INTRODUCCION VOLUMEN 2

Nefropatías Glomerulares Primarias

PRESENTACIÓN DE LA OBRA

Casos clínicos en Nefrología con Aprendizaje Basado en Problemas transforma el estudio en un auténtico entrenamiento clínico. A través de casos reales, preguntas clave y decisiones diagnósticas y terapéuticas, el lector aprende a razonar y actuar como en la práctica médica diaria.

Dirigida a opositores MIR, estudiantes de medicina, médicos residentes, nefrólogos y profesores, esta colección permite desarrollar no solo conocimientos, sino también habilidades de análisis y toma de decisiones clínicas.

Asimismo, constituye una herramienta útil para profesores de medicina que deseen incorporar metodologías basadas en casos y aprendizaje activo en su docencia.

La colección consta de 15 volúmenes. Cada uno puede leerse de forma independiente, pero en conjunto ofrecen un recorrido sólido, coherente y completo por la Nefrología clínica.

La información contenida en este libro no sustituye el juicio clínico profesional, las guías de práctica clínica vigentes, los protocolos institucionales ni la valoración individualizada de cada paciente. Dado que la medicina evoluciona constantemente, se recomienda verificar siempre diagnósticos, indicaciones, tratamientos, dosis, contraindicaciones e interacciones en fuentes actualizadas y documentos oficiales.

Las marcas comerciales, nombres de productos, sociedades científicas o instituciones mencionadas pertenecen a sus respectivos titulares y se citan exclusivamente con fines docentes e identificativos.

Copyright © 2026

Ángel Martín de Francisco; Juan Manuel López Gómez; Víctor Lorenzo Sellares

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, así como su distribución, comunicación pública, transformación o transmisión por cualquier medio o procedimiento, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, grabación u otros, sin la autorización previa y por escrito de los titulares de los derechos, salvo en los casos legalmente previstos.

Publicación independiente a través de Amazon KDP.

Colección: Casos Clínicos en Nefrología. Aprendizaje Basado en Problemas
Volumen 2. Nefropatías Glomerulares Primarias
Autores: Ángel Martín de Francisco; Juan Manuel López Gómez; Víctor Lorenzo Sellares
Edición: Primera edición
Año: 2026

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a todas las personas que, a través de la práctica clínica, la docencia y el intercambio continuo de conocimiento, han contribuido a la elaboración de esta obra.

Asimismo, desean dejar constancia del apoyo recibido por diversas herramientas de inteligencia artificial durante el proceso de desarrollo del contenido. ChatGPT contribuyó en la estructuración y organización de materiales; Jenni AI se utilizó como apoyo en la generación preliminar de casos clínicos, posteriormente revisados y adaptados por los autores; y NotebookLM facilitó la elaboración de preguntas tipo test.

Todo el material generado con el apoyo de estas herramientas ha sido sometido a un proceso de revisión crítica y validación científica mediante Open Evidence, incluyendo contenidos, preguntas, respuestas y referencias bibliográficas. La versión definitiva de cada volumen fue revisada y aprobada por un experto en el área temática correspondiente, quien evaluó la consistencia científica, la adecuación de los contenidos y la validez de las recomendaciones incluidas.

Los autores asumen íntegramente la responsabilidad final del contenido de la presente obra.

AUTORES

Ángel L Martín de Francisco Hernández
Catedrático de Nefrología. Universidad de Cantabria.
Especialista en Nefrología.
Ex-Presidente de la Sociedad Española de Nefrología.
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Víctor Lorenzo Sellares
Especialista en Nefrología.
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Juan Manuel López Gómez

Ex-Jefe de Sección de Nefrología

Especialista en Nefrología.

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

CÓMO USAR ESTE LIBRO

Este libro está diseñado para un aprendizaje activo basado en casos clínicos. Cada capítulo sigue una estructura común de **17 apartados**, pensada para reproducir de forma progresiva el razonamiento clínico: desde la presentación inicial del paciente hasta la integración diagnóstica, la decisión terapéutica y la consolidación final de los conocimientos.

La información se presenta de forma secuencial. En determinados momentos encontrarás **pausas de razonamiento**. Conviene detener la lectura e intentar responderlas antes de continuar, del mismo modo que habría que tomar una decisión ante un paciente real.

1. Qué vas a aprender en este capítulo

Define los principales objetivos de aprendizaje del caso. Permite conocer desde el inicio qué competencias clínicas, diagnósticas y terapéuticas se pretende adquirir.

2. Introducción breve

Sitúa el problema clínico en contexto y presenta los conceptos fundamentales necesarios para comprender el caso, sin anticipar su resolución.

3. Caso clínico

Presenta al paciente, sus antecedentes y el escenario clínico general. Es el punto de partida a partir del cual se desarrollará progresivamente el razonamiento.

4. Fase 1. Presentación inicial

Expone los primeros síntomas, signos, datos analíticos y exploraciones disponibles, reproduciendo la información que habitualmente tendría el clínico en una primera valoración.

5. Pausa 1. Razonamiento clínico inicial

Plantea la primera pregunta del caso. Invita a identificar los problemas principales, establecer un diagnóstico diferencial y decidir qué hipótesis deben priorizarse antes de disponer de nueva información.

6. Fase 2. Análisis inicial

Incorpora nuevos datos clínicos y desarrolla el razonamiento sobre las distintas posibilidades diagnósticas. Se analizan las pruebas realizadas, su interpretación y las alternativas que deben descartarse.

7. Pausa 2. Siguiente paso diagnóstico

Obliga a decidir cuál debe ser el siguiente paso. Puede centrarse en una prueba diagnóstica, una biopsia, una exploración adicional o en la interpretación de nuevos hallazgos antes de conocer el diagnóstico definitivo.

8. Fase 3. Integración diagnóstica

Reúne toda la información disponible y establece el diagnóstico más probable o definitivo. Se explica cómo encajan los diferentes hallazgos y por qué otras alternativas pierden relevancia.

9. Fase 4. Razonamiento terapéutico y evolución

Analiza las opciones de tratamiento, sus indicaciones, riesgos y alternativas. El caso continúa con la evolución del paciente y muestra cómo las decisiones terapéuticas deben adaptarse a la respuesta clínica.

10. Pausa 3. Decisión terapéutica

Plantea la decisión terapéutica más relevante o compleja del caso. Invita a elegir una estrategia teniendo en cuenta la evidencia disponible, las características del paciente y el balance entre beneficio y riesgo.

11. Discusión final del caso

Desarrolla en profundidad los aspectos clínicos más importantes. Integra fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y evidencia científica, destacando especialmente los problemas que pueden generar dudas en la práctica clínica.

12. Puntos clave MIR

Resume de forma estructurada los conceptos de mayor interés diagnóstico y terapéutico, con especial atención a aquellos que pueden resultar útiles para la preparación del MIR y para la práctica clínica diaria.

13. Errores frecuentes

Recoge los fallos más habituales en el diagnóstico, interpretación de pruebas o tratamiento del problema abordado. Su objetivo es ayudar a reconocer y evitar decisiones aparentemente razonables pero incorrectas.

14. Lo que debes recordar

Ofrece una síntesis final de los mensajes esenciales del caso. Está pensado como una revisión rápida de aquello que debería permanecer después de finalizar el capítulo.

15. Autoevaluación

Incluye **10 preguntas tipo MIR**, cada una con cuatro opciones de respuesta y una única respuesta correcta. Todas incorporan una explicación razonada para reforzar los conceptos aprendidos y entrenar el razonamiento clínico.

16. Respuestas razonadas a las pausas

Recoge nuevamente, de forma literal, las tres preguntas planteadas durante el caso y desarrolla su respuesta. Permite comparar el razonamiento realizado durante la lectura con la interpretación final una vez conocida toda la información.

17. Bibliografía esencial

Reúne las referencias científicas fundamentales utilizadas para sustentar el contenido del capítulo, seleccionadas entre guías clínicas, consensos internacionales, estudios relevantes y publicaciones de especial interés para la práctica nefrológica.

La forma óptima de uso es: **leer → detenerse → razonar → comprobar**.
Este enfoque convierte el estudio en un entrenamiento clínico más eficaz y cercano a la práctica real.

COLECCIÓN COMPLETA

Volumen 1: Hipertensión Arterial y Enfermedad renal vascular
Volumen 2: Nefropatías glomerulares primarias
Volumen 3: Diabetes y riñón
Volumen 4: Riñón en enfermedades sistémicas
Volumen 5: Nefropatías intersticiales e Infecciones urinarias
Volumen 6: Nefrología urológica
Volumen 7: Onconefrología
Volumen 8: Poliquistosis y Enfermedades hereditarias
Volumen 9: Síndrome Cardiorrenal, Hepatorrenal
Volumen 10: Insuficiencia renal aguda
Volumen 11: Enfermedad renal crónica
Volumen 12: Diálisis
Volumen 13: Trasplante renal
Volumen 14: Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base
Volumen 15: Casos complejos multidisciplinares

VOLUMEN 2. Nefropatías glomerulares primarias

Las nefropatías glomerulares primarias constituyen un grupo fundamental dentro de la Nefrología clínica, tanto por su frecuencia como por su relevancia en la progresión hacia la enfermedad renal crónica. Su complejidad fisiopatológica, la diversidad de sus manifestaciones clínicas y la necesidad de un abordaje diagnóstico y terapéutico preciso las convierten en un área clave para la formación médica.

Revisión Experto del Volumen 2

Manuel Praga Terente

Catedrático de Nefrología. Universidad Complutense Madrid

Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre (2004-2020)

VOLUMEN 2: CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Hematuria macroscópica recurrente en adulto joven: Nefropatía por IgA con síndrome nefrítico agudo

Caso 2: Síndrome nefrótico en paciente de 65 años: Nefropatía membranosa idiopática

Caso 3: Edema masivo y proteinuria en niño de 4 años: Enfermedad de cambios mínimos

Caso 4: Proteinuria asintomática en adolescente afrodescendiente: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria

Caso 5: Glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas: Vasculitis ANCA positiva renal limitada

Caso 6: Síndrome nefrítico-nefrótico con hipocomplementemia persistente: Glomerulonefritis membranoproliferativa por C3

Caso 7: Hemoptisis y hematuria en mujer joven: Enfermedad anti-MBG (Síndrome de Goodpasture)

Caso 8: Proteinuria nefrótica con depósitos fibrilares en biopsia: Glomerulonefritis fibrilar

Caso 9: Hematuria y proteinuria en paciente con gammapatía monoclonal: Glomerulonefritis por depósito de inmunoglobulina monoclonal

Caso 10: Glomerulonefritis post-infecciosa en adulto con endocarditis: Presentación atípica de enfermedad relacionada a infección

ABREVIATURAS

AA: Amiloidosis secundaria (proteína amiloide A)

ABP: Aprendizaje Basado en Problemas

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral

ANA: Anticuerpos antinucleares

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

ASLO: Antiestreptolisina O

C3: Fracción 3 del complemento

C4: Fracción 4 del complemento

CKD: Chronic Kidney Disease (enfermedad renal crónica)

