



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

Análisis de los biomarcadores de monitorización del tratamiento en el
Síndrome Nefrótico

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Chadán Yunapanta, Lissette Morayma

Tutor:

Dr. Adrián Elicio Diaz Acosta.

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Lisette Morayma Chadán Yunapanta**, con cédula de ciudadanía **1805333604**, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **Análisis de los biomarcadores de monitorización del tratamiento en el Síndrome Nefrótico**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Lisette Morayma Chadán Yunapanta

C.I: 1805333604

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación **Análisis de los biomarcadores de monitorización del tratamiento en el Síndrome Nefrótico**, presentado por **Lissette Morayma Chadán Yunapanta**, con cédula de identidad número **1805333604**, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el día 15 de julio de 2024.

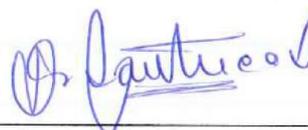
Patricio Vásconez, Dr.

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



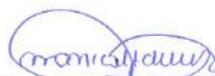
Raúl Inca Andino, Dr

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mónica Alexandra Caiza Asitimbay, Dra

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Adrián Elicio Díaz Acosta, Dr

TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Análisis de los biomarcadores de monitorización del tratamiento en el Síndrome Nefrótico**, presentado por **Lisette Morayma Chadán Yunapanta**, con cédula de identidad número **1805333604**, bajo la tutoría de Dr./ Mg. Adrián Elicio Díaz Acosta; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el día 15 de julio de 2024.

Presidente del Tribunal de Grado
Dr. Patricio Vásconez



Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Raúl Inca Andino



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay





Comisión de Investigación y Desarrollo
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD



Riobamba, 08 de julio del 2024
Oficio N°035-2024-1S-TURNITIN -CID-2024

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1234-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	1234-D-FCS-20-12-2023	Análisis de los biomarcadores de monitorización del tratamiento en el Síndrome Nefrótico	Chadán Yunapanata Lissette Morayma	10	x	

Atentamente



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa TURNITIN
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

Av. Antonio José de Sucre, Km. 1.5
Correo: francisco.ustariz@unach.edu.ec
Riobamba - Ecuador

Unach.edu.ec
en movimiento



CIENCIAS DE LA SALUD SOLUDABLE recomienda: utilizar ropa y calzado que cubra áreas expuestas a sol, gafas, gorra o sombrero para la realización de actividades al aire libre, que de preferencia se realizarán en espacios con sombra entre las 10h00 y 15h00; crema fotoprotectora de amplio espectro resistente al agua todos los días y cada dos horas si hay exposición al sol. La protección solar y cuidado de la piel es nuestra responsabilidad, POR NUESTRA PIEL SOLUDABLE.



soludable

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado en primer lugar a Dios, por brindarme sabiduría, fortaleza y esperanza para continuar cuando sentía que ya no lo podía hacer. A mis padres los pilares fundamentales de mi vida, quienes me han enseñado y encaminado a luchar por mis sueños, representa una pequeña repercusión a su arduo y sacrificado esfuerzo por apoyar mi formación. De igual forma, se lo dedico a mi hermana Verónica por ser mi mejor amiga, mi cómplice, mi motivadora. A mis hermanos que han estado siempre apoyándome y brindándome consejos. Se lo dedico a los pocos, pero verdaderos amigos, que han sido un apoyo en cada semestre y me han brindado ese calor de hogar cuando tuve que dejar mi casa por ir tras mis sueños.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a mi alma mater, la Universidad Nacional de Chimborazo por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de alcanzar esta profesión. A cada uno de los buenos docentes que he encontrado a lo largo de mi carrera universitaria por proporcionarme los conocimientos y bases para desempeñarme como una excelente profesional. Agradezco también a mi novio por el apoyo que me ha proporcionado. De igual forma, agradezco al Hospital José María Velasco Ibarra del Tena y a cada uno de los profesionales que ahí laboran por permitirme desarrollar mis habilidades profesionales, proporcionarme su amistad e inculcarme buenos principios y valores. Finalmente, agradezco a mi tutor el doctor Adrián Díaz, por guiarme en la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
1.OBJETIVOS	17
1.1 General	17
1-2 Específicos	17
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 Síndrome Nefrótico.....	18
2.1.1 Definición.....	18
2.1.2 Clasificación según su etiología	18
2.1.3 Fisiopatología	19
2.1.4 Cuadro clínico.....	20
2.1.5 Diagnostico.....	21
2.1.6 Tratamiento.....	22
2.1.7 Clasificación según la sensibilidad a los corticoides	24
2.2 Monitorización del tratamiento.....	24
2.3 Biomarcadores	25
2.3.1 Biomarcadores de monitorización de tratamiento convencionales.....	25

2.3.2 Biomarcadores emergentes de monitorización del tratamiento.....	26
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.	31
3.1 Tipo de Investigación	31
3.2 Diseño de Investigación	31
3.3 Técnicas de recolección de Datos	32
3.4 Población de estudio y tamaño de muestra.....	32
3.5 Métodos de análisis, y procesamiento de datos	33
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	36
4.1 CONCLUSIONES	36
4.2 RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de artículos	34
---	----

RESUMEN

El síndrome nefrótico es una nefropatía que se caracteriza por la alteración a nivel glomerular que se traduce en el desarrollo de un proceso inflamatorio, lo que lleva a la presencia de proteinuria $> 3,5$ g/día en adultos y 40 mg/m² en niños, hipoalbuminemia $<3,5$ g/dl, posteriormente se evidencia el desarrollo de edemas, hiperlipidemia e hipercoagulabilidad. Por otra parte, en la actualidad el uso de corticoides en el tratamiento del síndrome nefrótico es frecuente. Sin embargo, dado a que casi la mitad de los pacientes con síndrome nefrótico presentan o desarrollan a posterior corticorresistencia, resulta de vital importancia monitorear a los pacientes durante el tratamiento con corticoides. Para ello, se utiliza biomarcadores como proteinuria, albuminemia y creatinina que contribuyen en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de esta patología, sin embargo, actualmente se ha identificado biomarcadores confiables en términos de sensibilidad y especificidad como la Haptoglobina, la Adiponectina (ADIPQ), Proteína fijadora de vitamina D (VDBP), Receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (SuPAR), Hemopexina (HPX), Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la Metaloproteinasa-2 (MMP2), que permiten determinar la presencia de corticorresistencia. Por ello, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica que proporcione evidencia sobre la utilidad de biomarcadores de monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico. Para la búsqueda de información se realizó una investigación de tipo cualitativo, descriptiva, retrospectiva y documental, haciendo uso de material bibliográfico con una antigüedad de máximo 5 años, ubicadas en diferentes bases de datos medica como Scopus, UpToDate, Scielo, Science Direct, Cochrane Library, PubMed entre otros. Se obtuvo un total de 75 artículos que luego de seleccionar los más adecuados usando criterios de inclusión y exclusión, se redujo el número a una muestra final de 23 estudios. Mediante esta revisión bibliográfica se concluye que el uso de biomarcadores predictivos de resistencia a los esteroides posibilita identificar a los pacientes en los que esta terapia tendrá resultados favorables para contrarrestar la enfermedad.

