



Niveles de Anticuerpos Antirreceptor de Fosfolipasa A2 en Pacientes con Nefropatía Membranosa y Síndrome Nefrótico

>>> La nefropatía membranosa (NM) primaria es el fenotipo histológico e inmunohistoquímico más frecuente en los pacientes adultos no diabéticos que se presentan con un síndrome nefrótico idiopático. En el siguiente artículo se evalúan los niveles de Anticuerpos Antirreceptor de Fosfolipasa A2 en Pacientes con Nefropatía Membranosa y Síndrome Nefrótico.

>>> AUTORES

Antonio Vilches (1), María Elena Biaiñ (1), Gustavo Laham (1), Carlos Díaz (1), Carolina Carrizo (2), Roberto Iotti (3)

Sección Nefrología, Servicio de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

Sección Reumatología, Servicio de Laboratorio, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

>>> CORRESPONDENCIA:

Dra. María Elena Biaiñ
Email: mariaelenabiain@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

>>> RESUMEN

Introducción: La nefropatía membranosa primaria es uno de los fenotipos histológicos e inmunohistoquímicos más frecuentes en los pacientes adultos con síndrome nefrótico. Con la identificación del anticuerpo del receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R), la detección del Anti-PLA2 en suero cambió el enfoque diagnóstico, el control de la eficacia terapéutica y el seguimiento evolutivo de esta nefropatía. En la mayoría de las series



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
 - La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
 - Mínimo de muestra 60 uL.
 - Fijación de complemento:
 - Mínimo de muestra 120 uL.



CHORUSTRIO

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

Fijación del Complemento

GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
FT4
FT3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

alrededor de un 70% de los pacientes vírgenes de tratamiento con nefropatía membranosa en actividad son positivos para este anticuerpo.

Objetivo: Nuestro objetivo fue determinar el nivel de anticuerpo en los pacientes con nefropatía membranosa y en los pacientes con síndrome nefrótico.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y observacional en donde se evaluaron 101 pacientes (86 nefropatías membranosas confirmadas por biopsia renal y 15 sin diagnóstico anatomopatológico) a quienes se les realizó medición de Anti-PLA2R. Analizamos datos demográficos, de laboratorio (creatinina, albúmina, proteinuria), histopatología renal y tratamientos instaurados. Dividimos a los pacientes con nefropatía membranosa confirmada por biopsia de acuerdo al resultado del Anti- PLA2 en 2 grupos: Positivos a los que presentaban un valor igual o > a 20 U/ml y los negativos (n=56) igual o < a 14 U/ml. Descartamos a los pacientes con resultado dudoso.

Resultados: En los pacientes que tenían biopsia renal con patrón de nefropatía membranosa el dosaje de Anti-PLA2R fue positivo en el 29% (n=25) de la muestra total, dudoso en 5,8% (n=5) y negativo en 65,2% (n=56), mientras que solo 1 de los 15 pacientes que cursaban síndrome nefrótico sin diagnóstico anatomopatológico fue positivo para Anti-PLA2. El dosaje de Anti- PLA2 fue positivo en el 47,7% en un subgrupo de pacientes (n=35) que se realizó el dosaje no más de 6 meses posteriores a la biopsia renal. No encontramos diferencias significativas entre los grupos de Anti- PLA2R positivos (n=25) y negativos (n=56) en cuanto a edad, sexo, valor de albúmina, creatinina plasmática y proteinuria.

Conclusiones: En nuestra muestra obtuvimos bajo porcentaje de positividad para Anti- PLA2R comparado con lo reportado en la literatura. El dosaje de Anti- PLA2R debería ser efectuado al comienzo de un síndrome nefrótico, previo a cualquier tratamiento para determinar la necesidad de biopsia renal o con el resultado de la misma para determinar si se trata de una forma primaria o secundaria y evaluar la respuesta a fármacos o a una conducta de “vigilancia activa”.

Palabras Clave: nefropatía membranosa; síndrome nefrótico; dosaje de anti-PLA2R; anticuerpo antifos-folipasa A2; anti-PLA2R

>>> INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa (NM) primaria es el fenotipo histológico e inmunohistoquímico más frecuente en los pacientes adultos no diabéticos que se presentan con un síndrome nefrótico idiopático. Si bien el rango etario de presentación es amplio, tiene una incidencia pico en la quinta y sexta década de la vida, su curso clínico es variable y su pronóstico incierto. Un tercio puede presentar remisión espontánea sin recibir tratamiento alguno, otro tercio persiste estable a lo largo del tiempo, y el tercio restante deteriora la función renal hasta alcanzar el estadio 5 (tasa de filtración glomerular < 15 ml/min/1,73 m²) de la enfermedad renal crónica (ERC) en el lapso de 5 a 15 años.

Su característica distintiva en la microscopía óptica, de la cual deriva el término “membranosa”, es el engrosamiento de la membrana basal glomerular debido a depósitos ubicados entre la lámina rara externa de la membrana basal glomerular y los podocitos y por la expansión de matriz entre estos depósitos inmunes. Las formas primarias o idiopáticas constituyen el 80% de los casos e históricamente no han tenido una etiopatogenia identificable, mientras que las formas secundarias lo son a enfermedades autoinmunes, infecciosas, neoplásicas, o por exposición a fármacos.