CPC: Cociente Proteina /Creatinina

DNAJB9: Proteína biomarcadora de glomerulonefritis fibrilar

ECA / IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

FGe: Filtrado glomerular estimado

Gd-IgA1: IgA1 deficiente en galactosa

GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

GN: Glomerulonefritis

GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferativa

GNPE: Glomerulonefritis postestreptocócica

GNRI: Glomerulonefritis relacionada a infección

GPA: Granulomatosis con poliangeítis

HTA: Hipertensión arterial

IC-MPGN: Glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos

IF: Inmunofluorescencia

IgA / IgG / IgM: Inmunoglobulinas A, G, M

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LES: Lupus eritematoso sistémico

LCDD: Light Chain Deposition Disease (enfermedad por depósito de cadenas ligeras)

MBG: Membrana basal glomerular

MEST-C: Clasificación histológica de Oxford (Mesangial, Endocapilar, Segmentaria, Tubular, Crescents/semilunas)

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto

MIDD: Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease

MPA: Poliangeítis microscópica

MRSA: Estafilococo Aureus meticilin-resistente

MSSA: Estafilococo Aureus meticilin-sensible

NIgA: Nefropatía por IgA

PGNMID: Glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de inmunoglobulina

PLA2R: Receptor de fosfolipasa A2

PR3: Proteinasa 3

RC: Respuesta completa

RP: Respuesta parcial

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TC: Tomografía computarizada

THSD7A: Trombospondina tipo 1 dominio 7ª

TSST-1: Toxic Shock Syndrome Toxin-1. Endotoxina de algunas cepas de S. Aureus

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

CASO 1. Hematuria macroscópica recurrente en varón joven: Nefropatía por IgA

CASO 2. Síndrome nefrótico en paciente de 65 años: nefropatía membranosa idiopática

CASO 3. Edema masivo y proteinuria en niño de 4 años: Enfermedad de cambios mínimos"

CASO 4. Proteinuria asintomática en adolescente afrodescendiente: “Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria"

CASO 5. Glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas: vasculitis ANCA positiva renal limitada

CASO 6. Síndrome nefrítico-nefrótico con hipocomplementemia persistente: glomerulonefritis membranoproliferativa por C3

CASO 7. Hemoptisis y hematuria en mujer joven: enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture)

CASO 8. Proteinuria nefrótica con depósitos fibrilares en biopsia: glomerulonefritis fibrilar

CASO 9. Hematuria y proteinuria en paciente con gammapatía monoclonal: Glomerulonefritis por depósito de inmunoglobulina monoclonal

CASO 10. Glomerulonefritis post-infecciosa en adulto con endocarditis: presentación atípica de enfermedad relacionada a infección

CASO 1. Hematuria macroscópica recurrente en varón joven: Nefropatía por IgA

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer la presentación clínica típica de la nefropatía por IgA (NIgA) y diferenciarla de la glomerulonefritis posestreptocócica por el período de latencia.
2. Identificar los hallazgos del sedimento urinario que confirman el origen glomerular de la hematuria.
3. Comprender las indicaciones de biopsia renal según las guías KDIGO 2025 y el valor pronóstico de la clasificación MEST-C de Oxford.
4. Aplicar el tratamiento escalonado de la NIgA según la evidencia actual: bloqueo del SRAA, iSGLT2, sparsentan y budesonida de liberación dirigida.
5. Recordar los mensajes para el MIR sobre glomerulonefritis primarias.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es **la glomerulonefritis primaria más frecuente a nivel mundial**, afectando a aproximadamente 1,4-2,5 por 100.000 personas, con mayor incidencia en poblaciones asiáticas y europeas. Hasta el **50% de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal** en los 10 años siguientes al diagnóstico, lo que subraya la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

La presentación clínica más característica es la **hematuria macroscópica sinfaringítica:** episodios de orina "color cola" que aparecen **simultáneamente o en 1-2 días** tras una infección respiratoria alta o gastrointestinal. Este corto período de latencia es la clave para diferenciarla de la glomerulonefritis postestreptocócica (GNPE), que típicamente se **manifiesta 1-6 semanas después de la infección**.

Fisiopatológicamente, la NIgA se debe al depósito mesangial **de polímeros de IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1)** que forman inmunocomplejos, activan el complemento y desencadenan proliferación mesangial e inflamación glomerular. Las **guías KDIGO 2025** han modificado significativamente el abordaje terapéutico, incorporando nuevos fármacos como la **budesonida de liberación dirigida (Nefecon), el sparsentan** (antagonista dual de endotelina y angiotensina) y **el iptacopan** (inhibidor del complemento).

En resumen: Hematuria macroscópica sinfaringítica (latencia <3 días) = NIgA. Latencia de 1-6 semanas = GNPE. La proteinuria es el principal factor pronóstico; el objetivo es mantenerla <0,5 g/día, idealmente <0,3 g/día.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 22 años, sin antecedentes médicos de interés, que acude a urgencias por **orina de color "cola" o rojiza** de 24 horas de evolución. El cuadro coincide con un proceso de odinofagia y febrícula iniciado el día anterior. No refiere dolor lumbar ni clínica miccional baja (disuria, polaquiuria, tenesmo).

En el interrogatorio dirigido, el paciente recuerda un **episodio similar hace aproximadamente un año**, también coincidiendo con una amigdalitis, que cedió espontáneamente en pocos días sin consultar.

Exploración física:

- Presión arterial: **142/88 mmHg** (ligeramente elevada)
- Frecuencia cardíaca: 76 lpm
- Temperatura: 37,4°C
- Auscultación cardiopulmonar: Normal
- Abdomen: Blando, no doloroso, sin masas ni megalias
- Puñopercusión renal: Negativa bilateral
- Extremidades: Sin edemas
- Orofaringe: Eritematosa con exudado amigdalar

Analítica urgente:

- Creatinina: 1,1 mg/dl (FGe 85 ml/min/1,73m²)
- Urea: 42 mg/dl
- Potasio: 4,2 mEq/L
- Sodio: 140 mEq/L
- Hemograma: Normal
- PCR: 18 mg/L (elevada)

Sedimento urinario:

- **Microhematuria intensa** (>100 hematíes/campo)
- **Hematíes dismórficos** (>80%)
- **Cilindros hemáticos** presentes
- Leucocituria: Escasa

- **Proteinuria**: ++ Confirmada posteriormente: Cociente Proteina /Creatinina (CPC): 900 mg/g

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Qué dato de la anamnesis es definitivo para descartar una glomerulonefritis postestreptocócica en este momento?
2. ¿Por qué la presencia de cilindros hemáticos confirma el origen glomerular del sangrado?
3. ¿Qué diagnósticos diferenciales deben considerarse ante hematuria macroscópica en un varón joven?
4. ¿Qué significado tiene la HTA leve en este contexto?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

La **sincronía entre la infección respiratoria y la hematuria** (período de latencia <48 horas) es el rasgo clínico definitorio que orienta hacia **nefropatía por IgA** y descarta la glomerulonefritis postestreptocócica.

Diferenciación temporal clave: Nefropatía por IgA vs GN Postestreptocócica

Característica	Nefropatía por IgA	GN Post-estreptocócica
Período de latencia	1–3 días (sinfaringítica)	1–6 semanas
Edad típica	Adultos jóvenes (20–40 a)	Niños (6–10 años)
Recurrencia	Frecuente con infecciones	Rara (inmunidad)
Complemento C3	Normal	Bajo (transitorio)
Pronóstico	Variable, puede progresar	Generalmente autolimitada

Abreviaturas: GN = glomerulonefritis.

Significado de los hallazgos del sedimento:

- **Hematíes dismórficos (>80%)**: Indican paso de los eritrocitos a través de la membrana basal glomerular dañada, confirmando origen glomerular.
- **Cilindros hemáticos**: Son **patognomónicos de sangrado glomerular**. Se forman cuando los hematíes quedan atrapados en la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos renales. Su presencia excluye causas urológicas de hematuria.
- **Proteinuria asociada**: Refuerza el origen glomerular; las causas urológicas típicamente cursan con hematuria sin proteinuria significativa.

Diagnóstico diferencial de hematuria macroscópica en varón joven:

- **Nefropatía por IgA** (más probable por la presentación sinfaringítica recurrente)
- Síndrome de Alport (historia familiar, hipoacusia)
- Enfermedad de membrana basal delgada (hematuria microscópica persistente, benigna)
- GN post-infecciosa (latencia más larga)
- Vasculitis IgA (púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal)
- Causas urológicas (litiasis, tumor) - menos probables por la proteinuria y cilindros

Significado de la HTA leve:

La presencia de HTA (142/88 mmHg) en un paciente joven con síndrome nefrítico sugiere activación del sistema renina-angiotensina y retención de sodio secundaria a la inflamación glomerular. Es un factor de riesgo de progresión que debe controlarse estrictamente.

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Es necesario realizar una biopsia renal en este paciente con función renal normal?
2. ¿Qué variables integran el sistema MEST-C de la clasificación de Oxford?
3. ¿Qué pruebas complementarias ayudarían a descartar otras causas de síndrome nefrítico?
4. ¿Cuál es el objetivo de proteinuria según las guías KDIGO 2025?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Estudio complementario:

Se completa el estudio con las siguientes determinaciones:

- **Complemento C3 y C4**: Normales (descarta GNPE, lupus, crioglobulinemia)
- **ANA, anti-DNA**: Negativos
- **ANCA**: Negativos

- **Anti-MBG**: Negativo
- **Serologías VHB, VHC, VIH**: Negativas
- **ASLO**: 180 UI/ml (ligeramente elevado, compatible con infección estreptocócica reciente pero no diagnóstico de GNPE)
- **Proteinuria de 24 horas**: 0,9 g/día
- **Ecografía renal**: Riñones de tamaño normal (12 cm bilateral), ecogenicidad conservada

Indicación de biopsia renal:

Según las guías **KDIGO 2025**, la biopsia renal está indicada en pacientes con sospecha de NIgA y CPC (**proteinuria/creatinina) ≥500 mg/g**. En este paciente con proteinuria CPC de 900 mg/g, la biopsia está claramente indicada para:

1. Confirmar el diagnóstico (la NIgA solo puede diagnosticarse por biopsia)
2. Establecer el pronóstico mediante la clasificación MEST-C
3. Guiar las decisiones terapéuticas

Resultado de la biopsia renal:

- **Microscopía óptica**: 18 glomérulos, 2 esclerosados globalmente. Proliferación mesangial moderada. No hipercelularidad endocapilar. Esclerosis segmentaria en 3 glomérulos. Atrofia tubular e intersticial <25%. No semilunas.
- **Inmunofluorescencia**: **Depósitos granulares de IgA dominantes en el mesangio** (3+). C3 (1+). IgG, IgM, C1q negativos.
- **Microscopía electrónica**: Depósitos electrodensos mesangiales.

