



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 009-DETS-IETSI-2025
VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD
DEL USO DE LA IDENTIFICACIÓN DE ANTI-PLA2R COMO PARTE
DE LA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DE LA NEFROPATÍA
MEMBRANOSA PRIMARIA EN ESSALUD**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS - SDEDMYEB**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Hildebrandt Pinedo – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
3. Johanna Elizabeth Martins Luna - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Álvaro Nicanor Hostia Cardeña, médico especialista en nefrología del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Validez diagnóstica, eficacia, efectividad y seguridad del uso de la identificación de anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la nefropatía membranosa primaria en EsSalud. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022. Esta ETS tuvo como objetivo evaluar la validez diagnóstica, eficacia, efectividad y seguridad del uso de la identificación de anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la NM primaria en EsSalud.

Con la Nota N° 3676-GRPA-ESSALUD-2023, el Dr. Álvaro Nicanor Hostia Cardeña, médico especialista en nefrología del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), a través de la gerencia de la Red Prestacional Almenara, solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la evaluación de la tecnología sanitaria: "Prueba de anticuerpos contra el receptor de la Fosfolipasa A2" para su incorporación al petitorio de Equipos Biomédicos y Dispositivos Médicos de EsSalud. La solicitud está orientada a incorporar una tecnología para el diagnóstico de la NM primaria en la institución, siendo este diagnóstico apremiante para orientar el manejo terapéutico.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de formular la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Álvaro Nicanor Hostia Cardeña y los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión se identificó que, actualmente, el diagnóstico de la NM primaria se basa en la realización de una biopsia renal, considerada el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedades glomerulares, junto con el descarte de posibles causas de enfermedad glomerular secundaria que permitan diferenciar la NM primaria de la secundaria. Durante la reunión, el especialista señaló que, en algunos casos, la biopsia renal no es concluyente para el diagnóstico. Por ello, se propuso la detección de anti-PLA2R como una herramienta complementaria para confirmar el diagnóstico en estos casos. A partir de la revisión de la información proporcionada por el solicitante y la evidencia disponible en la literatura sobre la utilidad de la detección de anti-PLA2R en el diagnóstico de NM primaria, se identificó la necesidad de evaluar distintos escenarios en los que se utilice o no este biomarcador. Estos escenarios incluyen el descarte de enfermedades glomerulares secundarias y la realización o no de la biopsia renal como parte de la estrategia diagnóstica¹. Asimismo, se precisó que la detección de anti-PLA2R mediante ELISA, como parte de una estrategia diagnóstica para la NM primaria, puede realizarse en muestras de suero u orina. Con base en estos aspectos, se logró ajustar los términos de la pregunta PICO para garantizar la identificación de evidencia relevante sobre el uso de la detección de anti-PLA2R en el diagnóstico de la NM primaria. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente ETS fue la siguiente:

¹ Las estrategias para el diagnóstico de NM primaria incluyen la detección de posibles causas de daño secundario al glomérulo y la realización de biopsia (estándar de oro para el diagnóstico de NM primaria), Siendo que el empleo de anti-PLA2R persigue reemplazar la realización de biopsia para el diagnóstico de NM primaria, la evidencia a identificar en esta evaluación de tecnología sanitaria incluye estudios en los que se evalúen estrategias diagnósticas de NM primaria que, junto al descarte de causas secundarias de daño glomerular, se realice o no la biopsia renal y/o la medición del anti-PLA2R.

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes con glomerulopatía membranosa (GM) con sospecha de GM primaria
I	Estrategia diagnóstica de GM primaria que incluya la identificación de anti-PLA2R por enzimoimmunoanálisis
C	Estrategia diagnóstica de GM primaria que no incluya la identificación de anti-PLA2R enzimoimmunoanálisis
O	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - ERCT, incluyendo trasplante renal Seguridad <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos - Daños atribuibles a la prueba (sobrediagnóstico, sobretratamiento, entre otros) Calidad de vida Otros <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad y especificidad Tasa de falsos positivos y negativos

anti-PLA2R: anticuerpos contra el receptor de fosfolipasas A2; ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

II. ASPECTOS GENERALES

La nefropatía membranosa (NM, también denominada glomerulonefritis membranosa) es una glomerulonefritis caracterizada por depósitos inmunitarios subepiteliales que contienen antígeno, inmunoglobulina G (IgG) y componentes del complemento con poca o ninguna proliferación o infiltración celular (Couser 2017; Alsharhan y Beck 2021; Trujillo, Alonso, y Praga 2020). La importancia de esta enfermedad radica en que cerca del 20% de los pacientes con NM progresarán a enfermedad renal crónica terminal, siendo que uno de cada diez pacientes fallece por esta condición en 5 a 10 años desde el diagnóstico (Lai et al. 2015). Si bien la NM puede ser diagnosticada a cualquier edad, esta se presenta con mayor frecuencia en hombres (relación de 2:1 respecto a las mujeres), con una edad media de aparición a los 50 años (Couser 2017; Alsharhan y Beck 2021; Trujillo, Alonso, y Praga 2020).

La NM es la causa más común del síndrome nefrótico del adulto (Couser 2017; Alsharhan y Beck 2021; Trujillo, Alonso, y Praga 2020; Bobkova et al. 2020), y puede cursar de forma insidiosa, presentándose síntomas que van incrementándose de forma gradual a lo largo de meses o incluso años. El síntoma más característico de esta condición es la proteinuria, la cual puede ser leve o tener valores del rango nefrótico (>3.5 g/día) (De Vriese et al. 2018). La pérdida de proteínas en la orina produce hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica (generando edema, sobre todo

en miembros inferiores, cara y cavidades serosas). La NM puede manifestarse con otros síntomas como la hipertensión arterial, hiperlipidemia y hematuria microscópica, así como con complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar) u otras complicaciones relacionadas a la causa de la NM (De Vriese et al. 2018).