Si bien en el modelo experimental, la nefritis de Heymann, la naturaleza del antígeno blanco en los inmunocomplejos formados *in-situ* era bien conocido, la megalina, su caracterización en la NM humana resultó esquiva para los numerosos grupos que la intentaron hasta que Debiec y Ronco⁽¹⁾ identificaron al complejo formado por la endopeptidasa neutra y el aloanticuerpo sintetizado por la madre en casos en los que ésta por ser genéticamente deficiente en esta proteína sintetizaba intraútero anticuerpos dirigidos contra la endopeptidasa neutra fetal, un fenómeno extremadamente infrecuente, induciendo un síndrome nefrótico análogo a la NM experimental.

Este hallazgo marcó el comienzo de una

nueva era. Fue así que, en el año 2009, el laboratorio de David Salant en Boston y, en 2014, este mismo grupo, con la participación del grupo de Lambeau en Niza y de Stahl en Hamburgo, lideraron la identificación de dos antígenos, el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R), Dosaje de Anti-PLA2 en Argentina que representa aproximadamente el 70% de los pacientes con NM y la trombospondina tipo 1 con contenido de 7 A (TH D7A) entre 1-5% de los pacientes.⁽²⁻³⁾ Recientemente, se descubrió otro antígeno proteína tipo 1 del factor de crecimiento epidérmico neural (NELL 1) que también definirá un tipo diferente de NM primaria.⁽⁴⁾

Las descritas anteriormente son glicoproteínas de transmembrana expresadas por el podocito. Se desconocen hasta ahora los factores que gatillan la respuesta inmune. Esta proporción, en especial el 70% vinculable a anti-PLA2R, es bastante constante en los distintos grupos étnicos estudiados que no han recibido tratamiento aún, con la posible excepción de los japoneses⁽⁵⁾ en los

que parece estar más cercano al 50%.

Los anticuerpos, en general de la subclase IgG4, son detectables en el suero de los pacientes y reconocen un solo epítipo sensible, exclusivamente en condiciones reductoras, es decir, de captación de electrones.⁽⁶⁾ El antígeno forma parte de los depósitos granulares de la NM, aun en los pacientes seronegativos en los que este sistema antígeno-anticuerpo es responsable, y su presencia puede ser determinada en el tejido obtenido por biopsia renal.

Estos estudios han resultado cruciales para una mejor caracterización de los adultos con un síndrome nefrótico vinculable a un fenotipo membranoso, el énfasis con que debe efectuarse el tamizaje buscando tumores, la probabilidad alta o baja de una remisión espontánea, la respuesta serológica a la terapéutica instituida, la anticipación de una respuesta clínica (descenso de la proteinuria y ascenso de la albúmina sérica) antes de que estos cambios se produzcan, la probabili-



PORQUE
PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES

12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS
SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA
INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO

μGASES

Analizador de pH y Gases
en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

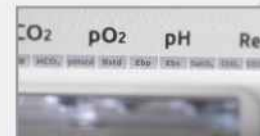
INGRESO DE MUESTRA POR
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.com info@aadee.com.ar company/aadee-s.a.

Av. Triunvirato 4135 5° piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291



dad de una recurrencia y de la reaparición de la enfermedad en el trasplante renal. Así entonces el anti-PLA2R constituye un biomarcador simple, disponible comercialmente y de gran utilidad práctica.⁽⁷⁻⁸⁾

Si bien los estudios originales utilizaron técnicas de Western Blot e inmunofluorescencia, más recientemente una determinación, basada en la técnica de ELISA o enzimo inmunoensayo (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas), ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. y permite detectar a los pacientes con actividad en quienes los inmunocomplejos PLA2R-Anti- PLA2R participan de su patogénesis. Si bien se ha señalado que existen pacientes clínicamente en remisión que no tienen anticuerpos circulantes pero que el antígeno sí está presente en el tejido obtenido por biopsia y también, hay pacientes activos, es decir nefróticos, seronegativos que no obstante muestran tinción positiva para el antígeno en la biopsia- tal vez por atrapamiento en el tejido blanco y que más tarde se tornan seropositivos.

Esta prueba de laboratorio es muy específica (> 90%) pero no es tan sensible (70%) para NM. Debe mencionarse que un cierto porcentaje de los pacientes con NM vinculables a hepatitis B, hepatitis C y sarcoidosis son positivos para Anti-PLA2R. No se detectaron anticuerpos en otras glomerulopatías.⁽⁹⁻¹⁰⁾

El objetivo del presente estudio fue analizar la experiencia recogida en un solo Centro de Argentina relativa a algunos aspectos vinculados con el uso clínico del anticuerpo anti-PLA2R, a saber:

Determinar los niveles de anti-PLA2R en pacientes con NM en la biopsia renal en diferentes estadios de su evolución.

Determinar los niveles de anti-PLA2R en pacientes en proceso de estudio de un síndrome nefrótico previamente a la realización de una biopsia renal.

Correlacionar los niveles de anti- PLA2R con variantes del fenotipo histológico, presentación clínica original y la situación clínica en el

momento de la determinación.

Correlacionar los cambios en los niveles de anticuerpos con la respuesta terapéuticas observadas con el tratamiento.

Determinar los niveles de anti-PLA2R en pacientes con NM lúpica y otras glomerulopatías.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal donde se analizaron 169 sueros de pacientes que presentaban NM confirmada por biopsia renal o tenían un síndrome nefrótico en estudio sin biopsia realizada. La determinación de anticuerpos se realizó entre el 1° de julio del 2015 y el 1° de noviembre del 2018. Los pacientes incluidos consultaron en nuestra Institución o fueron derivados de varios hospitales públicos y privados de Argentina para la realización del dosaje de anti-PLA2R. Obtuvimos datos clínicos en 101 pacientes (59,7%). Se analizaron datos demográficos, de laboratorio, resultados de la histopatología renal, tratamiento recibido y la respuesta al mismo, presencia de recaídas y su evolución. Dividimos a la población de estudio en 2 grupos de acuerdo al valor de anti-PLA2 en positivos y negativos.