Clasificación MEST-C de Oxford:

- **M1**: Hipercelularidad mesangial >50% de los glomérulos
- **E0**: Sin hipercelularidad endocapilar
- **S1**: Esclerosis segmentaria presente
- **T0**: Atrofia tubular/fibrosis intersticial <25%
- **C0**: Sin crecientes, semilunas

Diagnóstico definitivo: Nefropatía por IgA primaria (MEST-C: M1E0S1T0C0)

Pronóstico según la herramienta de predicción internacional:

Utilizando la International IgAN Prediction Tool con los datos del paciente (edad 22 años, FGe 85 ml/min, proteinuria CPC de 900 mg/g, PA 142/88 mmHg, MEST-C M1E0S1T0C0), el riesgo estimado de progresión a 50% de pérdida de FGe o insuficiencia renal a 5 años es aproximadamente del 15-20%.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de decidir el tratamiento:

1. ¿Cuál es el objetivo de proteinuria según las guías KDIGO 2025?
2. ¿Qué fármacos constituyen el tratamiento de primera línea?
3. ¿Cuándo están indicados los corticoides sistémicos?
4. ¿Qué nuevos fármacos han sido aprobados para la NIgA?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Objetivos terapéuticos según KDIGO 2025:

1. **Proteinuria**: Mantener <0,5 g/día, (CPC<500mg/gr) idealmente **<0,3 g/día (**CPC<300mg/gr)
2. **Presión arterial**: Objetivo **≤120/70 mmHg** (más estricto que en otras nefropatías)
3. **Preservar función renal**: Pérdida de FGe <1 ml/min/año

Estrategia terapéutica escalonada:

Las guías KDIGO 2025 establecen un enfoque dual:

A) Tratamientos para prevenir/reducir la formación de inmunocomplejos IgA:

- Budesonida de liberación dirigida (Nefecon)
- Corticoides sistémicos (en casos seleccionados)

B) Tratamientos para manejar las consecuencias de la pérdida de nefronas:

- Bloqueo del SRAA (IECA/ARA-II)
- Antagonistas duales de endotelina-angiotensina (sparsentan)
- Inhibidores de SGLT2
- Medidas de estilo de vida

Plan terapéutico para este paciente:

1. Medidas generales:

- Restricción de sodio <2 g/día
- Cese tabáquico (si aplicable)
- Control de peso
- Ejercicio aeróbico regular

2. Bloqueo del SRAA (primera línea):

Se inicia **enalapril 10 mg/día**, titulando hasta 20 mg/día según tolerancia, con objetivo de proteinuria CPC de <500 mg/g y PA ≤120/70 mmHg.

3. Inhibidor de SGLT2:

Según KDIGO 2025, los iSGLT2 están recomendados en pacientes con NIgA y proteinuria CPC de >500 mg/g. Se añade **dapagliflozina 10 mg/día** por su efecto nefroprotector demostrado en el subanálisis de DAPA-CKD (reducción del 71% en el endpoint renal compuesto en pacientes con NIgA).

4. Evaluación a los 3-6 meses:

Si la proteinuria persiste >500 mg/g a pesar del tratamiento optimizado, considerar:

- **Sparsentan** (antagonista dual de endotelina-angiotensina): Aprobado por FDA para NIgA con riesgo de progresión. El estudio PROTECT demostró reducción del 41% en proteinuria vs. irbesartan.
- **Budesonida de liberación dirigida (Nefecon)**: Actúa en las placas de Peyer del íleon distal, reduciendo la producción de IgA1 deficiente en galactosa. Aprobada por FDA y EMA.
- **Iptacopan**: Inhibidor del factor B del complemento, recientemente aprobado. Indicado para casos de rápida progresión y mal control de la proteinuria.
- **Corticoides sistémicos**: Reservados para casos con proteinuria persistente >1 g/día o formas rápidamente progresivas con crecientes. El estudio TESTING demostró beneficio, pero con mayor toxicidad.

Evolución:

A las 4 semanas:

- PA: 128/82 mmHg
- Creatinina: 1,15 mg/dl (descenso inicial esperado con iSGLT2)
- Potasio: 4,8 mEq/L
- Proteinuria CPC: 650 mg/g (reducción del 28%)
- Hematuria macroscópica: Resuelta
- Microhematuria: Persistente (30-50 hematíes/campo)

A los 3 meses:

- PA: 118/76 mmHg (en objetivo)
- Creatinina: 1,08 mg/dl (estabilizada)
- Proteinuria: CPC **420mg/g** (en objetivo <500 mg/g)
- Microhematuria: Persistente, pero en descenso

A los 6 meses:

- PA: 116/74 mmHg
- Creatinina: 1,05 mg/dl
- Proteinuria: **CPC 350mg/g** (cercana al objetivo ideal <300 mg/g)
- Microhematuria: 10-20 hematíes/campo

El paciente ha alcanzado los objetivos terapéuticos con bloqueo del SRAA + iSGLT2, sin necesidad de inmunosupresión. Se mantiene seguimiento estrecho con controles cada 3-6 meses.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La nefropatía por IgA: conceptos fundamentales

La NIgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente a nivel mundial, representando aproximadamente el 25-50% de todas las glomerulonefritis en Asia y el 20-30% en Europa. Su importancia radica en que hasta el 50% de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal en 10-20 años, lo que la convierte en una causa significativa de enfermedad renal crónica en adultos jóvenes.

Fisiopatología: el modelo de los "cuatro hits"

1. **Hit 1**: Producción aumentada de IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1) en las mucosas
2. **Hit 2**: Formación de autoanticuerpos anti-Gd-IgA1
3. **Hit 3**: Formación de inmunocomplejos circulantes
4. **Hit 4**: Depósito mesangial de inmunocomplejos con activación del complemento e inflamación glomerular

Diferenciación de la GNPE: el período de latencia

La clave clínica para diferenciar NIgA de GNPE es el **período de latencia**:

- **NIgA**: Hematuria **sinfaringítica** (simultánea o en 1,2 días tras la infección). Esto se debe a que los inmunocomplejos IgA ya están formados y circulantes; la infección simplemente desencadena su depósito masivo.
- **GNPE**: Hematuria **post-infecciosa** (1-6 semanas después). Se requiere tiempo para la formación de anticuerpos anti-estreptocócicos y la formación de inmunocomplejos.

La clasificación MEST-C de Oxford

La clasificación MEST-C es el estándar para la evaluación histológica de la NIgA y tiene valor pronóstico independiente:

Clasificación Oxford (MEST-C) y significado pronóstico:

Variable	Definición	Significado pronóstico

M (Mesangial)	M0: <50% glomérulos con hipercelularidad; M1: ≥50%	M1 asociado a peor pronóstico (HR 1,34)
E (Endocapilar)	E0: Ausente; E1: Presente	E1 indica inflamación activa, potencialmente reversible
S (Segmentaria)	S0: Ausente; S1: Presente	S1 asociado a peor pronóstico
T (Tubular/Intersticial)	T0: ≤25%; T1: 26–50%; T2: >50%	Mejor predictor de progresión (HR 2,28–3,04)
C (Crescents o semilunas)	C0: Ausentes; C1: <25%; C2: ≥25%	C2 asociado a peor pronóstico (HR 2,11)

Tratamiento según KDIGO 2025

Las guías KDIGO 2025 han establecido un cambio de paradigma en el tratamiento de la NIgA:

1. **Objetivo de proteinuria más estricto**: CPC <500 mg/g, idealmente <300 mg/g (antes era <1 g/g)
2. **Objetivo de PA más estricto**: ≤120/70 mmHg (antes era <130/80 mmHg)
3. **Incorporación de nuevos fármacos**:
   - **iSGLT2**: Recomendados para todos los pacientes con proteinuria CPC ≥500 mg/g
   - **Sparsentan**: Antagonista dual de endotelina-angiotensina, aprobado por FDA
   - **Budesonida de liberación dirigida (Nefecon)**: Actúa en las placas de Peyer
   - **Iptacopan**: Inhibidor del factor B del complemento, recientemente aprobado. Indicado para casos de rápida progresión y mal control de la proteinuria
4. **Corticoides sistémicos**: Reservados para casos con proteinuria persistente >1 g/día o formas rápidamente progresivas

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **NIgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente** a nivel mundial.
2. **Hematuria sinfaringítica** (latencia <1-3 días) = NIgA. **Latencia 1-6 semanas** = GNPE.
3. Los **cilindros hemáticos son patognomónicos** de sangrado glomerular.

4. El **complemento C3 es normal** en NIgA; está **bajo** en GNPE (transitoriamente).
5. La **proteinuria es el principal factor pronóstico**; objetivo CPC <500 mg/g, idealmente <300 mg/g (antes era <1 g/g).
5. La **atrofia tubular/fibrosis intersticial (T)** es el mejor predictor histológico de progresión.
6. La **hipercelularidad endocapilar (E1)** indica inflamación activa potencialmente reversible con inmunosupresión.
7. El **bloqueo del SRAA + iSGLT2** es el tratamiento de primera línea en NIgA con proteinuria CPC ≥500 mg/g.
8. Los **corticoides sistémicos** se reservan para proteinuria persistente >1 g/g o formas rápidamente progresivas.
9. El **sparsentan** (antagonista dual endotelina-angiotensina) y la **budesonida de liberación dirigida** son nuevas opciones terapéuticas aprobadas.

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Confundir NIgA con GNPE** por no prestar atención al período de latencia. La hematuria sinfaringítica (<3 días) es característica de NIgA; la latencia de semanas sugiere GNPE.
- **Confundir hematuria glomerular con infección urinaria**. La ausencia de disuria, la presencia de cilindros hemáticos y la proteinuria asociada confirman origen glomerular.
- **No realizar biopsia renal** en pacientes con proteinuria ≥0,5 g/día. La NIgA solo puede diagnosticarse por biopsia.
- **Tratar inicialmente con corticoides** antes de optimizar el bloqueo del SRAA y añadir iSGLT2. Los corticoides se reservan para casos refractarios.

6. **Usar objetivos de proteinuria demasiado laxos** (>1 g/g). El objetivo actual es CPC <500 mg/g, idealmente <300 mg/g (antes era <1 g/g).

- **No considerar causas secundarias de NIgA** (cirrosis, enfermedad celíaca, VIH, hepatitis) antes de diagnosticar NIgA primaria.
- **Interpretar la microhematuria persistente como fracaso terapéutico**. La microhematuria puede persistir incluso con buen control de proteinuria; lo importante es la proteinuria.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

El manejo de la NIgA ha experimentado una transformación significativa con la publicación de las **guías KDIGO 2025** y la aprobación de nuevos fármacos.

El primer concepto clave es que los **objetivos terapéuticos son más estrictos**: proteinuria CPC <500 mg/g, idealmente <300 mg/g (antes era <1 g/g) y PA ≤120/70 mmHg. Estos objetivos más agresivos se basan en la evidencia de que la proteinuria es el principal determinante de progresión.

El segundo es la **incorporación de los iSGLT2** como parte del tratamiento estándar. Los subanálisis de DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY han demostrado beneficio significativo en pacientes con NIgA, con reducción del 70% en el endpoint renal compuesto.

El tercero es la aprobación de **nuevos fármacos específicos para NIgA**:

- **Sparsentan** (Filspari): Antagonista dual de endotelina-angiotensina, aprobado por FDA en 2023 para NIgA con riesgo de progresión
- **Budesonida de liberación dirigida** (Nefecon/Tarpeyo): Corticoide de liberación ileal, aprobado por FDA y EMA
- **Iptacopan** (Fabhalta): Inhibidor del factor B del complemento, aprobado por FDA en 2024 para reducir proteinuria en NIgA

El cuarto concepto es que la **biopsia renal se recomienda de forma más liberal** (proteinuria CPC ≥500 mg/g) para permitir diagnóstico precoz, estratificación pronóstica mediante MEST-C, y acceso a tratamientos específicos.

