



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Circular
GM-CCF-2048-2025
07 de mayo de 2025

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores especialistas de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales.

De: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica.

Asunto: Lineamiento para el uso de rituximab en Glomerulopatía Membranosa Primaria/Idiopática PLA2R positivo, refractaria.

Para lo procedente, la Secretaría Técnica les comunica lo siguiente:

Reciban un cordial saludo. El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2025-17, celebrada el 23 de abril del 2025, acordó avalar el lineamiento de prescripción de rituximab en Glomerulopatía Membranosa Primaria/Idiopática PLA2R positivo, refractaria

Lineamiento para el uso de rituximab en Glomerulopatía Membranosa Primaria/Idiopática PLA2R positivo, refractaria.

1. Introducción

La glomerulopatía membranosa primaria es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos, especialmente en poblaciones caucásicas mayores de 40 años. En aproximadamente el 70–80% de los casos, no se identifica una causa secundaria, siendo clasificada como nefropatía membranosa primaria, donde el 70% de los pacientes presenta anticuerpos IgG4 anti-PLA2R. Tradicionalmente, el tratamiento inicial se basa en regímenes que combinan esteroides con ciclofosfamida; sin embargo, en pacientes refractarios a estas terapias o con contraindicación a ciclofosfamida, el rituximab se ha consolidado como una opción terapéutica complementaria o alternativa.

2. Evaluación inicial y estratificación de riesgo



La evaluación de un paciente con nefropatía membranosa primaria debe incluir: determinación de tasa de filtración glomerular, cuantificación de proteinuria, determinación de anticuerpos anti-PLA-2R, cuantificación proteínas totales y fraccionadas.

En la práctica, se clasifican los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria en diferentes categorías de riesgo (bajo, moderado, alto y muy alto), según la función renal, magnitud de la proteinuria y otros parámetros (como niveles de anti-PLA2R y marcadores de daño tubular). Esto permite individualizar la estrategia terapéutica, siendo la intervención inmunosupresora inmediata prioritaria en los casos de alto riesgo o cuando se evidencia un deterioro rápido de la función renal.

Tabla. Estratificación de riesgo en glomerulopatía membranosa primaria

Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo
TFGe normal, proteinuria <3.5 g/día y albúmina sérica >3 g/dL ó TFG normal, proteinuria <3.5 g/día o descenso >50% tras tratamiento conservador con IECA/ARA	TFG normal, proteinuria >3.5 g/día y NO descenso >50% tras tratamiento conservador con IECA/ARA y No cumple con criterios de Riesgo	TFG normal, proteinuria >3.5 g/día y NO descenso >50% tras tratamiento conservador con IECA/ARA con al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina sérica <2.5 g/dL • Anti-PLA2R >50 RU/ml • α1-microglobulina en orina >40 μg/min • β2-microglobulina en orina >250 mg/día • IgG en orina >1 μg/min ó TFG <60 ml/min/1.73 m ² y/o proteinuria >8 g/día por >6 meses	Síndrome nefrótico potencialmente mortal ó Deterioro rápido de la función renal sin otra justificación

Fuente: Basado en: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International, 100(4S), S1–S276.

3. Aspectos de seguridad



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Su uso, en la glomerulopatía membranosa, aunque no incluido en el etiquetado, ha demostrado eficacia al inducir la disminución y desaparición de los anticuerpos anti-PLA2R, lo cual se asocia a la reducción de la proteinuria y la estabilización o mejora de la función renal.

No obstante, el uso de rituximab requiere consideraciones en cuanto a seguridad, ya que puede provocar: reacciones de infusión (potencialmente graves), toxicidad hematológica, riesgo de infecciones graves, incluyendo complicaciones como leucoencefalopatía multifocal progresiva, eventos cardiovasculares (arritmias, angina, fallo cardíaco), reacciones cutáneas severas (como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga o ingrediente, hipersensibilidad a proteína murina, infección severa activa. No se debe dar lactancia durante el tratamiento y 6 meses después. Precaución en mujeres en edad reproductiva, adultos mayores, infección latente, infección crónica, portadores de HBV, enfermedad cardiovascular (angina, historia de angina, arritmia, etc.), enfermedad pulmonar, alto riesgo neoplásico.

Por ello, es imprescindible una adecuada selección de pacientes, junto con la realización de evaluaciones preinfusionales que incluyan la cuantificación de inmunoglobulinas y marcadores de linfocitos (CD19/20), y contar con un esquema de vacunación actualizado.

