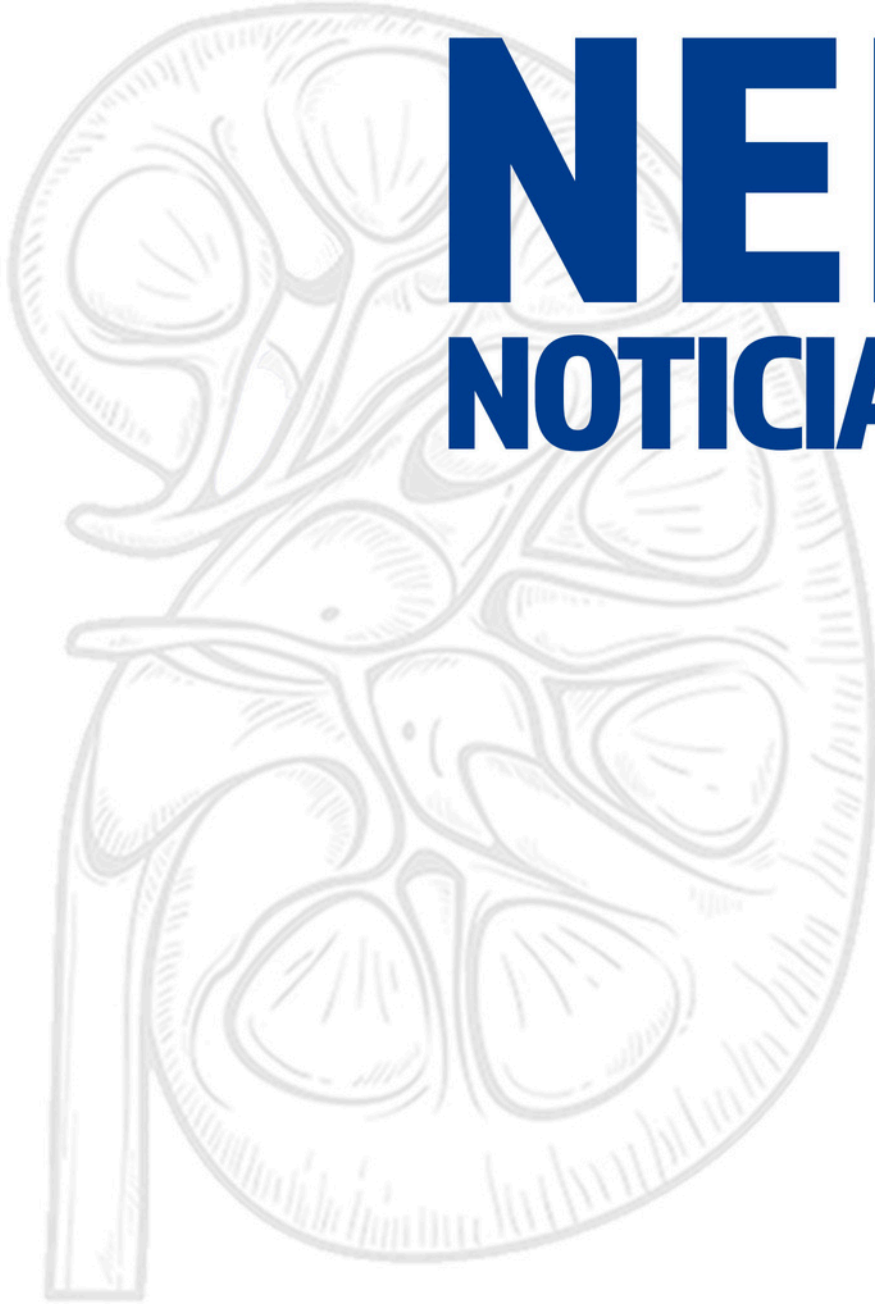




NEFRO NOTICIAS

Boletín Mensual

Extracto del Boletín mensual
de la Sociedad Americana de
Nefrología (American Society of
Nephrology), seleccionado y
traducido por SOCHINEFRO

Fuente:



Octubre 2025

Uso de la extrapolación para acelerar los ensayos clínicos en nefrología pediátrica

Por Howard Trachtman y Cesia Creighton

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es, afortunadamente, una entidad clínica poco frecuente en niños y adolescentes. Además, las causas de la ERC en la población pediátrica son diferentes a las de los adultos; las anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias representan hasta la mitad de los casos que progresan a insuficiencia renal durante la infancia. Junto con las importantes limitaciones legales y éticas que restringen la realización de investigaciones clínicas en pacientes jóvenes, estos dos factores han obstaculizado la ejecución de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs, por sus siglas en inglés) en nefrología pediátrica.

Octubre 2025

Como consecuencia, existe una brecha de 13 años entre la aprobación de nuevos medicamentos para su uso en adultos y su aprobación posterior en niños⁽¹⁾. Durante ese intervalo, los nefrólogos pediátricos se ven obligados a recurrir al uso fuera de la indicación (off-label) de nuevas terapias, sin directrices adecuadas de dosificación para pacientes de menor tamaño y basándose únicamente en información de seguridad derivada de adultos. Este problema fue destacado en un taller organizado conjuntamente por la *Kidney Health Initiative* (KHI) —una alianza entre la ASN (*American Society of Nephrology*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA)— y NephCure, en julio de 2023. Este taller abordó la necesidad de evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en niños y adolescentes con ERC.



