



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

## **TRABAJO FINAL INTEGRADOR**

**para optar al título de  
Especialista en Bioquímica Clínica Área  
Química Clínica**

**“Implicancias del Laboratorio en el Síndrome  
Nefrótico Primario”**

**Autor**

**Bioquímico Manuel Iván Ramos**

**Tutora**

**Bioq. Especialista María Susana Salgado**

**Córdoba, diciembre de 2022**



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
Definición .....	5
Clasificación y epidemiología del síndrome nefrótico primario.....	5
Fisiopatología del síndrome nefrótico primario .....	6
Complicaciones clínicas .....	6
Tratamiento.....	7
Progreso de la enfermedad y riesgo de muerte .....	7
HALLAZGOS CLÁSICOS DEL LABORATORIO EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO .....	8
FUNCIÓN RENAL .....	8
Presentación general .....	8
Consideraciones analíticas .....	9
Complicaciones relacionadas a la función renal.....	9
PROTEINURIA.....	9
Aspectos preanalíticos.....	9
Utilidad diagnóstica, seguimiento y pronóstico .....	10
SEDIMENTO URINARIO.....	11
ÍNDICES URINARIOS .....	11
ALBÚMINA SÉRICA.....	12
Definición .....	12
Consideraciones analíticas .....	12
Valor pronóstico y utilidad en esquemas terapéuticos .....	12
ASPECTOS HEMOSTÁTICOS .....	14
ASPECTOS HEMATOLÓGICOS.....	14
PERFIL LIPÍDICO.....	15
Generalidades.....	15
Alteraciones del metabolismo lipídico .....	15
Consecuencias clínicas y riesgo cardiovascular .....	15
ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS .....	16
ASPECTOS INMUNOLÓGICOS.....	16
UTILIDAD DE NUEVOS BIOMARCADORES EMERGENTES EN EL SNP.....	17

NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA.....	17
Ac-PLA2R .....	17
Diagnóstico.....	17
Monitoreo.....	19
Ac-THSD7A.....	20
GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL Y ENFERMEDAD POR CAMBIOS MÍNIMOS.....	21
Receptor activador plasminógeno soluble tipo uroquinasa .....	21
Micro-RNAs .....	22
DISCUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	27

## ABREVIATURAS

<b>SN</b>	Síndrome nefrótico
<b>SNP</b>	Síndrome nefrótico primario
<b>ECM</b>	Enfermedad por cambios mínimos
<b>NM</b>	Nefropatía membranosa
<b>GSFS</b>	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
<b>MBG</b>	Membrana basal glomerular
<b>Ac-PLA2R</b>	Anticuerpo anti receptor tipo M de la fosfolipasa A2
<b>Ac-THSD/A</b>	Anticuerpo anti trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A
<b>ENaC</b>	Canales epiteliales de sodio
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>ARAI</b>	Bloqueantes del receptor de angiotensina II
<b>KDIGO 2021</b>	Guía de práctica clínica - manejo de la enfermedad glomerular 2021
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC95%</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>CICr</b>	Clearance de creatinina
<b>TFGe</b>	Tasa de filtrado glomerular estimado
<b>CKD-EPI</b>	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
<b>FAS</b>	Ecuación de espectro de edad extendido
<b>IRA</b>	Injuria renal aguda
<b>FENa</b>	Excreción fraccional de sodio
<b>BCP</b>	Púrpura de bromocresol
<b>BCG</b>	Verde de bromocresol
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muy baja densidad
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>Lpa</b>	Lipoproteína a
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>Tg</b>	Triglicéridos
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>PCSK9</b>	Pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
<b>TBG</b>	Globulina fijadora de tiroxina
<b>ELISA</b>	Enzimoimmunoanálisis
<b>IFI</b>	Inmunofluorescencia indirecta
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>E</b>	Especificidad
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>suPAR</b>	Receptor activador plasminógeno soluble tipo uroquinasa
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>miRNAs</b>	micro RNAs
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica

## RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN) es definido por su triada caracterizada por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema periférico. Cuando los hallazgos fisiopatológicos responden a consecuencias intrínsecas del riñón, el SN es definido como primario (SNP). Según los hallazgos anatomopatológicos es posible clasificarlo en tres grandes entidades: enfermedad por cambios mínimos, nefropatía membranosa y glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Considerando que el SNP presenta un riesgo incrementado de progreso a enfermedad renal crónica avanzada y muerte, sumado a las complicaciones clínicas inherentes al síndrome, es primordial considerar una detección temprana y específica que permita una correcta valoración para la toma de decisiones médicas. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio consiste en revisar los principales hallazgos clásicos de laboratorio y nuevos biomarcadores emergentes fundamentados en su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del SNP.

**Palabras claves:** Síndrome nefrótico, síndrome nefrótico primario, enfermedad por cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, biomarcadores.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Definición**

Clásicamente el síndrome nefrótico (SN) es definido por su triada caracterizada por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema periférico, eventualmente asociado a estados de hiperlipidemia<sup>1</sup>. De forma más conceptual se considera al SN como la expresión clínica de un conjunto heterogéneo de patologías que ocasionan daño y/o disfunción a nivel glomerular con aumento de la permeabilidad capilar y la consecuente proteinuria masiva. Cuando la etiología es primaria, es decir que los hallazgos fisiopatológicos responden a consecuencias intrínsecas del riñón, el SN es definido como primario (SNP)<sup>2</sup>.

### **Clasificación y epidemiología del síndrome nefrótico primario**

Según los hallazgos anatómo-patológicos, el SNP puede ser clasificado principalmente en tres grandes entidades: enfermedad por cambios mínimos (ECM), nefropatía membranosa (NM) y glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSFS). Sin embargo, es importante destacar que dichas glomerulopatías también pueden manifestarse de forma secundaria a patologías sistémicas<sup>3</sup>.

La ECM se caracteriza por ausencia de cambios anatómo-patológicos mediante microscopía óptica y de inmunofluorescencia. Solo esta descrita la fusión de los pedicelos podocitarios por microscopía electrónica. Es considerada el SNP más frecuente en pacientes pediátricos (70-90%), mientras que en adultos representa la tercera causa después de NM y GSFS (10-15%)<sup>4</sup>.

La NM es una glomerulopatía generalmente autolimitada al riñón. A nivel histológico los principales hallazgos lo constituyen el engrosamiento de la pared capilar y la presencia de "espículas", consistente con depósitos inmunes subepiteliales en la membrana basal glomerular (MBG). Es considerada la primera causa de SNP en pacientes adultos no diabéticos (20-40% de los casos)<sup>5</sup>, a diferencia de lo reportado en biopsias de pacientes pediátricos, que representa una baja proporción (1-7%)<sup>6</sup>.

Histológicamente la GSFS se caracteriza por la esclerosis del ovillo capilar (acumulación de colágeno tipo IV) en menos del 50% de los glomérulos sin afectar la totalidad de los mismos. Cabe destacar que en etapas tempranas de la enfermedad, una muestra de biopsia no adecuada de pacientes con GSFS puede clasificarse erróneamente como ECM. La aparición clínica puede ocurrir a cualquier edad, suele manifestarse en el 20-30% de los casos de síndromes nefróticos en adultos y entre el 7-10% de los pacientes pediátricos<sup>1,7</sup>.

## Fisiopatología del síndrome nefrótico primario

En términos generales independientemente de la etiología, cualquiera sea la noxa causante de injuria o disfunción a nivel de la estructura glomerular (endotelio capilar, MBG o podocitos) el desencadenante final es el aumento de la permeabilidad del ovillo capilar con el consecuente pasaje masivo de proteínas a la orina<sup>8</sup>. El origen de la proteinuria en rango nefrótico va a depender de la etiología del SNP. Es decir, según se trate de ECM, NM o GSFS los mecanismos fisiopatológicos presentan variaciones.

En la ECM está descripto la presencia de factores circulantes capaces de aumentar la permeabilidad glomerular; sumado a evidencia que implica aspectos relacionados a trastornos en la inmunoregulación y función de los linfocitos T y B en la lesión de los podocitos<sup>4,9</sup>.

Respecto a la NM se ha reportado la presencia de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (Ac-PLA2R) en el 70 a 80% de los casos. Estos anticuerpos de clase IgG4 poseen especificidad por un autoantígeno podocitario que podría gatillar mecanismos relacionados a la pérdida de adhesión celular del podocito sumado a la activación independiente de anticuerpos de la vía alterna del complemento. El restante 20-30% es atribuido a diversos anticuerpos, algunos aun no dilucidados, destacando entre estos últimos el anticuerpo contra trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A (Ac-THSD7A) que se asocia a la activación de la vía clásica del complemento<sup>10</sup>.