Las muestras se procesaron por medio de un equipo de enzimo inmunoensayo comercial (ELISA; Euroimmun) de acuerdo a las instrucciones provistas por el fabricante. Los sueros fueron diluidos 1:100 se incubaron 30 min. En micro placas cubiertas con PLA2R junto con los calibradores y controles positivo y negativo. Los anticuerpos se detectaron por la incubación de una anti IgG humana conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) que reconoce todas las subclases de IgG. De acuerdo con las especificaciones del fabricante y con las pautas que surgen de la literatura en este tema se consideraron positivas todas las muestras iguales o mayores a 20 U/ml, negativas aquellas con valores < a 14 U/ml y dudosas aquellas con valores entre 15 y 19 U/ml.

Análisis estadístico

Todos los resultados son expresados como media y desviación standard y/o mediana



Diestro

Na⁺K⁺Cl⁻Ca⁺⁺Li⁺

pH

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

AMÉRICA

|

EUROPA

|

ÁFRICA

|

ASIA

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

Comuníquese con nosotros:

+54 11 4709 7707

| info@diestroweb.com

| www.diestroweb.com

CE

IONet
THE INTERNATIONAL CERTIFICATION NETWORK
CERTIFICATE

con su rango intercuartílico (percentil 25-75) según corresponda y las variables categóricas como porcentajes. Utilizamos T test o Mann Whitney para comparar variables continuas y Chi cuadrado para las categóricas entre los grupos con anti-PLA2R positivos y negativos. Para analizar la relación entre anti-PLA2R y proteinuria utilizamos correlación bivariada de Pearson. La asociación con $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

>>> RESULTADOS

La edad media fue 53 años, 62,4% eran de sexo masculino, la creatinina al momento del estudio fue de 1(0.8-1.5) mg/dl, la albúmina sérica fue 2.84 g/dl y la proteinuria de 24 horas fue 4 (3.5-10) g/24 horas (**Tabla 1**). El 38,6% (39/101) fueron asistidos en el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), mientras que 61,4% fueron derivados solo para realizar el dosaje de anti-PLA2R y eran seguidos en otra Institución. La manifestación inicial de la enfermedad se detalla en la (**Tabla 2**). De los 101 pacientes sobre los que dispusimos la información necesaria, 86 tuvieron una biopsia renal compatible con NM y 15 pacientes estaban siendo estudiados por síndrome nefrótico a los cuales se les solicitó el dosaje de anti-PLA2R. (**Diagrama 1**)

>> **Tabla 1.** Datos demográficos y de laboratorio

VARIABLE	n=101
Edad (años)	53,24 ± 17,5
Sexo masculino (%)	62,4
Creatinina sérica (mg/dl)	1 (0,8-1,5)
Albúmina sérica (g/dl)	2,84 ± 0,67
Proteinuria (g/24 horas)	4 (3,5-10)

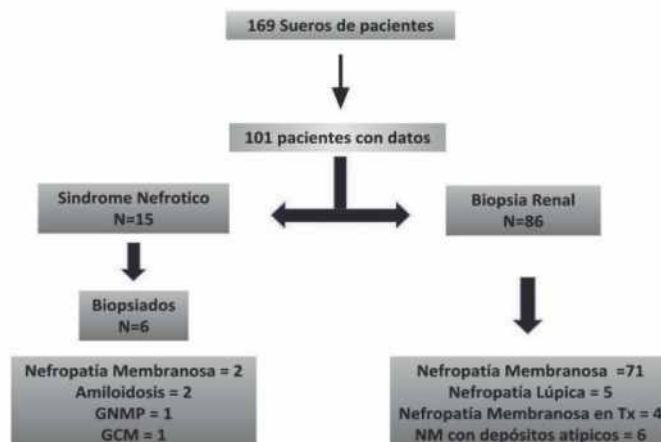
>> **Tabla 2.** Fenotipo Inicial de presentación: (n=101)

Fenotipo Inicial	N (%)
Síndrome nefrótico	76 (75,3)
Proteinuria nefrótica	13 (12,8)

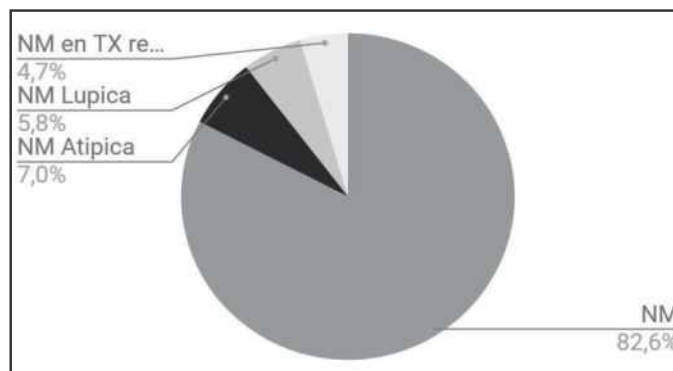
Proteinuria no nefrótica	4 (3,9)
Síndrome nefrótico en el embarazo	2 (1,9)
Síndrome nefrótico en trasplante renal	5 (4,9)
ERC evaluación pre TX	1 (1,0)

De los pacientes que tenían biopsia renal (n=86): 70 pacientes presentaban un fenotipo histológico de NM en la microscopía óptica, con depósitos granulares epimembranosos de IgG (es decir el patrón típico y esperable en las formas idiopáticas o primarias), 6 pacientes mostraron NM con algunas características inmunohistoquímicas atípicas (depósitos mesangiales, depósitos de IgA, C3 y C1q: 6,9%); 5 pacientes tenían NM lúpica y 5 pacientes tenían recidiva de una NM en un trasplante renal. (**Gráfico 1**)