Extrapolación como herramienta regulatoria

Para superar este obstáculo y mejorar la viabilidad de los ensayos clínicos en nefrología pediátrica, las autoridades regulatorias han recomendado el uso de la extrapolación de datos de ERC en adultos a la población infantil como una herramienta que facilite la implementación de estudios clínicos en un amplio espectro de enfermedades renales pediátricas asociadas con el desarrollo de ERC.

En términos simples, la extrapolación sostiene que si una enfermedad renal presenta una historia natural, respuesta terapéutica y resultados clínicos similares en adultos y niños, entonces se justifica extrapolar los hallazgos de eficacia obtenidos en adultos a la población pediátrica correspondiente, reduciendo así el alcance necesario de un RCT. El grado de similitud entre ambas poblaciones varía a lo largo de un espectro, y la extensión de la extrapolación debe ajustarse en consecuencia.

Una iniciativa denominada POLARIS (*Extrapolation to Support Clinical Trials in Pediatrics*) fue creada para promover la implementación de la extrapolación en el diseño de RCTs en nefrología pediátrica. Esta se centra en tres áreas clave:

1. Optimización de los datos clínicos.
2. Desarrollo de biomarcadores.
3. Herramientas de predicción de riesgo.

Cerrando la brecha

Octubre 2025

Para fomentar la comprensión sobre el potencial uso de la extrapolación, KHI y la *International Society of Glomerular Disease* (ISGD) patrocinaron un taller titulado “*Bridging the Gap: Advancing Pediatric Kidney Care Through Data Extrapolation*” el 21 de mayo de 2025, como parte de la reunión anual de KHI en Washington, DC.

El taller fue organizado por Louise Oni, MBChB, MRCPCH, MA, PhD (*University College London, Reino Unido*); William E. Smoyer, MD (*Nationwide Children’s Hospital, Columbus, OH*); y el coautor del artículo Howard Trachtman, MD, FASN (*University of Michigan, Ann Arbor*).

“El taller fue concebido como una extensión lógica para definir los entornos clínicos más adecuados donde aplicar la extrapolación pediátrica, tras el taller multiactor de 2023 sobre el uso de inhibidores iSGLT2 en niños con ERC”, comentó Smoyer.

El evento fue totalmente pre registrado y contó con 50 participantes, incluyendo nefrólogos clínicos, representantes de la industria, autoridades regulatorias y defensores de pacientes.

La sesión inicial, presentada por Oni, ofreció una visión general del estado actual de la investigación clínica y el desarrollo de fármacos en nefrología pediátrica. Luego, Kirtida Mistry, MBBCh, DCH, MRCPCH, FASN (División de Cardiología y Nefrología, FDA, Silver Spring, MD), introdujo el taller con una explicación sobre la extrapolación y la visión de las agencias regulatorias respecto a su papel en el diseño de RCTs.

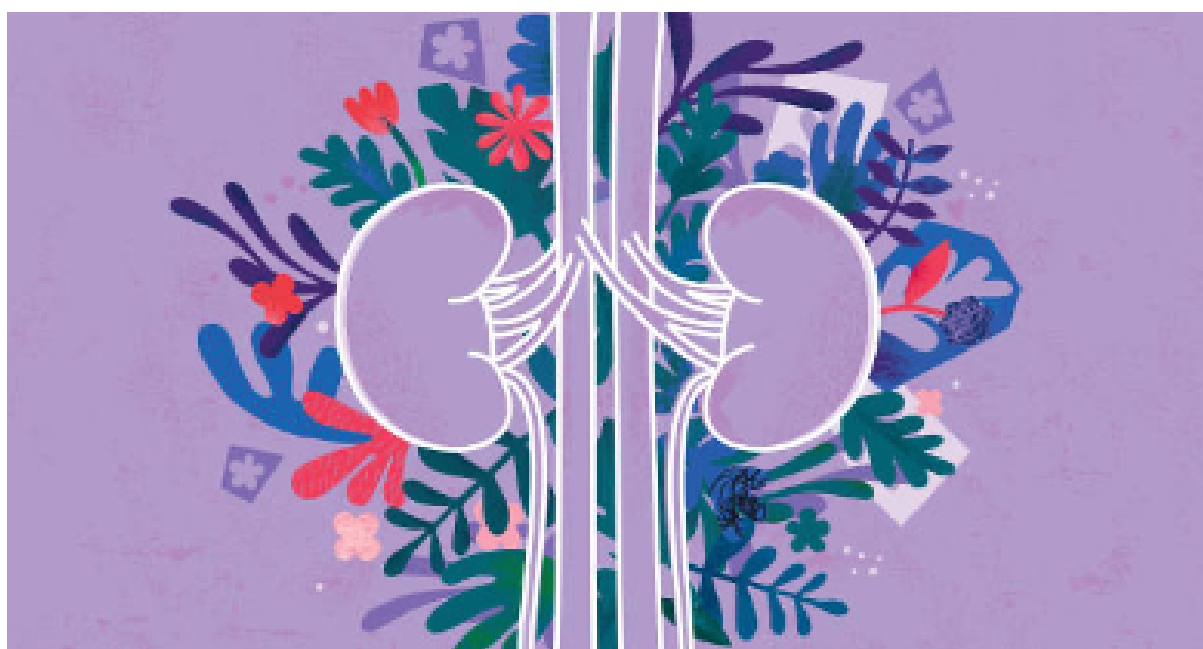
Posteriormente, Petter Bjornstad, MD (University of Washington, Seattle), presentó un resumen de biomarcadores tradicionales y novedosos que pueden utilizarse para evaluar los resultados, destacando la utilidad potencial de los biomarcadores puente como criterios de valoración primarios en RCTs pediátricos de ERC, dado que muchos de ellos se correlacionan fuertemente con los cambios en los desenlaces clínicos.