Por último, las causas de GSFS primaria no han sido esclarecidas al presente. Algunos autores consideran a la GSFS como un estadio avanzado de la ECM, por lo tanto, también está asociada a factores circulantes que aún no se han evidenciado<sup>1,11</sup>.

## Complicaciones clínicas

Una vez la proteinuria se encuentra instaurada, lo que acontece son una serie de consecuencias clínicas inherentes SN independientes de la etiología<sup>12</sup>. Dentro de las complicaciones frecuentemente citadas se encuentran los estados de hiperlipidemia e hipercoagulabilidad, el mayor riesgo a infecciones sistémicas, las alteraciones endocrinológicas, hematológicas y el edema<sup>12-14</sup>.

El edema con signos de fóvea es el principal hallazgo clínico. Existen dos teorías que intentan explicar la generación del mismo sin ser excluyentes una de la otra: la teoría del llenado insuficiente o "*under-fill*" y la teoría del sobrellenado u "*over-fill*". La teoría del *under-fill* es explicada por una caída en la presión oncótica y el volumen circulante efectivo, activación del sistema renina angiotensina con retención de sodio y desequilibrio en las fuerzas de Starling. Mientras que la teoría del *over-fill* es definida por una alteración

intrínseca en el riñón, en parte causada por un defecto primario en la regulación de los canales epiteliales de sodio (ENaC) y alteraciones relacionadas la permeabilidad capilar en la barrera de filtración glomerular<sup>15,16</sup>.

## **Tratamiento**

Los principios del manejo terapéutico de los pacientes con SN se basan en controlar las complicaciones que puede presentar mediante terapéutica de soporte. Es decir, restricción del consumo de sal e indicación de diuréticos para el edema, control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARAI), y terapia profiláctica anticoagulante cuando el riesgo de tromboembolismo es alto<sup>17</sup>.

Dependiendo de la etiología, severidad y edad, además existen distintos protocolos de inmunosupresión recomendados en contextos específicos, recientemente actualizadas en la guía de práctica clínica para el manejo de la enfermedad glomerular en su edición del año 2021 (KDIGO 2021). Estas dependerán en parte de la evaluación bioquímica de laboratorio<sup>1</sup>.

## **Progreso de la enfermedad y riesgo de muerte**

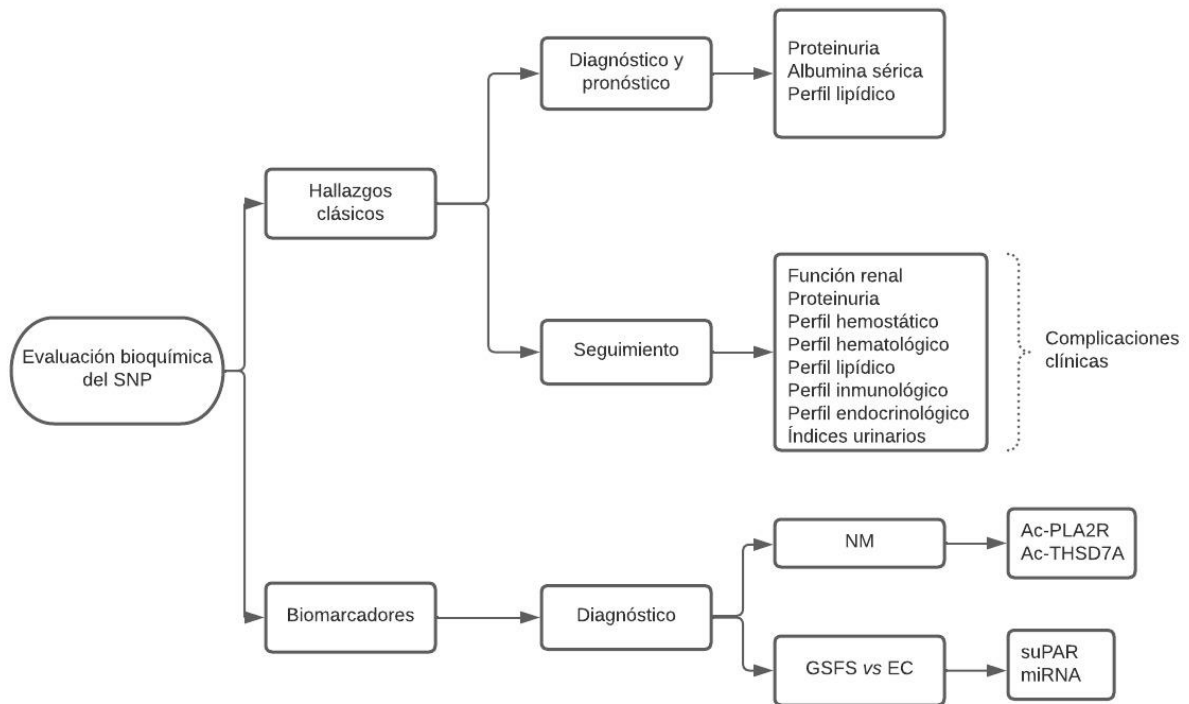
Existen pocos artículos científicos reportados que evalúen el pronóstico del SNP y riesgo de muerte. Uno de los más importantes, es un estudio realizado bajo la base del reclutamiento de 906 pacientes entre los años 1996 y 2012. Los resultados demostraron un mayor riesgo de progreso a enfermedad renal crónica avanzada [Hazard Ratio (HR):19,63 – intervalo de confianza al 95% (IC95%): 12,76 - 30,20], síndrome coronario agudo (HR: 2,58– IC95%: 1,89 – 3,52), insuficiencia cardíaca (HR:3,01– IC95%: 2,16 – 4,19 ), accidente cerebrovascular isquémico (HR:1,80 – IC95%: 1,06 – 3,05), tromboembolismo venoso (HR:2,56 – IC95%: 1,35 – 4,85) y muerte (HR:1,34 – IC95%: 1,09 – 1,64) respecto a una población control sin historial de SN y diabetes<sup>18</sup>.

Considerando que el SNP presenta un riesgo incrementado de progreso a enfermedad renal crónica avanzada y muerte, sumado a las complicaciones clínicas inherentes al síndrome, es primordial considerar una detección temprana y específica que permita un abordaje acorde a los protocolos terapéuticos según la etiología recomendados en las guías KDIGO 2021<sup>1</sup>. Bajo este contexto, para el laboratorio plantea un escenario donde el desafío radica en la necesidad de contar con una diversidad de análisis bioquímicos que permitan una correcta valoración para la toma de decisiones médicas (Figura 1). Por lo tanto, el objetivo del presente estudio consiste en revisar los principales hallazgos clásicos de laboratorio y nuevos



biomarcadores emergentes fundamentados en su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del SNP.

**Figura 1:** Evaluación bioquímica del síndrome nefrótico primario.



SNP: Síndrome nefrótico primario. NM: Nefropatía membranosa. GSFS: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal. EC: Enfermedad por cambio mínimos. Ac-PLA2R: anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2. Ac-THSD7A: Anticuerpo anti trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A.. suPAR: Receptor activador plasminógeno soluble tipo uroquinasa. miRNAs: micro RNAs.

## HALLAZGOS CLÁSICOS DEL LABORATORIO EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

Los hallazgos clásicos del laboratorio son todos aquellos disturbios bioquímicos evidenciados por pruebas de rutina, inherentes al SN y en consecuencia también observados en el SNP. Algunos de ellos con utilidad demostrada ya sea en el diagnóstico, seguimiento y/o pronóstico<sup>1</sup>. Mientras que existe otro grupo de pruebas de laboratorio vinculadas u orientadas a explicar las complicaciones asociadas al curso clínico de la enfermedad<sup>13,14</sup>.

## FUNCIÓN RENAL

### • Presentación general

En la mayoría de los casos, los pacientes que cursan con SN no presentan alteraciones iniciales de la función renal. Los marcadores tradicionales como urea y creatinina suelen

presentar valores dentro del intervalo de referencia<sup>2</sup>. Es frecuente observar cambios graduales en las concentraciones plasmáticas de creatinina, dificultando la detección del progreso de la enfermedad con el paso del tiempo <sup>1,2,18</sup>.

- **Consideraciones analíticas**

Está descrito que la proteinuria en rango nefrótico es causante de cambios funcionales en los procesos de reabsorción y secreción a nivel tubular<sup>2</sup>. Desafortunadamente dicha disfunción, ocasiona que la medición del clearance de creatinina (ClCr) o la estimación por fórmula de la tasa de filtrado glomerular (TFGe) sea sobreestimada hasta un 50% de su valor verdadero<sup>19,20</sup>.