>> **Diagrama 1.** Flujo de los pacientes que se realizaron una biopsia y los pacientes que tenían un síndrome nefrótico y se realizaron biopsia en diferido



>> **Gráfico 1.** Descripción de anatomía patológica, en los pacientes con biopsia renal, con patrón morfológico de NM

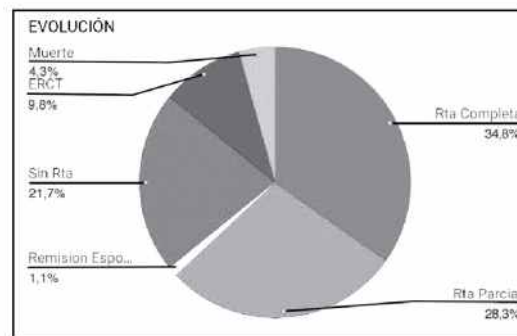


Respecto del tratamiento de los pacientes que tenían NM confirmada por biopsia (n=86) el 23,4% (n=20) recibía tratamiento conservador sin haber sido tratado con inmunosupresión; el 38,5% (n=33) había recibido tratamiento con ciclofosfamida y esteroides en meses alternos durante 6 meses, el 16,3% (n=14) recibió un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), 2,3% (n=2) recibió tratamiento con clorambucilo y esteroides en meses alternos (ambos esquemas propuestos por Ponticelli, conocidos por el epónimo);⁽¹⁵⁾ 5,8% (n=5) esteroides solos; 3,4% (n=3) rituximab, un paciente recibió hormona adrenocorticotropa (ACTH) subcutánea, 3 pacientes recibieron micofenolato mofetil, tacrolimus y esteroides, y 5 pacientes recibieron MMF y esteroides. La evolución luego del primer tratamiento se ilustra en el **Gráfico 2** y en la **Tabla 3**.

>> **Tabla 3.** Primer tratamiento realizado a los pacientes con NM confirmados por biopsia (n=86)

Tratamiento	N (%)
Tratamiento conservador	20 (23,4%)
Ciclofosfamida/Esteroides	33 (38,5%)
Clorambucilo/Esteroides	2 (2,3%)
Inhibidores de calcineurina (CSA-FK)	14 (16,3%)
Esteroides	5 (5,8%)
Rituximab	3 (3,4%)
MMF/Esteroides	5 (5,8%)
ACTH	1 (1,1%)
Esteroides/MMF/FK	3 (3,4%)

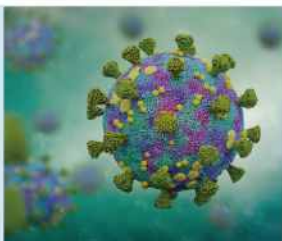
>> **Gráfico 2.** Evolución luego del primer tratamiento



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

Flexible: compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

Fiable: rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488
ventas.etc@etcint.com.ar
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

De esta cohorte de pacientes con NM estudiada 26,7% (n=23) presentaron una recaída en algún momento de su evolución. En cuanto al tratamiento de las recaídas solo obtuvimos datos de 20 pacientes. (Tabla 4)

>> Tabla 4. Tratamiento de recaídas (n=20)

Tratamiento	Pacientes
Rituximab	9
EST/CFM	3
Ciclosporina	5
Tacrolimus	2
Esteroides	1

El dosaje de anti-PLA2R realizado a nuestra cohorte de 86 pacientes con NM fue procesado en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. La mediana del tiempo entre el primer dosaje de anti-PLA2R y la biopsia fue de 12,1 (2,8-45) meses. El mismo fue positivo en el 29% (n=25), dudoso en 5,8% (n=5) y negativo en 65,2% (n=56). La media y mediana del título de anticuerpos anti-PLA2 fueron de $81,14 \pm 250$ UI/ml y 3 (2-31) UI/ml, respectivamente.

En el grupo de pacientes con síndrome nefrótico en estudio un paciente fue positivo y el resto tuvieron un dosaje negativo (n=14).

Dividimos a los pacientes en 2 grupos de acuerdo al resultado de Anti-PLA considerado positivo o negativo. No encontramos diferencias significativas entre ambos en cuanto a edad, sexo, valor de albúmina, creatinina plasmática y proteinuria (**Tabla 5**). Tampoco encontramos diferencias en cuanto al fenotipo de inicio de la enfermedad (dato no mostrado). En cuanto a la histología tampoco encontramos diferencias significativas.

Seleccionamos un subgrupo de pacientes cuyo primer dosaje de anti-PLA2R fue efectuado dentro de los 6 meses de realizada la biopsia. En este grupo (n=35) observamos que el dosaje fue positivo el 45,7% (n=16) y negativo en 54,3% (n=19). La proteinuria media fue 7,7 y 9 g/24 horas en los positivos y negativos respectivamente con una diferencia no significativa entre ambos grupos.