Palabras claves: Síndrome nefrótico, Biomarcadores, Monitoreo de Tratamiento, Corticoides, Corticorresistencia

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a nephropathy characterized by alterations at the glomerular level that result in the development of an inflammatory process, leading to the presence of proteinuria > 3.5 g/day in adults and 40 mg/m² in children. , hypoalbuminemia < 3.5 g/dl, subsequently the development of edema, hyperlipidemia and hypercoagulability is evident. On the other hand, currently the use of corticosteroids in the treatment of nephrotic syndrome is common. However, given that almost half of patients with nephrotic syndrome present or subsequently develop corticosteroid resistance, it is vitally important to monitor patients during treatment with corticosteroids. To do this, biomarkers such as proteinuria, albuminemia and creatinine are used that contribute to the diagnosis and monitoring of the treatment of this pathology. However, reliable biomarkers have currently been identified in terms of sensitivity and specificity such as Haptoglobin, Adiponectin, and Binding Protein. of vitamin D, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, Hemopexin, sex hormone-binding globulin and Metalloproteinase-2, which allow determining the presence of corticosteroid resistance. Therefore, the objective of this study was to carry out a bibliographic review that provides evidence on the usefulness of biomarkers for monitoring the treatment of nephrotic syndrome. To search for information, a qualitative, descriptive, retrospective and documentary research was carried out, using bibliographic material with a maximum age of 5 years, located in different medical databases such as Scopus, UpToDate, Scielo, Science Direct, Cochrane. Library, PubMed among others. A total of 75 articles were obtained and after selecting the most appropriate ones using inclusion and exclusion criteria, the number was reduced to a final sample of 23 studies. Through this bibliographic review, it is concluded that the use of predictive biomarkers of steroid resistance makes it possible to identify patients in whom this therapy will have favorable results to counteract the disease.

Keywords: Nephrotic syndrome, Biomarkers, Treatment Monitoring, Corticosteroids, Cortico-resistance



Reviewed by:

M.Ed. Jhon Inca Guerrero.

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604136572

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

El síndrome nefrótico (SN) es una patología renal en la cual se observa una pérdida de grandes cantidades de proteínas en la orina, debido a una alteración estructural o funcional a nivel de la barrera de filtración glomerular. Esta afección se manifiesta con proteinuria mayor a 3,5 g/día en adultos y 40 mg/m² en niños, asociada a hipoalbuminemia (menor a 3,5 g/dl), posteriormente se evidencia el desarrollo de edemas, hiperlipidemia e hipercoagulabilidad (Busuioc & Mircescu, 2022).

Esta patología afecta a personas de todos los grupos de edad y a la vez engloba múltiples etiologías. Según los hallazgos en los paraclínicos y la presencia o no de otras patologías, se clasifica en tres subgrupos: el primario o idiopático, el secundario y el congénito o infantil. En la edad pediátrica el SN se asocia principalmente al síndrome nefrótico idiopático que presenta un patrón histológico de glomerulonefritis mínima, glomeruloesclerosis focal y segmentaria o de nefropatía membranosa. En los pacientes de edad adulta, la etiología predominante es la secundaria en la cual se destaca la nefropatía diabética, y como causa primaria se acentúa histológicamente la nefropatía membranosa (Roca & Segarra, 2021). El SN congénito se presenta principalmente en pacientes menores de 1 año y se asocian a mutaciones genéticas (Abarca & Álvarez, 2020).

Otra de las clasificaciones que se plantea en el síndrome nefrótico está asociado a la sensibilidad al tratamiento con corticoides, y es fundamental su uso en el tratamiento farmacológico; usando dicha clasificación podemos diferenciar entre un SN corticosensible o un SN corticoresistente (Abarca & Álvarez, 2020).

Fisiopatológicamente, el origen del síndrome nefrótico se vincula con una alteración a nivel de la barrera de filtración glomerular debido a que pierde la capacidad de discriminar qué sustancias pasan hacia la orina, por lo que se evidencia el paso masivo de proteínas

altamente selectivas al espacio urinario, asimismo en ciertos casos también se puede evidenciar la destrucción de la membrana basal glomerular lo que va a condicionar a un agrandamiento de los poros, y por tanto la presencia de proteinuria no selectiva. Esta condición se acompaña de hipoalbuminemia cuando la síntesis hepática no puede compensar su pérdida por la orina y su descomposición renal (Álvarez Toapanta & Latorre Segovia, 2022).

En cuanto a su presentación clínica, el desarrollo de edema es la principal manifestación que se evidencia, de características: blanda, aparece simétricamente y se localiza en dependencia del posicionamiento corporal, posteriormente este puede abarcar estructuras como la cavidad abdominal o el espacio pleural; si el síndrome nefrótico se desarrolla lentamente la aparición del edema viene precedida por sintomatología sistémica como: astenia, fatiga, dolor abdominal, náuseas, trastorno del ciclo menstrual, entre otros. Puede aparecer signos como hipotensión ortostática (probablemente por la hipoalbuminemia); al igual que xantelasma a nivel de párpados (por una hiperlipidemia grave). Además, es importante en la sospecha clínica saber que los pacientes con SN tienen mayor riesgo de sufrir incidentes trombóticos (Lorenzo, y otros, 2020).

El diagnóstico se realiza mediante la correlación entre la evidencia clínica asociado a exámenes complementarios como el uroanálisis, el hemograma que permitirán determinar la presencia de criterios que confirmarán el diagnóstico como: la presencia de edema, signo principal del SN, proteinuria en rangos nefróticos, hipoalbuminemia y en algunos casos la hiperlipidemia (Niaudet, 2020), sin embargo, para la determinación de la etiología del SN se utiliza la biopsia renal que permite obtener características histológicas de la lesión.

El tratamiento tiene un enfoque de remisión de la enfermedad que determina una mejoría clínica, principalmente del edema, la hipoalbuminemia y la proteinuria, además de la prevención de complicaciones. La terapéutica farmacológica de primera instancia

continúa siendo el uso de corticoides orales por un periodo de 4 a 6 semanas, sin embargo, se ha evidenciado el desarrollo de resistencia, lo que ha conllevado a la generación de recaídas, e incluso de falla terapéutica. Por otra parte, es bien conocido que el uso prolongado de corticoides ocasiona efectos secundarios.

Es por ello por lo que el tratamiento del síndrome nefrótico exige una vigilancia constante y enfoques personalizados para optimizar los resultados, por lo que es imprescindible contar con herramientas de monitorización que permitan determinar qué tan eficaz está siendo una terapia. Es en esta situación donde los denominados “biomarcadores” pueden mostrar su valioso valor al ser herramientas de monitorización excelentes. Si bien, ciertos marcadores como la proteinuria, los niveles séricos de albúmina y la creatinina se han utilizado como medios de diagnóstico y seguimiento de la terapéutica de forma tradicional, actualmente existe un interés creciente en el uso de biomarcadores específicos para mejorar la monitorización terapéutica de los pacientes con SN (Zhang, De Zhengjia, & Peixin , 2023).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que se ha evidenciado una remisión favorable del SN tras el cumplimiento de esquemas terapéuticos prolongados de uso de corticoides, en la práctica clínica se ha optado por proporcionar este sin tener evidencia específica que excluya la posibilidad de que se trate de un caso de corticorresistencia, por lo que, si se toma en cuenta la amplia bibliografía acerca de los efectos adversos que implica el uso de corticoides, es imprescindible contar con herramientas que nos ayuden a detectar con más claridad cuando estamos o no frente a casos de resistencia a corticoesteroides ya sea en el curso inicial de su administración o mejor aún, antes de prescribir estos fármaco.