A pesar de sus limitaciones, las guías KDIGO 2021 recomiendan utilizar la ecuación del grupo CKD-EPI ("*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*") para adultos y la fórmula de Schwartz modificada para niños; y/o la ecuación de espectro de edad extendido (FAS) tanto en niños como adultos. Considerando un descenso del 40% de la TFGe respecto al basal en un periodo de 2 a 3 años como indicador subrogativo de falla renal para pacientes con diagnóstico de glomerulopatía<sup>1</sup>.

- **Complicaciones relacionadas a la función renal**

Las elevaciones abruptas en las concentraciones de creatinina sérica asociadas a injuria renal aguda (IRA) también han sido descritas como complicaciones del SN. La incidencia de la IRA para pacientes pediátricos se estima en un 50,9% para niños hospitalizados con cuadros severos<sup>21</sup>. Mientras que en adultos está reportada una incidencia que oscila entre el 24 – 47% de los pacientes<sup>13</sup>. El origen generalmente es multifactorial relacionado a la proteinuria masiva e hipoalbuminemia severa, explicados en gran medida por una severa depleción del volumen circulante efectivo y por factores atribuidos a una necrosis tubular aguda de tipo isquémico<sup>13,21</sup>.

## **PROTEINURIA**

- **Aspectos preanalíticos**

La recolección de orina de 24 horas sigue siendo considerada el *gold standard* al momento de realizar una correcta valoración bioquímica de proteínas en orina. Por lo tanto, para adultos con sospecha de SN se recomienda tanto para diagnóstico y seguimiento, la medición de orina en 24 horas. Está claro que, si bien existe una buena correlación entre valores de proteinuria en rango no nefrótico, los resultados son muy discutidos para proteinurias severas<sup>1,22</sup>. Sin embargo para pacientes pediátricos, la recolección de orina en un periodo de 12 horas o 24 horas puede resultar laborioso y dificultoso, conduciendo a resultados

inexactos. Por lo tanto, en estos casos se recomienda emplear la primera micción de la mañana para determinar la relación proteína/creatinina<sup>1,23</sup>.

- **Utilidad diagnóstica, seguimiento y pronóstico**

La valoración de proteínas en orina es un parámetro clásico de laboratorio universalmente aceptado e indiscutido para el diagnóstico. La definición formal establece que para el diagnóstico de SN los valores de proteinuria deben ser  $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$ , mientras que en niños se considera como  $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ . Cabe destacar que, para ser considerado como SN, además debe coexistir con otros signos (edema e hipoalbuminemia), de lo contrario se define como proteinuria en rango nefrótico (Tabla 1)<sup>1</sup>.

**Tabla 1:** Diagnóstico de síndrome nefrótico

	Síndrome Nefrótico	Proteinuria en rango nefrótico	Proteinuria en rango no nefrótico
Adultos	Proteinuria $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$	Proteinuria $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$	Proteinuria $0,3-3,4\text{g}/24\text{h}$
	PCR $\geq 3000\text{mg}/\text{g}$	PCR $\geq 3000\text{mg}/\text{g}$	PCR $< 300\text{mg}/\text{g}$
Pediátricos	Proteinuria $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$	Proteinuria $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$	Proteinuria $< 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$
	PCR $\geq 2000\text{mg}/\text{g}$	PCR $\geq 2000\text{mg}/\text{g}$	PCR $< 2000\text{mg}/\text{g}$
Otros signos	Hipoalbuminemia	Normoalbuminemia	Ausencia de signos clínicos
	Edema	Edema ausente o leve	
	Hiperlipidemia (variable)	Lípidos Normales	

Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021.  
PCR= Relación proteína/creatinina urinaria.

Además de su utilidad diagnóstica, la proteinuria es un excelente marcador en términos de seguimiento y predictor pronóstico. La evidencia recomienda que las decisiones terapéuticas y los criterios de remisión se fundamenten en los cambios observados en el dosaje de proteinuria entre otras variables a considerar para ECM y GSFS (Tabla 2). Es importante destacar que la reducción de la proteinuria es un indicador indirecto de disminución de hipertensión glomerular y daño podocitario. Por lo tanto, una reducción a niveles  $< 0,5\text{g}/24\text{h}$  previene el progreso de la enfermedad renal crónica (ERC) y entre  $1-1,5\text{g}/24\text{h}$  la desacelera<sup>1,24</sup>.

**Tabla 2:** Criterios de remisión de enfermedad por cambios mínimos y glomerulopatía segmentaria y focal

	Enfermedad por cambios mínimos	Glomerulopatía segmentaria y focal
Remisión completa	Reducción de proteinuria <0,3 g/24hs o PCR <300 mg/g, creatinina plasmática estable y albumina >3,5 g/dL	
Remisión parcial	Reducción de proteinuria 0,3 - 3,5 g/24 hs o PCR 300- 3500 mg/g y un descenso >50% del basal	
Recaída	Proteinuria > 3,5 g/24 hs o PCR > 3500 mg/g después de haber sido clasificado como remisión (o un incremento >50% del basal)	
Resistente a esteroides	Persistencia de proteinuria >3,5 g/24 hs o PCR > 3500 mg/g, con una reducción < 50% del basal a pesar de tratamiento	
Dependiente de esteroides	Criterio de recaída durante o después de 2 semanas de completar el tratamiento	
Resistente a inhibidores de calcineurinas	S/D	Persistencia de proteinuria >3,5 g/24 hs o PCR > 3500 mg/g, con una reducción < 50% del basal después del tratamiento con ciclosporina o 4-6 meses posterior a tacrolimus
Dependiente de inhibidores de calcineurinas	S/D	Criterio de recaída durante o después de 2 semanas de completar el tratamiento con ciclosporina o 12 meses con tacrolimus

Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021.

PCR= Relación proteína/creatinina urinaria.

S/D: Sin datos.

## SEDIMENTO URINARIO

La utilidad del análisis del sedimento urinario para pacientes con sospecha de glomerulopatías está principalmente vinculada a la búsqueda y recuento de hematíes dismórficos y cilindros eritrocitarios. En el contexto de un SN no hay hallazgos que sean considerados patognomónicos. Sin embargo, se asocia a la presencia de gotas de grasas, cuerpos ovales grasos, cilindros lipídicos y cristales de colesterol. Bajo luz polarizada, éstos últimos son observados en los componentes lipídicos de la orina como estructuras birrefringentes en forma de “cruz de malta”<sup>25</sup>.

## ÍNDICES URINARIOS

El shock o crisis hipovolémico es una complicación principalmente descrita en pacientes pediátricos. Dentro de las manifestaciones clínicas destacan el dolor abdominal, náuseas, vómitos, mareos y letargo. La valoración del estatus de volemia es fundamental, ya que los casos de hipovolemia podrían beneficiarse mediante la administración intravenosa de suero salino normal y albúmina respecto a pacientes no hipovolémicos<sup>26</sup>.

El índice de potasio urinario y la excreción fraccional de sodio (FENa) son dos índices urinarios que en conjunto con otros signos clínicos permiten identificar estados de hipovolemia. Teniendo en cuenta que la utilidad de los mismos se encuentra restringida

únicamente a pacientes que aún no estén bajo tratamiento de fluido terapia o administración de diuréticos. Se ha considerado un valor de FENa<0,5% y/o índice de potasio >0,6 como indicadores indirectos de aumento en la actividad de la aldosterona sobre los túbulos renales, pudiendo asociarse según el contexto clínico a estados de hipovolemia<sup>26-28</sup>.

## **ALBÚMINA SÉRICA**

- **Definición**

Además de la proteinuria en rango nefrótico, la hipoalbuminemia es considerado un criterio fundamental para el diagnóstico de SN. Actualmente se considera como hipoalbuminemia a concentraciones plasmáticas menores a 3,0 g/dL<sup>1</sup>.