Finalmente, las **herramientas de predicción internacional** (International IgAN Prediction Tool) permiten cuantificar el riesgo de progresión a 5-7 años y facilitan la toma de decisiones compartida con el paciente, aunque no deben usarse para decidir tratamientos específicos.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Varón de 22 años con orina "color cola" de 24 horas de evolución coincidiendo con odinofagia y febrícula. Refiere un episodio similar hace un año tras amigdalitis. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Glomerulonefritis postestreptocócica

B) Nefropatía por IgA

C) Infección urinaria

D) Litiasis renal

Respuesta correcta: B

Comentario: La **hematuria sinfaringítica** (coincidente con la infección, latencia <1-3 días) y la **recurrencia** con infecciones previas son características definitorias de la nefropatía por IgA. La GNPE tiene una latencia de 1-6 semanas. La infección urinaria cursaría con disuria y sin proteinuria significativa. La litiasis causaría dolor cólico.

Pregunta 2

¿Qué hallazgo del sedimento urinario es patognomónico de sangrado glomerular?

A) Cilindros hemáticos

B) Bacteriuria

C) Leucocituria

D) Cristales de oxalato cálcico

Respuesta correcta: A

Comentario: Los **cilindros hemáticos** se forman cuando los hematíes quedan atrapados en la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos renales. Su presencia confirma que el sangrado proviene del glomérulo y excluye causas urológicas de hematuria.

Pregunta 3

¿Cuál es la diferencia clave en el período de latencia entre la nefropatía por IgA y la glomerulonefritis postestreptocócica?

A) NIgA: 1-6 semanas; GNPE: <3 días

B) NIgA: <1-3 días (sinfaringítica); GNPE: 1-6 semanas

C) Ambas tienen el mismo período de latencia

D) NIgA: meses; GNPE: días

Respuesta correcta: B

Comentario: La NIgA presenta hematuria **sinfaringítica** (simultánea o en 1,2 días tras la infección) porque los inmunocomplejos IgA ya están circulantes. La GNPE requiere 1-6 semanas para la formación de anticuerpos anti-estreptocócicos e inmunocomplejos.

Pregunta 4

Según las guías KDIGO 2025, ¿cuál es el objetivo de proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA?

A) CPC <1500 mg/g

B) CPC <100 mg/g

C) CPC <500 mg/g idealmente <300 mg/g

D) CPC <2000 mg/g

Respuesta correcta: C

Comentario: Las guías KDIGO 2025 establecen un objetivo de proteinuria **CPC <500 mg/g idealmente <300 mg/g** más estricto que las recomendaciones previas. La proteinuria es el principal factor pronóstico modificable en NIgA.

Pregunta 5

¿Cuál es el hallazgo histológico en la clasificación MEST-C de Oxford que mejor predice la progresión a insuficiencia renal?

A) Hipercelularidad mesangial (M1)

B) Hipercelularidad endocapilar (E1)

C) Esclerosis segmentaria (S1)

D) Atrofia tubular/fibrosis intersticial (T1-T2)

Respuesta correcta: D

Comentario: La **atrofia tubular y fibrosis intersticial (lesión T)** es el predictor histológico más potente de progresión a insuficiencia renal en la clasificación MEST-C de Oxford. T1 (25-50% de atrofia/fibrosis) y T2 (>50%) se asocian con hazard ratios de 2,28 y 3,04 respectivamente para progresión renal, superiores a los de otras lesiones. La lesión T representa daño crónico irreversible, mientras que la hipercelularidad endocapilar (E1) indica inflamación activa potencialmente reversible con tratamiento.

Pregunta 6

¿Cuál es el tratamiento de primera línea en un paciente con nefropatía por IgA y proteinuria de CPC 900 mg/g?

A) Corticoides sistémicos a dosis altas

B) Ciclofosfamida intravenosa

C) Bloqueo del SRAA con IECA o ARA-II

D) Plasmaféresis

Respuesta correcta: C

Comentario: El **bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II** es el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con NIgA y proteinuria ≥0,5 g/día. Debe titularse a la dosis máxima tolerada con objetivo de proteinuria <0,5 g/día y PA ≤120/70 mmHg. Los corticoides sistémicos se reservan para casos con proteinuria persistente >1 g/día tras 3-6 meses de tratamiento optimizado.

Pregunta 7

Según las guías KDIGO 2025, ¿qué fármaco debe añadirse si la proteinuria persiste ≥0,5 g/día tras optimizar el bloqueo del SRAA?

A) Inhibidor de SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina)

B) Azatioprina

C) Micofenolato de mofetilo

D) Ciclosporina

Respuesta correcta: A

Comentario: Los **inhibidores de SGLT2** (dapagliflozina, empagliflozina) están recomendados por KDIGO 2025 como segunda línea en pacientes con NIgA y proteinuria persistente ≥500 mg/g. El subanálisis de DAPA-CKD demostró una reducción del 71% en el endpoint renal compuesto en pacientes con NIgA. Los iSGLT2 tienen efecto nefroprotector independiente de la glucemia y son aditivos al bloqueo del SRAA.

Pregunta 8

¿Cuál de los siguientes fármacos está aprobado por la FDA específicamente para reducir la proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA en riesgo de progresión?

A) Rituximab

B) Sparsentan

C) Tocilizumab

D) Belimumab

Respuesta correcta: B

Comentario: **Sparsentan** (Filspari) es un antagonista dual de los receptores de endotelina tipo A y angiotensina II, aprobado por la FDA en 2023 para adultos con NIgA en riesgo de progresión rápida. El estudio PROTECT demostró una reducción del 41% en proteinuria comparado con irbesartán. Otros fármacos aprobados para NIgA incluyen budesonida de liberación dirigida (Nefecon) e iptacopan (inhibidor del factor B del complemento).

Pregunta 9

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el complemento sérico en la nefropatía por IgA es correcta?

A) El C3 está típicamente disminuido

B) El C3 y C4 están normales en la mayoría de los casos

C) El C4 está marcadamente disminuido

D) La disminución del complemento es diagnóstica de NIgA

Respuesta correcta: B

Comentario: En la nefropatía por IgA, los niveles de **complemento C3 y C4 son típicamente normales**, a diferencia de la glomerulonefritis postestreptocócica (donde el C3 está transitoriamente bajo) o el lupus (donde C3 y C4 pueden estar bajos). La activación del complemento en NIgA ocurre principalmente por la vía alternativa y de las lectinas a nivel local (mesangial), sin consumo sistémico significativo. Un complemento bajo debe hacer sospechar otras etiologías.

Pregunta 10

En un paciente con sospecha de nefropatía por IgA, función renal conservada y cociente proteína/creatinina de 900 mg/g, ¿cuál es la conducta diagnóstica más adecuada según el enfoque descrito en este caso?

A) No realizar biopsia renal mientras el FGe sea normal

B) Limitarse a repetir la proteinuria una vez al año

C) Realizar cistoscopia como primera prueba para confirmar el origen glomerular

D) Realizar biopsia renal, ya que la proteinuria es ≥500 mg/g

Respuesta correcta: D

Comentario: En el caso se establece que la biopsia renal está indicada ante sospecha de nefropatía por IgA con proteinuria o CPC ≥500 mg/g, aunque la función renal sea normal. Permite confirmar el diagnóstico, establecer el pronóstico mediante MEST-C y orientar las decisiones terapéuticas.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Qué dato de la anamnesis es definitivo para descartar una glomerulonefritis postestreptocócica en este momento?**

El **período de latencia <48 horas** entre el inicio de la infección respiratoria y la aparición de la hematuria macroscópica es el dato clave. La GNPE requiere 1-6 semanas para desarrollarse (tiempo necesario para la formación de anticuerpos anti-estreptocócicos e inmunocomplejos), mientras que la NIgA presenta hematuria **sinfaringítica** (simultánea o en 1,2 días) porque los inmunocomplejos IgA ya están circulantes y la infección simplemente desencadena su depósito masivo en el mesangio.

2. **¿Por qué la presencia de cilindros hemáticos confirma el origen glomerular del sangrado?**

Los **cilindros hemáticos** se forman cuando los eritrocitos quedan atrapados en la matriz proteica de Tamm-Horsfall dentro de los túbulos renales. Para que esto ocurra, los hematíes deben haber atravesado la membrana basal glomerular dañada y llegar a los túbulos. Su presencia es **patognomónica de sangrado glomerular** y excluye causas urológicas de hematuria (litiasis, tumores, infecciones), donde los hematíes entran en la orina distalmente y no forman cilindros. Además, los **hematíes dismórficos** (>80% en este caso) reflejan la deformación mecánica al atravesar la membrana basal glomerular.

3. **¿Qué diagnósticos diferenciales deben considerarse ante hematuria macroscópica en un varón joven?**

El diagnóstico diferencial incluye:

- **Nefropatía por IgA** (más probable por la presentación sinfaringítica recurrente)
- **Síndrome de Alport** (historia familiar de insuficiencia renal, hipoacusia neurosensorial, alteraciones oculares)
- **Enfermedad de membrana basal delgada** (hematuria microscópica persistente, generalmente benigna, historia familiar)
- **GN post-infecciosa** (latencia más larga, complemento bajo)
- **Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)** (púrpura palpable en extremidades inferiores, artralgias, dolor abdominal)
- **Causas urológicas** (litiasis, tumor) - menos probables por la proteinuria significativa y los cilindros hemáticos

4. **¿Qué significado tiene la HTA leve en este contexto?**

La presencia de **HTA (142/88 mmHg)** en un paciente joven con síndrome nefrítico indica activación del sistema renina-angiotensina, retención de sodio y expansión de volumen secundaria a la inflamación glomerular. Es un **factor de riesgo de progresión** que debe controlarse estrictamente. Las guías KDIGO 2025 recomiendan un objetivo de PA **≤120/70 mmHg** en NIgA, más estricto que en otras nefropatías, dado que la HTA acelera el daño glomerular y la progresión a insuficiencia renal.

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Es necesario realizar una biopsia renal en este paciente con función renal normal?**

Sí, la biopsia renal está indicada. Según las guías KDIGO 2025, la biopsia renal debe realizarse en pacientes con sospecha de NIgA y **proteinuria CPC ≥500 mg/g**, independientemente de la función renal. En este paciente con proteinuria de 0,9 g/día, la biopsia está claramente indicada para:

- **Confirmar el diagnóstico** (la NIgA solo puede diagnosticarse definitivamente por biopsia mediante inmunofluorescencia que demuestre depósitos dominantes de IgA en el mesangio)
- **Establecer el pronóstico** mediante la clasificación MEST-C de Oxford
- **Guiar las decisiones terapéuticas** (presencia de lesiones activas vs. crónicas, crecientes)
- **Acceder a tratamientos específicos** (algunos fármacos nuevos requieren confirmación histológica)

2. **¿Qué variables integran el sistema MEST-C de la clasificación de Oxford?**

La clasificación MEST-C evalúa cinco variables histológicas con valor pronóstico independiente:

- **M (Mesangial hypercellularity)**: M0 (<50% de glomérulos con hipercelularidad mesangial) vs. M1 (≥50%)
- **E (Endocapillary hypercellularity)**: E0 (ausente) vs. E1 (presente) - indica inflamación activa
- **S (Segmental sclerosis)**: S0 (ausente) vs. S1 (presente en cualquier glomérulo)
- **T (Tubular atrophy/interstitial fibrosis)**: T0 (<25%), T1 (25-50%), T2 (>50%) **- mejor predictor de progresión**
- **C (Crescents o semilunas)**: C0 (ausentes), C1 (<25% de glomérulos), C2 (≥25%) - añadido en 2016

3. **¿Qué pruebas complementarias ayudarían a descartar otras causas de síndrome nefrítico?**

El estudio complementario debe incluir:

- **Complemento C3 y C4**: Normales en NIgA; bajos en GNPE (C3), lupus (C3 y C4), crioglobulinemia
- **ANA, anti-DNA**: Para descartar lupus eritematoso sistémico
- **ANCA**: Para descartar vasculitis ANCA-asociadas
- **Anti-MBG**: Para descartar enfermedad anti-membrana basal glomerular
- **Serologías VHB, VHC, VIH**: Para descartar causas secundarias de NIgA

- **ASLO y anti-DNasa B**: Pueden estar elevados en infección estreptocócica reciente, pero no son diagnósticos de GNPE
- **Ecografía renal**: Para evaluar tamaño y ecogenicidad renal

4. **¿Cuál es el objetivo de proteinuria según las guías KDIGO 2025?**

El objetivo de proteinuria según KDIGO 2025 es CPC **<500 mg/g, idealmente <300 mg/g**. Este objetivo es más estricto que las recomendaciones previas (<1g/g) y se basa en la evidencia de que la proteinuria es el principal factor pronóstico modificable en NIgA. La reducción sostenida de la proteinuria se asocia con menor riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal.