La NM se puede dividir en NM primaria, también denominada idiopática y NM secundaria. La NM se clasifica como primaria en ausencia de otra enfermedad o exposición que está etiológicamente relacionada, siendo que la mayoría de estos casos son causados por anticuerpos dirigidos al receptor de fosfolipasa A2 de tipo M (PLA2R) (Trujillo, Alonso, y Praga 2020; Couser 2017). La NM primaria es la más frecuente (representa aproximadamente el 75% de los casos de NM) (Lai et al. 2015). En la NM primaria, la patogénesis incluye la formación de autoanticuerpos (principalmente IgG4) dirigidos contra antígenos podocitáricos como el PLA2R, los cuáles se unen a la membrana basal glomerular, formándose depósitos subepiteliales, y desencadenando la activación del sistema del complemento, lo que produce la lesión glomerular. Por otro lado, la NM secundaria se presenta con mayor frecuencia en personas con enfermedades autoinmunes (especialmente nefritis lúpica clase V), cáncer, en infecciones por hepatitis B o sífilis y en exposición a determinados medicamentos o toxinas (Couser 2017; Alsharhan y Beck 2021; Trujillo, Alonso, y Praga 2020).

El diagnóstico de la NM primaria se realiza mediante la biopsia renal percutánea, considerado el método más directo y estandarizado (estándar de oro). A pesar de ella, existen complicaciones potenciales que limitan este método de diagnóstico, incluyendo la presencia de hematomas perirrenales, infecciones y otros daños en los órganos (Agarwal, Sethi, y Dinda 2013; Hull et al. 2022; MacGinley et al. 2019). Asimismo, algunos pacientes no son aptos para ser sometidos a una biopsia renal, incluidos aquellos que presentan un solo riñón, una función de coagulación alterada, una hipertensión no controlada a pesar del uso de medicamentos y personas con enfermedades mentales (KDIGO 2021). Ante este escenario, en los últimos años se han desarrollado estudios para evaluar la utilidad de biomarcadores para el diagnóstico clínico de la NM primaria a través del uso de tecnologías de fácil uso y no invasivas (KDIGO 2021).

Debido al proceso patológico descrito para la NM primaria, la detección de autoanticuerpos anti-PLA2R en suero se describe como una metodología de utilidad para la detección de esta condición clínica, indicándose en algunas series que aproximadamente el 70-80% de los pacientes con NM primaria presentan autoanticuerpos (anti-PLA2R) detectables en sangre (Hofstra et al. 2011; Beck et al. 2009). Por ello, la identificación de estas moléculas podría constituir un biomarcador útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, además de facilitar la diferenciación entre la NM primaria y la secundaria. El ensayo inmunoenzimático (conocido también por su acrónimo en inglés ELISA) es una metodología práctica y de buena disponibilidad en los laboratorios clínicos para la detección de anticuerpos, incluyendo la detección del

anti-PLA2R (Rao, Kapila, y Gupta 1997; Hayrapetyan et al. 2023; Alhadj, Zubair, y Farhana 2025). ELISA permite la detección de anticuerpos circulantes de inmunoglobulina G (IgG) contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (presente en la membrana podocitaria) (Kanigicherla et al. 2013; Li et al. 2016; Porcelli et al. 2021). Esta metodología permite la determinación cualitativa y cuantitativa de anti-PLA2R, lo que permite su uso para el diagnóstico (se plantean puntos de corte de ≥ 14 o de > 20 unidades relativas por mL [RU/mL, por sus siglas en inglés] para el diagnóstico de la enfermedad) y evaluación de la evolución de la enfermedad en pacientes con NM primaria (un aumento en los niveles de RU/mL puede indicar una exacerbación de la enfermedad, mientras que una disminución sugiere una respuesta positiva al tratamiento (Kanigicherla et al. 2013; KDIGO 2021; Li et al. 2016; Porcelli et al. 2021)).

En EsSalud, los pacientes con síndrome nefrótico siguen un protocolo de estudio de causas de enfermedad glomerular. Este protocolo incluye la evaluación del proteinograma electroforético en sangre y orina, así como estudios inmunológicos, entre ellos la prueba de anticuerpos antinucleares en su forma cualitativa (ANA), los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos dirigidos contra la mieloperoxidasa (ANCA MPO) y contra la proteinasa 3 (ANCA PR3), la medición de los componentes del complemento C3 y C4, la detección de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, el dosaje de inmunoglobulinas, la detección de anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADNdc) y el perfil de antígenos nucleares extraíbles (perfil ENA). Asimismo, se incluyen estudios de imágenes, como la tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis sin contraste (TAC toracoabdominopélvica), y pruebas serológicas para infecciones, como el perfil para el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), el grupo de pruebas para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple (perfil TORCH), la prueba rápida de reagina plasmática para sífilis (RPR) y la detección del virus de la inmunodeficiencia humana mediante la prueba de inmunoensayo enzimático (VIH ELISA), además del estudio de biopsia renal. Debido a las complicaciones y contraindicaciones del empleo de la biopsia renal, se hace necesario la evaluación de estrategias diagnósticas útiles para identificar casos de NM primaria que contemplen el empleo de métodos no invasivos.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de un dispositivo denominado “Reactivos usados en inmunología”, correspondiente a una prueba de identificación de anti-PLA2R por ELISA. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
Reactivos usados en inmunología	DM-DIV2860-E	SISTEMAS ANALITICOS S.R.L.	EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG	Alemania	16-11-2018 al 16-11-2028

Fuente: consulta del Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de (DIGEMID), realizada el 16 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

Según es referido en la solicitud de evaluación de la tecnología, el costo aproximado de la implementación de esta tecnología sanitaria es de 1500 soles por prueba, contándose con el recurso humano capacitado para el uso de esta tecnología sanitaria y con equipos propios y en cesión de uso requeridos para el uso de esta tecnología.

De esta forma, el presente dictamen tuvo como finalidad evaluar la mejor evidencia disponible sobre la validez diagnóstica, eficacia, efectividad y seguridad del uso de la identificación de anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la NM primaria en EsSalud.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor literatura disponible sobre la validez diagnóstica, eficacia, efectividad y seguridad del uso de la identificación de anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la NM primaria en EsSalud, comparada con una estrategia diagnóstica de NM primaria que no incluya la identificación de anti-PLA2R por enzimoimmunoanálisis.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos bibliográficas accesibles desde los sitios web PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda manual en Google Scholar (20 primeras páginas de resultados, 10 resultados por página) y en las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo instituciones como el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWIG, por sus siglas en alemán), y el *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en nefrología, incluyendo a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), *American Society of Nephrology* (ASN), *International Society of Nephrology* (ISN) y la *European Renal Association* (ERS). Por último, se realizó una búsqueda en los sitios web de *ClinicalTrials.gov* y el *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) para la identificación de estudios clínicos en curso o aún no publicados.