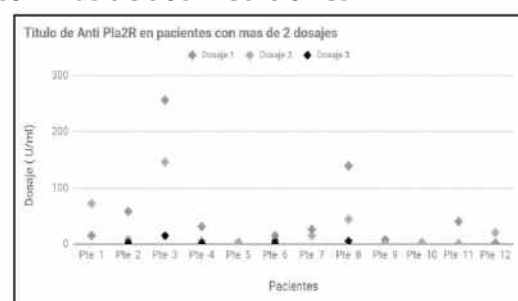
De los 86 pacientes que tenían NM a 12 de ellos se les realizó un segundo dosaje y sólo 5 tuvieron un tercer dosaje. De estos pacientes en 8 se observó un descenso en el título de anticuerpos en respuesta al tratamiento inmunosupresor (n=7) o con tratamiento conservador (n=1). En 2 pacientes el primer dosaje fue negativo y el segundo positivo consecuencia de una recaída con un tiempo medio de 18 meses entre ambos dosajes. En los 2 restantes se mantuvo negativo; eran pacientes en remisión en quienes se les solicitó la determinación como control de su enfermedad. (**Gráfico 3**)

>> Tabla 5. Comparación entre pacientes con dosajes de anti-PLA2R considerados negativos y positivos (n=81)

Variable	Positivo n=25 (30.9%)	Negativo n=56 (69.1%)	P
Edad (años)	54,9	50,3	0,238
Sexo masculino (%)	71	63,6	0,636
Albúmina sérica (g/L)	2,7	2,9	0,210
Creatinina sérica (mg/dl)	1 (0,8 -1,7)	1 (0,8- 1,5)	0,76
Proteinuria (g/día)	4 (3,5-10,7)	3,5 (3,3-8,1)	0,082
Histología:			
•NM (%)	93,5	81,8	0,117
•NM con depósitos atípicos (%)	3,2	9,1	
•NM lúpica (%)	0	9,1	
•NM en Tx renal (%)	3,2	0	

Se descartaron los que presentaban resultado dudoso. Se realizó un Chi cuadrado (no significativo) comparando la histología entre los pacientes que tenían anti-PLA2 positivos y negativos en 81 pacientes (se descartaron 5 porque tenían resultados dudosos). Respecto a la creatinina la misma está puesta en mediana con su rango intercuartil (25-75%).

>> Gráfico 3. Título de anticuerpos en pacientes con más de dos mediciones



Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

MP
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA,
IgM y NS1Ag**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 20 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Dengue IgG**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**
Elisa x 96 tests

Zika

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**
Elisa x 96 tests

CHEMBIO
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Chikungunya IgG**
Elisa x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**
Elisa x 96 tests



BIODIAGNOSTICO

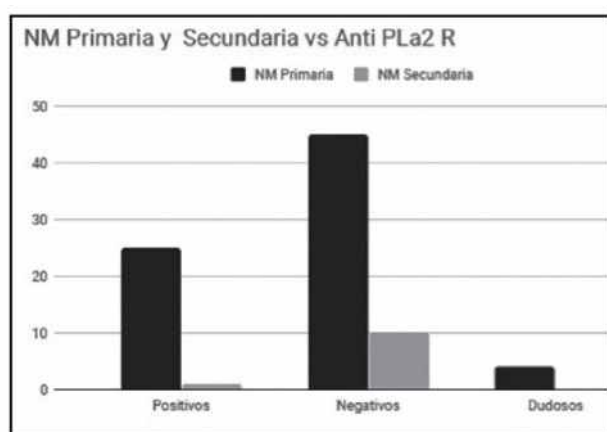
Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "1" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

En 8 pacientes se observa descenso del título de anticuerpo en respuesta al tratamiento. En 2 pacientes se observó elevación del título de anticuerpos por presentar recaída de la enfermedad. En dos pacientes se mantuvieron negativos. (**Gris Oscuro:** 1er dosaje; **Gris Claro:** 2do dosaje; **Negro:** 3^{er} dosaje)

Se estudiaron 5 pacientes con trasplante renal que presentaron recidiva de NM en el injerto renal. De estos pacientes, uno tenía dosaje de anti-PLA2R positivo y tres fueron negativos y uno dudoso.

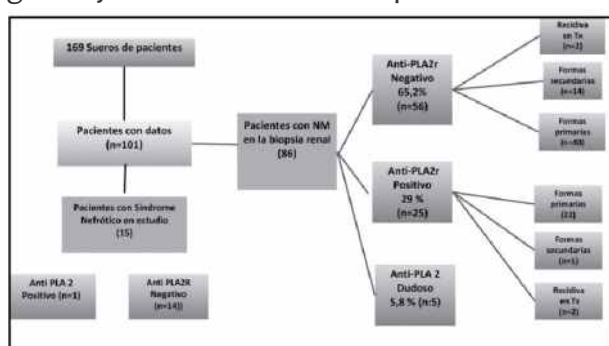
La comparación de los niveles de anti-PLA2R entre las formas de NM “primaria” y “secundaria” se detalla en el **Gráfico 4**.

>>> Gráfico 4. Correlación de formas primarias y secundarias con título de anticuerpos de Anti-PLA



Las distribución de los pacientes, según el dosaje de anti-PLA2R positivo, dudoso o negativo y la correlación con las formas clínicas de presentación se muestran en el **Diagrama 2**.

>>> Diagrama 2. Distribución de los pacientes según el dosaje de anti-PLA2R positivo, dudoso o negativo y las formas clínicas de presentación.



De los quince pacientes que se encontra-

ban en estudio por síndrome nefrótico solo uno tuvo dosaje positivo para anti-PLA2R. A seis pacientes de este grupo se les realizó biopsia renal en diferido, ósea luego de obtener el dosaje de Anti-PLA2. De los seis pacientes que se les realizó biopsia renal: dos tuvieron NM (en una paciente el dosaje fue positivo), dos pacientes presentaron amiloidosis, un paciente glomerulopatía a cambios mínimos y un paciente glomerulonefritis membranoproliferativa (GN).