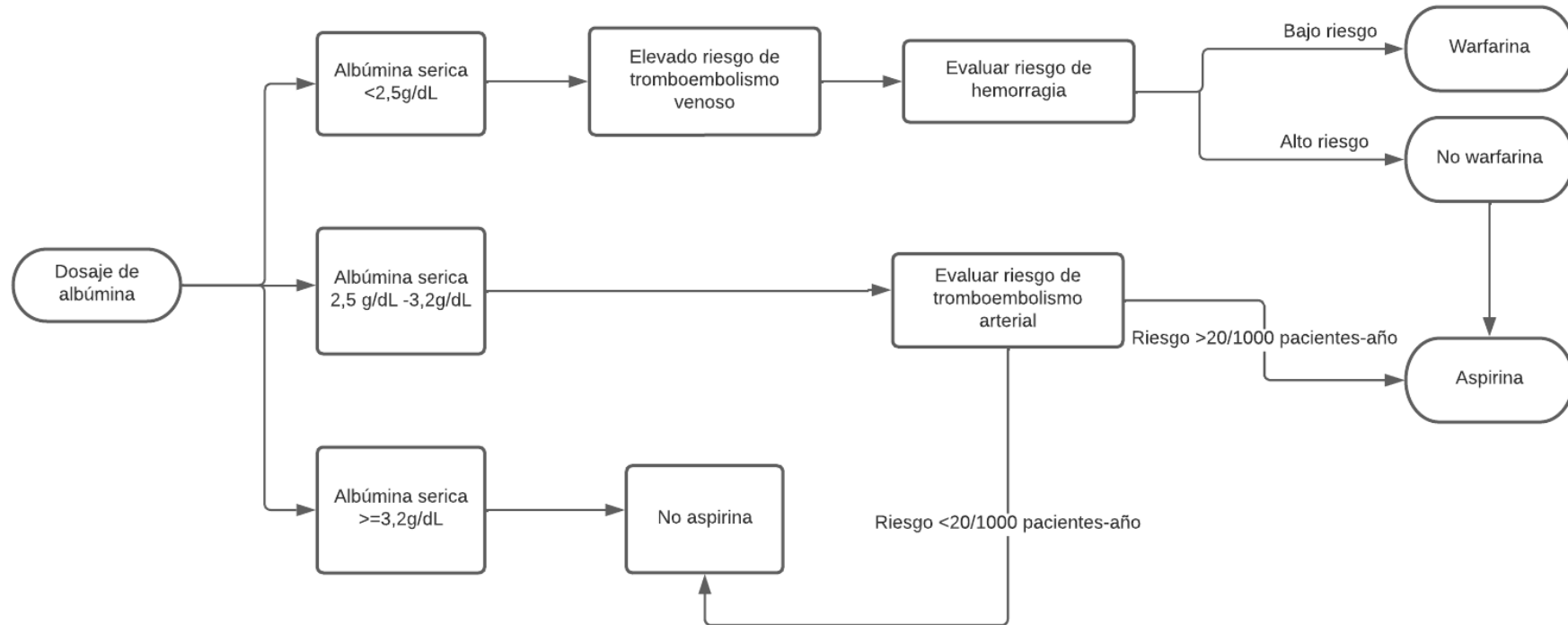
- **Consideraciones analíticas**

Para una correcta clasificación en normo o hipoalbuminemia, es importante tener en cuenta la metodología empleada para el dosaje. Se recomienda que la albúmina sea cuantificada por el método colorimétrico de púrpura de bromocresol (BCP), por electroforesis capilar o por inmunonefelometría. No se recomienda la utilización del método colorimétrico de verde de bromocresol (BCG) ya que podría resultar en valores falsamente elevados<sup>29</sup>.

- **Valor pronóstico y utilidad en esquemas terapéuticos**

La hipoalbuminemia es uno de los factores de riesgo más estudiados al momento de asociar complicaciones del SN. Es considerado un predictor independiente de riesgo de eventos tromboembólicos. Valores de albúmina de 3–3,99 g/dL (HR: 1,51, IC95%: 1,01–2,26), 2,5–2,99 g/dL (HR: 2,24, IC95%: 1,24–4,05) y <2,5 g/dL (HR: 2,79, IC95%: 1,45–5,37) presentaron un mayor riesgo de eventos tromboembólicos respecto a pacientes normales con normoalbuminemia<sup>30</sup>. Por lo tanto, en pacientes con SN debe ser valorada según riesgos y beneficios la utilización de terapia profiláctica anticoagulante, siendo el dosaje de albúmina sérica parte del algoritmo propuesto por las guías KDIGO 2021(Figura 2)<sup>1</sup>.

**Figura 2:** Terapia profiláctica anticoagulante en el síndrome nefrótico



Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021.

## ASPECTOS HEMOSTÁTICOS

La fisiopatología en detalle del mayor riesgo de eventos trombóticos en pacientes con SN excede el alcance de este trabajo. Brevemente los mismos podrían explicarse por un desbalance entre factores procoagulantes y antitrombóticos (por aumento de la síntesis hepática y pérdida urinaria respectivamente), defectos en la fibrinólisis, una exacerbada activación plaquetaria y hemoconcentración (aumento de la viscosidad) que conducen a un estado de hipercoagulabilidad<sup>31</sup>. La Tabla 3 muestra el perfil hemostático característico observado en el SN.

**Tabla 3:** Perfil hemostático del síndrome nefrótico

Mecanismos fisiopatológicos	Parámetros de laboratorio	Síndrome nefrótico
Incremento de la síntesis hepática (procoagulantes)	Fibrinógeno	Aumentado
	Factor V	Aumentado
	Factor VIII	Aumentado
Disminución de la síntesis de anticoagulantes	Antitrombina III	Disminuido
	Proteína C	Aumentado o normal
	Proteína S	Aumentado o normal
Defectos en la fibrinólisis	Plasminógeno	Disminuido
	$\alpha_2$ -macroglobulina	Disminuido
	Lipoproteína (a)	Aumentado
	Estructura de fibrina	Anormal
Función plaquetaria alterada	Agregación plaquetaria	Aumentado

Adaptado de Busuioc RM, Mircescu G. Nephrotic Syndrome Complications - New and Old. Part 1. *Maedica (Bucur)*. 2022 Mar;17(1):153-168.

## ASPECTOS HEMATOLÓGICOS

Los cuadros de anemia leve a moderada suelen ser un hallazgo clínico eventual observado en pacientes con SN. La anemia se caracteriza por ser de tipo microcítica e hipocrómica asociada a déficit de hierro. Generalmente con ausencia de respuesta ante la suplementación hierro debido a la pérdida urinaria de transferrina y eritropoyetina (EPO)<sup>13</sup>.

En pacientes pediátricos, de manera adicional existe evidencia que vincula al déficit de cobre (por pérdidas de ceruloplasmina en orina) y vitamina B12, generando un trastorno anémico mixto con características megaloblásticas. Esto se observa principalmente en los casos en que además son refractarios al tratamiento con EPO y hierro<sup>13,32</sup>.

## PERFIL LIPÍDICO

- **Generalidades**

Las anomalías en el metabolismo lipídico son alteraciones clínicas características, principalmente en pacientes con SN de tipo persistente sin respuesta al tratamiento. Incluso se discute su inclusión a la definición formal de SN, aunque actualmente se lo considera de manifestación eventual<sup>1</sup>.

La dislipemia de origen nefrótico se considera de causa multifactorial y está relacionada a una desregulación en el catabolismo de las lipoproteínas. Es decir, menor actividad de la lipoproteína lipasa en endotelio, músculo y tejido adiposo y mayor expresión de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) encargada de degradar el receptor de LDL<sup>33,34</sup>.

- **Alteraciones del metabolismo lipídico**

La dislipemia se caracteriza por elevaciones en los niveles de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína a (Lpa), colesterol total (CT) y triglicéridos (Tg). En tanto, los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son similares a los de individuos sanos. En este sentido, faltan estudios respecto a la eficiencia del transporte reverso del colesterol mediado por las HDL quedando por dilucidar los aspectos relacionados a la funcionalidad y composición de las HDL<sup>33</sup>.

- **Consecuencias clínicas y riesgo cardiovascular**

Las consecuencias clínicas que acompañan la dislipemia en pacientes con SN se encuentran ampliamente descriptas. Dichas alteraciones principalmente están relacionadas a un proceso aterosclerótico acelerado y nefrotoxicidad. Por lo tanto, existe un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, trombóticos y progreso de ERC a largo plazo. A su vez, la ERC potencialmente puede desarrollarse y/o progresar en el curso del SN aumentando aún más el riesgo de las complicaciones asociadas a la dislipemia (Tabla 4)<sup>33,34</sup>.



**Tabla 4:** Dislipemia y riesgo de eventos cardiovasculares, trombóticos y progreso de ERC.

	Complicaciones asociadas a la dislipemia	ERC	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrótico y ERC
Enfermedades Cardiovasculares	Aterosclerosis	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
	Infarto de miocardio	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
	Accidente cerebrovascular	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Enfermedad renal progresiva	Glomeruloesclerosis	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
	Enfermedad tubulointersticial	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Otras	Tromboembolismo	Riesgo mínimo	Riesgo medio	Riesgo medio

Adaptado de Agrawal, Shipra et al. "Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment." *Nature reviews. Nephrology* vol. 14,1 (2018): 57-70.  
ERC: Enfermedad renal crónica.

## ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS

La disfunción tiroidea es una de las complicaciones del SN menos documentada. Generalmente se asocia a la pérdida urinaria de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), uniones lábiles entre proteínas transportadoras - hormona circulante y alteraciones en el proceso de almacenamiento de yodo en la glándula tiroides<sup>13,35</sup>.

En un estudio retrospectivo de 260 pacientes con diagnóstico de SN, el hipotiroidismo fue la disfunción tiroidea más frecuente (31,9% de los pacientes) del cual ECM, NM y GSFS representaron el 37,04%, 18,00% y 9,09% respectivamente. El estudio mostró que la proteinuria en 24 horas (HR:1,137 – IC95%: 1,020 – 1,270), la creatinina plasmática (HR:1,013 – IC95%: 1,000 – 1,030), CT (HR:1,843 – IC95%: 1,120 – 3,020) y el recuento de plaquetas (HR:1,006 – IC95%: 1,000 – 1,010) fueron factores de riesgo independientes para la disfunción tiroidea; mientras que valores elevados de albúmina (HR:0,862 – IC95%: 0,800 – 0,930) y hemoglobina (HR:0,983 – IC95%: 0,970 – 1,000) constituyeron factores protectivos<sup>35</sup>.

## ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

La hipogammaglobulinemia (debido a la pérdida urinaria) es un hallazgo clásico del síndrome nefrótico, evidenciado en el laboratorio mediante el proteinograma por electroforesis<sup>36</sup>. Ogi et al. reportaron la hipogammaglobulinemia como un factor de riesgo independiente de infecciones para pacientes con SN<sup>37</sup>. Además, con el advenimiento de los tratamientos con anticuerpos monoclonales, la hipogammaglobulinemia ha resurgido como efecto adverso en pacientes tratados con rituximab<sup>38</sup>.

## UTILIDAD DE NUEVOS BIOMARCADORES EMERGENTES EN EL SNP

### NEFROPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA

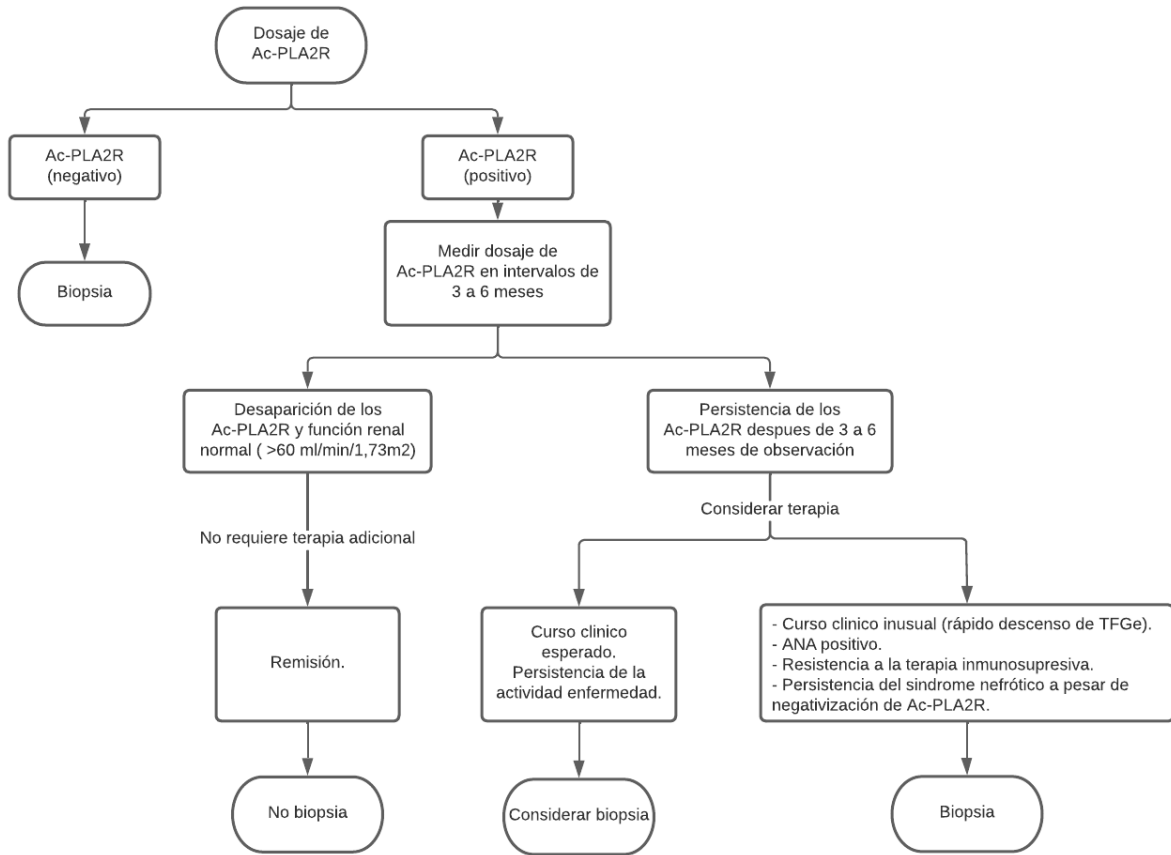
#### Ac-PLA2R

- **Diagnóstico**

Los Ac-PLA2R son anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa 2, una glicoproteína transmembrana de 180 kDa perteneciente a la familia de receptores de manosa. En humanos, el antígeno ha sido localizado con expresión natural en la superficie del podocito. La presencia de estos anticuerpos fue descrita por primera vez en 2009 en pacientes con diagnóstico de NM confirmados por biopsia renal. En el trabajo original, los Ac-PLA2R pudieron explicar hasta el 70% de los casos de NM primaria mediante detección serológica<sup>39</sup>.

En la actualidad la biopsia renal sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de glomerulopatías. Sin embargo, según KDIGO 2021, la biopsia no es requerida para confirmar NM en aquellos pacientes con Ac-PLA2R positivos y función renal conservada (Figura 3)<sup>1</sup>. Un metaanálisis de 9 estudios con 2212 pacientes (1502 controles y 710 positivos para NM) determinó para los Ac-PLA2R una sensibilidad (S) de 78% (IC95%: 66% – 87%) y una especificidad (E) de 99% (IC95%: 96% – 100%) en el diagnóstico de NM<sup>40</sup>. Por lo tanto, estos anticuerpos presentan un desempeño analítico comparable en términos de E a la biopsia renal<sup>1</sup>. Por otro lado, un estudio de 97 pacientes con serología positiva para Ac-PLA2R y estudios negativos para causas secundarias evidenció que en pacientes con TFG<sub>e</sub>>60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (60 de los 97 pacientes) la biopsia no aportó información clínica adicional; mientras que en pacientes con TFG<sub>e</sub><60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (37 de los 97 pacientes) la biopsia proporcionó un diagnóstico adicional además de la NM en 5 individuos<sup>41</sup>.

**Figura 3:** Requerimiento de biopsia en el diagnóstico de nefropatía membranosa.

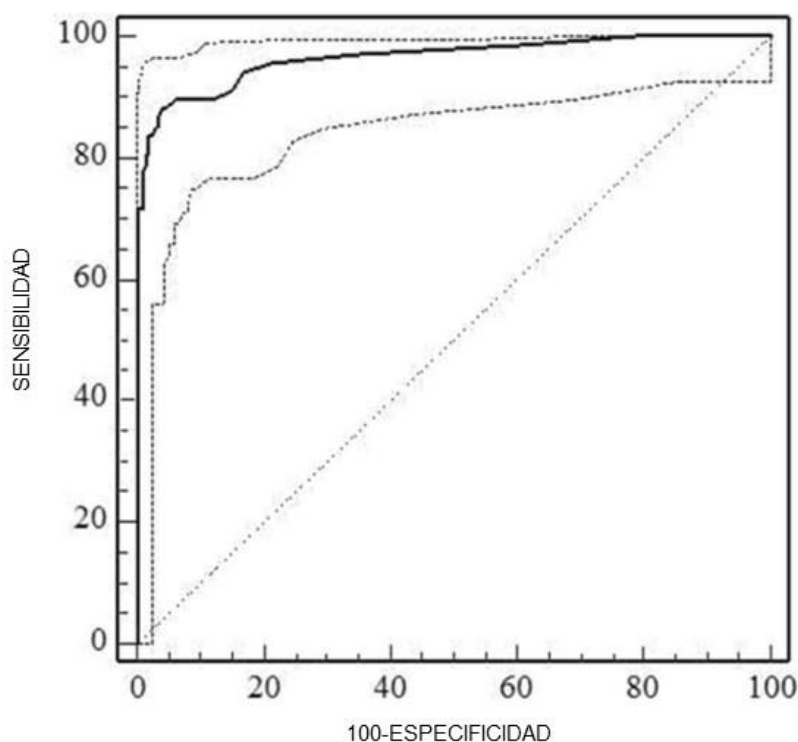


Adaptado de las guías de práctica clínica para el manejo de glomerulopatías KDIGO 2021.  
 Ac-PLA2R: anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2.  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.  
 ANA: Anticuerpos antinucleares