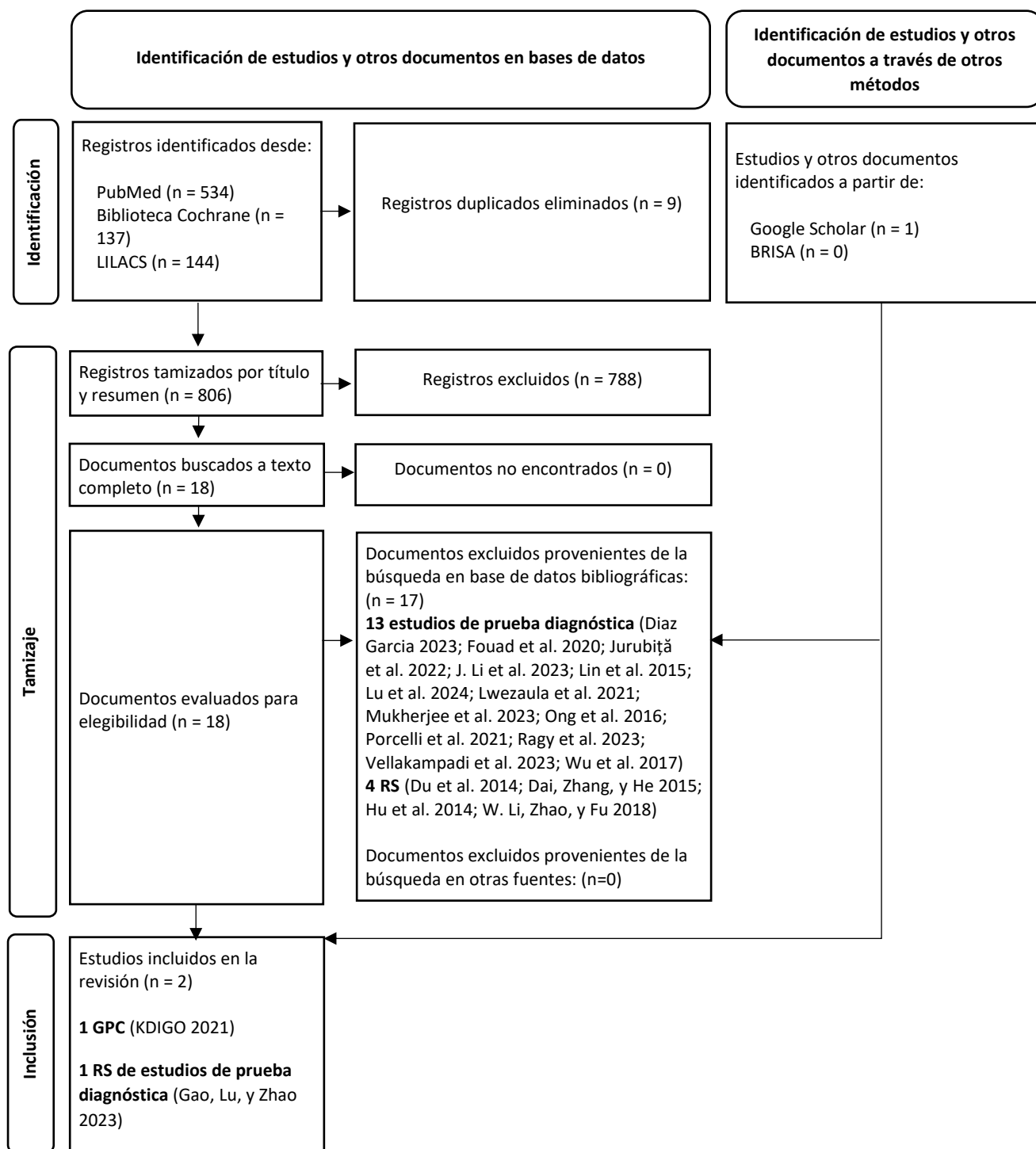
Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del anexo. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultado.

Se priorizó la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y estudios de prueba diagnóstica, que comparan el uso de la identificación de anti-PLA2R por enzimoimmunoanálisis como parte de la estrategia diagnóstica de la NM primaria con una estrategia diagnóstica de NM primaria que no incluya la identificación de anti-PLA2R.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se describirá de forma narrativa, en el caso de las GPC, la evaluación de los dominios (p. ej., rigor en la elaboración e independencia editorial) del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II). Para las RS, se describirá la evaluación de la calidad metodológica teniendo como pauta de referencia la herramienta AMSTAR. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los registros, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia



BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; GPC: Guía de Práctica Clínica; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; RS: Revisión sistemática. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 13 de agosto de 2024, se incluyeron una GPC elaborada por *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (KDIGO 2021) y una RS de estudios de prueba diagnóstica que evaluaron la validez del anti-PLA2R para el diagnóstico de NM primaria comparado con la biopsia renal (estándar de oro) (Gao, Lu, y Zhao 2023).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de KDIGO (KDIGO 2021) tuvo como objetivo elaborar puntos de práctica útiles para los médicos que atienden a pacientes con glomerulonefritis, tanto adultos como niños, teniendo como alcance de la guía diversas enfermedades glomerulares tales como la nefropatía por IgA y vasculitis por IgA, NM, síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis relacionada con infección, vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), nefritis lúpica y enfermedades mediadas por el complemento. En el documento publicado, se describe que el financiamiento de esta GPC fue dado por el propio KDIGO. De los profesionales elaboradores de la GPC (n = 34), 10 reportaron no presentar conflictos de interés, mientras que los demás autores reportaron realizar consultorías, ser ponentes, haber recibido gastos de viaje, miembros de consejo asesor o integrar equipos de investigación financiados por compañías farmacéuticas.