La falta de biomarcadores que determinen la sensibilidad a la corticoterapia limita la oportunidad de proporcionar un plan de tratamiento personalizado y optimizar la recuperación de los pacientes, haciendo que el seguimiento de la eficacia de la terapéutica del síndrome nefrótico sea una tarea compleja. Si bien, los métodos tradicionales permiten determinar el diagnóstico estos pocas veces son capaces de predecir con exactitud las recaídas de la enfermedad, lo que retrasa las intervenciones y puede provocar complicaciones a largo plazo. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de explorar nuevos biomarcadores que puedan proporcionar una evaluación más completa y dinámica de la respuesta al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome nefrótico es una patología poco frecuente, que en niños tiene una incidencia de 2 a 7 por cada 100.000 casos en el año; mientras que en adultos tiene una incidencia de 3 casos nuevos por cada 100.000 al año, sin embargo, en varios casos se ha evidenciado la necesidad de una terapéutica específica debido a las múltiples complicaciones y al riesgo que implica su padecimiento (Busuioc & Mircescu, 2022).

De igual forma, en un estudio realizado en el Hospital General IEISS Riobamba se determinó que el síndrome nefrótico idiopático se presenta con mayor frecuencia en pacientes escolares entre 6 a 11 años de edad, con un predominio por el género masculino; adicionalmente, se estableció que del 100 % de la población estudiada, el 49,3% de los pacientes presentaron recaídas a lo largo de su evolución terapéutica, en los cuales se evidenció la presencia de corticoresistencia (Andrade & Valdez , 2021).

Dado que esta condición representa un deterioro del bienestar general de los pacientes que presentan este síndrome, sumado a que simboliza una importante carga sanitaria debido al incremento de tiempo de tratamiento, se ha optado por realizar la presente revisión bibliográfica, mediante el siguiente cuestionamiento: ¿Existen moléculas que permitan mantener una monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico que permitan identificar previamente mecanismos de corticoresistencia?

1. OBJETIVOS

1.1 General

Realizar una investigación bibliográfica que proporcione información actualizada sobre la utilidad de los biomarcadores de monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico.

1-2 Específicos

Identificar la eficacia de los biomarcadores clásicos en la monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico

Describir biomarcadores emergentes utilizados en la determinación de cortico-resistencia en la monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1 Síndrome Nefrótico

2.1.1 Definición

Es una condición médica caracterizada por un incremento en la permeabilidad a nivel renal, asociado a una alteración de la barrera de filtración glomerular, que se manifiesta en una excesiva pérdida de proteínas en la orina y niveles bajos de albúmina en la sangre, además, se acompaña, de edema, aumento de los niveles de lípidos en sangre y mayor propensión a la coagulación.

Este síndrome se define clínicamente por la presencia de una proteinuria mayor a 3.5 g/d o índice proteína/creatinina mayor 2 mg/mg en la primera micción de la mañana, o bien, >40 mg/m²/h en orina de 24 horas en adultos y albuminemia menor a 30 g/l, o una proteinuria mayor a 40 mg/h/m² en niños (Brito-Méndez & León-Blasco, 2022).

2.1.2 Clasificación según su etiología

Si bien, el síndrome nefrótico se presenta con mayor frecuencia en la infancia, asociándose principalmente a causas idiopático; este también puede presentarse en la edad adulta, en donde se asocia su etiología a la presencia de otras patologías preexistentes.

El Síndrome Nefrótico se clasifica de forma principal de la siguiente manera:

1. Síndrome Nefrótico en Adultos
2. Síndrome Nefrótico en Niños

Pero también existen otras clasificaciones

Por su etiología:

Primario

- Idiopático: 90 % de los casos
- Congénito: <12 meses
- Genético: Mutaciones podocitarias

Secundario

- Glomerulonefritis, Vasculitis, Lupus Eritematoso Sistémico, Neoplasias, AINES

Por su respuesta a corticoides:

- Corticorresistente
- Corticosensible
- Corticodependiente

(Abarca & Álvarez, 2020).

El Síndrome Nefrótico secundario es poco frecuente en la infancia y cobra importancia en la edad adulta. Entre las causas posibles se incluyen infecciones (como hepatitis B y C, sífilis, VIH), medicamentos (AINEs, litio, bisfosfonatos), otras enfermedades renales (como nefropatía IgA, lupus nefritis, glomerulonefritis membranosa) y cánceres como el linfoma de Hodgkin. Por lo general, la evolución del síndrome está determinada por su causa subyacente.

En los niños la causa más común es la glomerulonefritis de cambios mínimos; mientras que en los adultos blancos es la nefropatía membranosa; en adultos de ascendencia africana es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Tomando en cuenta las enfermedades sistémicas, la nefropatía diabética es la patología de ocasionar con mayor frecuencia esta glomerulopatía (Politano, Colbert, & Hamiduzzaman, 2020).

2.1.3 Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología del síndrome nefrótico, como se mencionó resulta de la alteración estructural o funcional de uno de los componentes que conforman la barrera de filtración glomerular: las células endoteliales fenestradas, la lámina basal del glomérulo y el diafragma de filtración. Cualquier daño o afectación en alguno de estos componentes conllevará a un aumento masivo de la permeabilidad glomerular para proteínas plasmáticas, resultando en la presencia de proteinuria (Álvarez Toapanta & Latorre Segovia, 2022).

Dado que la albumina es una proteína de menor peso molecular, esta tiende a filtrarse con mayor facilidad al presentarse alguna alteración glomerular, es así como cuando se

desarrolla hipoalbuminemia debido a que la producción hepática no puede compensar la pérdida de albúmina por la orina y su descomposición renal (Brito-Méndez & León-Blasco, 2022). Esta pérdida de albumina en la orina ocasiona una reducción de la presión oncótica, lo que conlleva a una disminución del volumen circulante, mecanismo que es detectado por el aparato yuxtaglomerular que con la activación del sistema renina-angiotensina, provocan la retención de sodio y líquidos, lo que resulta en retención de volumen, que resulta en la generación de edema e incluso hipertensión (Politano, Colbert, & Hamiduzzaman, 2020).

Además de la albuminuria, en el síndrome nefrótico se evidencia un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por la pérdida de anticoagulantes como la proteína S y la antitrombina, y la elevación de procoagulantes como el fibrinógeno y los factores V y VII.

Otro de los mecanismos que se evidencian posterior al desarrollo de esta patología, es la dislipidemia, cuyo mecanismo de generación no se conoce con exactitud, pero se presume que se debe a la pérdida de activadores de lipoproteína, a anclajes defectuosos y a la disminución de la actividad de la lipasa hepática, lo que ocasiona una mayor producción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y a una disminución de la degradación del colesterol y los triglicéridos (Politano, Colbert, & Hamiduzzaman, 2020).