El resto de los pacientes del grupo síndrome nefrótico en estudio, 9 pacientes, continuaban bajo seguimiento nefrológico, 4 de los cuales tenían diabetes y recibían tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o bloqueantes de la angiotensina II (ARA II).

Si cambiamos el valor de corte del título de anti-PLA2 positivo > 2 U/ml y negativo < 2 U/ml como lo plantean algunos autores. Observamos que fueron positivos 53 pacientes (61,6%) y negativos 33 pacientes (38,3%).

>>> DISCUSIÓN

Se realizó un análisis retrospectivo de corte horizontal de pacientes con NM y de pacientes en estudio de síndrome nefrótico realizado desde que implementamos el método de ELISA para determinación de anticuerpos anti-PLA2R en CEMIC en julio del 2015.

El dosaje de anticuerpos se efectuó en 169 pacientes pero de éstos tuvimos acceso a datos de historia clínica, laboratorio, anatomía patológica, tratamiento y evolución de 101 pacientes (86 pacientes con biopsia renal con patrón de NM y 15 pacientes sin biopsia renal que cursan un síndrome nefrótico en estudio) y este hecho constituye una importante limitación para el análisis de los datos. La población estudiada de pacientes con NM fue muy heterogénea ya que el dosaje se realizó en diferentes momentos de su enfermedad, algunos pacientes estaban en remisión clínica y otros cursando una recaída o con el debut de su enfermedad.

Un 38,6% de la muestra eran pacientes en seguimiento en CEMIC. El resto de los pacientes (61,4%) correspondió a pacientes de quienes reci-

mos las muestras de suero para realizar el dosaje de anti-PLA2R y procedían de varios hospitales públicos y privados de toda Argentina razón por la cual no intervinimos en las indicaciones de tratamiento ni el momento de indicación del dosaje de anticuerpos.

Los resultados muestran menor positividad del anticuerpo que lo reportado en la bibliografía en la población con NM.⁽²⁾ Cuando seleccionamos el grupo de pacientes con dosaje de anti-PLA2R y biopsias dentro de los seis meses el porcentaje de pacientes con dosaje positivo asciende pero no llega a ser cercano al 70% como reporta la bibliografía. Si tomamos los dosajes de anti-PLA2R > 2 UI/ml como positivos y de esta forma eliminamos los dosajes “dudosos” y algunos negativos el porcentaje de positividad asciende a 61,6%, como lo muestran Bobart *et al.* al tomar como positivo a un valor > a 2 UI por ELISA.⁽¹¹⁾

Con respecto a la baja positividad obtenida aún en los casos casi con seguridad primarios o

idiopáticos interpretamos que los pacientes fueron estudiados tardíamente con respuesta clínica favorable o habiendo comenzado el tratamiento inmunosupresor o en el contexto de una respuesta completa. Es decir que no obtuvimos suero al inicio del cuadro clínico y que a muchos pacientes se les realizó el dosaje habiendo comenzado con tratamiento inmunosupresor o habiendo finalizado el mismo.

Así en aquéllos con sedimento blando, función renal normal, ausencia de diabetes o enfermedades sistémicas o infecciosas o antecedentes sugestivos de una posible neoplasia, un título inequívocamente positivo podría evitar una biopsia renal y permitir decisiones terapéuticas sobre la base exclusiva de la presentación clínica, el grupo etario, el género, negatividad para infecciones o enfermedades autoinmunes y comorbilidades. Esto es especialmente válido cuando la ecuación riesgo/beneficio no es clara. Si el título es positivo pero bajo se puede esperar a una respuesta espontánea.



GLYMS®

Información en tiempo real

Software para laboratorios

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- Gestión de cambios
- Turnero por totem y pantalla
- Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460

email: administración@glyms.com

@glymssoftware

GLYM Software

www.glyms.com.ar

NUEVO SISTEMA TURNERO PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS PACIENTES DENTRO Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

www.sistemadefilas.com



CONSÚLTENOS!

No observamos diferencias significativas entre pacientes con dosaje de anti-PLA2R positivo y negativo en el valor de proteinuria, albúmina, creatinina, fenotipo inicial y patrón anatómico-patológico.⁽¹⁵⁾

Con respecto a la histología observamos que subgrupo de pacientes tenían un patrón membranoso en la microscopía óptica pero en la inmunofluorescencia tenían depósitos de IgG, IgM, IgA, C3 y C1Q así como también depósitos mesangiales sin tener estigmas de enfermedad sistémica y sin serologías positivas para Lupus Eritematoso Sistémico. En este subgrupo sólo un 16,7% de los pacientes tuvieron un dosaje positivo. Quizá estas formas interpretadas inicialmente “secundarias” hoy día con el dosaje de anti-PLA2R corresponderían a formas “primarias”. El 83,3% tuvo un dosaje de anti-PLA2R negativo y en concordancia con los hallazgos de la inmunohistoquímica probablemente correspondan a formas secundarias.⁽¹³⁾

Los dosajes de Anti-PLA2R realizados en pacientes con NM lúpica fueron todos negativos al igual que en los pacientes que se biopsian en diferido en el grupo de síndrome nefrótico en estudio y presentaron otras glomerulopatías (amiloidosis, cambios mínimos y GN membranoproliferativa).