La GPC establece recomendaciones para el tratamiento de pacientes con NM, pero no emite recomendaciones específicas para el diagnóstico de la NM primaria. En este sentido, respecto al uso del biomarcador anti-PLA2R en el diagnóstico de NM primaria, la GPC de KDIGO no formula recomendaciones, sino que presenta puntos de práctica. Según la metodología de la GPC, los puntos de práctica se elaboran cuando la búsqueda de literatura no incluyó una revisión sistemática o, en caso de haberse realizado, no se encontró suficiente evidencia para respaldar una recomendación formal. Esto ocurre cuando la evidencia es inconclusa, la comparación entre opciones no es factible, se requiere consenso para orientar en ausencia de evidencia sólida, o cuando la orientación no demanda una justificación explícita basada en valores, preferencias o el uso de recursos. El propósito de estos puntos de práctica es brindar orientación a los médicos usuarios de la GPC. Sin embargo, no son evaluados en términos de solidez o calidad de la evidencia, lo que debe ser considerado al momento de su aplicación en la práctica clínica.

En relación con el uso de la tecnología en cuestión, el punto de práctica 1.1.1 establece que la biopsia renal es el estándar hde oro para la evaluación diagnóstica de las enfermedades glomerulares. No obstante, en ciertas circunstancias, el tratamiento puede iniciarse sin necesidad de una biopsia renal para confirmar el diagnóstico². La

² Incluye los casos de pacientes con anti-PLA2R positivo (especialmente con tasa de filtración glomerular estimada normal), vasculitis ANCA MPO+ o PR3+, enfermedad antimembrana basal glomerular, enfermedad de Alport, enfermedad de Fabry, glomeruloesclerosis focal y segmentaria familiar en familias con mutaciones bien caracterizadas, biopsia contraindicada debido a antecedentes, examen físico y pruebas de laboratorio, lupus eritematoso sistémico con función renal normal y en pacientes que no estén recibiendo una terapia de inmunosupresión.

GPC señala que prescindir del análisis morfológico implica la pérdida de información relevante obtenida a partir de la biopsia, como la actividad y cronicidad de la enfermedad, así como la posible presencia de otras afecciones glomerulares, vasculares y/o tubulointersticiales no sospechadas, tales como la microangiopatía trombótica o la nefritis intersticial, las cuales pueden tener implicancias pronósticas o terapéuticas. Además, se enfatiza que la realización de la biopsia debe considerarse cuando el valor de la información obtenida supera los riesgos asociados al procedimiento. Asimismo, la GPC menciona la importancia de los valores del paciente o su representante legal en la toma de decisiones, especialmente en lo que respecta a la necesidad de contar con mayor certeza diagnóstica y pronóstica antes de iniciar un tratamiento que, con frecuencia, implica el uso de medicamentos con efectos secundarios significativos. Finalmente, se señala que la disponibilidad de recursos locales puede influir en la práctica predominante para el diagnóstico de la NM primaria.

En relación con esto, el punto de práctica 3.1.1 establece que no se requiere una biopsia renal para confirmar el diagnóstico de NM en pacientes con síndrome nefrótico y una prueba positiva de anticuerpos anti-PLA2R. Para respaldar esta afirmación, la GPC cita un metaanálisis de nueve estudios que incluyó 710 pacientes con NM primaria y 1502 controles, en el que se encontró que la prueba de anti-PLA2R tenía una sensibilidad del 0.78 y una especificidad de 0.99 (Du et al. 2014). Asimismo, se menciona un estudio reciente de un solo centro que reportó una sensibilidad del 64% y una especificidad del 99% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.96-1.00) (Behnert et al. 2014). En cuanto al valor agregado de la biopsia renal en el diagnóstico de NM primaria, la GPC hace referencia a un estudio con 97 pacientes con prueba anti-PLA2R positiva y sin evidencia de causas secundarias de NM primaria, en quienes se realizó una biopsia renal. En todos los casos, la biopsia confirmó NM primaria. Sin embargo, en 60 pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial >60 ml/min/1.73 m², la biopsia reveló nefropatía diabética superpuesta o glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) en dos casos. En 37 pacientes con TFGe <60 ml/min/1.73 m², se identificaron hallazgos adicionales en cinco casos, incluyendo nefritis intersticial aguda (un caso), nefropatía diabética (un caso), necrosis tubular aguda (un caso) y GEFS (dos casos) (Bobart et al. 2019). Los autores de la GPC señalan que contar con esta información podría influir en las decisiones terapéuticas. Además, se menciona un estudio que concluye que, en pacientes con anti-PLA2R positivo y TFGe estable, la biopsia renal no modifica el diagnóstico de NM primaria (Wiech, Stahl, y Hoxha 2019). No obstante, la GPC también describe escenarios en los que la realización de una biopsia renal podría estar justificada en pacientes con anti-PLA2R positivo, tales como aquellos en tratamiento inmunosupresor, con una evolución clínica inusual (disminución rápida de la TFGe), presencia de anormalidades serológicas (por ejemplo, anticuerpos nucleares positivos), falta de respuesta a la terapia inmunosupresora, daño renal progresivo (disminución de la TFGe) o síndrome nefrótico persistente a pesar de la inhibición del anti-PLA2R.

Adicionalmente, el punto de práctica 3.1.2 indica que se debe evaluar a los pacientes con NM para detectar afecciones asociadas³, independientemente de si los anticuerpos anti-PLA2R están presentes o ausentes. Si no hay anticuerpos séricos anti-PLA2R, realice una biopsia renal con tinción de la biopsia para el antígeno anti-PLA2R para diagnosticar la NM asociada con anticuerpos anti-PLA2R.

De esta forma, la GPC de KDIGO indicaría que, en pacientes con enfermedad glomerular (manifestada con síndrome nefrótico), la biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico. No obstante, si el biomarcador anti-PLA2R resulta positivo, el diagnóstico de NM primaria podría confirmarse sin necesidad de realizar la biopsia. De forma complementaria, KDIGO señala que en caso se identifiquen anticuerpos séricos anti-PLA2R, se puede considerar la posibilidad de realizar una biopsia renal de existir otra afección que pueda afectar al riñón, si el curso es atípico (como insuficiencia renal rápida) o con fines pronósticos. Es importante señalar que lo descrito por KDIGO sobre el uso del biomarcador anti-PLA2R no constituye una recomendación formal, sino un punto de práctica. Según lo indicado en la propia GPC, los puntos de práctica se basan en consensos alcanzados por el juicio de expertos del grupo de trabajo o en la revisión de evidencia limitada. Por ello, los clínicos que consideren aplicar estos puntos en el manejo terapéutico de pacientes con síndrome nefrótico deben tener en cuenta que, al tratarse de pautas derivadas del consenso de expertos, pueden estar influenciadas por opiniones y experiencias individuales, así como por sesgos cognitivos. Además, la opinión dominante de ciertos expertos podría haber influido en su desarrollo, lo que limitaría su generalización a la población de interés y su aplicabilidad en todos los contextos clínicos. Asimismo, las pautas generadas por consenso de expertos pueden variar entre distintos grupos de expertos o cambiar con el tiempo, y su actualización puede resultar complicada a medida que surge nueva evidencia, lo que dificulta la toma de decisiones y puede generar confusión entre los profesionales de la salud que recurren a las GPC para la atención de sus pacientes.