En la tercera parte del taller, Michelle Denburg, MD, MSCE (*Children's Hospital of Philadelphia, PA*), presentó actualizaciones de los cohortes ESCAPE (*Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients*)⁽²⁾ y *Chronic Kidney Disease in Children*⁽³⁾, así como del consorcio PEDSnet⁽⁴⁾. Estos estudios documentaron la importancia de la presión arterial, la proteinuria y otros mediadores novedosos que pueden identificar a niños y adolescentes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad, independientemente de la causa subyacente.

Finalmente, un panel de representantes de la industria —Julie Lin, MD, FASN, MPH (Traverse Therapeutics, San Diego, CA); Marvin V. Sinsakul, MD, MBA (AstraZeneca, Gaithersburg, MD); y Jennifer McKenzie, MD (Boehringer-Ingelheim, Ridgefield, CT)— compartieron la perspectiva de los patrocinadores industriales sobre la aplicación de la extrapolación. Las cuatro partes del programa promovieron una interacción dinámica y enriquecedora con los asistentes.

Resultados y perspectivas

Octubre 2025



En general, el taller demostró con éxito el potencial de la extrapolación para facilitar los RCTs en nefrología pediátrica. Según Mark D. Lim, PhD, vicepresidente de Investigación, Descubrimiento e Innovación de la ASN y líder estratégico de KHI, “La Junta Directiva de la Kidney Health Initiative continúa priorizando los ensayos clínicos pediátricos. POLARIS representa un enfoque que podría simplificar la realización de estos estudios para múltiples enfermedades renales”.

El consenso entre todos los participantes fue que esta es una iniciativa crucial con potencial para transformar significativamente el panorama de los investigadores clínicos y de la industria farmacéutica interesados en evaluar la eficacia y seguridad de nuevas terapias en niños con diversas patologías renales.

Un objetivo común

La discusión abierta en el taller KHI/ISGD reflejó que aún queda mucho por hacer para que la extrapolación se convierta en una herramienta práctica dentro del diseño e implementación de RCTs pediátricos. Sin embargo, la energía y entusiasmo observados evidenciaron un compromiso real de todos los sectores clave para “arremangarse” y hacer que la extrapolación sea una realidad mediante la iniciativa POLARIS.

Esto beneficiará directamente a los niños y adolescentes con enfermedades renales, a sus familias y a todos quienes los atienden.

Finalmente, Oni comentó:

“Este evento marcó un hito importante para los niños con enfermedades renales. Estoy agradecida con KHI e ISGD por reunir a asistentes excepcionales. La valiosa información obtenida de los participantes se usará para desarrollar un programa altamente colaborativo que genere guías sobre cómo la extrapolación de datos puede avanzar en la atención pediátrica renal”.



II. Alcalosis Tubular Renal: ¿Un nuevo síndrome renal?

Octubre 2025

Por Nabil William G. Sweis y Daniel Battle

La Acidosis Tubular Renal (ATR), descrita hace casi un siglo, ha sido durante mucho tiempo un tema preferido de discusión entre los estudiantes de enfermedades renales⁽¹⁾. Las formas primarias de ATR distal (dATR), en particular, ofrecen información sobre cómo el mal funcionamiento de las proteínas transportadoras en las células α -intercaladas del túbulo distal conduce a una falla en la excreción de ácido y, en consecuencia, al desarrollo de acidosis metabólica^(2,3).

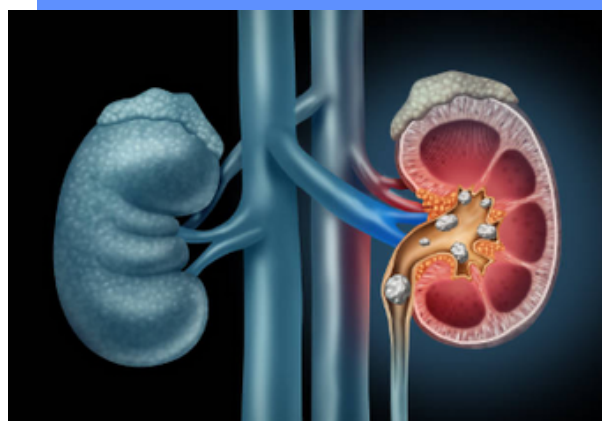
Un estudio reciente de Peng et al.⁽⁴⁾ describe —hasta donde sabemos, por primera vez— lo que puede considerarse la contraparte alcalótica de la dATR primaria, que podría denominarse alcalosis tubular renal distal.