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cuál es el objetivo de proteinuria según las guías KDIGO 2025?**

Como se mencionó anteriormente, el objetivo es CPC **<500 mg/g, idealmente <300 mg/g**.. Este objetivo más estricto refleja la importancia de la proteinuria como principal determinante de progresión renal en NIgA.

2. **¿Qué fármacos constituyen el tratamiento de primera línea?**

El tratamiento de primera línea incluye:

- **Bloqueo del SRAA (IECA o ARA-II)**: Titulado a dosis máxima tolerada. Es el pilar fundamental del tratamiento.
- **Inhibidores de SGLT2**: Recomendados en pacientes con proteinuria ≥0,5 g/día por su efecto nefroprotector aditivo.
- **Medidas de estilo de vida**: Restricción de sodio <2 g/día, control de peso, cese tabáquico, ejercicio regular.
- **Control estricto de PA**: Objetivo ≤120/70 mmHg.

3. **¿Cuándo están indicados los corticoides sistémicos?**

Los corticoides sistémicos están indicados en situaciones específicas:

- **Proteinuria persistente CPC >1 g/g** tras 3-6 meses de tratamiento optimizado con bloqueo del SRAA + iSGLT2
- **Formas rápidamente progresivas** con abundantes semilunas (C2: ≥25% de glomérulos)
- **Deterioro progresivo de función renal** a pesar de tratamiento óptimo

El régimen preferido actualmente es la **budesonida de liberación dirigida (Nefecon)** 16 mg/día durante 9 meses, que actúa localmente en las placas de Peyer reduciendo la

producción de IgA1 deficiente en galactosa, con menor toxicidad sistémica que los corticoides convencionales.

4. **¿Qué nuevos fármacos han sido aprobados para la NIgA?**

Varios fármacos nuevos han sido aprobados por la FDA para NIgA:

- **Sparsentan (Filspari)**: Antagonista dual de endotelina-angiotensina. Aprobado en 2023. Reduce proteinuria un 41% más que irbesartán (estudio PROTECT).
- **Budesonida de liberación dirigida (Nefecon/Tarpeyo)**: Corticoide de liberación ileal. Aprobado en 2021 (acelerado) y 2023 (completo). Reduce proteinuria y enlentece pérdida de FGe.
- **Iptacopan (Fabhalta)**: Inhibidor del factor B del complemento (vía alternativa). Aprobado en 2024. Reduce proteinuria en pacientes con NIgA en riesgo de progresión.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4S):S1-S71.

Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-1021.

Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952.

Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-224.

Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1584-1594.

Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al; NefIgArd Trial Investigators. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10405):859-870

Perkovic V, Barratt J, Rovin B, Kashihara N, Maes B, Zhang H, et al; APPLAUSE-IgAN Investigators. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2025;392(6):531-543.

Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al; TESTING Study Group. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1888-1898.

Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1795-1803.

EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(1):51-60.

CASO 2. Síndrome nefrótico en paciente de 65 años: nefropatía membranosa idiopática

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Identificar el síndrome nefrótico puro (edemas, hipoalbuminemia, proteinuria masiva, hiperlipidemia) y diferenciarlo del síndrome nefrítico.
2. Reconocer la nefropatía membranosa como la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en el adulto mayor.
3. Interpretar los niveles de anticuerpos anti-PLA2R como marcador diagnóstico, pronóstico y de actividad de la enfermedad.
4. Diferenciar entre formas primarias y secundarias de nefropatía membranosa, con especial énfasis en el cribado de neoplasias ocultas.
5. Seleccionar el tratamiento inmunosupresor según el perfil de riesgo del paciente y las guías KDIGO 2021.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La nefropatía membranosa (NM) es la **causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en adultos mayores de 40 años**, representando aproximadamente el 20-30% de los casos. Se caracteriza histológicamente por el engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular debido al depósito subepitelial de inmunocomplejos, sin proliferación celular significativa.

El descubrimiento de los **anticuerpos anti-receptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R)** en 2009 revolucionó el diagnóstico y manejo de esta enfermedad. Estos anticuerpos están presentes en el **70-80% de los casos de NM primaria** y tienen una especificidad cercana al 99%, lo que permite en muchos casos confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia renal.

Sin embargo, un aspecto crítico en el manejo de la NM es la **asociación con neoplasias malignas**, especialmente en pacientes mayores de 60 años. Aproximadamente el **10% de los casos de NM** se asocian a malignidad, y esta proporción aumenta con la edad Por ello, el cribado oncológico es obligatorio en todo paciente mayor con NM, incluso cuando los anti-PLA2R son positivos.

Mensaje MIR central: En un paciente mayor con síndrome nefrótico, la nefropatía membranosa es la primera sospecha. Si los anti-PLA2R son positivos, la probabilidad de que

sea primaria es muy alta, pero nunca se debe olvidar el cribado de neoplasias, especialmente en mayores de 60 años.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 65 años, sin antecedentes de diabetes mellitus ni enfermedad renal previa, que acude a urgencias por **edema progresivo en miembros inferiores** hasta nivel inguinal y **orinas muy espumosas** de aproximadamente un mes de evolución. No refiere fiebre, dolor lumbar, hematuria macroscópica ni clínica miccional.

En el interrogatorio dirigido, el paciente refiere astenia moderada y aumento de peso de 8 kg en las últimas semanas. No consume AINEs de forma habitual ni tiene antecedentes de infecciones recientes. Es exfumador desde hace 10 años (30 paquetes-año).

Exploración física:

- Presión arterial: **146/92 mmHg**
- Frecuencia cardíaca: 78 lpm
- Peso: 92 kg (peso habitual 84 kg)
- **Edemas con fóvea** hasta raíz de muslos (+++), edema escrotal
- Ascitis leve
- Auscultación cardiopulmonar: Normal, sin signos de congestión pulmonar
- Abdomen: Blando, sin masas palpables
- No adenopatías periféricas

Analítica urgente:

- Creatinina: 1,1 mg/dl (FGe 75 ml/min/1,73m²)
- Urea: 48 mg/dl
- **Albúmina plasmática: 2,1 g/dL** (normal >3,5 g/dL)
- Proteínas totales: 4,8 g/dL
- **Colesterol total: 320 mg/dL** (hipercolesterolemia)
- Triglicéridos: 280 mg/dL
- Sodio: 138 mEq/L
- Potasio: 4,0 mEq/L

Análisis de orina:

- **Proteinuria: 9,2 g/24h** (rango nefrótico)
- Sedimento: Escasos hematíes (5-10/campo), sin cilindros hemáticos
- Lipiduria: Presente (cuerpos ovales grasos)

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico y están presentes en este paciente?
2. ¿Cuál es la causa más probable de este síndrome nefrótico "puro" dada la edad del paciente?
3. ¿Qué prueba serológica podría orientar la etiología sin necesidad de biopsia inicial?
4. ¿Por qué es fundamental realizar un cribado oncológico en este paciente?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

El paciente presenta un **síndrome nefrótico completo**, definido por la tétrada clásica:

1. **Proteinuria en rango nefrótico** (>3,5 g/24h): 9,2 g/24h ✓ (la orina de 24 h queda reservada para cuantificación precisa en síndrome nefrótico, aunque es equivalente a CPC 9200 mg/g)
2. **Hipoalbuminemia** (<3,0 g/dL): 2,1 g/dL ✓
3. **Edemas**: Anasarca ✓
4. **Hiperlipidemia**: Colesterol 320 mg/dL ✓

La presentación es la de un **síndrome nefrótico "puro"**, sin hematuria significativa ni deterioro de función renal, lo que orienta hacia una glomerulopatía no proliferativa.

Diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico en adulto mayor:

Etiologías de síndrome nefrótico en mayores de 60 años

Etiología	Frecuencia >60 años	Características distintivas
Nefropatía membranosa	30–40% (más frecuente)	Anti-PLA2R positivos en 70–80% de formas primarias
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	15–20%	Puede ser secundaria a obesidad o VIH
Enfermedad de cambios mínimos	10–15%	Más frecuente en niños; en adultos asociar a linfoma

Amiloidosis	10–15%	Afectación multiorgánica, cadenas ligeras
Nefropatía diabética	Variable	Historia de diabetes, retinopatía

Nota: PLA2R = receptor de fosfolipasa A2; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Importancia de los anticuerpos anti-PLA2R:

Los anticuerpos anti-PLA2R son el biomarcador más importante en la NM:

- **Sensibilidad**: 70-80% para NM primaria
- **Especificidad**: 99% (prácticamente patognomónicos)
- **Valor diagnóstico**: Un test positivo en paciente con síndrome nefrótico y sin evidencia de causas secundarias confirma el diagnóstico de NM primaria sin necesidad de biopsia
- **Valor pronóstico**: Títulos elevados se asocian a menor probabilidad de remisión espontánea y mayor riesgo de progresión
- **Monitorización**: La disminución de títulos precede a la remisión clínica; su persistencia predice recaída

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Por qué es fundamental realizar un TC toraco-abdominal en este paciente?
2. ¿Qué implicación tiene un título de anti-PLA2R muy elevado?
3. ¿Es necesaria la biopsia renal si los anti-PLA2R son positivos?
4. ¿Qué otros antígenos podocitarios pueden estar implicados en la NM?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Estudio complementario:

Se solicitan las siguientes determinaciones:

- **Anticuerpos anti-PLA2R**: **Positivos, 180 RU/mL** (punto de corte >20 RU/mL)
- Anticuerpos anti-THSD7A: Negativos
- Complemento C3 y C4: Normales

- ANA, anti-DNA: Negativos
- Serologías VHB, VHC, VIH: Negativas
- Electroforesis de proteínas séricas y urinarias: Sin componente monoclonal
- Cadenas ligeras libres en suero: Ratio normal

Cribado oncológico:

Dado que el paciente tiene 65 años y antecedente de tabaquismo, se realiza cribado oncológico exhaustivo:

- **TC toraco-abdomino-pélvico**: Sin evidencia de masas ni adenopatías
- **Colonoscopia**: Normal (pólipos hiperplásicos resecados)
- **PSA**: 2,1 ng/mL (normal)
- **Sangre oculta en heces**: Negativa
- **Radiografía de tórax**: Sin alteraciones

El cribado oncológico resulta **negativo**.

