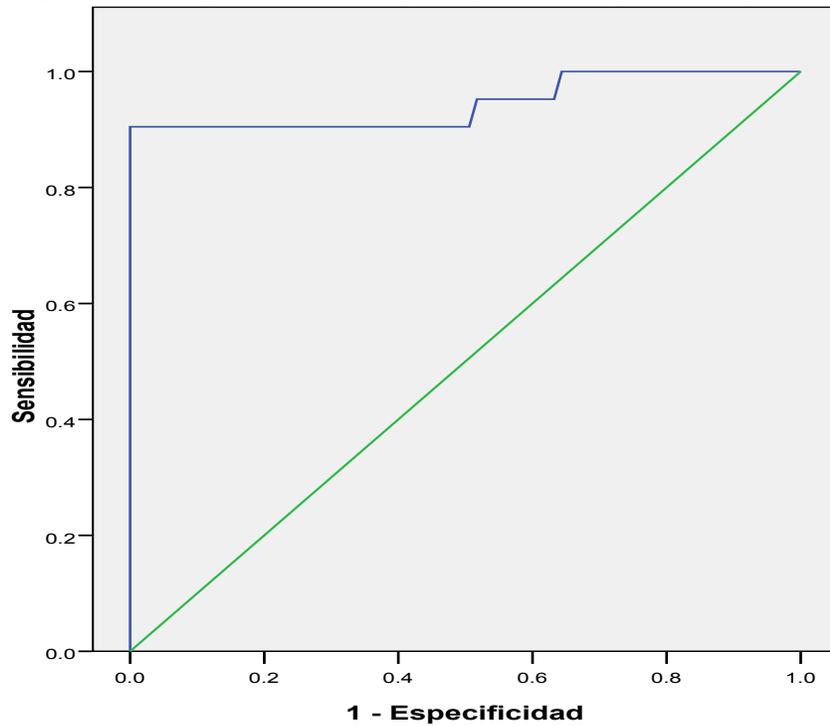
Al comparar a los sujetos con NMI y proteinuria >1 g/día versus sujetos con enfermedades glomerulares, con un punto de corte de 9 RU/mL, la sensibilidad fue del 70% y la especificidad del 99%. Al excluir a los sujetos con nefropatía membranosa y depósitos mesangiales, el área bajo la curva ROC fue 0.95 (95%. CI: 0.87-1.00). En este análisis un corte de 9 RU/mL, la sensibilidad fue de 91% y la especificidad de 99% (**figura 4**).

Figura 3. Curva ROC comparando el diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática (incluyendo con y sin depósitos mesangiales) vs. otras



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 4. Curva ROC para diagnosticar nefropatía membranosa idiopática (excluyendo aquella con depósitos mesangiales) vs. otras glomerulopatías



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados del estudio presentado muestran que los anti-PLA₂R tiene una adecuada utilidad diagnóstica para NMI en la población seleccionada; especialmente en sujetos con proteinuria mayor de 1gr/día. Es relevante que la frecuencia de los anti-PLA₂R fue similar a lo observado en otras series de NMI cuando son realizados en sujetos con proteinuria importante. El ELISA de sangre periférica para los anti-PLA₂R tiene una sensibilidad del 70% con especificidad del 99%. Al excluir a los sujetos quienes por biopsia renal presentan expansión mesangial, dato histopatológico de nefropatía membranosa secundaria (20), la sensibilidad de los anticuerpos aumenta hasta 91%. En los casos descritos, a pesar del diagnóstico histopatológico que sugiere una causa secundaria, no fue posible encontrar una etiología responsable, lo cual sugiere que la fisiopatología autoinmune de la nefropatía membranosa con proliferación mesangial tiene anticuerpos y comportamiento clínico diferente al reportado en los casos de NMI con anti-PLA₂R. En otros estudios se ha encontrado positividad de los PLA₂R en enfermedad por virus de hepatitis B, en lupus eritematoso y en neoplasias malignas (13) lo cual disminuiría la especificidad de su determinación; sin embargo el método para detección empleado en esos estudios fue Western Blot, el cual tiene una sensibilidad más alta que el ELISA y lo cual pudo incrementar el porcentaje de falsos positivos. En nuestro estudio, utilizando un punto de corte de 9 RU/ml determinado por ELISA, se encontró una especificidad muy alta de la prueba.

Los sujetos con diagnóstico previo de NMI quienes clínicamente se encontraban en remisión con proteinuria < 1 g/24 h tienen títulos de PLA₂R menores a 9 RU/ml; la mayoría de ellos con niveles <1 RU/ml con excepción de 1 sujeto que tuvo títulos de 10 RU/ml.

La correlación entre los anticuerpos y la proteinuria no fue del 100% lo cual puede explicarse por la naturaleza transversal del estudio, la heterogeneidad de la población en

diferentes estadios y con tratamientos diversos y por cierto grado de variabilidad biológica esperada.