2.1.4 Cuadro clínico

La sintomatología de esta patología se asocia por una combinación del incremento de la pérdida urinaria y de la síntesis hepática. Independientemente de la etiología del síndrome nefrótico este se conforma por la triada: proteinuria, edema e hipoalbuminemia.

El edema es el signo principal que se presenta en el síndrome nefrótico, este suele presentarse principalmente en la mañana, suele ser blando, simétrico, de inicio súbito, se localiza en dependencia de la posición del cuerpo, en la mañana se evidencia en la cara y en la tarde en los miembros inferiores o genitales (Busuioc & Mircescu, 2022). Posterior a su instauración, se puede evidencia la presencia de debilidad, fatiga, cefalea, dolor abdominal,

perdida del apetito, náuseas, trastornos del ciclo menstrual y una orina espumosa (Gajewski & Armas , 2023).

Otro signo característico es la presencia de las líneas de Muehrcke en las uñas, asociado a la hipoalbuminemia (Politano, Colbert, & Hamiduzzaman, 2020).

Con la evolución del síndrome nefrótico se evidencia el desarrollo de manifestaciones clínicas como:

- La presencia de trasudados en las cavidades.
- El desarrollo de hipertensión arterial lo cual sugiere que el SN es de etiología secundaria.
- La presencia de xantelasmas en los párpados, asociado a la hiperlipidemia grave.
- La trombosis se asocia a un incremento de la proteinuria.
- Y la hipovolemia que sugiere una pérdida de líquidos por el tracto digestivo, el desarrollo de insuficiencia cardiaca, el tratamiento excesivo con diuréticos (Gajewski & Armas , 2023).

2.1.5 Diagnostico

Para el diagnóstico se asocia la clínica obtenida mediante el examen físico y se complementa con la solicitud de exámenes de laboratorio como: el uroanálisis, proteinuria de 24 horas, índice proteína/creatinina, proteínas séricas, perfil hemostático, hemograma completo, perfil lipídico, perfil tiroideo, serología; mediante los cuales se determinará la presencia de los criterios diagnósticos (Ramos, 2022).

Como ya se mencionó el síndrome nefrótico cuenta con una amplia clasificación etiológica, sin embargo, para establecer el diagnóstico inicial se utiliza los siguientes criterios:

- Edema
- Proteinuria nefrótica: proteinuria >3.5 g/d o índice proteína/creatinina >2 mg/mg en la primera micción de la mañana, o bien, >40 mg/m²/h en orina de 24 horas en adultos y albuminemia <30 g/l, o una proteinuria > 40 mg/h/m² en niños.
- Hipoalbuminemia: ≤ 3.0 gr/dl.
- Hiperlipidemia: Colesterol total > 200 mg/dl y triglicéridos > 200 mg/dl.
- Si bien la biopsia no está indicada en todos los pacientes, este se realiza con el fin de identificar características histológicas que permitan determinar la etiología del síndrome nefrótico, este a su vez permite proporcionar una terapéutica más individualizada.

2.1.6 Tratamiento

El tratamiento del Síndrome Nefrótico tiene como propósito la remisión de la patología con la regresión de la sintomatología a parámetros normales; además de, prevenir su progresión con el consiguiente desarrollo de complicaciones.

Tratamiento inicial:

- Los pacientes con síndrome nefrótico tienen riesgo de presentar eventos trombóticos, por lo que es importante que se mantengan una rutina de actividad física diaria.
- Se estima que la dieta en estos pacientes sea normoproteica e hiposódica y moderada en cuanto a la ingesta de líquidos con el fin de alcanzar un balance negativo hasta conseguir la remisión del edema (Brito-Méndez & León-Blasco, 2022).
- En el caso de que el edema ocasione sintomatología sistémica se indica la administración de diuréticos, inicialmente se indica la tiazida junto con un diurético ahorrador de potasio, por ejemplo: la Hidroclorotiazida + Amilorida; si no se alcanza

el efecto diurético esperado se puede utilizar diuréticos de ASA como la Furosemida (Gajewski & Armas , 2023).

- La administración de inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona como IECA y ARA-II, han demostrado ser eficaces para disminuir la presión intraglomerular y por consiguiente disminuir la proteinuria hasta un 50% (Gajewski & Armas , 2023).
- El uso de fármacos hipolipemiantes como las estatinas, está indicado en el SN grave cuando no se ha logrado reducir la proteinuria (Gajewski & Armas , 2023).
- La profilaxis con anticoagulantes no está indicada en todos los casos, sino en aquellos en los que se evidencia la presencia de un factor de riesgo como la albumina sérica mayor de 2,5 g/l (Gajewski & Armas , 2023).

Tratamiento específico:

Para el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático inicialmente se opta por el uso de corticoides como la prednisona o la prednisolona debido a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora.

Prednisona oral diaria 60 mg/m² por día o 2 miligramos por kilogramo al día, con un máximo de 60 miligramos por día, durante 4 semanas seguidas de prednisona en días alternos, 40 mg/m² o 1,5 mg/kg (máximo de 50 mg) durante las otras 4 semanas

O prednisona 60 mg/m² por día (máximo 60 mg/d) durante 6 semanas seguidas de prednisona en días alternos, 40 mg/m² o 1,5 mg/kg (máximo de 50 mg) 50 mg), durante otras 6 semanas (KDIGO, 2024).

En el caso de que se presente recaídas frecuentes o se evidencia efectos secundarios de los corticoides, corticodependencia la alternativa terapéutica son los fármacos inmunosupresores como la Ciclofosfamida, Micofenolato de mofetilo, Ciclosporina A y Rituximab.

2.1.7 Clasificación según la sensibilidad a los corticoides

Tomando en cuenta la sensibilidad a los corticoides el síndrome nefrótico se clasifica en:

SN Corticosensible: el cual hace referencia a una respuesta favorable a la corticoterapia determinada en la valoración realizada a las 8 semanas de tratamiento, ya que la proteinuria es negativa y se normaliza los niveles séricos de albumina.

SN Corticoresistente: en este caso no se ha logrado una remisión clínica ni bioquímica del síndrome nefrótico, a pesar de que se ha proporcionado el tratamiento por un periodo de 8 semanas. Además, los niños con esta variación presentan la enfermedad a edades más avanzada y tienen un peso corporal promedio más alto en comparación con los niños sensibles a corticoesteroides.

SN Corticodependiente: en este caso los pacientes presentan 2 o más recaídas al intentar disminuir la dosis de prednisona a días alternos o se evidencia la presencia clínica o bioquímica nuevamente posterior a 2 semanas de la supresión de la corticoterapia (Abarca & Álvarez, 2020).

2.2 Monitorización del tratamiento

Una vez que se ha establecido el régimen terapéutico, los pacientes deben seguir un control estricto con el fin de evaluar respuesta al tratamiento, en estos controles se debe repetir los exámenes de laboratorio como el uroanálisis, las pruebas de función renal y determinar la línea de crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos. Inicialmente los controles se realizan cada 2, 6 y 12 semanas, en los cuales se puede realizar reajustes de la dosis proporcionada en dependencia de su evolución terapéutica.