Indicación de biopsia renal:

Según las guías KDIGO 2021, en pacientes con síndrome nefrótico, anti-PLA2R positivos, FGe preservado y sin evidencia de causas secundarias, **la biopsia renal no es estrictamente necesaria para confirmar el diagnóstico.** Sin embargo, puede aportar información pronóstica adicional (estadio histológico, fibrosis intersticial).

En este caso, dado el título muy elevado de anti-PLA2R y la necesidad de estratificar el riesgo para decidir tratamiento, se decide realizar biopsia renal.

Resultado de la biopsia renal:

- **Microscopía óptica**: 22 glomérulos, ninguno esclerosado globalmente. Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular con aspecto "espiculado" en tinción de plata (spikes). No proliferación mesangial ni endocapilar. Fibrosis intersticial <10%.
- **Inmunofluorescencia**: Depósitos granulares difusos de **IgG (3+)** y **C3 (2+)** a lo largo de las asas capilares. **IgG4 dominante**. **PLA2R positivo** en los depósitos.
- **Microscopía electrónica**: Depósitos electrodensos subepiteliales con borramiento difuso de los pedicelos podocitarios.
- **Estadio histológico**: Estadio II de Ehrenreich-Churg

Diagnóstico definitivo: Nefropatía membranosa primaria asociada a PLA2R, estadio II, con síndrome nefrótico de alto riesgo.

---

9. PAUSA 3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de decidir el tratamiento:

1. ¿Cómo se estratifica el riesgo de progresión en la NM?
2. ¿Cuándo está indicado el tratamiento inmunosupresor?
3. ¿Qué opciones terapéuticas existen según las guías KDIGO 2021?
4. ¿Cuándo debe considerarse la anticoagulación profiláctica?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Estratificación del riesgo según KDIGO 2021:

El riesgo de progresión en la NM se evalúa mediante:

1. **Proteinuria**: >8 g/día = alto riesgo
2. **Función renal**: FGe <60 ml/min = mayor riesgo
3. **Títulos de anti-PLA2R**: >150 RU/mL = alto riesgo, baja probabilidad de remisión espontánea
4. **Duración de la proteinuria**: >6 meses sin mejoría = mayor riesgo

Este paciente presenta **alto riesgo de progresión**:

- Proteinuria 9,2 g/día (>8 g/día)
- Anti-PLA2R 180 RU/mL (muy elevados)
- Albúmina 2,1 g/dL (<2,5 g/dL = riesgo trombótico)

Plan terapéutico:

1. Tratamiento de soporte (todos los pacientes):

- **Bloqueo del SRAA**: Enalapril 10 mg/día, titulando hasta 20 mg/día
- **Estatinas**: Atorvastatina 40 mg/día (hipercolesterolemia nefrótica)
- **Diuréticos**: Furosemida 40-80 mg/día para control de edemas
- **Restricción de sodio**: <2 g/día
- **Anticoagulación profiláctica**: Dado que la albúmina es <2,5 g/dL, existe alto riesgo de trombosis venosa (especialmente trombosis de vena renal). Se inicia **enoxaparina 40 mg/día** o anticoagulación oral según preferencia.

2. Tratamiento inmunosupresor:

Dado el alto riesgo de progresión (proteinuria >8 g/día, anti-PLA2R muy elevados), está indicado el tratamiento inmunosupresor sin esperar remisión espontánea.

Opciones según KDIGO 2021:

- **Rituximab**: 1 g IV días 1 y 15, o 375 mg/m² semanal x 4 dosis. Primera línea en muchos centros por mejor perfil de seguridad.
- **Régimen de Ponticelli modificado**: Ciclos alternantes de corticoides y ciclofosfamida durante 6 meses. Muy eficaz pero mayor toxicidad.

- **Inhibidores de calcineurina (tacrolimus/ciclosporina)**: Eficaces para reducir proteinuria, pero con alta tasa de recaída al suspender.

En este paciente de 65 años, se decide iniciar **rituximab** (1 g IV días 1 y 15) por su mejor perfil de seguridad comparado con ciclofosfamida, especialmente en pacientes mayores.

Evolución:

A las 4 semanas:

- Edemas: Mejoría significativa con diuréticos
- Peso: 86 kg (pérdida de 6 kg de edemas)
- Albúmina: 2,4 g/dL (leve mejoría)
- Proteinuria: 7,8 g/día (reducción del 15%)
- Anti-PLA2R: 120 RU/mL (descenso del 33%)
- Creatinina: 1,0 mg/dl (estable)

A los 3 meses:

- Albúmina: 2,9 g/dL
- Proteinuria: 4,2 g/día (reducción del 54%)
- **Anti-PLA2R: 45 RU/mL** (descenso significativo, indica respuesta inmunológica)
- Se suspende anticoagulación al mejorar albúmina >2,5 g/dL

A los 6 meses:

- Albúmina: 3,4 g/dL (casi normalizada)
- **Proteinuria: 1,8 g/día** (remisión parcial)
- Anti-PLA2R: 18 RU/mL (casi negativos)
- Creatinina: 0,95 mg/dl
- Edemas: Resueltos

A los 12 meses:

- Albúmina: 3,8 g/dL (normal)
- **Proteinuria: 0,6 g/día** (remisión completa)
- **Anti-PLA2R: <2 RU/mL** (negativos = remisión inmunológica)
- Creatinina: 0,9 mg/dl

El paciente ha alcanzado **remisión completa clínica e inmunológica**. Se mantiene seguimiento estrecho con monitorización de anti-PLA2R cada 3-6 meses, ya que la reaparición de anticuerpos puede preceder a la recaída clínica.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La nefropatía membranosa: conceptos fundamentales

La NM es una glomerulopatía mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos podocitarios. El descubrimiento del **PLA2R** (receptor de fosfolipasa A2 tipo M) como antígeno diana principal en 2009 transformó nuestra comprensión de la enfermedad

Fisiopatología:

1. Los autoanticuerpos anti-PLA2R (principalmente IgG4) se unen al PLA2R expresado en la superficie de los podocitos
2. Se forman inmunocomplejos in situ en el espacio subepitelial
3. Activación del complemento (vía de las lectinas y terminal)
4. Daño podocitario con pérdida de la barrera de filtración
5. Proteinuria masiva

Otros antígenos podocitarios:

- **THSD7A** (trombospondina tipo 1 dominio 7A): 3-5% de casos PLA2R-negativos. Mayor asociación con malignidad.
- **NELL-1** (neural epidermal growth factor-like 1): Recientemente descubierto. Asociación con malignidad en 25-30% de casos.
- **Exostosin 1/2 (EXT1/EXT2)**: Asociados a NM secundaria a lupus
- **NCAM1, SEMA3B, PCDH7**: Otros antígenos minoritarios

Asociación con malignidad:

La asociación entre NM y cáncer es bien conocida:

- **Incidencia**: 10% de casos de NM se asocian a malignidad dentro del primer año del diagnóstico
- **Riesgo relativo**: 2-10 veces mayor que la población general
- **Factores de riesgo**: Edad >60 años, tabaquismo, anti-PLA2R negativos, THSD7A o NELL-1 positivos
- **Tumores más frecuentes**: Pulmón, colon, próstata, mama, linfomas
- **Mecanismo**: Los antígenos tumorales pueden mimetizar antígenos podocitarios o inducir respuesta inmune cruzada

Cribado oncológico recomendado:

- **Obligatorio en todos los pacientes >60 años** con NM
- **Especialmente importante si**: Anti-PLA2R negativos, THSD7A o NELL-1 positivos, IgG1/IgG2 dominante (en lugar de IgG4), infiltrado inflamatorio glomerular
- **Pruebas recomendadas**: TC toraco-abdomino-pélvico, colonoscopia (>50 años), mamografía (mujeres), PSA (hombres), considerar PET-TC en casos de alta sospecha

Tratamiento según KDIGO 2021:

Las guías KDIGO 2021 establecen un enfoque basado en el riesgo:

1. **Bajo riesgo** (proteinuria <3,5 g/día, albúmina >3 g/dL, FGe >60): Tratamiento de soporte, observación
2. **Riesgo moderado** (proteinuria 3,5-8 g/día): Tratamiento de soporte 3-6 meses; si no mejora, considerar inmunosupresión
3. **Alto riesgo** (proteinuria >8 g/día, anti-PLA2R muy elevados, deterioro de función renal): Inmunosupresión desde el inicio

Opciones de inmunosupresión:

- **Rituximab**: Primera línea en muchos centros. Eficaz, bien tolerado, menor toxicidad a largo plazo.
- **Régimen de Ponticelli**: Corticoides + ciclofosfamida alternante. Muy eficaz, único régimen con evidencia de preservación de función renal a largo plazo, pero mayor toxicidad.
- **Inhibidores de calcineurina**: Eficaces para reducir la proteinuria, pero con alta tasa de recaída. Pueden usarse como puente o en pacientes que no toleran otras opciones.

Monitorización con anti-PLA2R:

- La **remisión inmunológica** (negativización de anti-PLA2R) precede a la remisión clínica en 3-6 meses
- La persistencia de anti-PLA2R elevados predice falta de respuesta
- La reaparición de anti-PLA2R puede preceder a la recaída clínica, permitiendo tratamiento precoz

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en adultos >40 años**
2. Los **anticuerpos anti-PLA2R** están presentes en el 70-80% de las NM primarias y tienen especificidad del 99%
3. Un test **anti-PLA2R positivo** en paciente con síndrome nefrótico y sin causas secundarias **puede confirmar el diagnóstico sin biopsia**
4. El **cribado oncológico es obligatorio** en todo paciente >60 años con NM, incluso con anti-PLA2R positivos
5. La **albúmina <2,5 g/dL** indica alto riesgo de trombosis venosa y puede requerir anticoagulación profiláctica
6. Los **títulos de anti-PLA2R** tienen valor pronóstico: títulos elevados predicen menor probabilidad de remisión espontánea

7. La **remisión inmunológica** (negativización de anti-PLA2R) precede a la remisión clínica en 3-6 meses
8. El **rituximab** es actualmente primera línea en muchos centros por su eficacia y mejor perfil de seguridad
9. El **régimen de Ponticelli** (corticoides + ciclofosfamida) es el único con evidencia de preservación de función renal a largo plazo
10. Los antígenos **THSD7A y NELL-1** se asocian con mayor riesgo de malignidad subyacente

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **No realizar cribado oncológico** en pacientes mayores, asumiendo que la NM es "siempre" idiopática. El 10% de casos se asocian a malignidad
- **Retrasar el tratamiento inmunosupresor** en pacientes con proteinuria masiva (>8 g/día) y títulos de anti-PLA2R muy elevados que tienen baja probabilidad de remisión espontánea
- **No considerar anticoagulación** en pacientes con albúmina <2,5 g/dL, que tienen alto riesgo de trombosis venosa (especialmente trombosis de vena renal)
- **Interpretar anti-PLA2R negativos como exclusión de NM primaria**. El 20-30% de NM primarias son PLA2R-negativas; pueden tener otros antígenos (THSD7A, NELL-1)
- **No monitorizar los títulos de anti-PLA2R** durante el tratamiento. Su descenso precede a la remisión clínica y su reaparición puede predecir recaída
- **Usar inhibidores de calcineurina como monoterapia a largo plazo** sin plan de transición, dado el alto riesgo de recaída al suspender
- **Confundir síndrome nefrótico con síndrome nefrítico**. El nefrótico es "puro" (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edemas, hiperlipidemia); el nefrítico incluye hematuria, HTA y deterioro de función renal