En los pacientes que tuvieron dos o más dosajes observamos la negatividad del título de anticuerpos en respuesta al tratamiento inmunosupresor o en el caso de remisión espontánea en un paciente en concordancia con la bibliografía.⁽¹⁴⁾ En este grupo de pacientes todos aquéllos que presentaron una respuesta completa mostraron negatividad del anticuerpo. En dos pacientes se observó ascenso del título de anticuerpo por recaída de la enfermedad. Dos pacientes tuvieron dos mediciones negativas consecutivas, en las dos circunstancias con respuesta completa sostenida. Estos hallazgos relacionan el título de anticuerpos con la actividad de la enfermedad y es de utilidad para predecir respuestas terapéuticas. Así mismo la bibliografía coincide con nuestros hallazgos en que el título es mucho menor en pacientes inactivos o con remisiones parciales, tratados o no.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

En cuanto al tratamiento indicado solo en los pacientes que tenían un seguimiento en CEMIC la decisión terapéutica fue evaluada y discutida por nosotros y se correspondió con guías y pautas internacionalmente aceptadas. En el resto de los pacientes la decisión terapéutica fue tomada por cada nefrólogo y basada en los recursos disponibles según el medio socioeconómico.

No es esta una prueba 100% específica, como lo explicamos anteriormente tiene una especificidad del 90% y una sensibilidad del 70%. Por otra parte en general las que los son es porque su positividad forma parte de los criterios diagnósticos. Es sabido que algunas formas secundarias son positivas tanto en lupus, hepatitis B y sarcoidosis.

Finalmente la interpretación de nuestros resultados y la discusión precedente deben ser vistas a la luz de ciertos fenómenos claves en la cronología de esta enfermedad. La sensibilidad de la prueba depende en alguna medida de la etnicidad de la población, del método de laboratorio usado – Western blot, inmunofluorescencia indirecta, ELISA– pero sobre todo de la biología de esta enfermedad. Existe un retardo entre el depósito de anticuerpos en el tejido renal, la seropositividad y la actividad clínica. En el comienzo de la enfermedad cuando la producción de anticuerpos recién comienza, ya hay cambios estructurales en el glomérulo, depósitos de inmunoglobulinas y presencia del antígeno PLA2R en la biopsia pero todavía no existe un daño podocitario marcado, consecuentemente no hay proteinuria o es mínima y, muy especialmente, no hay anticuerpos circulantes detectables. Han sido atrapados por el riñón actuando como lo que algunos con el fin de ser gráficamente denominan una “pileta de cocina”.⁽²⁰⁾ Por esta razón la detección del antígeno en tejido renal, procedimiento más laborioso y caro, que además demanda disponer de una biopsia es indispensable si se desea conocer con precisión la situación patogénica de un paciente determinado.

A medida que la enfermedad avanza el tejido renal se satura y el paciente se convierte en seropositivo. En el proceso de remisión de la enfermedad se recorre el camino inverso: el título cae pero pueden persistir los depósitos de inmunoglobulinas en el riñón y sobre todo de expresión

DICEN ^{QUE}
EL ^{QUE} **2020**
 FUE UN
 AÑO DE 
POR ESO EN 2021
 NOS ^N ^O ^S DEDICAREMOS
A ESTUDIARLA

Sentinel FOB Gold®

Solución Única y Completa para Detección **Automatizada** de **Sangre Oculta** en **Materia Fecal**



Tubos de diseño patentado "2 en 1"

- 1- Recolección de heces en forma sencilla.
- 2- Análisis directamente desde el tubo, para cualquier autoanalizador de química clínica.

SENTIFIT® pierceTube: Tubo perforable, para uso en el sistema SENTIFIT 270®

FOB Gold® Tube Screen: Tubo universal, compatible con todos los analizadores de química clínica y el sistema SentiFOB®



SENTIFIT 270®

- Sistema totalmente automatizado de alta velocidad.
- Tubos perforables patentados, que se cargan directamente en el equipo.
- Sistema higiénico y seguro para el usuario.
- Reactivo de látex inmunoturbidimétrico de última generación para la determinación **cuantitativa** de sangre oculta en heces.

Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Argentina -Tel:+5411 4555 4601
 Mail: pl@bioars.com.ar
 Web: www.bioars.com.ar



ba
 bioars

SENTINEL
 DIAGNOSTICS

del PLA2R, que es el último fenómeno en desaparecer: primero cae el título de anticuerpos, después la proteinuria y finalmente desaparecen los depósitos de PLA2R en la biopsia. Es en esta situación donde nosotros consideramos debe usarse el término “remisión completa”, y preferimos utilizar “respuesta completa” cuando la proteinuria y la albúmina se han normalizado.

Como mencionamos anteriormente creemos que, a la luz de la fisiopatogenia de esta enfermedad, es altamente conveniente el uso adecuado del título de Anti-PLA2R para que contribuya al diagnóstico y la terapéutica. Es decir usar esta prueba de laboratorio con objetivos precisos: para diagnóstico de NM idiopática de modo no invasivo; para excluir formas secundarias de NM; para anticipar respuestas o recaídas y como guía para adoptar decisiones terapéuticas.⁽²¹⁾

>>> CONCLUSIONES

La positividad del título de anti-PLA2R en nuestra población con NM es inferior en al reportado en la literatura. El alto porcentaje de pacientes con títulos negativos probablemente se vincule a inactividad o al tratamiento recibido con citotóxicos.

>>> ANEXO

Síndrome nefrótico: pacientes con proteinuria > 3,5 g/día y que tenían además edemas e hipoalbuminemia definida por albúmina sérica menor a 3,5 g/dl.

Proteinuria nefrótica: pacientes que solo tenían proteinuria > a 3,5 g/día en ausencia de síndrome nefrótico clínico.

Proteinuria no nefrótica: pacientes que tenían valores de proteinuria < 3,5 g/día.

Screening de síndrome nefrótico: pacientes que tenían un síndrome nefrótico y se le realizó dosaje de anti-PLA2R para evaluar la necesidad de biopsia renal.