Entre los diversos transportadores involucrados en la regulación de la excreción de ácido por las

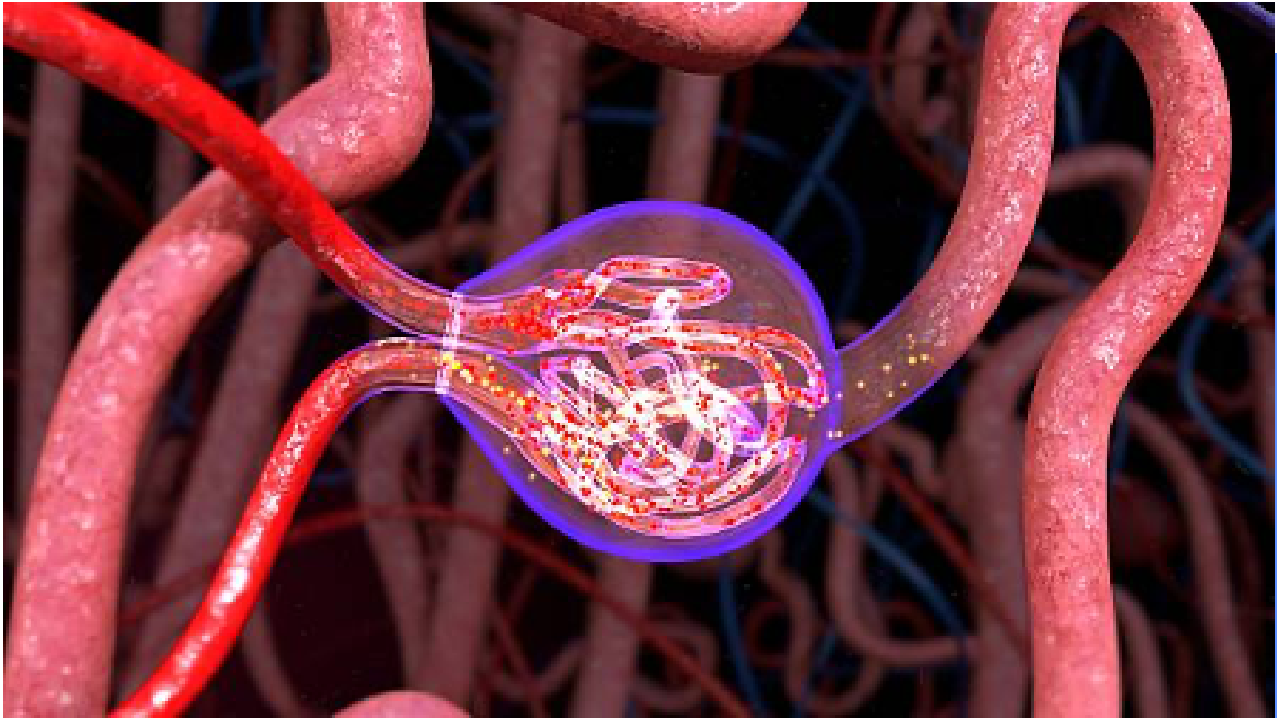
células α -intercaladas se encuentra una H^+ -ATPasa vacuolar, que bombea protones contra un gradiente de pH desde el lado apical del túbulo colector hacia la orina tubular⁽²⁾. Debido a la actividad de esta bomba en las células α -intercaladas, que actúa en conjunto con otros transportadores ácido-base, los iones hidrógeno son secretados y se unen a amortiguadores urinarios como el amoníaco y el fosfato.

De esta forma, la eliminación de los iones hidrógeno secretados, combinada con estos amortiguadores urinarios, permite ajustar finamente la excreción de la carga ácida dietaria. En la dATR, sin embargo, el pH urinario no puede disminuir al máximo, y la excreción de ácido en forma de amonio no puede satisfacer la necesidad de eliminación de ácido impuesta por la carga ácida generada por la mayoría de las dietas occidentales^(2,3). Como resultado, se desarrolla acidosis metabólica, y cuando la enfermedad se manifiesta temprano en la vida, las consecuencias para la salud ósea son devastadoras: retraso del crecimiento y depósito de calcio en los riñones en forma de nefrocalcinosis y litiasis renal recurrente^(2,3).

Para empeorar la situación, la excreción de potasio en la orina aumenta y puede desarrollarse hipopotasemia severa, provocando debilidad muscular y, ocasionalmente, parálisis^(2,3). Las mutaciones en los genes que codifican subunidades de la H^+ -ATPasa vacuolar, incluyendo ATP6V0A4 y ATP6V1B1, que codifican las subunidades $\alpha 4$ y B1, respectivamente, pueden causar dATR autosómica recesiva⁽⁵⁾. Dichas mutaciones alteran el ensamblaje o el tráfico de la bomba hacia la membrana apical, reduciendo significativamente la capacidad de secretar iones hidrógeno^(3,5,6).



Ahora bien, ¿qué ocurriría si, en lugar de una mutación con pérdida de función, los pacientes presentaran manifestaciones clínicas atribuibles a una mutación con ganancia de función en los genes ATP6V0A4 o ATP6V1B1? El cuadro clínico debería reflejar una secreción aumentada de iones hidrógeno, con el desarrollo de una alcalosis metabólica, en lugar de una acidosis metabólica.



Una mutación de este tipo ha sido descrita, hasta donde sabemos, por primera vez en un paciente masculino de 32 años y su padre, ambos con una mutación heterocigota con ganancia de función en el gen ATP6V0A4, que codifica la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa vacuolar⁽⁴⁾. Tanto el padre como el hijo presentaron alcalosis metabólica y, de manera interesante, ambos también mostraron hipopotasemia. Esta mutación con ganancia de función y su fenotipo clínico asociado no habían sido descritos previamente, lo que sugiere un nuevo síndrome renal que constituye la imagen especular de la dATR⁽⁷⁾.