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Recientemente varios conceptos se han consolidado en el manejo de la NM:

El primero es que los **anti-PLA2R han transformado el diagnóstico y seguimiento** de la NM. Las guías KDIGO 2021 establecen que un test positivo en paciente con síndrome nefrótico y sin causas secundarias puede confirmar el diagnóstico sin biopsia, especialmente en pacientes con riesgo de complicaciones del procedimiento

El segundo es el reconocimiento de **nuevos antígenos podocitarios** (THSD7A, NELL-1, EXT1/EXT2, NCAM1) que permiten clasificar mejor los casos PLA2R-negativos y tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas. THSD7A y NELL-1 se asocian con mayor riesgo de malignidad

El tercero es la **consolidación del rituximab como primera línea** en muchos centros, basada en estudios como MENTOR (rituximab vs. ciclosporina) y STARMEN (rituximab + tacrolimus vs. Ponticelli). El rituximab ofrece eficacia comparable con mejor perfil de seguridad a largo plazo

El cuarto es la importancia del **cribado oncológico sistemático**, especialmente en pacientes >60 años, PLA2R-negativos, o con antígenos asociados a malignidad (THSD7A, NELL-1). Estudios recientes confirman que el riesgo de cáncer en NM es 2-10 veces mayor que en la población general

Finalmente, la **monitorización de anti-PLA2R** se ha establecido como herramienta fundamental para guiar el tratamiento. La remisión inmunológica (negativización de anticuerpos) es un objetivo terapéutico que precede y predice la remisión clínica

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Varón de 65 años con edemas progresivos, proteinuria de 9,2 g/24h, albúmina 2,1 g/dL y colesterol 320 mg/dL. ¿Cuál es la causa más probable de síndrome nefrótico primario en este paciente?

A) Enfermedad de cambios mínimos

B) Nefropatía membranosa

C) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

D) Nefropatía por IgA

Respuesta correcta: B

Comentario: La **nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en adultos >40 años**, representando el 30-40% de los casos en este grupo etario. La enfermedad de cambios mínimos es más frecuente en niños. La nefropatía por IgA típicamente se presenta con hematuria, no con síndrome nefrótico puro

---

Pregunta 2

¿Cuál de los siguientes marcadores es altamente específico para el diagnóstico de nefropatía membranosa primaria?

A) Anticuerpos anti-DNA de doble cadena

B) Anticuerpos anti-receptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R)

C) Niveles elevados de IgA sérica

D) Hipocomplementemia C3 y C4

Respuesta correcta: B

Comentario: Los **anticuerpos anti-PLA2R** tienen una especificidad del 99% para NM primaria y están presentes en el 70-80% de los casos. Los anti-DNA se asocian a lupus, la IgA elevada a nefropatía por IgA, y la hipocomplementemia a GN post-infecciosa o lupus

---

Pregunta 3

Según las guías KDIGO 2021, ¿en qué situación puede confirmarse el diagnóstico de nefropatía membranosa sin necesidad de biopsia renal?

A) En pacientes con anti-PLA2R positivos, síndrome nefrótico y sin evidencia de causas secundarias

B) En cualquier paciente con síndrome nefrótico

C) Solo en pacientes menores de 40 años

D) Nunca; la biopsia es siempre obligatoria

Respuesta correcta:A

Comentario: Las guías KDIGO 2021 establecen que, en pacientes con **síndrome nefrótico, anti-PLA2R positivos (>20 RU/mL), FGe preservado y sin evidencia de causas secundarias**, la biopsia renal no es estrictamente necesaria para confirmar el diagnóstico. La especificidad de los anti-PLA2R es del 99%, comparable a la biopsia renal. En estudios de validación, el 100% de los pacientes con estas características tenían NM primaria confirmada histológicamente

---

Pregunta 4

¿Por qué es fundamental realizar cribado oncológico en un paciente de 65 años con nefropatía membranosa?

A) Porque todos los casos de NM son paraneoplásicos

B) Porque la biopsia renal puede causar diseminación tumoral

C) Porque los anti-PLA2R positivos indican cáncer oculto

D) Porque aproximadamente el 10% de los casos de NM se asocian a malignidad, especialmente en mayores de 60 años

Respuesta correcta: D

Comentario: Aproximadamente el **10% de los casos de NM se asocian a malignidad**, y esta proporción aumenta con la edad. El cribado oncológico es obligatorio en pacientes >60 años, **incluso con anti-PLA2R positivos**. Los tumores más frecuentes son pulmón, colon, próstata y mama. Las guías KDIGO 2021 recomiendan evaluación de condiciones asociadas independientemente del estado de anticuerpos.

Pregunta 5

¿Cuál es el valor pronóstico de los títulos de anticuerpos anti-PLA2R en la nefropatía membranosa?

A) No tienen valor pronóstico, solo diagnóstico

B) Títulos elevados predicen mayor probabilidad de remisión espontánea

C) Títulos elevados predicen menor probabilidad de remisión espontánea y mayor riesgo de progresión

D) Solo son útiles para monitorizar efectos adversos del tratamiento

Respuesta correcta: C

Comentario: Los **títulos elevados de anti-PLA2R** (>150-200 RU/mL) se asocian a menor probabilidad de remisión espontánea y mayor riesgo de progresión renal. Además, la **disminución de títulos precede a la remisión clínica** en 3-6 meses, y su reaparición puede predecir recaída antes de que aumente la proteinuria. Por ello, la monitorización de anti-PLA2R es fundamental para guiar el tratamiento

---

Pregunta 6

Según las guías KDIGO 2021, ¿cuál es el tratamiento inmunosupresor recomendado para pacientes con nefropatía membranosa de alto riesgo?

A) Corticoides en monoterapia

B) Rituximab, ciclofosfamida con corticoides alternantes, o inhibidores de calcineurina

C) Azatioprina como primera línea

D) Plasmaféresis semanal

Respuesta correcta: B

Comentario: Las guías KDIGO 2021 recomiendan para pacientes con NM y al menos un factor de riesgo de progresión: **rituximab, ciclofosfamida con corticoides alternantes (régimen de Ponticelli) durante 6 meses, o terapia basada en inhibidores de calcineurina durante ≥6 meses**. La elección depende del perfil de riesgo individual. El régimen de

Ponticelli es el único con evidencia de preservación de función renal a largo plazo, pero rituximab tiene mejor perfil de seguridad

---

Pregunta 7

¿Cuándo está indicada la anticoagulación profiláctica en un paciente con síndrome nefrótico por nefropatía membranosa?

A) Cuando la albúmina sérica es <2,5 g/dL y el riesgo de trombosis supera el riesgo de sangrado

B) Solo si hay antecedente de trombosis previa

C) En todos los pacientes con síndrome nefrótico

D) Nunca; la anticoagulación está contraindicada en síndrome nefrótico

Respuesta correcta: A

Comentario: La **nefropatía membranosa tiene el mayor riesgo de tromboembolismo** entre las glomerulopatías. Las guías KDIGO 2021 recomiendan anticoagulación profiláctica cuando el riesgo de trombosis supera el riesgo de sangrado, especialmente con **albúmina <2,5 g/dL**. Existe una herramienta online (www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html) para calcular el balance riesgo-beneficio. Los corticoides aumentan adicionalmente el riesgo trombótico

---

Pregunta 8

¿Cuál de los siguientes antígenos podocitarios se asocia con mayor riesgo de malignidad subyacente en la nefropatía membranosa?

A) THSD7A y NELL-1

B) PLA2R

C) Nefrina

D) Podocina

Respuesta correcta: A

Comentario: Los antígenos **THSD7A** (trombospondina tipo 1 dominio 7A) y **NELL-1** (neural epidermal growth factor-like 1) se asocian con mayor riesgo de malignidad subyacente en la NM. NELL-1 se ha identificado como antígeno diana en hasta el 25-30% de las NM asociadas a malignidad. Por ello, los pacientes con NM PLA2R-negativa o con positividad para estos antígenos requieren un cribado oncológico más exhaustivo

---

Pregunta 9

¿Cuál es el objetivo de la monitorización de anticuerpos anti-PLA2R durante el tratamiento de la nefropatía membranosa?

A) Detectar efectos adversos de la inmunosupresión

B) Predecir la respuesta al tratamiento y detectar recaídas antes de que aumenten la proteinuria

C) Determinar la dosis de rituximab

D) Evaluar la función renal

Respuesta correcta: B

Comentario: La **remisión inmunológica** (negativización de anti-PLA2R) precede a la remisión clínica en 3-6 meses. La persistencia de títulos elevados predice falta de respuesta al tratamiento. La **reaparición de anti-PLA2R** puede preceder a la recaída clínica en semanas o meses, permitiendo intervención precoz antes de que aumente la proteinuria. Por ello, se recomienda monitorización cada 3-6 meses durante el seguimiento

---

Pregunta 10

¿Qué patrón anatomopatológico es característico de una nefropatía membranosa primaria asociada a PLA2R?

A) Depósito lineal de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular

B) Depósitos mesangiales dominantes de IgA con proliferación mesangial

C) Depósitos granulares de IgG y C3 en las asas capilares, con predominio de IgG4 y depósitos subepiteliales

D) Inmunofluorescencia pauciinmune con necrosis y semilunas

Respuesta correcta: C

Comentario: En la biopsia del caso, la nefropatía membranosa asociada a PLA2R muestra depósitos granulares difusos de IgG y C3 a lo largo de las asas capilares, predominio de IgG4 y depósitos electrodensos subepiteliales en microscopía electrónica.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico y están presentes en este paciente?**

El síndrome nefrótico se define por la **tétrada clásica**: proteinuria en rango nefrótico (>3,5 g/24h), hipoalbuminemia (<3 g/dL), edemas generalizados e hiperlipidemia. En este paciente,

todos los criterios están presentes: proteinuria de 9,2 g/24h, albúmina de 2,1 g/dL, anasarca y colesterol de 320 mg/dL. La presencia de lipiduria (cuerpos ovales grasos) es un hallazgo adicional característico

2. **¿Cuál es la causa más probable de este síndrome nefrótico "puro" dada la edad del paciente?**

En adultos mayores de 40-60 años, la **nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario**, representando el 30-40% de los casos. La presentación "pura" (proteinuria masiva sin hematuria significativa ni deterioro de función renal) es característica de la NM. Otras causas a considerar incluyen amiloidosis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y enfermedad de cambios mínimos (esta última más frecuente en niños)

3. **¿Qué prueba serológica podría orientar la etiología sin necesidad de biopsia inicial?**

La determinación de **anticuerpos anti-PLA2R** en suero es la prueba serológica clave. Están presentes en el 70-80% de las NM primarias con una especificidad del 99%. Un test positivo (>20 RU/mL) en paciente con síndrome nefrótico, FGe preservado y sin evidencia de causas secundarias puede confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia renal según las guías KDIGO 2021