En la RS con metaanálisis de Gao *et al.* (Gao, Lu, y Zhao 2023), se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane y Web of Science desde la fecha inicial de indización de documentos para cada una de las bases de datos hasta el 31 de diciembre de 2020, con la finalidad de identificar biomarcadores efectivos para el diagnóstico clínico de la NM primaria. Respecto a la elegibilidad de los estudios, los autores de la RS consideraron la inclusión de estudios observacionales originales que reportaran resultados sobre biomarcadores de NM primaria y que contenían grupos de control de enfermedad y sanos (grupos de control de SMN, otras enfermedades glomerulares u otras enfermedades no relacionadas con el riñón). Como criterios de exclusión, consideraron el reporte de resultados sobre biomarcadores de NM primaria en modelos animales, muestras de cadáveres, datos *in vitro*, ningún control

³ Tamizaje de cánceres según el tipo de población y grupo etario, radiografía de tórax (identificar sarcoidosis), ultrasonido para riñones, historial de uso de medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, oro, penicilamina), Virus hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección treponémica, anticuerpos antinucleares y evaluación completa del historial del paciente (enfermedades sistémicas, enfermedad tiroidea y evaluación física [piel y articulaciones])

sano o pacientes que presentaron complicaciones con otras enfermedades graves o complicaciones.

El metaanálisis incluyó 24 estudios observacionales que reportaron biomarcadores para el diagnóstico de nefropatía membranosa primaria, incluyendo el anti-PLA2R, el anticuerpo contra el dominio de trombospondina tipo I que contiene 7A (THSD7A-AB, por sus siglas en inglés), la proteína de membrana de lisosoma 2 (LIMP-2, por sus siglas en inglés) y ARN circulares. Sin embargo, en esta evaluación solo se presentan los resultados del anti-PLA2R medido por ELISA como prueba diagnóstica para nefropatía membranosa primaria, ya que esta es la metodología en análisis en la presente ETS, en comparación con la biopsia renal. Esta evaluación incluyó siete estudios de prueba diagnóstica con una muestra total de 2202 pacientes (características de estos estudios puede revisarse en el Material Suplementario de esta ETS).

Como resultados, el anti-PLA2R tuvo una sensibilidad combinada del 55% (IC 95%: 40 a 69) y una especificidad combinada del 100% (IC 95%: 97 a 100). La razón de verosimilitud positiva (PLR, por las ingles de *Positive Likelihood Ratio*) combinada fue de 151.6 (IC 95%: 9 a 2559.3), la razón de verosimilitud negativa (NLR, por las ingles de *Negative Likelihood Ratio*) combinada de 45 (IC 95%: 32 a 63) y el área bajo la curva de 0.88 (IC 95%: 0.85 a 0.91). Los autores señalan que se eligió un modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis debido a un I^2 del 88.47 % ($p < 0.01$), lo que indica un alto grado de heterogeneidad en la muestra del estudio. Además, para evaluar el sesgo de publicación, emplearon la prueba de asimetría del gráfico de embudo de Deeks, obteniendo un valor de $p = 0.80$ en los estudios sobre el anti-PLA2R, lo que sugiere ausencia de sesgo de publicación. En cuanto a la calidad de los estudios incluidos, en general, se observó un bajo riesgo de sesgo en la RS. No obstante, algunos estudios presentaron sesgo incierto en el dominio de flujo y tiempo (Kim et al. 2015; Cheng et al. 2019; Zaghrini et al. 2019; Huang, Fang, y Chen 2020).

De esta forma, la evidencia identificada para la pregunta PICO de interés, presenta resultados de una RS de estudios de validez de la prueba diagnóstica de anti-PLA2R para el diagnóstico de NM primaria en comparación con la biopsia renal (estándar de oro) así como puntos de práctica sobre el empleo de anti-PLA2R para el diagnóstico de NM primaria. En cuanto a las limitaciones de la evidencia disponible, no se identificaron estudios que evaluaran los beneficios clínicos en términos de efectividad o eficacia, ni su impacto en la calidad de vida, al emplear el anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la nefropatía membranosa primaria en comparación con estrategias que no lo incluyan. Respecto a la calidad de la evidencia, se utilizó la lista de verificación AMSTAR 2, una herramienta validada para evaluar la calidad de RS. Si bien el documento identifica claramente los elementos de la pregunta PICO, no detalla la existencia de un protocolo previo a la ejecución de la revisión. Los autores especifican los criterios de selección de los estudios incluidos (estudios de prueba diagnóstica) y realizaron una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Embase, Cochrane y Web of Science. La selección de los estudios fue realizada por dos autores, y la extracción de datos se llevó a cabo por dos participantes de la revisión. Aunque se

presenta un flujograma detallado del proceso de selección de documentos, incluyendo el número y los motivos de exclusión, no se proporciona una lista completa de los documentos excluidos. La RS incluye una descripción detallada de los estudios analizados, emplea una herramienta validada para evaluar el riesgo de sesgo y reporta la fuente de financiamiento (autofinanciada). En cuanto al análisis, el metaanálisis fue desarrollado con técnicas estadísticas adecuadas para el tipo de estudios identificados en la revisión sistemática. Se presentan los resultados en función de la evaluación del riesgo de sesgo (QUADAS-2) y se explican las fuentes de heterogeneidad encontradas entre los estudios (como la región geográfica, el método de prueba, el tipo de muestra, la clasificación del grupo de control y el tamaño de la muestra). Además, se evaluó el sesgo de publicación mediante la prueba de asimetría del gráfico de embudo de Deeks y se reportaron los potenciales conflictos de interés, indicando que ninguno de los autores de la revisión sistemática presentó conflictos de interés en el desarrollo del estudio.