Dado que el síndrome nefrótico puede ocasionar recaídas aún después de haber complementado su remisión, estos pacientes deben ser evaluados cada 3 a 4 meses.

Se considera que para que un paciente sea considerado curado y se otorgue el alta médica, este debe cursar con un periodo de tiempo de 5 años libre de recaídas y sin recibir tratamiento farmacológico (McCarthy, 2020).

2.3 Biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas biológicas que permiten obtener una valoración clínica relevante y oportuna sobre el diagnóstico, pronóstico, tratamiento o seguimiento de una patología. Estos deben ser medibles preferiblemente en un periodo de tiempo corto y deben tener la capacidad de modificarse rápidamente en respuesta a los cambios en la afección o la terapéutica. Pueden ser indicadores bioquímicos, histológicos, radiográficos o fisiológicos (Bashir, 2023).

En esta investigación, se investiga la existencia de biomarcadores capaces de determinar la eficacia del tratamiento en el síndrome nefrótico, para lo cual se distingue entre los biomarcadores convencionales y los emergentes.

2.3.1 Biomarcadores de monitorización de tratamiento convencionales

Proteinuria

Si bien la determinación de la proteinuria forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico, asociado a la presencia de otros signos como el edema y la hipoalbuminemia. Este también es eficaz en la determinación del pronóstico y el seguimiento de esta glomerulopatía, pues la evidencia recomienda que las decisiones terapéuticas y los criterios de remisión se fundamenten en los cambios observados en el dosaje de proteinuria entre otras variables a considerar. Además, la disminución de los niveles de proteína en orina permite determinar indirectamente la disminución de daño e hipertensión glomerulares. Es por eso por lo que la reducción de la reducción de valores $<0,5\text{g}/24\text{h}$ previene el progreso de la enfermedad renal crónica y entre $1-1,5\text{g}/24\text{h}$ la desacelera (Ramos, 2022).

Albumina sérica

Si bien la hipoalbuminemia no forma parte de los biomarcadores de monitorización de tratamiento del síndrome nefrótico, este si permite determinar el riesgo de presentar complicaciones asociadas al SN, principalmente los eventos tromboembólicos, por lo que es considerado uno de los determinantes de la administración de profilaxis anticoagulante. Se considera que rangos de albumina sérica menores a 2,5 g/dl incrementa el riesgo de tromboembolismo (Ramos, 2022).

Creatinina sérica

La creatinina es un producto de descomposición del fosfato de creatina en el músculo esquelético y se deriva del metabolismo muscular propio del paciente, así como del consumo de creatina dietética. Si bien los glomérulos renales lo filtran libremente, sin reabsorción ni metabolismo renal, el túbulo proximal lo secreta activamente (Benoit, Ciccia , & Devarajan, 2020).

Si bien la creatinina se utiliza para evaluar la función renal, debido a que se ha evidenciado un aumento sérico conforme progresa el daño renal, como biomarcador tiene una especificidad muy baja debido a que sus niveles pueden elevarse por otros eventos, como en la deshidratación.

2.3.2 Biomarcadores emergentes de monitorización del tratamiento

En este apartado se mencionaras los principales biomarcadores utilizados para monitorizar la eficacia del tratamiento con corticoesteroides. La obtención de la mayoría de los biomarcadores se realizó al comparar muestras de plasma de pacientes con síndrome nefrótico sensible a los corticoides y síndrome nefrótico resistente a corticoides, obtenidas tanto antes como después del tratamiento que dura aproximadamente 7 semanas de esteroides orales diarios. La base de que los biomarcadores sirvieron para detectar sensibilidad vs resistencia es que los pacientes con mayor o menor nivel ciertos

biomarcadores se vincularon con la existencia de vías moleculares y objetivos asociados con la resistencia a los esteroides. Los biomarcadores predictivos de resistencia son:

Haptoglobina

La Haptoglobina es una proteína producida en el hígado y los pulmones y posteriormente se libera en el plasma, esta se une a la hemoglobina y cumplen funciones como antioxidante. Por otra parte, la haptoglobina sola también desempeña funciones en la angiogénesis, la inmuno-regulación, la inhibición del óxido nítrico y estimula la reparación de tejidos. En un estudio publicado en el American Journal of Nephrology se estableció que esta proteína sérica se encuentra elevada en pacientes diagnosticados con síndrome nefrótico sensible a corticoides, posiblemente debido a la actividad inflamatoria y al estrés oxidativo generado por la enfermedad. Teniendo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96,3% (Naryzny & Legina , 2021).

Receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (SuPAR)

El receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa o SuPAR es la forma soluble de la proteína uPAR que se encuentra unida a la membrana celular, esta se expresa en diferentes tipos celulares como macrófagos, podocitos y células tubulares renales (Ramos, 2022).

A nivel de los podocitos, el SuPAR es capaz de activar a la beta 3 integrina del podocito los cuales se fusionan con los pedicelos y ocasionan el signo diagnóstico del síndrome nefrótico, la proteinuria. Es por ello por lo que este marcador se ha utilizado para diferenciar uno de los tipos histológicos de este síndrome, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria de los otros tipos de glomerulopatías primarias. Además, ha demostrado ser útil en la determinación de resistencia a los esteroides, debido a que se ha encontrado una elevación probablemente debido a la interacción entre inflamación, respuesta inmunitaria y

disfunción de la barrera de filtración glomerular que se evidencia en el síndrome (May & Ford, 2023).

ADIPOQ (Adiponectina)

La adiponectina es una hormona liberada por los adipocitos, esta se encarga de mejorar la sensibilidad a la insulina y es antiinflamatoria. Se ha evidenciado que esta hormona tiene una correlación con la albuminuria asociado a la presencia de lesiones a nivel de los podocitos (May & Ford, 2023).

Además, se evidenció que en pacientes que presentan síndrome nefrótico sensible a los corticoides los niveles de adiponectina previo al tratamiento permanecen bajos y posterior al tratamiento descienden aún más, a diferencia de los pacientes con síndrome nefrótico resistente a los corticoides, en los cuales sus valores iniciales son altos y posterior al tratamiento continúan incrementando (Agrawal, Merchant, & Kino, 2020).

Debido al hecho de que ADIPOQ aumenta luego del tratamiento en pacientes con resistencia y disminuye en pacientes sensibles, esto hace que la monitorización de este biomarcador sea especialmente útil antes de prescribir un corticoide, siendo no necesario pensar en un cambio en los valores luego del tratamiento ya que la tendencia de aumento o disminución se mantendrá dependiendo de si el paciente es o no sensible.

Proteína fijadora de vitamina D (VDBP)

La proteína fijadora de vitamina D (VDBP) es una proteína que se encuentra en la sangre, su función es crear una reserva de vitamina D, por lo que se une a esta para su almacenamiento (May & Ford, 2023)..