En los casos que los Ac-PLA2R sean negativos, se debe considerar la presencia de otros anticuerpos (por ejemplo Ac-THSD7A) o evaluar las limitaciones de la técnica de laboratorio utilizada en su detección. Las dos técnicas comerciales más empleadas son enzimoimmunoanálisis (ELISA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Ambas poseen un desempeño analítico similar para la detección de anticuerpos circulantes. Un estudio de 64 pacientes con NM confirmada por biopsia evidenció una S del 94,4 % para IFI y 97,2 % para ELISA; mientras que la E fue del 100 % en ambos casos . Desafortunadamente, se pueden reportar resultados falsos negativos en pacientes con títulos bajos. En estos casos se debe considerar realizar biopsia y utilizar métodos más sensibles de inmunohistoquímica orientados a la búsqueda de Ac-PLA2R en tejido<sup>1,42</sup>. Sin embargo actualmente el énfasis se centra en determinar un nuevo punto de corte para los estudios por ELISA ante la ausencia de consenso a fin de evitar falsos negativos. Las marcas comerciales sugieren valores de corte de 14 RU/mL, 20 RU/mL y 40 RU/mL aunque existen artículos que sugieren un valor de corte menor a expensas de un ligero aumento de la S y

similar E. Un estudio de 67 individuos determinó un valor de corte de 2,7 RU/mL con una S del 88,1% (IC95% 77,8-94,7) y una E del 96,0% (IC95% 92,3 - 98,3) comparado con un grupo control de pacientes nefróticos de causa distinta de NM y otro grupo control de pacientes sanos (Figura 4)<sup>43</sup>.

**Figura 4:** Curva ROC de Ac-PLA2R



Curva ROC de Ac-PLA2R (anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2) para un valor de corte de 2,7 RU/mL. Sensibilidad diagnóstica: 88,1% (IC95% 77,8-94,7). Especificidad diagnóstica: 96% (IC95% 92,3 - 98,3). Área bajo la curva: 0,965 (95% CI 0,935–0,983). Adaptado de Tampoia M, Migliucci F, Villani C, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol.* 2018;31(6):899-905.

- **Monitoreo**

Los Ac-PLA2R también han demostrado utilidad para el seguimiento del tratamiento inmunosupresor. La medición a 6 meses del comienzo de la terapia podría ser utilizada para evaluar respuesta (Tabla 5). La persistencia de los anticuerpos sugiere resistencia, sin embargo, es posible una remisión parcial a títulos bajos<sup>1</sup>.

**Tabla 5:** Monitoreo terapéutico de nefropatía membranosa 6 meses post tratamiento

	Rituximab	Ciclofosfamida + Glucocorticoides	Inhibidores de calcineurina + Glucocorticoides
Ac-PLA2R (negativo)	Suspender	Suspender	Disminuir dosis
Ac-PLA2R (positivo)	Continuar	Suspender	Disminuir dosis y adicionar Rituximab o Ciclofosfamida + Glucocorticoides
Ac-PLA2R (positivo; en descenso a niveles bajos)	Continuar	Suspender y seguir rigurosamente	Continuar por otros 6 meses y reevaluar

Adaptado de las guías de práctica clínica para el manejo de glomerulopatías KDIGO 2021.  
Ac-PLA2R: anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2.

## Ac-THSD7A

Los Ac-THSD7A son anticuerpos dirigidos contra trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A, una proteína de 250 kDa que se localiza en el diafragma de filtración cumpliendo funciones estructurales de adhesión entre los pedicelos. Fueron descritos por primera vez en 2014 con la finalidad de explicar el restante 20% - 30% de pacientes con NM primaria seronegativos para Ac-PLA2R<sup>44</sup>.

En la actualidad, del 20-30% seronegativos para Ac-PLA2R se estima que solo entre el 1% - 5% de los pacientes con sospecha de NM primaria podrían ser explicados por la presencia de Ac-THSD7A<sup>44,45</sup>. De un metaanálisis de 10 artículos con 4545 pacientes reclutados, se estimó que en promedio la S y E de los Ac-THSD7A evaluados por IFI en pacientes con Ac-PLA2R negativos fue del 8% (6–10%) y 100% (99–100%), respectivamente. En tanto el valor predictivo positivo (VPP) fue del 15,8(5,7 – 44,0) y el valor predictivo negativo (VPN) de 0,93 (0,91 – 0,95). Estos resultados sugieren la posible utilidad de los Ac-THSD7A como marcador auxiliar de NM en aquellos pacientes negativos para Ac-PLA2R<sup>46</sup>.

## **GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL Y ENFERMEDAD POR CAMBIOS MÍNIMOS**

La ECM y GSFS son dos entidades definidas por la injuria del podocito con características clínicas similares. Al momento de realizar el diagnóstico diferencial, la biopsia presenta sus limitaciones con relación a la toma de muestras de glomérulos afectados en los casos de GSFS (expresión focal), pudiendo ser clasificada como ECM de forma incorrecta y particularmente en etapas iniciales de la GSFS. Considerando que el enfoque terapéutico es diferente entre dichas glomerulopatías, se requiere de otras herramientas diagnósticas que permitan una correcta clasificación y delimitación etiológica (primaria o secundaria)<sup>1,47</sup>.

### **Receptor activador plasminógeno soluble tipo uroquinasa**

El receptor de uroquinasa es una proteína de membrana unida a glicofosfolípidos presente en diferentes tipos celulares como macrófagos, podocitos y células tubulares renales. Cuando es clivado de la membrana, da lugar a una de sus formas solubles denominado receptor activador plasminógeno soluble tipo uroquinasa o suPAR. El suPAR, fue postulado como una molécula capaz de activar la beta 3 integrina del podocito ocasionando la fusión de los pedicelos y la consecuente proteinuria en rango nefrótico en pacientes con diagnóstico de GSFS<sup>48</sup>.

El suPAR ha sido postulado como marcador candidato para diferenciar pacientes con GSFS de otro tipo de glomerulopatía primarias (ECM y NM). Sin embargo, ha sido detectado en procesos infecciosos/inflamatorios, por lo que reviste cierta inespecificidad y su análisis debe ser realizado bajo un contexto clínico adecuado<sup>49</sup>. Un estudio de 60 pacientes comparó los niveles del suPAR entre pacientes con diagnóstico de GSFS, ECM y NM. Aquellos pacientes con GSFS presentaron concentraciones más elevadas respecto a pacientes con diagnóstico de ECM ( $3938 \pm 849$  pg/ml vs  $2668 \pm 625$  pg/ml,  $p < 0,001$ ), sin embargo, no se determinó una diferencia estadísticamente significativa al comparar con pacientes con NM<sup>50</sup>. Otro estudio de 35 pacientes comparó las formas primarias y secundarias de GSFS, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa. Además, se estableció como punto de corte  $3443,6$  pg/mL para diferenciar formas primarias de secundarias [área bajo la curva (AUC):  $0,78 \pm 0,083$ ,  $p < 0,001$ ] con S y E del 80% y 73% respectivamente<sup>51</sup>.

## **Micro-RNAs**

Los micro RNAs (miRNAs) son ARNs monocatenarios no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos de extensión. Su función principalmente está relacionada a la regulación génica postranscripcional implicada en múltiples procesos celulares como la proliferación celular, apoptosis y diferenciación. En mamíferos existen más de 1000 miRNAs reportados a la fecha. Su potencial como biomarcadores radica en la posibilidad para detectar perfiles de expresión (elevados o disminuidos) que permiten ser asociados con diversas patologías<sup>52</sup>.