Sin embargo, las manifestaciones renales y extrarrenales solo son parcialmente opuestas a las de la dATR (Figura). De hecho, algunas manifestaciones, como la pérdida auditiva y la hipopotasemia, son comunes a ambas⁽⁷⁾. Además, una imagen especular de una dATR hipopotasémica sería una alcalosis tubular distal hiperpotasémica. No obstante, en el caso del padre y el hijo con la mutación con ganancia de función descrita en ATP6V0A4, se reportaron hipopotasemia marcada y pérdida auditiva⁽⁴⁾. Estas dos manifestaciones también suelen observarse en mutaciones con pérdida de función de las subunidades $\alpha 4$ y B1 de la H^+ -ATPasa vacuolar^(3, 5, 6).

Es fundamental mantener un pH óptimo en el líquido endolinfático para la agudeza auditiva; una alteración en ese pH, ya sea por hipoactividad o hiperactividad de la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa vacuolar, puede resultar en una pérdida auditiva neurosensorial.

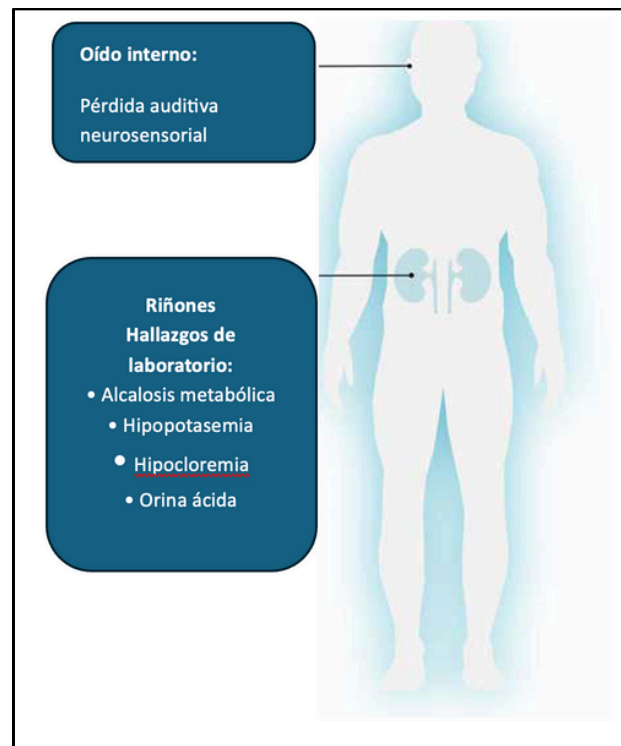
¿Cómo se trataría una alcalosis metabólica causada por una mutación con ganancia de función del gen *ATP6V0A4*? Sin duda, este es un nuevo desafío. ¿Se administraría ácido en lugar de álcali como tratamiento médico? Las consecuencias de la administración prolongada de ácido en una enfermedad crónica —por ejemplo, en forma de HCl— son totalmente desconocidas. Favorecer la excreción de bicarbonato mediante tabletas de sal podría ser contraproducente, ya que estimularía la secreción de iones hidrógeno dependiente de sodio a través de la H^+ -ATPasa vacuolar hiperactiva mutada.

Quizás la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica podría ayudar a corregir la alcalosis metabólica. Finalmente, una mutación de este tipo sería un objetivo ideal para la terapia génica. Esto contrasta con la dATR, en la que la terapia alcalina puede manejar la mayoría de las manifestaciones, excepto la pérdida auditiva⁽⁸⁾. Desafortunadamente, el paciente del estudio de Peng et al.⁽⁴⁾ fue evaluado tardíamente en la vida y, para complicar más la situación, ya había desarrollado una Enfermedad Renal Crónica (ERC) avanzada.

Aunque las formas primarias o hereditarias de dATR son relativamente raras, han captado la imaginación e interés de la nefrología como especialidad⁽¹⁾. Este nuevo síndrome de alcalosis tubular renal debería mantenernos atentos a la aparición de nuevos casos de una enfermedad probablemente ultrarrara pero fascinante, que puede enseñarnos sobre la fisiología y biología del riñón, y que nos desafiará respecto a cómo tratar la alcalosis metabólica a largo plazo.

Una reflexión final es si una mutación con ganancia de función en *ATP6V0A4* podría tener impacto en la progresión de la ERC. Sería interesante investigar si, en la búsqueda actual de genes desconocidos implicados en ERC de causa no explicada, pueden encontrarse mutaciones en *ATP6V0A4*.

Figura. Características clínicas del síndrome reportado de alcalosis tubular renal distal.



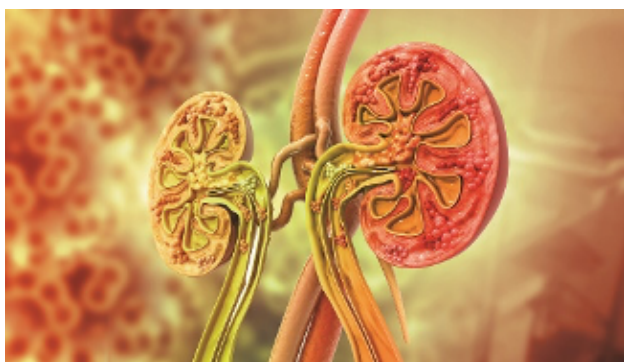
*Alcalosis tubular renal distal primaria (debido a una mutación con ganancia de función en *ATP6V0A4*)*

III.LMD/MS: ¿Un enfoque más sensible para el diagnóstico tisular de la nefropatía membranosa asociada a PLA2R?