Se conoce que el VDBP tiene un peso molecular de 52 a 59 kDa. Por lo que en pacientes con SN se ha determinado un déficit de vitamina D sérica, debido a la pérdida renal de VDBP asociado a su bajo peso molecular y a la lesión tubular crónica que se produce en esta patología. Además, se ha identificado que la pérdida tanto de VDBP como de

vitamina D es más pronunciada en pacientes con SN corticorresistente en comparación a pacientes con SN sensibles a los corticoides (Stone & Huang, 2023).

Hemopexina (HPX)

Esta molécula está conformada por aminoácidos y se encuentra en el torrente sanguíneo unido con gran afinidad al grupo hemo. Posee varias funciones biológicas; tales como actividad proinflamatoria, así como actividad antiinflamatoria. En el contexto de la enfermedad por síndrome nefrótico, se ha indicado que la hemopexina induce la reorganización dependiente de nefrina del citoesqueleto de actina de los podocitos, y distingue el síndrome nefrótico resistente a corticoide. La HPX permite discriminar entre pacientes sensibles y los resistentes antes del tratamiento ya que los niveles en sangre de HPX se elevan luego del tratamiento en pacientes con sensibilidad a los esteroides. pero no asimismo en pacientes con resistencia.

METALOPROTEINASA-2 (MMP-2)

En algunos estudios realizados acerca la patogénesis del SN que consideraron la metaloproteína de la matriz se observó que los niveles de MMP-2 eran más altos en pacientes con SN corticorresistente (SRNS) con relación a pacientes con SN corticosensible (SSNS) previo y posterior al tratamiento con corticoides. La MMP-2 presenta una forma activa y una forma pro-enzima. En un estudio realizado por (Agrawal, Merchant, & Kino, 2020) se evidenció que proporciones de activo/pro-enzima se encontraba elevados en pacientes sensible con respecto a los pacientes resistentes, por lo que sugieren que los aumentos de esta proporción podrían desempeñar un papel beneficioso en la respuesta clínica a los esteroides.

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

En un estudio realizado en ratas que presentaban síndrome nefrótico se evidenció la excreción urinaria de testosterona unida a SHBG, debido a que estas proteínas actúan

salvaguardando la función hormonal en la sangre. De igual forma, se evidenció que los niveles de SHBG aumentan con la corticoterapia cuando los pacientes son sensibles, sin embargo, estos descienden ante la resistencia. Si bien esto podría demostrar tan solo que hay una reducción de la pérdida urinaria de SHBG pacientes sensibles a medida que se logra la remisión de la enfermedad. Debido a la hipótesis inicial, cabe la posibilidad de que estos hallazgos puedan identificar una nueva oportunidad potencial para mejorar la respuesta a los esteroides, mediante el incremento de su producción durante el tratamiento con esteroides, a través de la suplementación o el aumento farmacológico. Dado que el aumento de SHBG luego de tratamiento corticoide sugiere sensibilidad, la estimulación de esta podría incrementar su sensibilidad en el SRNS (Agrawal, Merchant, & Kino, 2020),

Se evidencia la variedad de biomarcadores candidatos sin embargo los que tienen mayor validez en aspectos predictivos son 3 proteínas VDB, ADIPOQ y MMP-2 con una capacidad significativa para diferenciar, en la presentación de la enfermedad, a los pacientes que desarrollarán resistencia de aquellos que son sensibles ($P=0.003$; ROC AUC=0.78) (May & Ford, 2023).

Es importante detectar a los pacientes que generaran resistencia ya que el 20 al 50% de los pacientes con SN presentan o desarrollan posteriormente resistencia clínica a los esteroides.

Por lo que detectar moléculas que generaran resistencia a los corticoides puede prevenir a no usar esta terapia en estos pacientes o si ya están utilizando, permite estar atentos a monitorizar mejor a los pacientes cuando ya posean la resistencia y ello permita detener la corticoterapia evitando los efectos secundarios del tratamiento y progresión de la enfermedad (May & Ford, 2023).

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

3.1 Tipo de Investigación

El presente trabajo investigativo se llevó a cabo mediante un enfoque cualitativo y documental, ya que se realizó un análisis de la información obtenida mediante una recopilación exhaustiva de evidencia científica existente, para su posterior síntesis por medio de un metaanálisis, con el fin de obtener datos concluyentes de la investigación. Esta investigación también tuvo un enfoque descriptivo, ya que se examinaron y analizaron detalladamente la forma en que los diferentes biomarcadores permiten la monitorización del tratamiento del síndrome nefrótico.

La investigación no fue experimental, puesto que la realización de modelos experimentales para comprobar una teoría, en su lugar a través de la recopilación de información se profundizó en la utilidad de biomarcadores en la aplicación de la terapéutica del síndrome nefrótico.

Por otra parte, el estudio también fue longitudinal y retrospectivo, pues se utilizaron datos recolectados de investigaciones realizadas en un periodo determinado, por lo que la obtención de esta información se realizó posterior a la ejecución de dichas investigaciones.

3.2 Diseño de Investigación

La investigación se realizó en base al método de investigación teórica, puesto que se planteó una línea de búsqueda de una base bibliográfica, que se utilizaría posteriormente para su revisión y análisis, la cual permitiría la resolución de incógnitas planteadas al inicio este estudio, y a la vez, sustentaría la generación de nuevas teorías. Su ejecución se realizó mediante la revisión y síntesis de fuentes bibliográficas como artículos de revistas académicas, libros electrónicos, tesis, informes y publicaciones especializadas, de los cuales se obtuvo ideas y conceptos pertinentes en el ámbito de investigación.

El tipo de investigación teórica, la recolección y análisis de datos se realizó mediante métodos de investigación documental y análisis de datos secundarios. Proceso que implica analizar teorías y conceptos existentes de manera crítica y comparativa para encontrar similitudes, diferencias, inconsistencias y contradicciones. Nuevas perspectivas y enfoques sobre los fenómenos bajo estudio, además de la formulación de teorías adicionales para explicar y prever su comportamiento, resultaron de este análisis.

3.3 Técnicas de recolección de Datos

Para la recopilación de la información utilizada para la elaboración de esta investigación se utilizó el modelo de revisión sistemática tipo PRISMA, por medio del cual se realizó una recopilación de datos de manera sistemática y estructurada de registros existentes, tomando en cuenta el año de elaboración, los objetivos planteados para su elaboración, la unidad de análisis utilizada. Además, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para depurar la información no adecuadas para la realización del estudio o con poco valor para objetivos del estudio.

3.4 Población de estudio y tamaño de muestra

La población de estudio utilizada para el desarrollo de esta investigación estuvo constituida por fuentes bibliográfica publicadas en los últimos 5 años, los cuales se encuentran registrados en bases de datos electrónicas de gran confiabilidad, como PubMed, Embase, Scopus, UpToDate, Scielo, NCBI, Science Direct, Chocrane, Web of Science, entre otros. Los tipos de documentos que se tomaron en cuenta para ser parte de la población fueron estudios de casos y control, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos, tesis doctorales, guías de practica clínica, informes médicos y estudios sistematizados.

Para la búsqueda de la información se utilizó una combinación de palabras clave relevantes y términos del Medical Subject Headings (MeSH), como "Nephrotic Syndrome",

"biomarkers", "treatment monitoring", "diagnosis" y "prognosis", entre otros y además utilizando operadores booleanos (AND, OR) para optimizar los resultados de la búsqueda.