En el SNP se han identificado cambios en los patrones de expresión de miRNAs que podrían ser explicados por lesiones en el podocito. Teniendo en cuenta que existen miRNAs que regulan el citoesqueleto, cambios en la expresión se relacionan con desórdenes en el citoesqueleto podocitario. En la Tabla 6 se describen los principales miRNAs descritos según la etiología del SNP<sup>53</sup>.

**Tabla 6:** miRNA descriptos en síndrome nefrótico primario

miRNA	Matriz biológica	Nivel de expresión	Autores
miR-30a-5p	Suero	Incremento	Luo, Yang et al. (2013)
miR-151-3p			
miR-150			
miR-191			
miR-19b			
miR-30a-5p	Orina	Incremento	Luo, Yang et al. (2013)
miR-17-5p	Sangre periférica	Incremento	Zhang, Yan-Rui et al. (2020)
miR-194-5p	Orina	Incremento	Chen, Tingting et al. (2019)
miR-146b-5p			
miR-378a-3p			
miR-23b-3p			
miR-30a-5p			
miR-503	Suero	Disminución	Wang, Hui et al. (2015)
miR-191	Biopsia renal	Incremento	Lu, Meiling et al. (2015)
miR-151-3p	Biopsia renal	Disminución	Lu, Meiling et al. (2015)
miR-638	Orina	Disminución	Wang, Gang et al. (2013)
miR-16-1	Suero	Disminución	Zapata-Benavides, Pablo et al. (2017)
miR-181a	Suero	Incremento	Teng, Jian et al. (2015)
miR-210			
miR-30a			
miR-942			
miR-192			
miR-586			
miR-181a	Suero	Incremento	Sui, Weiguo et al. (2014)

Adaptado de Tsuji, Kenji et al. "MicroRNAs as Biomarkers for Nephrotic Syndrome." International Journal of Molecular Sciences vol. 22,1 88. 23 Dec. 2020

La utilidad de los miRNAs para diagnóstico diferencial de ECM y GSFS es uno de los grandes desafíos a resolver. Existe evidencia que miR-193a aumenta su expresión en el contexto de una GSFS comparado con pacientes con diagnóstico de ECM entre otras patologías y controles sanos. Sin embargo, aún se debe reunir un mayor nivel de evidencia para concluir sobre su performance diagnóstica<sup>53,54</sup>.



## DISCUSIÓN

Hasta hace unos años el conocimiento respecto al SNP carecía de la evidencia suficiente para abordar un diagnóstico y tratamiento específico. El “estudio de coincidencia de la red de trabajo del síndrome nefrótico” (grupo NEPTUNE) marco un punto de inflexión en la comprensión de las patologías que constituyen al SNP. Es considerado el primero y más importante estudio longitudinal prospectivo en el cual se reclutaron 450 niños y adultos con diagnóstico de ECM, NM y GSFS. En dicho estudio se evidenció la necesidad de avanzar en el desarrollo de herramientas diagnósticas y de clasificación a los fines de mejorar los protocolos terapéuticos, sumando en este contexto la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan diagnósticos más específicos<sup>55</sup>. A 9 años de su publicación y en el marco del reciente lanzamiento de las guías KDIGO 2021, el presente trabajo intentó recopilar todos aquellos aportes del laboratorio, teniendo en cuenta sus ventajas, limitaciones y futuro potencial tanto para estudios clásicos como para nuevos marcadores emergentes.

Dentro de los hallazgos clásicos, es importante destacar la importancia de aquellos estudios considerados de rutina que siguen vigente aportando información en términos de diagnóstico, seguimiento y pronóstico. En este sentido, se destacan la evaluación de la función renal, proteinuria y albúmina sérica.

La valoración de la función renal cumple un rol fundamental para la detección precoz del progreso de la ERC en pacientes con diagnóstico de glomerulopatías. A pesar de sus limitaciones, KDIGO 2021 sugiere la estimación por fórmulas, siendo las recomendadas CKD-EPI y Schwartz modificada para adultos y niños respectivamente, con la excepción de situaciones que carecen de validación clínica y en las cuales inexorablemente deberá medirse el CICr en orina de 12 o 24 horas<sup>1</sup>. Un claro ejemplo son aquellos pacientes con SN e inestabilidad de la función renal en el contexto de un cuadro de IRA como complicación secundaria<sup>13,21</sup>.

La medición de proteínas en orina es uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico. Forma parte de la definición formal de SN, constituyendo parte de la triada clásica. La recolección de 24 horas es el *gold standard*, pero debido a que su recolección es laboriosa en pacientes pediátricos, en esta población se acepta la relación proteína/creatinina en una primera muestra de la mañana. La reducción de la proteinuria es un indicador de disminución de hipertensión glomerular y daño podocitario. Además, niveles inferiores a 0,5 g/24h se consideran protectores para el progreso de ERC<sup>1,24</sup>.

El dosaje de albúmina plasmática también forma parte de la definición formal siendo fundamental para el diagnóstico el hallazgo de niveles  $<3,0$  g/dL. La hipoalbuminemia es uno de los factores de riesgo más estudiados. Es un predictor de riesgo independiente de eventos tromboembólicos<sup>30</sup>. Actualmente, forma parte del algoritmo terapéutico propuesto para la valoración de profilaxis anticoagulante<sup>1</sup>.

Dentro de la fisiopatología del SNP está ampliamente descrito que aquellas complicaciones inherentes al SN también podrán manifestarse en el SNP. Así el edema, shock hipovolémico, dislipemia, estados de hipercoagulabilidad, anemia y disfunción tiroidea son las principales complicaciones reportadas<sup>12-15</sup>. Por lo tanto, la evaluación de otros hallazgos clásicos como el sedimento urinario, índices urinarios y aspectos relacionados a la hemostasia, hematología, endocrinología, inmunología y metabolismo lipídico contribuyen para brindar soporte en el diagnóstico y seguimiento de dichos trastornos.

Un biomarcador ideal es aquel considerado como no invasivo, fácilmente medido, económico, con elevada S y E y capaz de reflejar la severidad del curso clínico y respuesta al tratamiento, estratificación del riesgo, valor pronóstico y proveer información respecto mecanismos de la enfermedad<sup>56</sup>. Actualmente, respecto al desarrollo e implementación en rutina de biomarcadores, la situación es compleja. El escenario es más propicio para la NM respecto a EC y GSFS.

La NM es la primera causa de SNP en pacientes adultos no diabéticos<sup>5</sup>. Desde su descubrimiento, los Ac-PLA2R han sido reportados entre el 70-80% de los casos, brindando un sustento etiológico y fisiopatológico a la gran mayoría de pacientes con NM que anteriormente eran considerados idiopáticos<sup>1,11,39</sup>. Su principal utilidad se relaciona al diagnóstico. Aunque la biopsia renal es el *gold standard*, según KDIGO 2021 no es requerida para confirmar NM en aquellos pacientes con Ac-PLA2R positivos y función renal conservada<sup>1</sup>. Desafortunadamente no sucede lo mismo para Ac-THSD7A. Si bien existen estudios aislados que han permitido explicar entre 1-5% de pacientes con NM seronegativos para Ac-PLA2R<sup>44,45</sup>, la evidencia es insuficiente para considerarlo dentro de los algoritmos diagnósticos. No obstante, su futuro como biomarcador auxiliar es una posibilidad<sup>1</sup>.

La ECM y GSFS son dos entidades que a la fecha su diagnóstico diferencial presenta una relativa complejidad, incluso para la biopsia<sup>47</sup>. Existe una gran expectativa en el desarrollo de nuevos biomarcadores emergentes que puedan dar respuesta a dicha problemática. El suPAR ha sido reportado como un marcador capaz de diferenciar ECM de GSFS, sin embargo, presenta una gran variabilidad interindividual que dificulta correlacionarlo con el curso clínico de la enfermedad, sumado a su inespecificidad en cuadros inflamatorios sistémicos<sup>49-51</sup>. En contrapartida los miARN prometen ser excelentes biomarcadores para el diagnóstico

diferencial. Desafortunadamente su implementación en rutina tiene un costo elevado, el análisis de los perfiles de expresión reviste una cierta complejidad y aún faltan estudios de validación clínica que permitan su uso en rutina<sup>53,54</sup>.