Si bien la evidencia disponible indica que el uso del anti-PLA2R presenta valores adecuados como prueba diagnóstica para la nefropatía membranosa primaria (con una especificidad del 100 %, lo que minimiza la probabilidad de falsos positivos y refuerza su utilidad como herramienta diagnóstica), el beneficio de su uso se daría cuando este se emplee en pacientes con la finalidad de reducir la morbimortalidad atribuible a la realización de una biopsia y en pacientes que presenten condiciones clínicas en las que la biopsia no sería recomendable. Según es señalado por KDIGO, y como es reconocido de forma consensuada (Luciano y Moeckel 2019; Schnuelle 2023; KDIGO 2021), la biopsia renal es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de enfermedades glomerulares. No obstante, contar con una prueba serológica que permita diagnosticar la NM primaria sin necesidad de una biopsia previa representa una ventaja significativa, ya que podría reducir la morbimortalidad asociada a este procedimiento. Entre las posibles complicaciones de la biopsia renal se incluyen hematomas (11 %), hematuria (3.5 %), fístula arteriovenosa (0.34 % a 6.3 %), dolor leve a moderado en el período posbiopsia, así como eventos menos frecuentes como infecciones del tracto urinario o renales, lesiones en órganos adyacentes y, en casos excepcionales, mortalidad. Asimismo, en algunos casos es necesario repetir la biopsia debido a una muestra inadecuada (Poggio et al. 2020; Peters, Nasic, y Segelmark 2020; Corapi et al. 2012; Luciano y Moeckel 2019), Además, el uso del anti-PLA2R podría ser especialmente útil en pacientes con condiciones clínicas que dificultan o contraindican la realización de una biopsia renal. Esto incluye pacientes con riñón único (donde existe un riesgo potencial de insuficiencia renal si se produce una lesión), riñones con quistes múltiples (lo que dificulta obtener una muestra adecuada de tejido), obesidad (que puede dificultar la obtención de imágenes ecográficas o tomográficas claras para guiar la aguja de biopsia y alcanzar el órgano objetivo), hipertensión no controlada o trastornos de coagulación (que incrementan el riesgo de sangrado) (Young y Leslie 2025; Uppot 2018; Qian et al. 2022; Whittier 2012).

En EsSalud, los pacientes con síndrome nefrótico son sometidos a diversas pruebas para identificar posibles causas secundarias de NM, además de una biopsia renal para establecer el diagnóstico definitivo. Dado que la mayoría de los casos de síndrome nefrótico corresponden a NM primaria (70 % a 80 %), la medición del anti-PLA2R podría ser una herramienta diagnóstica útil, permitiendo evitar las posibles complicaciones asociadas a la biopsia renal o facilitando el diagnóstico en pacientes con contraindicaciones para este procedimiento. Incorporar la medición del anti-PLA2R en la estrategia diagnóstica de la NM primaria permitiría un enfoque menos invasivo, mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo los costos asociados a procedimientos invasivos. Asimismo, el uso del anti-PLA2R brindaría una mayor accesibilidad para el diagnóstico de la NM primaria, siendo que, comparado al uso de biopsia, no requiere personal especializado para este procedimiento ni instalaciones específicas para su realización, además de no generarse listas de espera (situación que acontece en las biopsias renales, que deben ser programadas). De esta forma, con el empleo del anti-PLA2R se tendría un diagnóstico y tratamiento más temprano y oportuno, especialmente en contextos de recursos limitados. Adicionalmente, el empleo del anti-PLA2R podría significar una reducción en costos comparado a la realización de la biopsia, esto en relación con los costos asociados con el procedimiento de biopsia y posibles complicaciones de esta prueba invasiva. No obstante, su uso debe considerarse como parte de una estrategia diagnóstica integral que contemple la evaluación de posibles causas secundarias de la enfermedad, como cáncer, lupus, hepatitis B, sarcoidosis, entre otras.

Los aspectos a tomar en cuenta para la utilización del reactivo para el uso de la identificación de anti-PLA2R como parte de la estrategia diagnóstica de la NM primaria son los siguientes: i) En EsSalud, para el diagnóstico de NM primaria se requiere descartar posibles causas de la NM secundaria y realizar una biopsia, la cual requiere recursos materiales y humanos, así como potenciales complicaciones en su realización, lo que puede implicar daños evitables en los pacientes, ii) la GPC de KDIGO, en sus puntos de práctica, establece que no se requiere una biopsia renal para confirmar el diagnóstico de NM primaria en pacientes con síndrome nefrótico y una prueba de anticuerpos anti-PLA2R positiva, iii) Los estudios de prueba diagnóstica encuentran alta concordancia entre el anti-PLA2R y la biopsia renal para el diagnóstico de la NM primaria, iv) el uso de la prueba anti-PLA2R para el diagnóstico de la NM primaria sería de utilidad para evitar las complicaciones atribuibles a la realización de una biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico en estudio de etiología.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba el uso de la prueba de anticuerpos anti-PLA2R por enzimo-inmunoanálisis para el diagnóstico de la NM primaria en EsSalud, según lo establecido en el Anexo N°1.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, S. K., S. Sethi, y A. K. Dinda. 2013. «Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective». *Indian Journal of Nephrology* 23 (4): 243-52. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.114462>.
- Alhaji, Mandy, Muhammad Zubair, y Aisha Farhana. 2025. «Enzyme Linked Immunosorbent Assay». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>.
- Alsharhan, Loulwa, y Laurence H. Beck. 2021. «Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 77 (3): 440-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>.
- Beck, Laurence H., Ramon G. B. Bonegio, Gérard Lambeau, David M. Beck, David W. Powell, Timothy D. Cummins, Jon B. Klein, y David J. Salant. 2009. «M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy». *The New England Journal of Medicine* 361 (1): 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>.
- Behnert, Astrid, Mario Schiffer, Janina Müller-Deile, Laurence H. Beck, Michael Mahler, y Marvin J. Fritzler. 2014. «Antiphospholipase A₂ Receptor Autoantibodies: A Comparison of Three Different Immunoassays for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy». *Journal of Immunology Research* 2014:143274. <https://doi.org/10.1155/2014/143274>.
- Bobart, Shane A., An S. De Vriese, Aditya S. Pawar, Ladan Zand, Sanjeev Sethi, Callen Giesen, John C. Lieske, y Fernando C. Fervenza. 2019. «Noninvasive Diagnosis of Primary Membranous Nephropathy Using Phospholipase A2 Receptor Antibodies». *Kidney International* 95 (2): 429-38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>.
- Bobkova, Irina N., Бобкова Ирина Николаевна, Elena S. Kamyshova, y Камышова Сергеевна Елена. 2020. «Modern view on treatment of membranous nephropathy». *Terapevticheskiy arkhiv* 92 (6): 99-104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000676>.
- Cheng, Guixue, Jianhua Liu, Akankwasa Gilbert, Yun Cao, Changjuan An, Zhe Lv, Chen Wang, et al. 2019. «Serum phospholipase A2 receptor antibodies and immunoglobulin G subtypes in adult idiopathic membranous nephropathy: Clinical value assessment». *Clinica Chimica Acta* 490 (marzo):135-41. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.027>.
- Corapi, Kristin M., Joline L. T. Chen, Ethan M. Balk, y Craig E. Gordon. 2012. «Bleeding Complications of Native Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis». *American Journal of Kidney Diseases* 60 (1): 62-73. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.330>.
- Couser, William G. 2017. «Primary Membranous Nephropathy». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 12 (6): 983-97. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>.
- De Vriese, An S., Sanjeev Sethi, Karl A. Nath, Richard J. Glassock, y Fernando C. Fervenza. 2018. «Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 29 (3): 759-74. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017090958>.
- Du, Yu, Junhua Li, Fan He, Yongman Lv, Wei Liu, Ping Wu, Jiao Huang, Sheng Wei, y Hongyu Gao. 2014. «The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis». *PloS One* 9 (8): e104936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104936>.
- Gao, Dan, Li-Ping Lu, y Zhi-Guo Zhao. 2023. «Diagnostic Utility of Serum and Urine Biomarkers in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review and