Enfermedad renal crónica: anormalidades en la estructura o función del riñón, por más de tres meses con implicancias para la salud.

Pérdida de seguimiento: pacientes a los que su nefrólogo de cabecera no volvió a ver una vez obtenido el resultado de anti-PLA2R.

Respuesta completa: pacientes con proteinuria < 500 mg/día luego del tratamiento inmunosupresor.

Respuesta parcial: pacientes con proteinuria < 3,5 g/día previamente al tratamiento inmunosupresor y que fue < a 3,5 g/día luego del mismo.

Respuesta espontánea: pacientes con síndrome nefrótico que presentaron valores de proteinuria < 500 mg/día sin haber recibido tratamiento inmunosupresor.

Enfermedad renal crónica terminal (ERC-T): pacientes en estadio 5 (tasa de filtración glomerular estimada < 15 ml/min/1,73 m²)

Tratamiento conservador: los pacientes que fueron tratados con inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) o antagonistas o bloqueadores del receptor AT1 de la ARA II, o ambos combinados, estatinas y/o aspirina, pero no medicación inmunosupresora.

NM “secundaria”: cuando está relacionado a otras patologías como enfermedades autoinmunes, infecciosas o tumorales.

NM “primaria” o “idiopática”: el diagnóstico se hace por exclusión de causas secundarias.

Agradecimientos: Al Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital El Cruce, Hospital Argerich, Hospital de Clínicas José de San Martín, Hospital Churruca Vizca, Nephrology, Hospital Santojanni, Hospital Fernández y Hospital Durand, que nos derivaron pacientes incorporados al presente estudio.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ronco P, Debiec H. Avances patofisiológicos en la nefropatía membranosa: es hora de un cambio en la cuidado. *Lancet*. 2015;385(9981):1983-92. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.
- 2) Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. Receptor de fosfolipasa A2 de tipo M como antígeno objetivo en la nefropatía membranosa idiopática. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
- 3) Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain containing 7A in

idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87. doi:10.1056/NEJMoa1409354.

4) Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross LA, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97(1):163-74. doi:10.1016/j.kint.2019.09.014.

5) Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, Iseri K, Saito T, Yamamoto Y, et al. Expresión del anticuerpo del receptor de la antifosfolipasa A2 (PLA2R) y del glomerular PLA2R en pacientes japoneses con nefropatía membranosa. *PLoS Uno.* 2016;11(6):e0158154. doi:10.1371/journal.pone.0158154.

6) Beck LH Jr, Salant DJ. Nefropatía membranosa: de los modelos al hombre. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2307-14. doi:10.1172/JCI72270.

7) Cravedi P, Abbate M, Gagliardini E, Galbusera M, Buelli S, Sabadini E, et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(2):272-5. doi:10.1053/j.ajkd.2011.05.002.

8) Francis JM, Beck LH Jr, DJ de Salant. Nefropatía membranosa: un viaje desde el banco hasta la cama. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):138-47. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.030.

9) Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Receptor de la fosfolipasa renal A2 en la nefropatía membranosa asociada al virus de la hepatitis B. *Am J Nephrol.* 2015;41(4-5):345-53. doi:10.1159/000431331.

10) Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Receptor de la fosfolipasa A2 y nefropatía membranosa asociada a la sarcoidosis. *Transplante de Nephrol Dial.* 2015;30(6):1047-50. doi:10.1093/ndt/gfv080.

11) Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95(2):429-38. doi:10.1016/j.kint.2018.10.021.

12) Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, y otros. Título de anticuerpos del receptor de la fosfolipasa A2 y subclase en la nefropatía membranosa idiopática. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1735-43.

doi:10.1681/ASN.2012030242.

13) Jiang Z, Cai M, Dong B, Yan Y, Yang Y, Wang M, y otros. Características clínico-patológicas de la nefropatía membranosa atípica de etiología desconocida en pacientes adultos chinos. *Medicina (Baltimore).* 2018;97(32):e11608. doi:10.1097/MD.00000000000011608

14) Díaz M, Agraz I, Soler MJ. Anticuerpo del receptor de la antifosfolipasa A2 y remisión espontánea en la nefropatía

membranosa. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):33-5. doi:10.1093/ckj/sfy079.

15) Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab o ciclosporina en el tratamiento de la nefropatía membranosa. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa181442.

16) Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab para la nefropatía membranosa grave: un ensayo de seis meses con un seguimiento prolongado. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-58. doi:10.1681/ASN.2016040449.

17) Wu X, Liu L, Guo Y, Yang L. Valor clínico de un anticuerpo anti-PLA2R en suero en el diagnóstico y la monitorización de la nefropatía membranosa primaria en adultos. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:241-7. doi:10.2147/IJNRD.S176665.

18) Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. El título del anticuerpo del receptor de la antifosfolipasa A2 predice el resultado de la nefropatía membranosa después del rituximab. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-58. doi:10.1681/ASN.2014070640.

19) Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, y otros. La reducción inducida por el rituximab de los autoanticuerpos anti-PLA2R predice la respuesta en la nefropatía membranosa. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543-50. doi:10.1681/ASN.2010111125.

20) Bomback AS. Manejo de la nefropatía membranosa en la era PLA2R. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):784-86. doi:10.2215/CJN.12461117.

21) García-Vives E, Solé C, Moliné T, Alvarez-Ríos AM, Vidal M, Agraz I, et al. Anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 tipo M (PLA2R) en la nefritis lúpica membranosa. *Lupus.* 2019;28(3):396-405. doi:10.1177/0961203319828521.

Traducción realizada con la versión gratuita del traductor www.DeepL.com/Translator ■

MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Serología

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsivantes ● Inmunosupresores

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●

Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