En conclusión, se reafirma la contribución del laboratorio en términos de diagnóstico, seguimiento y pronóstico para hallazgos clásicos como la proteinuria, albumina sérica y función renal y se incorpora el Ac-PLA2R como nuevo biomarcador con evidencia suficiente para ser implementado en la rutina diaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
- 2- Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care.* 2020;47(4):597-613. doi:10.1016/j.pop.2020.08.002
- 3- Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (Updated: June 5, 2022). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/>
- 4- Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-345. doi:10.2215/CJN.05000516
- 5- Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-997. doi:10.2215/CJN.11761116
- 6- Kumar V, Ramachandran R, Kumar A, et al. Antibodies to m-type phospholipase A2 receptor in children with idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(8):572-575. doi:10.1111/nep.12478
- 7- Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron.* 2020;144(9):413-427. doi:10.1159/000508099
- 8- Tesar V, Zima T. Recent progress in the pathogenesis of nephrotic proteinuria. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(2):139-220. doi:10.1080/10408360801934865
- 9- Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2207-2216. doi:10.1093/ndt/gfu355
- 10- Tesar V, Hruskova Z. Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2021;12:593288. doi:10.3389/fimmu.2021.593288
- 11- Jacobs-Cachá C, Vergara A, García-Carro C, et al. Challenges in primary focal segmental glomerulosclerosis diagnosis: from the diagnostic algorithm to novel biomarkers. *Clin Kidney J.* 2020;14(2):482-491. doi: 10.1093/ckj/sfaa110
- 12- Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* 2011;54(8):322-328. doi:10.3345/kjp.2011.54.8.322
- 13- Busuioc RM, Mircescu G. Nephrotic Syndrome Complications - New and Old. Part 2. *Maedica (Bucur).* 2022;17(2):404-414. doi:10.26574/maedica.2022.17.2.395
- 14- Busuioc RM, Mircescu G. Nephrotic Syndrome Complications - New and Old. Part 1. *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):153-168. doi:10.26574/maedica.2022.17.1.153

- 15- Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1983-1990. doi:10.1007/s00467-007-0521-3
- 16- Carvajal-Barrios G, Mejía N, Ch LEG, Florez A, Restrepo CM, Gastelbondo R. Síndrome Nefrótico: “De la teoría al manejo”. *Pediatría.* 2019;52(3):94-107. doi:10.14295/p.v52i3.137
- 17- Ware T. Nephrotic syndrome. *InnovAIT.* 2020;13(3):159-163. doi:10.1177/1755738019895050
- 18- Go AS, Tan TC, Chertow GM, et al. Primary Nephrotic Syndrome and Risks of ESKD, Cardiovascular Events, and Death: The Kaiser Permanente Nephrotic Syndrome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2303-2314. doi:10.1681/ASN.2020111583
- 19- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-2483. doi:10.1056/NEJMra054415
- 20- Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):707-711. doi:10.1093/ndt/gfh719
- 21- Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2110-2118. doi:10.2215/CJN.06620615
- 22- Chen YT, Hsu HJ, Hsu CK, et al. Correlation between spot and 24h proteinuria: Derivation and validation of equation to estimate daily proteinuria. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214614. doi:10.1371/journal.pone.0214614
- 23- Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;95(4):248-254. PMID: 28290633
- 24- Athavale A, Roberts DM. Management of proteinuria: blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Aust Prescr.* 2020;43(4):121-125. doi:10.18773/austprescr.2020.021
- 25- Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(2):258-272. doi:10.1053/j.ajkd.2018.07.012
- 26- Sinha A, Bagga A, Banerjee S, et al. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: Revised Guidelines. *Indian Pediatr.* 2021;58(5):461-481. doi:10.1007/s13312-021-2217-3
- 27- Matsumoto H, Miyaoka Y, Okada T, et al. Ratio of urinary potassium to urinary sodium and the potassium and edema status in nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2011;50(6):551-555. doi:10.2169/internalmedicine.50.4537
- 28- Donckerwolcke RA, France A, Raes A, Vande Walle J. Distal nephron sodium-potassium exchange in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2003;59(4):259-266. doi:10.5414/cnp59259

- 29- Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromcresol green- and bromcresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1925-1929. doi:10.1093/ndt/16.9.1925
- 30- Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):157-164. doi:10.1093/ndt/gfw227
- 31- Waller AP, Troost JP, Parikh SV, et al. Nephrotic syndrome disease activity is proportional to its associated hypercoagulopathy. *Thromb Res.* 2021;201:50-59. doi:10.1016/j.thromres.2021.02.007
- 32- Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1323-1330. doi:10.1007/s00467-016-3555-6
- 33- Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13;14(1):70. doi: 10.1038/nrneph.2017.175.
- 34- Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90(1):41-52. doi:10.1016/j.kint.2016.02.026
- 35- Li LZ, Hu Y, Ai SL, et al. The relationship between thyroid dysfunction and nephrotic syndrome: a clinicopathological study. *Sci Rep.* 2019;9(1):6421. doi:10.1038/s41598-019-42905-4
- 36- Lee SJ, Lin IH, Yen TH, Chu FY (2018) The Role of Protein Electrophoresis in Differential Diagnosis of Renal Disorders. *J Urol Ren Dis* 2018: 1101. doi:10.29011/2575-7903.001101
- 37- Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(3):427-436. doi:10.1016/s0272-6386(12)80899-7
- 38- Inoki Y, Nishi K, Sato M, Ogura M, Kamei K. The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022;10.1007/s00467-022-05652-9. doi:10.1007/s00467-022-05652-9
- 39- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa0810457
- 40- Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104936. doi:10.1371/journal.pone.0104936

- 41- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95(2):429-438. doi:10.1016/j.kint.2018.10.021
- 42- Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Pérez MT, Salcedo MT, Arbós-Via MA, Ostos H, et al. Prevalencia, valor diagnóstico y características clínicas asociadas a la presencia de niveles circulantes y depósitos renales de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasaA2 en nefropatía membranosa idiopática. *Nefrología.* 2014;34:353-9. doi: 10.3265/Nefrología.pre2013.Dec.12291
- 43- Tampoia M, Migliucci F, Villani C, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol.* 2018;31(6):899-905. doi:10.1007/s40620-018-0533-z
- 44- Smarz-Widelska I, Chojeła D, Koziół MM. The Role of Anti-PLA2R and Anti-THSD7A Antibodies in the Pathogenesis and Diagnostics of Primary Membranous Nephropathy: A Review of Current Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5301. doi:10.3390/ijerph19095301
- 45- Salvadori M, Tsalouchos A. New antigens involved in membranous nephropathy beyond phospholipase A2 receptor. *World J Nephrol.* 2022;11(4):115-126. doi:10.5527/wjn.v11.i4.115
- 46- Liu Y, Zheng S, Ma C, et al. Meta-Analysis of the Diagnostic Efficiency of THSD7A-AB for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Glob Chall.* 2020;4(11):1900099. doi:10.1002/gch2.201900099
- 47- Müller-Deile J, Schenk H, Schiffer M. Minimal-change-Glomerulonephritis und fokalsegmentale Glomerulosklerose [Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis]. *Internist (Berl).* 2019;60(5):450-457. doi:10.1007/s00108-019-0590-y
- 48- Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011;17(8):952-960. doi:10.1038/nm.2411
- 49- Hamie L, Daoud G, Nemer G, et al. SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases. *Postgrad Med J.* 2018;94(1115):517-524. doi:10.1136/postgradmedj-2018-135839
- 50- Segarra A, Jatem E, Quiles MT, et al. Valor diagnóstico de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en adultos con síndrome nefrótico idiopático [Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor serum levels in adults with idiopathic nephrotic syndrome]. *Nefrología.* 2014;34(1):46-52. doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Oct.12256
- 51- Segarra A, Jatem E, Quiles MT, et al. Valor de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en el diagnóstico diferencial entre glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática y secundaria [Value of soluble urokinase receptor serum levels in the differential

- diagnosis between idiopathic and secondary focal segmental glomerulosclerosis]. *Nefrologia*. 2014;34(1):53-61. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Oct.12272
- 52- Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):5451-5465. doi:10.1002/jcp.27486
- 53- Tsuji K, Kitamura S, Wada J. MicroRNAs as Biomarkers for Nephrotic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):88. doi:10.3390/ijms22010088
- 54- Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med*. 2013;19(4):481-487. doi:10.1038/nm.3142
- 55- Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB, et al. Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int*. 2013;83(4):749-756. doi:10.1038/ki.2012.428
- 56- Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:309-333. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114605



Este trabajo está bajo licencia [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)© 2 por Manuel Iván Ramos

Esta página está disponible en los siguientes idiomas:



# Abstract Licencia Creative Commons

**Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0  
Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**

Este es un resumen legible por humanos de (y no un sustituto) de la licencia .

## Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

**Adaptar** — remezclar, transformar y construir a partir del material

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

## Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar crédito de manera adecuada , brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios . Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales .



**CompartirIgual** — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

## Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una excepción o limitación aplicable .

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como publicidad, privacidad o derechos morales pueden limitar la forma en que utilizan el material.