- Meta-Analysis». *International Urology and Nephrology* 55 (10): 2517-26. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03561-w>.
- Hayrapetyan, Hovhannes, Thao Tran, Eglis Tellez-Corrales, y Charitha Madiraju. 2023. «Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Types and Applications». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 2612:1-17. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2903-1_1.
- Hofstra, Julia M., Laurence H. Beck, David M. Beck, Jack F. Wetzels, y David J. Salant. 2011. «Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 6 (6): 1286-91. <https://doi.org/10.2215/CJN.07210810>.
- Huang, Zhenzhen, Yuan Fang, y Wei Chen. 2020. «Effects of the Expression of Serum PLA2R Antibody on the Diagnosis and Immunological Therapy of Idiopathic Membranous Nephropathy» 13 (8): 5959-66.
- Hull, Katherine L, Sherna F Adenwalla, Peter Topham, y Matthew P Graham-Brown. 2022. «Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist». *Clinical Medicine* 22 (1): 34-40. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0472>.
- Kanigicherla, Durga, Jennet Gummadova, Edward A. McKenzie, Stephen A. Roberts, Shelley Harris, Milind Nikam, Kay Poulton, et al. 2013. «Anti-PLA2R Antibodies Measured by ELISA Predict Long-Term Outcome in a Prevalent Population of Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy». *Kidney International* 83 (5): 940-48. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.486>.
- KDIGO. 2021. «KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases». 2021. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>.
- Kim, Yang Gyun, Young-Wook Choi, Se-Yun Kim, Ju Young Moon, Chun-Gyoo Ihm, Tae Won Lee, Kyung-Hwan Jeong, et al. 2015. «Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy». *American Journal of Nephrology* 42 (3): 250-57. <https://doi.org/10.1159/000440983>.
- Lai, Wei Ling, Ting Hao Yeh, Ping Min Chen, Chieh Kai Chan, Wen Chih Chiang, Yung Ming Chen, Kwan Dun Wu, y Tun Jun Tsai. 2015. «Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment». *Journal of the Formosan Medical Association* 114 (2): 102-11. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.11.002>.
- Li, Xin, Dong Wei, Zhanmei Zhou, Baoguo Wang, Ya Xu, Jie Pan, Chunli Yang, Jie Lu, y Yurong Qiu. 2016. «Anti-PLA2R Antibodies in Chinese Patients with Membranous Nephropathy». *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 22 (mayo):1630-36. <https://doi.org/10.12659/MSM.896090>.
- Luciano, Randy L., y Gilbert W. Moeckel. 2019. «Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019». *American Journal of Kidney Diseases* 73 (3): 404-15. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.011>.
- MacGinley, Rob, Paul J Champion De Crespigny, Talia Gutman, Pamela Lopez-Vargas, Karine Manera, Solomon Menahem, John Saunders, Emily See, David Voss, y Jeffrey Wong. 2019. «KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy». *Nephrology* 24 (12): 1205-13. <https://doi.org/10.1111/nep.13662>.
- Peters, Björn, Salmir Nasic, y Mårten Segelmark. 2020. «Clinical parameters predicting complications in native kidney biopsies». *Clinical Kidney Journal* 13 (4): 654-59. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz132>.
- Poggio, Emilio D., Robyn L. McClelland, Kristina N. Blank, Spencer Hansen, Shweta Bansal, Andrew S. Bomback, Pietro A. Canetta, et al. 2020. «Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications». *Clinical Journal of*