Ahora bien, como se mencionó con anterioridad la muestra se establecieron criterios de inclusión y exclusión, que permitieron obtener información útil para la elaboración de la investigación.

Criterios de inclusión:

- Documentos que aborden eficacia, precisión y utilidad de biomarcadores en el seguimiento de paciente con síndrome nefrótico.
- Documentos de investigación originales
- Documentos tipo revisión sistemática y meta-análisis
- Documentos publicados recientemente (máximo 5 años de antigüedad)
- Documentos cuyo texto completo esté disponible para su revisión
- Documentos que evalúen biomarcadores en personas con síndrome nefrótico independientemente de su edad o sexo
- Documentos publicados en inglés y español

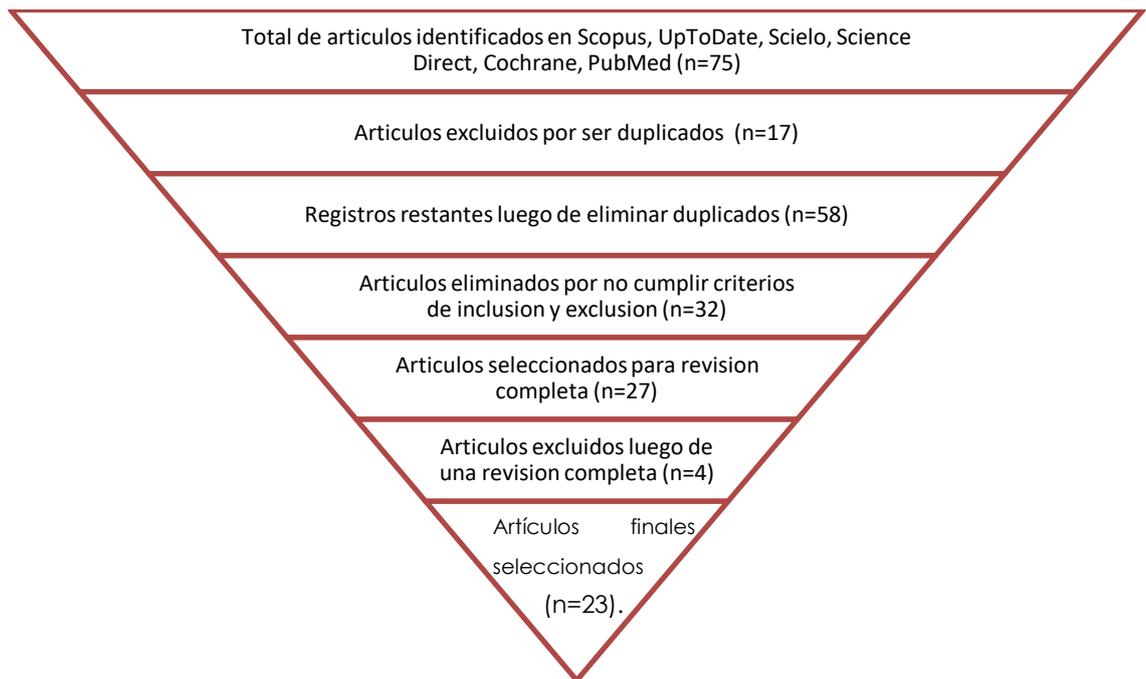
Criterios de Exclusión

- Documentos con acceso restringido
- Documentos que se enfoquen en biomarcadores de diagnóstico más que en biomarcadores de monitorización del tratamiento
- Documentos que envuelvan opiniones y no metodología científica
- Documentos con diseño metodológico deficiente con muestras pequeñas o poco representativas.

3.5 Métodos de análisis, y procesamiento de datos

Una vez que se buscó, recopiló y seleccionó de una amplia base estudios relacionados con el tema propuesto, se procedió al análisis crítico y riguroso de la evidencia disponible se procedió a la sistematización de la información disponible mediante el método PRISMA.

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de artículos



Nota. Elaboración propia.

En el flujograma se puede visualizar de mejor manera el proceso de selección y depuración de los documentos desde la población a la muestra que sirvió para el respaldo del valor científico de este documento de investigación. Se observa que en un principio se seleccionó un total de 75 publicaciones científicas. La identificación primaria de artículos en bases de datos medicas obtuvo un total de 73 elementos ($n = 75$). Artículos duplicados excluidos ($n = 17$) Artículos después de examinación ($n = 58$) Artículos excluidos por criterios inclusión y exclusión ($n = 32$) Artículos considerados para análisis ($n = 27$) Artículos excluidos tras revisión completa ($n = 23$).

Cuando ya se contó con los artículos de selección final, cada uno de ellos se sometió a una lectura exhaustiva comprendiendo las temáticas abordadas, sus hallazgos, su metodología, aportes al conocimiento y limitaciones particulares. Luego se realizó una discusión general contrastando los hallazgos de cada estudio y buscando el valor para construir un argumento que conteste a la pregunta de investigación y los objetivos propuestos. Finalmente se realizaron conclusiones y se formularon recomendaciones oportunas,

Cabe recalcar que en el proceso de realización de este proyecto de investigación no fue necesaria la aprobación de ningún consentimiento informado. Este estudio, al no tener ningún tipo de experimentación con datos de pacientes de forma directa, sino que recopila datos por medio de artículos ya publicados, no requiere uso de consentimiento informado. Se mencionó los derechos de autor de todos los artículos través la realización de citas y referencia, en cada parte de la investigación donde se usó sus datos. De esta manera se cumple con principios éticos en la investigación.

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

Los biomarcadores son moléculas biológicas que permiten determinar información clínica acerca de una patología; en el tratamiento del síndrome nefrótico, existe suficiente evidencia para demostrar su potencial como herramienta en la determinación de la eficacia o fallo de la terapéutica en los paciente con síndrome nefrótico, pues determinan con precisión que pacientes podrían presentar recaídas de la clínica al inicio o final de su tratamiento, en función de la propensión innata de resistencia o dependencia a los corticoides. En adición, mediante la cuantificación de los valores de los biomarcadores se conoce que también se puede determinar con mayor fiabilidad el punto en el que un paciente que ha recibido corticoterapia ha conseguido la remisión completa de esta glomerulopatía.

En cuanto a los biomarcadores conocidos como clásicos se engloba: la proteinuria, hipoalbuminemia y la creatinina, que se utilizan durante el seguimiento del síndrome nefrótico. Se constató que la proteinuria en conjunto con la hipoalbuminemia tiene un rango de confiabilidad superior a la creatinina en la medición de la eficacia del tratamiento. Pues los valores de estos dos biomarcadores varían en similar magnitud cuando la terapia con corticoides no es lo suficientemente útil para contrarrestar su sintomatología. Es así como cuando se evidencia una estabilización por un periodo de 5 años libre de recaídas y sin recibir tratamiento farmacológico, de los rangos de proteinuria como de albumina sérica, se considera que se ha logrado la remisión completa del síndrome nefrótico. Al contrario de la creatinina, la cual no demuestra una mayor confiabilidad según la evidencia analizada ya que la elevación única de esta también ocurre por un sin número de etiologías que pueden no estar relacionadas con el síndrome nefrótico, por lo tanto, no se considera al uso único de

la creatinina como un biomarcador lo suficientemente sensible para monitorizar la eficacia de la terapéutica.