Es posible especular que la positivización de títulos de los anti-PLA₂R en pacientes con enfermedad estable o en quienes la proteinuria había disminuido espontáneamente o por tratamiento, implicase o pudiese predecir una recaída. Por el contrario, una reducción de anti-PLA₂R antes de respuesta clínica definida como reducción de proteinuria nefrótica a menos de 1 g/24 h , podría ser un indicador temprano predictor de respuesta al tratamiento. Un caso similar a éste tipo de conducta que fue informado en un paciente con trasplante renal y recurrencia de la NMI en el injerto (9). Otras series han confirmado la observación de que los títulos de los anti-PLA₂R se incrementan antes la aparición de proteinuria en las recaídas (21).

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio con población latinoamericana en donde se demuestra que la prevalencia del anticuerpo anti-PLA₂R en NMI es similar a la reportada en otras poblaciones (8-14). Comparado con otras publicaciones, los anticuerpos fueron validados contra una cantidad importante de casos con enfermedades glomerulares inmunológicas y no inmunológicas y resaltamos la comparación realizada en población con lupus eritematoso, el cual presenta alta prevalencia de autoanticuerpos. Los datos presentados, demuestran que utilizando un punto de corte de 9 RU/ml, no se presentan casos falsos positivos.

Este estudio debe plantear la posibilidad de utilizar el ELISA para detectar en suero los anti-PLA₂R en pacientes con sospecha de una enfermedad glomerular, especialmente síndrome nefrótico sin deterioro de la tasa de filtrado glomerular y con proteinuria mayor de 1 gramo en 24 horas. Un valor mayor de 9 RU/ml pudiera ser suficiente para diagnosticar NMI y evitar la necesidad de realizar biopsia renal, sin embargo es claro que éstos estudios deben expandirse y establecer con mayor certidumbre la reproducibilidad y consistencia del diagnóstico. Dada la evidencia acumulada, las llamadas NMI en las cuales el anti-PLA₂R es positivo deban cambiar su nombre a nefropatía membranosa mediada por anti-PLA₂R, mientras

el término idiopático se reserve a aquellas sin la presencia de estos anticuerpos y en las cuales no se ha podido identificar una causa secundaria.

Las limitantes del estudio son que por su diseño, no se puede establecer una causalidad entre los anti-PLA₂R y la enfermedad. Sin embargo, tratándose de una estudio de prueba diagnóstica, creemos que contamos con una prueba altamente específica y útil en la práctica clínica. Otra limitante secundaria al diseño fue que la medición de anti-PLA₂R no fue realizada concomitantemente al momento de la biopsia renal en todos los pacientes y tampoco se cuenta con varias mediciones de los anti-PLA₂R, con lo que no se pueden establecer adecuadamente la relación entre la proteinuria y el comportamiento de los anti-PLA₂R.

En resumen los anti-PLA₂R son útiles para el diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática, sobre todo cuando existe proteinuria mayor a 1gr en 24 horas. Los anti-PLA₂R medidos por ELISA con títulos mayores a 9 RU/ml excluyen otras enfermedades glomerulares y son altamente específicos para el diagnóstico de NMI mediada por anti-PLA₂R, lo cual pudiera evitar la realización de una biopsia renal.

BIBIOGRAFIA

1. Ardalan M, Ghafari A, Hamzavi F, Nasri H, Baradaran B, Majidi J, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in idiopathic membranous nephropathy: A report from Iranian population. *Journal of nephropathology*. 2013;2(4):241-8.
2. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1992;7 Suppl 1:35-41.
3. D. J. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957(33):313-29.
4. Movat HZ MD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol* 1959;32:100-27.
5. Heymann W HD, Harwood, S WS, Hunter JL. . Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100:660-4.

6. Whitworth JA, Leibowitz S, Kennedy MC, Cameron JS, Evans DJ, Glasscock RJ, et al. Absence of glomerular renal tubular epithelial antigen in membranous glomerulonephritis. *Clinical nephrology*. 1976;5(4):159-62.
7. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(5):1205-13.
8. Beck LH, Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2009;361(1):11-21.
9. Beck LH, Jr., Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(8):1543-50.
10. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney international*. 2013;83(5):940-8.
11. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Circulating anti-PLA2R autoantibodies to monitor immunological activity in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(8):1400-2.
12. Qin W, Beck LH, Jr., Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(6):1137-43.
13. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PloS one*. 2013;8(4):e62151.
14. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A(2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(8):2526-32.
15. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(6):1357-66.
16. Timmermans SA, Damoiseaux JG, Heerings-Rewinkel PT, Ayalon R, Beck LH, Jr., Schlumberger W, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients

with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study. *American journal of clinical pathology*. 2014;142(1):29-34.

17. Glassock RJ. Antiphospholipase A2 receptor autoantibody guided diagnosis and treatment of membranous nephropathy: a new personalized medical approach. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(8):1341-3.

18. 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*. 2012;82(7):797-804.

19. 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 : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013;26(5):709-15.

20. J. Charles Jannette, Samy S. Iskandar, and Frederic G. Dalldorf. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney International*, Vol 24 (1983), pp, 377-385.

21. Hanna Debiec, Pierre Ronco. PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2011; 364:689-690.