- the American Society of Nephrology: CJASN* 15 (11): 1595-1602.
<https://doi.org/10.2215/CJN.04710420>.
- Porcelli, Brunetta, Andrea Guarnieri, Fabio Ferretti, Guido Garosi, Lucia Terzuoli, Francesca Cinci, Antonella Tabucchi, et al. 2021. «Diagnostic Accuracy of Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibodies in Idiopathic Membranous Nephropathy: An Italian Experience». *Journal of Nephrology* 34 (2): 573-79.
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00888-w>.
- Qian, Long, Steven Menez, David Hu, Jason Weinstein, Hannah Melchinger, Heather Thiessen-Philbrook, Randy L. Luciano, et al. 2022. «Safety and Adequacy of Kidney Biopsy Procedure in Patients with Obesity». *Kidney360* 4 (1): 98-101.
<https://doi.org/10.34067/KID.0006602022>.
- Rao, MKK, K Kapila, y RM Gupta. 1997. «ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAYS REVISITED». *Medical Journal, Armed Forces India* 53 (1): 45-51.
[https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(17\)30644-5](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(17)30644-5).
- Schnuelle, Peter. 2023. «Renal Biopsy for Diagnosis in Kidney Disease: Indication, Technique, and Safety». *Journal of Clinical Medicine* 12 (19): 6424.
<https://doi.org/10.3390/jcm12196424>.
- Trujillo, Hernando, Marina Alonso, y Manuel Praga. 2020. «New Ways of Understanding Membranous Nephropathy». *Nephron* 144 (6): 261-71.
<https://doi.org/10.1159/000506948>.
- Uppot, Raul N. 2018. «Technical challenges of imaging & image-guided interventions in obese patients». *The British Journal of Radiology* 91 (1089): 20170931.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20170931>.
- Whittier, William L. 2012. «Complications of the Percutaneous Kidney Biopsy». *Advances in Chronic Kidney Disease, Harm: Man-Made and Natural*, 19 (3): 179-87. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.04.003>.
- Wiech, Thorsten, Rolf A. K. Stahl, y Elion Hoxha. 2019. «Diagnostic Role of Renal Biopsy in PLA2R1-Antibody-Positive Patients with Nephrotic Syndrome». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 32 (9): 1320-28. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0267-z>.
- Young, Michael, y Stephen W. Leslie. 2025. «Renal Biopsy». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470275/>.
- Zaghrini, Christelle, Barbara Seitz-Polski, Joana Justino, Guillaume Dolla, Christine Payré, Noémie Jourde-Chiche, Anne-Els Van de Logt, et al. 2019. «Novel ELISA for Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Autoantibodies in Membranous Nephropathy». *Kidney International* 95 (3): 666-79.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.024>.

VIII. ANEXO

Anexo N°1. Condiciones de uso

Los pacientes con síndrome nefrótico en estudio de la etiología deben cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la tecnología:

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con síndrome nefrótico
Grupo etario	Pacientes adultos (≥ 18 años)
Condición clínica del paciente elegible para ser apto de recibir la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico • Pacientes sin realización/resultado de biopsia renal para diagnóstico de etiología del síndrome nefrótico • Paciente con resultado de biopsia sin etiología determinada
Presentar la siguiente información en el expediente de la solicitud	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica detallada del paciente con diagnóstico de síndrome nefrótico por especialista en nefrología • Resultado o solicitud en curso de pruebas de laboratorio para descarte de enfermedad glomerular secundaria
Presentar la siguiente información para seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Registro de resultado de la prueba anti-PLA2R en la historia clínica • Registro del motivo de solicitud de biopsia posterior al resultado de la anti-PLA2R en caso se realizará, descrito en la historia clínica

*El médico solicitante debe contar con la especialidad de nefrología.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 13 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	(Glomerulonephritis, Membranous[Mesh] OR Membranous Glomerulonephritis[tiab] OR Extramembranous Glomerulopath*[tiab] OR Membranous Glomerulonephropath*[tiab] OR Membranous Nephropath*[tiab] OR Heymann[tiab]) AND (Anti-PLA2R[tiab] OR Phospholipase-A2 Receptor[tiab] OR PLA2R Antibody[tiab] AND ("Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR Sensitiv*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR Diagnosis[MeSH] OR Diagnos*[tiab])	534

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 13 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	MH Glomerulonephritis, Membranous	2
	#2	(Membranous NEAR/1 Glomerulonephritis):ti,ab,kw	311
	#3	(Extramembranous NEAR/1 Glomerulopath*):ti,ab,kw	0
	#4	(Membranous NEAR/1 Glomerulonephropath*):ti,ab,kw	3
	#5	(Membranous NEAR/1 Nephropath*):ti,ab,kw	442
	#6	Heymann:ti,ab,kw	8
	#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	519
	#8	Anti-PLA2R:ti,ab,kw	44
	#9	(Phospholipase-A2 NEAR/1 Receptor):ti,ab,kw	36
	#10	(PLA2R NEAR/1 Antibod*):ti,ab,kw	44
	#11	#7 OR #8 OR #9	519
	#12	#7 AND #11	519
	#13	MH Sensitivity and Specificity OR Sensitiv*:ti,ab,kw OR Specificit* OR MH Diagnosis OR Diagnos*:ti,ab,kw	405224
	#14	#12 AND #13	137

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 13 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	(mh:(glomerulonephritis, membranous) OR (membranous glomerulonephritis) OR (glomerulonefritis membranosa) OR (glomerulonefrite membranosa) OR (extramembranous glomerulopath*) OR (glomerulonefritis membran*) OR (phospholipase-a2 receptor) OR (receptor fosfolipase-a2) OR (pla2r antibod*) OR (anticuerpo pla2r) OR (anticorpo pla2r)) AND (mh:(sensitivity AND specificity) OR (sensibilidad*) OR (specificit*) OR (especificidad*) OR mh:(diagnosis) OR (diagnos*)) AND (db:("LILACS"))	144

TABLA SUPLEMENTARIA DE LA EVIDENCIA

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática de Gao *et al.*, 2023⁴.

Año	País	Autor	Prueba índice	Tipo de muestra	Prueba control	Tamaño de muestra	Edad*	Sensibilidad/especificidad
2015	Korea	Kim <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	160	NR**	44.1%/100%
2016	China	Li <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	164	NR**	62%/91%
2019	China	Cheng <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	259	NR**	70%/100%
2019	Francia	Zaghrini <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	1064	59.9 (48.5 a 75.0)	68%/100%
2020	China	Huang <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	369	NR**	77%/100%/
2020	Malasia	Maifata <i>et al.</i>	ELISA	serum	Biopsia	93	45.5 (34.0 a 58.0)	28%/98%
2020	Malasia	Maifata <i>et al.</i>	ELISA	orina	Biopsia	93	45.5 (34.0 a 58.0)	28%/98%

* Se reporta el promedio de edad y su rango (en paréntesis)

** NR: No reportado. Los pacientes incluidos en estos estudios tenían una edad ≥ 18 años, reportándose las medias y desviación estándar de la edad según el resultado obtenido con la prueba índice, pero no brindándose el promedio de edad y rango para toda la muestra.

⁴ Gao, Dan, Li-Ping Lu, y Zhi-Guo Zhao. 2023. «Diagnostic Utility of Serum and Urine Biomarkers in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis». *International Urology and Nephrology* 55 (10): 2517-26. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03561-w>.