Existen moléculas que sirven como marcadores biológicos con la capacidad de discriminar los pacientes entre sensibles y resistentes a los corticoides lo que resulta útil al momento de determinar la efectividad del tratamiento, en este contexto los biomarcadores emergentes captan gran interés. En esta investigación se destacan por su efectividad siete biomarcadores: la Haptoglobina, la Adiponectina ADIPQ, Proteína fijadora de vitamina D (VDBP), Receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (SuPAR), Hemopexina (HPX), Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la Metaloproteinasa-2 (MMP2). Los elementos con mayor confiabilidad para monitorizar la eficacia del tratamiento del síndrome nefrótico en función de su sensibilidad a los corticoesteroides. Sin embargo, el resto de los biomarcadores también son útiles en este objetivo, pero tienen la desventaja de ser menos dinámicos cuando se instaura la terapia con corticoesteroides. Es así como, monitorizar los biomarcadores más confiables ofrece la capacidad a los médicos de detectar si el uso de esteroides tan solo dañara al paciente, incluso antes de prescribirlos, o en el caso de ya estar siendo administrados, tomar la decisión de discontinuarlos para prevenir los estragos de sus efectos adversos.

En Ecuador se han realizado estudios sobre el síndrome nefrótico; sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que abarquen el uso de estos biomarcadores. Sin embargo, esta investigación ha profundizado en estos biomarcadores prometedores para el seguimiento del síndrome nefrótico, demostrando su beneficio para mejorar la individualización de los tratamientos con corticosteroides. Si bien la utilización de estos biomarcadores en Ecuador no está ampliamente documentada, existe un interés creciente y estudios en curso que podrían conducir a su implementación en el futuro.

4.2 RECOMENDACIONES

Considerar la realización de investigaciones que abarquen la viabilidad del uso cotidiano de estos biomarcadores en términos económicos durante el seguimiento de pacientes con síndrome nefrótico.

Realizar estudios de validación para investigar si estos biomarcadores predictivos de resistencia en el tratamiento con esteroides en síndrome nefrótico son también útiles para predecir resistencia en enfermedades donde estos fármacos son su pilar de tratamiento, tales como la artritis reumatoide, hepatitis autoinmune o colitis ulcerosa.

Se recomienda proponer un programa de seguimiento clínico a pacientes locales con síndrome nefrótico con el fin para confirmar la aplicabilidad de estos biomarcadores en nuestro país.

Socializar la importancia la formación médica en el abordaje del síndrome nefrótico, pues, si bien, es una patología poco frecuente, este se presenta principalmente en la infancia, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportuno determinarán el curso de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Toapanta , J., & Latorre Segovia, S. (2022). Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome in childhood. *Journal of American health*, 5. Obtenido de <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/115/228>
2. Andrade , W., & Valdez , R. (2021). COMPLICACIONES Y PRONÓSTICOS DE CORTICOTERAPIA EN SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO PEDIÁTRICO. HOSPITAL INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL. RIOBAMBA 2019 – 2020. *RRAAE*. Obtenido de <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8177>
3. Bashir, K. (27 de Agosto de 2023). *Youth STEM Matters* . Obtenido de <https://www.youthstem2030.org/youth-stem-matters/read/biomarkers-a-useful-asset-predicting-diagnosing-treating-disease>
4. Xiao, J.-P., Wang, J., Yuan , L., & Wan, D.-G. (2020). doi:<https://doi.org/10.1007/s11255-020-02460-8>
5. Abarca, V., & Álvarez, N. (2020). Nephrotic syndrome in pediatrics. *Revista Médica Sinergia*, 5(3). Obtenido de <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/392/744>
6. Agrawal, S., Merchant, M., & Kino, J. (2020). Predicting and Defining Steroid Resistance in Pediatric Nephrotic Syndrome Using Plasma Proteomics. *Kidney International Reports*, 66-80.
7. Benoit, S., Ciccía , E., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Review of Molecular Diagnostics* , 1019-1026. doi:10.1080/14737159.2020.1768849

8. Brito-Méndez , O., & León-Blasco, A. (2022). Nephrotic Syndrome: relevant clinical elements. *PROGALENO. Revista Científico-Estudiantil*. Obtenido de <https://revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/353>
9. Busuioc, R., & Mircescu, G. (2022). Nephrotic Syndrome Complications – New and Old. Part 1. *Maedica (Bucur)*, 153–168. doi:10.26574/maedica.2022.17.1.153
10. Gajewski , P., & Armas , R. (2023). *Medicina Interna Basada en Evidencia. Compendio 2022/23*. Polonia: Ependium.
11. KDIGO. (2024). CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN. Obtenido de <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/04/KDIGO-2024-Nephrotic-Syndrome-in-Children-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>
12. Lorenzo, V., Rivera , F., Anaya , S., Romera , A., Rivera , I., & Vozmediano , C. (2020). Nefrología al día. *Sociedad Española de Nefrología*. Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindromes-clinicos-en-nefrologia-258-pdf>
13. May , C., & Ford, N. (2023). Biomarcadores para predecir la resistencia a esteroides en el síndrome nefrótico idiopático: una revisión sistemática. doi:<https://doi.org/10.1101/2023.06.21.545865>
14. McCarthy, F. (Junio de 2020). Protocolo de Atención de paciente pediátrico con síndrome nefrótico primario (idiopático). 2-13. Obtenido de <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2021/04/Protocolo-de-Sindrome-Nefrotico.pdf>
15. Naryzny, S., & Legina , O. (2021). Haptoglobin as a Biomarker. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 184–198.
16. Niaudet, P. (2020). Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. *UpToDate*.

17. P, R., V, A., PA, N., & et al . (2018). doi:10.1016/j.kint.2018.07.021. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30385039.
18. Politano, S., Colbert, G., & Hamiduzzaman, N. (2020). Nephrotic Syndrome. *Elsevier*, 47(4), 597-613. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>
19. Ramos, M. (2022). *Implicancias del Laboratorio en el Síndrome Nefrótico Primario*. Córdoba. Obtenido de <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/546167/14352%20tesis%202022%20ramos%20manuel%20licencia%20CC%20extensa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Roca , N., & Segarra, A. (2021). Revisión biomarcadores en el síndrome nefrótico idiopático. *Anales nefrologiopediátrica*, 32-39. Obtenido de <https://analesnefrologiapediatria.com/wp-content/uploads/2022/09/An.-nefrol.-pedia%CC%81tr.-2021-12-32-39.pdf>
21. Román, E. (2020). SÍNDROME NEFRÓTICO PEDIÁTRICO. *Asociación Española de Pediatría*, 283-301.
22. Stone, H., & Huang, B. (2023). External Validation of a Urinary Biomarker Risk Score for the Prediction of Steroid Responsiveness in Adults With Nephrotic Syndrome. *Elsevier Inc*, 2458-2468. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.039>
23. Zhang, J., De Zhengjia, A., & Peixin , W. (2023). doi:<https://doi.org/10.1159/000529415>