Por Lois Arend y Tiffany Caza

La Nefropatía Membranosa (NM) es la segunda causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Los casos de NM se definen por el antígeno proteico diana, siendo el más común el receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R)⁽¹⁾. La identificación de positividad para PLA2R en la NM tiene gran relevancia clínica, dado que las pruebas serológicas disponibles permiten seguir los autoanticuerpos anti-PLA2R en relación con la actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la recurrencia.

Octubre 2025



La NM positiva para PLA2R representa una enfermedad autoinmune limitada al riñón, en la cual una investigación exhaustiva de causas secundarias puede no ser necesaria. En cambio, los pacientes con NM negativa para PLA2R requieren una evaluación adicional para identificar una causa desencadenante y una tipificación adicional para determinar el antígeno diana⁽²⁾.

El estudio clínico típico de la NM negativa para PLA2R incluye amplias pruebas para descartar malignidad subyacente, trastornos autoinmunes, sarcoidosis e infecciones⁽³⁾. Diversos antígenos tienen asociaciones clínicas específicas, lo que orienta el estudio diagnóstico, y la mayoría de ellos presentan autoanticuerpos circulantes, abriendo la posibilidad de desarrollar ensayos serológicos, tal como ocurre con PLA2R.

Actualmente, más de 30 proteínas han sido identificadas como dianas en la NM, por lo que resulta impracticable examinar todas mediante inmunotinción estándar en biopsias renales. La espectrometría de masas (MS) aplicada a biopsias renales tras el enriquecimiento de glomérulos o la recuperación de complejos inmunes permite pruebas múltiples simultáneas, constituyendo un “test integral” para la evaluación de casos de NM⁽⁴⁾.

Mayor sensibilidad diagnóstica con LMD/MS

En un reciente estudio de la Clínica Mayo⁽⁵⁾, la identificación de PLA2R mediante MS mostró una mayor sensibilidad que la prueba estándar de inmunofluorescencia (IF) en biopsias renales.

Se realizó microdissección con láser seguida de espectrometría de masas (LMD/MS) en 250 biopsias de NM negativas para PLA2R, y 9 de ellas mostraron características espectrales compatibles con NM asociada a PLA2R.

Los casos presentaron hallazgos típicos de NM en microscopía óptica y electrónica (ME), con reacción variable en ME y estadios de Ehrenreich y Churg del I al IV, representando un rango de cronicidad.

De los nueve casos, se realizaron pruebas serológicas para autoanticuerpos anti-PLA2R en siete, y dos resultaron positivos. No se encontró correlación entre los recuentos espectrales de PLA2R y la seroreactividad, el título de anticuerpos, la intensidad de la IgG o el estadio histológico por ME.

Además, los recuentos espectrales en estos nueve casos fueron similares a los observados en los casos positivos por IF, lo que indica que no había diferencia en la cantidad de PLA2R presente en el tejido.



Este estudio demuestra una mejor detección de la NM asociada a PLA2R mediante MS comparada con IF en biopsias renales⁽⁵⁾. No es la primera vez que se observa una mayor sensibilidad de MS sobre IF, ya que lo mismo se ha reportado en la detección de amiloidosis de cadenas ligeras⁽⁶⁾.

Interesantemente, se habían descrito previamente pacientes con NM seropositiva para PLA2R pero negativa en IF⁽⁷⁾.

Ese estudio demostró que las biopsias sin tinción por IF en cortes congelados sí mostraban tinción positiva por inmunohistoquímica (IHC) en cortes parafinados. Esto sugiere que la disponibilidad de epítomos se ve mejorada por la digestión con pronasa utilizada en la IHC, destacando la importancia de conocer las limitaciones técnicas de cada método.

LMD/MS mejora el diagnóstico de la nefropatía membranosa (NM) asociada a PLA2R.⁽⁵⁾

Variable / Técnica	Descripción / Resultado
Población estudiada	250 biopsias renales con NM negativa para PLA2R por inmunofluorescencia (IF)
Técnica aplicada	Microdissección por láser (LMD) + espectrometría de masas (MS)
Casos positivos por LMD/MS	9 casos (2,8%)
Casos con serología anti-PLA2R positiva	2 de los 9 casos positivos por LMD/MS
Comparación de sensibilidad	LMD/MS > Inmunofluorescencia (IF)
Microscopía electrónica (ME)	Estadios de Ehrenreich y Churg I–IV (variable cronicidad)
Diferencias en cantidad de antígeno	No hubo diferencias entre casos positivos por IF y por MS
Conclusión	LMD/MS detecta casos de NM-PLA2R no reconocidos por IF; técnica más sensible aunque menos disponible

Alcances y limitaciones de las técnicas

Aunque la técnica LMD/MS evita completamente el problema de disponibilidad de epítomos, no está disponible en muchos laboratorios, mientras que IF e IHC son pilares del diagnóstico patológico y se emplean casi universalmente.

Es importante señalar que Zand y colaboradores⁽⁵⁾ no intentaron IHC ni IF con pronasa para PLA2R, por lo que no se determinó si el antígeno podría haberse revelado en su cohorte mediante esos métodos. Si tales técnicas resultaran positivas, podrían ofrecer un enfoque más accesible que LMD/MS para los casos negativos por IF pero en los que el contexto clínico sugiera una NM primaria.