4. Esquema terapéutico según nivel de riesgo:

1. Glomerulopatía membranosa primaria en pacientes de bajo riesgo:

Manejo expectante inicial <ul style="list-style-type: none">• Medidas de soporte:<ul style="list-style-type: none">○ Tratamiento antiproteinúrico con inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina (IECA/ARA).○ Uso de diuréticos según sea necesario para controlar la sobrecarga de volumen
Observación por 6 meses <ul style="list-style-type: none">• Durante este período, se monitorizan:<ul style="list-style-type: none">○ Niveles de anticuerpos anti-PLA2R (si aplica).○ Proteinuria (para valorar si disminuye, se mantiene o aumenta).○ Función renal (vigilando la TFG y otros parámetros clínicos).
Reevaluación



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- Al finalizar el período de observación (aprox. 6 meses), se valora la respuesta clínica:
 - Si no hay deterioro de la función renal y la proteinuria se mantiene estable o disminuye, se continúa con el manejo conservador (tratamiento Antagonistas SRRRA, diuréticos y vigilancia).
 - Si existe deterioro de la función renal, no hay respuesta en la reducción de la proteinuria o aparecen complicaciones del síndrome nefrótico (por ejemplo, edema refractario, hipoalbuminemia severa), se considera iniciar tratamiento inmunosupresor de forma inmediata.

4.2 Glomerulopatía membranosa primaria en pacientes de moderado-alto riesgo:

Manejo expectante inicial

En pacientes con riesgo moderado, se puede iniciar con un período de observación y manejo conservador (tratamiento antiproteinúrico y control de factores de riesgo), similar al de riesgo bajo, siempre y cuando la proteinuria no sea muy elevada y no existan signos de deterioro renal significativo.

1. Primera opción: inhibidores de calcineurina (ICN) ± glucocorticoides (GCs)

Entre las alternativas están:

- **Ciclosporina**
 - Dosis: 3.5 mg/kg/día
 - Meta de niveles en sangre: 125–225 ng/mL
 - Duración: Aproximadamente 12 meses
- **Tacrolimus**
 - Dosis: 0.05–0.1 mg/kg/día
 - Meta de niveles en sangre: 3–8 ng/mL
 - Duración: Aproximadamente 12 meses

Se debe combinar con dosis bajas de esteroides (por ejemplo, prednisona 10 mg/día) para potenciar la respuesta y posteriormente ir titulando o retirando el medicamento según la evolución.



Evaluación de la Respuesta: tras un período de tratamiento con un Inhibidor de Calcineurina (ICN), se evalúa la evolución de la tasa de filtración glomerular (eGFR) y la proteinuria:

- **eGFR estable:** Continuar con el mismo tratamiento y seguir vigilando la respuesta clínica y los parámetros de laboratorio (proteinuria, anticuerpos anti-PLA2R, etc.).
- **eGFR en descenso o “No respuesta”** (por ejemplo, persistencia de síndrome nefrótico o deterioro progresivo de la función renal): pasar a uso de RTX.

2. Pacientes que fallan a ICN pasarían a uso de rituximab:

Dosis: 500mg o 1 g IV, con dos dosis separadas por un intervalo de 2 semanas.

Se puede considerar repetir una dosis a los 4-6 meses si el paciente persiste con síndrome nefrótico (SN), especialmente cuando los anticuerpos anti-PLA2R continúan positivos y si el nivel de CD19 es >1%.

Evaluación de la Respuesta

- **No respuesta a los 4 meses:** Se considera retirar el fármaco o modificar la estrategia terapéutica si no hay mejoría significativa de la proteinuria o negativización de los anti-PLA2.
- **Respuesta a los 12 meses:** Si se logra remisión parcial o completa, se recomienda ir reduciendo gradualmente la dosis (titulación) de los medicamentos para minimizar efectos adversos y evitar recaídas.

Nota: en pacientes catalogados de alto riesgo, se debe evaluar el perfil individual (comorbilidades, contraindicaciones, tolerancia) y los potenciales efectos adversos de cada opción terapéutica antes de iniciar la inmunosupresión.

Refractarios: pacientes que han recibido tratamiento mínimo de 3 meses con regímenes convencionales (como esteroides más ICN) sin respuesta adecuada, persisten con títulos positivos de anti-PLA2R y proteinuria refractaria.

Tratamiento con ciclofosfamida en esquema continuo o cíclico, asociado a esteroides. Si ACE <50ml/min/1.73m² se debe reducir dosis de ciclofosfamida en 50%.

Si existe contraindicación al uso de ciclofosfamida, se recomienda uso de rituximab, a la dosis ya descrita.

4.4 Glomerulopatía membranosa primaria en pacientes de muy alto riesgo:

Tratamiento inicial con ciclofosfamida en esquema continuo o cíclico, asociado a esteroides. Si ACE <50ml/min/1.73m² se debe reducir dosis en 50%. Si existe contraindicación al uso de ciclofosfamida, se recomienda uso de rituximab, a la dosis ya descrita



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Prescripción:

Uso exclusivo por especialistas en Nefrología. El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este lineamiento requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica mediante correo electrónico gm_df_amt@ccss.sa.cr

OPVB//WPGR

Cc:

 Archivo