El entusiasmo por LMD/MS para caracterizar diversos tipos de enfermedades renales ha revolucionado el diagnóstico de subtipos de amiloidosis y, más recientemente, de los antígenos responsables de la NM. Sin embargo, es importante considerar este avance dentro del contexto global y las limitaciones de acceso a tales técnicas.

Dado que más del 95% de las NM asociadas a PLA2R pueden diagnosticarse mediante IF o IHC estándar, estas siguen siendo el estándar de oro en la mayoría de los laboratorios con dichas capacidades.

Aunque la tipificación antigénica basada en MS no está ampliamente disponible, la identificación del autoantígeno específico puede revelar la etiología subyacente, considerando las asociaciones clínicas establecidas⁽²⁾.

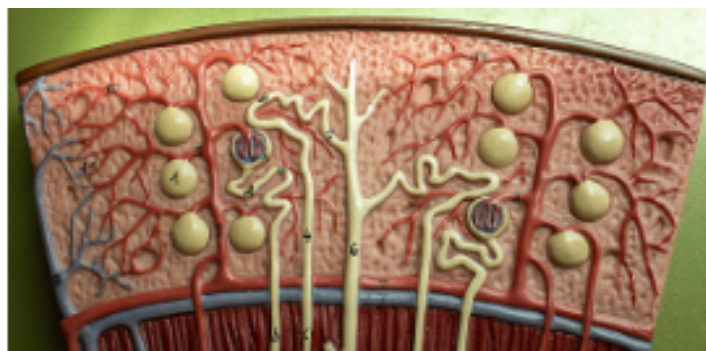
Este conocimiento puede simplificar el estudio diagnóstico, reduciendo la necesidad de pruebas clínicas extensas y descubriendo desencadenantes reversibles, lo cual podría ralentizar la progresión de la enfermedad y disminuir los costos sanitarios a largo plazo.

Recientemente se han identificado 18 antígenos putativos de NM (8–10), aunque su relevancia clínica sigue siendo incierta debido a su rareza, pero probablemente se aclarará a medida que se reconozcan más casos.

Actualmente, se están desarrollando ensayos serológicos para nuevos antígenos de NM, lo que podría permitir monitorizar la enfermedad en el futuro.

Por tanto, se espera que la utilidad clínica de las pruebas multiplexadas de antígenos aumente con el tiempo.

Este estudio resalta la importancia de adoptar técnicas modernas, pero también demuestra que sus limitaciones pueden afectar la atención clínica.



Por ejemplo, sin el apoyo de métodos avanzados como LMD/MS, los casos de NM con características atípicas en LMD, IF o ME —como tinción intensa para IgA, presencia de C1q, depósitos no uniformes o mesangiales— podrían conducir a diagnósticos incorrectos, demoras o pruebas innecesarias.

Asimismo, los autores señalan correctamente que, a medida que crece la lista de antígenos asociados con NM, realizar IF/IHC para todos puede volverse inviable.

Como se ha observado en otras patologías, las técnicas avanzadas podrían reemplazar los estándares actuales de IF y ME; por ejemplo, el diagnóstico de síndrome de Alport, enfermedad de Fabry y otras ya que depende en gran medida de estudios genéticos en lugar de procedimientos histológicos.

Independientemente de si se usa MS en la práctica clínica o en la evaluación de casos de NM, es esencial reconocer que los casos de NM positivos para PLA2R pueden mostrar tinción falsamente negativa en las biopsias^(5,7).

En ausencia de MS, puede considerarse la prueba serológica para PLA2R como herramienta de exclusión de esta forma más común de NM.

Aún se desconoce si este fenómeno de mayor sensibilidad de MS es exclusivo de PLA2R, y se requerirá investigación adicional para determinar si MS ofrece también mayor sensibilidad para otros antígenos en NM.

Referencias:

I. Uso de la extrapolación para acelerar los ensayos clínicos en nefrología pediátrica

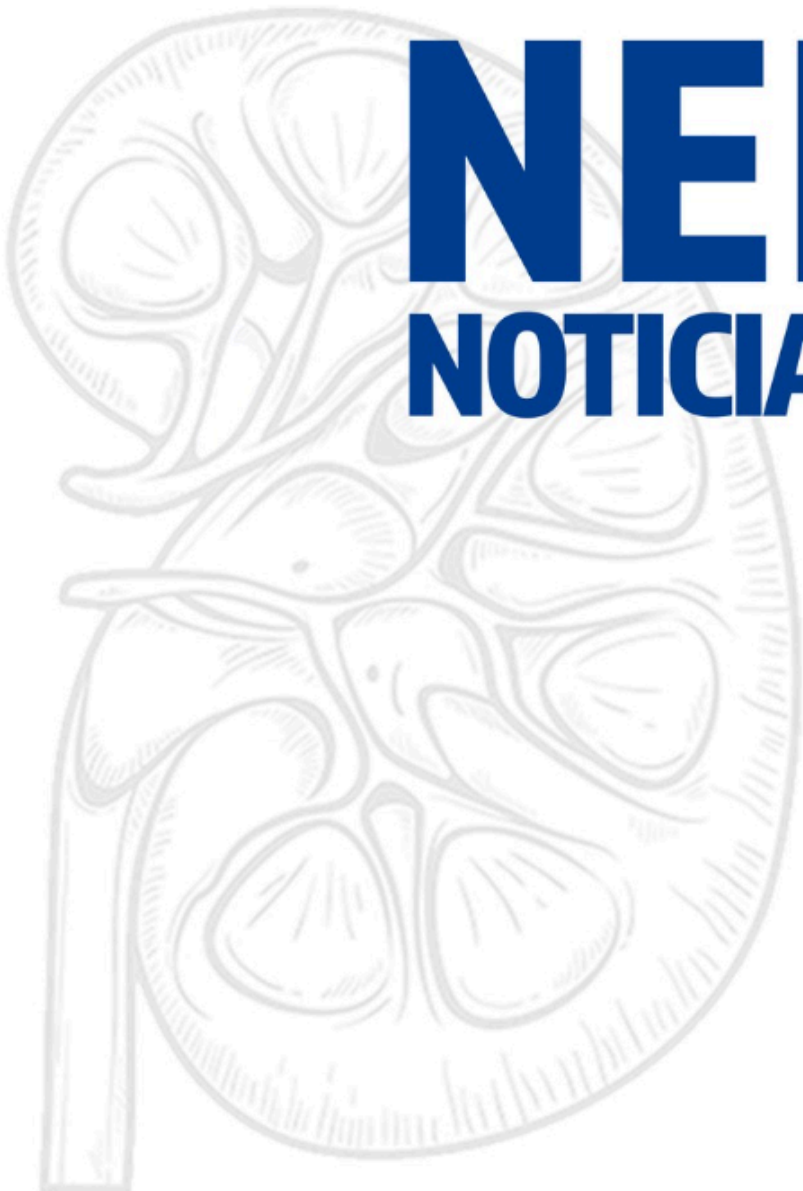
1. Oni L, et al. addressed the need for bridging a 13-year evidence gap with a call for age-inclusive research. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35:502–504. doi: 10.1681/ASN.0000000000000301
2. Speer T, et al., along with the 4C Study Investigators and ESCAPE Trial Investigators, examined urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children diagnosed with chronic kidney disease through an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7:405–414. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00049-4
3. Atkinson MA, et al. provided an overview and summary of findings from the CKiD study concerning kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:527–538. doi: 10.1007/s00467-019-04458-6
4. Gluck CA, et al. investigated kidney function decline in children with chronic kidney disease, utilising data from a multi-institutional electronic health record database. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18:173–182. doi: 10.2215/CJN.0000000000000051

II. Alcalosis Tubular Renal: ¿Un nuevo síndrome renal?

1. Batlle D, Arruda J. Renal tubular acidosis and the nephrology teaching paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25:301–302. doi: 10.1053/j.ackd.2018.05.002
2. Valles PG, Batlle D. Hypokalemic distal renal tubular acidosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25:303–320. doi: 10.1053/j.ackd.2018.05.003
3. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3691–3704. doi: 10.1093/ndt/gfs442
4. Peng S-Q, et al. A gain-of-function mutation in ATP6V0A4 drives primary distal renal tubular alkalosis with enhanced V-ATPase activity. *J Clin Invest* 2025; 135:e188807. doi: 10.1172/JCI188807
5. Stover EH, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39:796–803. doi: 10.1136/jmg.39.11.796
6. Wagner CA, et al. The pathophysiology of distal renal tubular acidosis. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19:384–400. doi: 10.1038/s41581-023-00699-9
7. Sweis NWG, Batlle D. Distal renal tubular alkalosis: A mirror image of distal renal tubular acidosis? *Kidney Int* (published online August 26, 2025). doi: 10.1016/j.kint.2025.07.007
8. Medina E, et al. Primary distal renal tubular acidosis: Toward an optimal correction of metabolic acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024; 19:1212–1222. doi: 10.2215/CJN.0000000000000535

III. LMD/MS: ¿Un enfoque más sensible para el diagnóstico tisular de la nefropatía membranosa asociada a PLA2R?

1. Beck LH Jr., et al. M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
2. Sethi S, et al. Mayo Clinic consensus report on membranous nephropathy: Proposal for a novel classification. *Kidney Int* 2023; 104:1092–1102. doi: 10.1016/j.kint.2023.06.032
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100:S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
4. Vrana JA, et al. A reliable clinical test for detection of membranous nephropathy antigens using laser microdissection and mass spectrometry. *Kidney Int* 2024; 106:907–912. doi: 10.1016/j.kint.2024.07.031
5. Zand L, et al. Phospholipase A2 receptor-positive Membranous nephropathy detected by laser microdissection and mass spectrometry in patients negative by immunofluorescence for phospholipase A2 receptor on kidney biopsy. *Kidney Int* 2025; 108:481–484. doi:10.1016/j.kint.2025.04.032
6. Dasari S, et al. Amyloid typing by mass spectrometry in clinical practice: A comprehensive review of 16,175 samples. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1852–1864. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.029
7. Luo J, et al. Seropositive PLA2R-associated membranous nephropathy but biopsy-negative PLA2R staining. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36:2216–2223. doi: 10.1093/ndt/gfaa239
8. Caza TN, et al. Discovery of seven novel putative antigens in membranous nephropathy and membranous lupus nephritis identified by mass spectrometry. *Kidney Int* 2023; 103:593–606. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.001
9. Sethi S, Madden B. Mapping antigens of membranous nephropathy: Almost there. *Kidney Int* 2023; 103:469–472. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.003
10. Zubidat D, et al. Heterogeneity of target antigens in sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Kidney Int Rep* 2023; 8:1213–1219. doi: 10.1016/j.ekir.2023.03.019



NEFRO

NOTICIAS



**Sociedad Chilena
de Nefrología**