4. **¿Por qué es fundamental realizar un cribado oncológico en este paciente?**

El cribado oncológico es obligatorio porque la **NM en mayores de 60 años se asocia a neoplasias en hasta el 10% de los casos**. Esta asociación existe incluso con anti-PLA2R positivos, aunque es más frecuente en casos PLA2R-negativos o con positividad para THSD7A/NELL-1. Los tumores más frecuentes son pulmón, colon, próstata, mama y linfomas. El diagnóstico de NM no excluye la búsqueda activa de cáncer

---

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Por qué es fundamental realizar un TC toraco-abdominal en este paciente?**

El **TC toraco-abdomino-pélvico** es esencial para descartar neoplasias ocultas, ya que la NM puede ser paraneoplásica, especialmente en mayores de 60 años. El cribado debe incluir también colonoscopia (>50 años), PSA (hombres), mamografía (mujeres) y análisis de sangre oculta en heces. Las guías KDIGO 2021 recomiendan evaluación de condiciones asociadas independientemente del estado de anticuerpos

2. **¿Qué implicación tiene un título de anti-PLA2R muy elevado?**

Un **título de anti-PLA2R muy elevado** (>150-200 RU/mL) tiene varias implicaciones:

- **Diagnóstica**: Alta probabilidad de NM primaria

- **Pronóstica**: Menor probabilidad de remisión espontánea y mayor riesgo de progresión renal
- **Terapéutica**: Indica necesidad de tratamiento inmunosupresor sin esperar remisión espontánea
- **Monitorización**: La disminución de títulos precede a la remisión clínica; su persistencia predice falta de respuesta

3. **¿Es necesaria la biopsia renal si los anti-PLA2R son positivos?**

Según las guías KDIGO 2021, **la biopsia no es estrictamente necesaria** para confirmar el diagnóstico en pacientes con anti-PLA2R positivos, síndrome nefrótico, FGe preservado y sin evidencia de causas secundarias. Sin embargo, la biopsia puede aportar información pronóstica adicional (estadio histológico, grado de fibrosis intersticial) y puede ser útil para estratificar el riesgo y guiar decisiones terapéuticas

4. **¿Qué otros antígenos podocitarios pueden estar implicados en la NM?**

Además de PLA2R (70-80% de NM primarias), otros antígenos podocitarios incluyen:

- **THSD7A** (3-5% de casos PLA2R-negativos): Mayor asociación con malignidad
- **NELL-1**: Asociación con malignidad en 25-30% de casos
- **EXT1/EXT2**: Asociados a NM secundaria a lupus
- **NCAM1, SEMA3B, PCDH7**: Otros antígenos minoritarios recientemente identificados

---

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cómo se estratifica el riesgo de progresión en la NM?**

El riesgo de progresión se evalúa mediante:

- **Proteinuria**: <4 g/día = bajo riesgo; 4-8 g/día = moderado; >8 g/día = alto riesgo
- **Función renal**: FGe <60 ml/min = mayor riesgo
- **Títulos de anti-PLA2R**: Títulos muy elevados = alto riesgo, baja probabilidad de remisión espontánea
- **Duración de la proteinuria**: >6 meses sin mejoría = mayor riesgo
- **Albúmina sérica**: <2,5 g/dL = alto riesgo de complicaciones (trombosis)

2. **¿Cuándo está indicado el tratamiento inmunosupresor?**

El tratamiento inmunosupresor está indicado en:

- Pacientes con **al menos un factor de riesgo de progresión**
- Proteinuria >8 g/día (alto riesgo)
- Deterioro progresivo de función renal

- Complicaciones graves del síndrome nefrótico (trombosis, infecciones, fracaso renal agudo)
- Proteinuria persistente >3.5 g/día tras 6 meses de tratamiento de soporte

En pacientes de bajo riesgo (proteinuria <3,5 g/día, albúmina >3 g/dL, FGe >60), puede optarse por observación con tratamiento de soporte.

3. **¿Qué opciones terapéuticas existen según las guías KDIGO 2021?**

Las opciones según KDIGO 2021 incluyen:

- **Rituximab**: 1 g IV días 1 y 15, o 375 mg/m² semanal x 4 dosis. Primera línea en muchos centros por mejor perfil de seguridad.
- **Régimen de Ponticelli modificado**: Corticoides y ciclofosfamida alternantes durante 6 meses. Único régimen con evidencia de preservación de función renal a largo plazo.
- **Inhibidores de calcineurina** (tacrolimus/ciclosporina): Eficaces para reducir proteinuria, pero alta tasa de recaída al suspender.

4. **¿Cuándo debe considerarse la anticoagulación profiláctica?**

La anticoagulación profiláctica debe considerarse cuando:

- **Albúmina sérica <2,5 g/dL** (alto riesgo de trombosis)
- El riesgo de tromboembolismo supera el riesgo de sangrado (calculable con herramienta online)
- **Nefropatía membranosa** (mayor riesgo trombótico que otras glomerulopatías)
- Inicio de tratamiento con corticoides (aumentan el riesgo trombótico)
- Inmovilización u otros factores de riesgo adicionales

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21

Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol.* 2014;40(1):29-35.

Bobart SA, Han H, Tehranian S, De Vriese AS, Leon Roman JC, Sethi S, et al. Noninvasive Diagnosis of PLA2R-Associated Membranous Nephropathy: A Validation Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1833-1839.

Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-2287.

Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1973;1 Pt 1:443-448.

Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-1420.

Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(3):444-450

Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1995-1996..

Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97(1):163-174.

Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Charlesworth MC, Gross L, Ravindran A, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123-1136.

Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, Sharma SG, Dvanajscak Z, Arthur J, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int.* 2021;100(1):171-181.

Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020;98(5):1253-1264.

Sethi S, Madden B, Debiec H, Morelle J, Charlesworth MC, Gross L, et al. Protocadherin 7-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1249-1261.

Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, Kuperman M, Edmondson R, Herzog C, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):967-976.

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al; MENTOR Investigators. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46.

Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, van de Logt AE, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F, et al; STARMEN Investigators. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986-998

CASO 3. Edema masivo y proteinuria en niño de 4 años: Enfermedad de cambios mínimos"

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Definir los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico en pediatría (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia).
2. Reconocer la presentación clínica típica de la enfermedad de cambios mínimos (ECM) en la infancia.
3. Identificar cuándo es obligatoria la realización de una biopsia renal y cuándo puede omitirse.
4. Establecer el régimen de corticoides de primera línea según las guías KDIGO 2025.
5. Definir la corticorresistencia y conocer las opciones terapéuticas de segunda línea.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

El síndrome nefrótico es la **glomerulopatía más frecuente en la infancia**, con una incidencia de 1,15-16,9 por 100.000 niños. La enfermedad de cambios mínimos (ECM) representa el **75-90% de los casos** en niños menores de 6 años, siendo la causa más común de síndrome nefrótico pediátrico.

A diferencia del adulto, el manejo del síndrome nefrótico infantil tiene una característica única: **la respuesta a los corticoides es el principal factor pronóstico**, más importante incluso que la histología renal. Por ello, las guías internacionales recomiendan iniciar tratamiento con corticoides sin realizar biopsia renal en niños con presentación típica.

La ECM se caracteriza fisiopatológicamente por una **podocitopatía** con fusión de los procesos podocitarios visible solo en microscopía electrónica, sin alteraciones en la microscopía óptica ni depósitos en la inmunofluorescencia. El mecanismo exacto sigue siendo objeto de investigación, pero se cree que factores circulantes (posiblemente citocinas derivadas de linfocitos T) alteran la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular.

Ante un niño de 2-6 años con síndrome nefrótico puro (sin hematuria, sin hipertensión, con complemento normal), la sospecha diagnóstica debe ser ECM y el primer paso es iniciar corticoides sin realizar biopsia renal.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Niño de 4 años, previamente sano, que acude a urgencias por presentar **"hinchazón" progresiva de párpados y tobillos** de una semana de evolución. Su madre refiere que la orina es más escasa y espumosa. Dos semanas antes presentó un cuadro catarral leve que se resolvió espontáneamente.

No tiene antecedentes personales ni familiares de enfermedad renal. Vacunación completa para su edad. No toma medicación habitual.

Exploración física:

- Peso: **18 kg** (incremento de 2 kg respecto a su peso habitual de 16 kg)
- Talla: 102 cm (percentil 50)
- Presión arterial: **95/60 mmHg** (normal para su edad y talla)
- Frecuencia cardíaca: 90 lpm
- **Edema palpebral bilateral** más marcado por las mañanas
- **Edema con fóvea** en extremidades inferiores (++/+++)
- Abdomen: Leve distensión, sin ascitis evidente, sin hepatoesplenomegalia
- Auscultación cardiopulmonar: Normal
- Piel: Sin exantemas ni púrpura

Analítica urgente:

- Creatinina: 0,4 mg/dL (normal para edad)
- Urea: 25 mg/dL
- **Albúmina plasmática: 1,8 g/dL** (muy baja; normal >3,5 g/dL)
- Proteínas totales: 4,2 g/dL
- **Colesterol total: 280 mg/dL** (elevado)
- Triglicéridos: 180 mg/dL
- Sodio: 136 mEq/L
- Potasio: 4,5 mEq/L
- Complemento C3: 125 mg/dL (normal)
- Complemento C4: 28 mg/dL (normal)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: **Proteínas 4+**, sangre negativa
- **Cociente proteína/creatinina en orina (CPC): 12 mg/mg** (>2 mg/mg = rango nefrótico)
- Sedimento: Sin hematuria, con cilindros grasos y cuerpos de cruz malta.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico y están presentes en este paciente?
2. ¿Por qué es importante verificar que los niveles de complemento (C3, C4) sean normales?
3. ¿Qué importancia tiene la ausencia de hematuria y de hipertensión arterial?
4. ¿Cuál es la causa más probable de síndrome nefrótico en un niño de esta edad?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

El paciente cumple los **criterios diagnósticos de síndrome nefrótico**:

1. **Proteinuria en rango nefrótico**: Cociente proteína/creatinina >2 mg/mg (equivalente a >40 mg/m²/h o >50 mg/kg/día) ✓
2. **Hipoalbuminemia**: Albúmina <2,5 g/dL (1,8 g/dL) ✓
3. **Edemas**: Palpebral y en extremidades inferiores ✓
4. **Hiperlipidemia**: Colesterol 280 mg/dL ✓

La presentación es la de un **síndrome nefrótico "puro" o idiopático**, caracterizado por:

- Edad típica: **2-6 años** (pico de incidencia)
- Ausencia de hematuria macroscópica o microscópica significativa
- Presión arterial normal
- Función renal normal
- **Complemento C3 y C4 normales**
- Ausencia de síntomas sistémicos (fiebre, exantema, artritis)

Importancia del complemento normal:

El complemento normal es un dato clave que ayuda a excluir otras causas de síndrome nefrótico:

- **C3 bajo**: Sugiere glomerulonefritis post-infecciosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefritis lúpica
- **C3 y C4 bajos**: Sugiere lupus eritematoso sistémico
- **C3 y C4 normales**: Compatible con ECM, GEFS, nefropatía membranosa

Diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico en la infancia:

Etiología	Frecuencia en 6 años	Características distintivas
Enfermedad de cambios mínimos	**75-90%**	Síndrome nefrótico puro, respuesta a corticoides
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	7-10%	Puede tener hematuria, menor respuesta a corticoides
Nefropatía membranosa	5%	Rara en niños; descartar causas secundarias
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5%	Hipocomplementemia, hematuria
Causas genéticas	Variable	Edad 1 año, historia familiar, rasgos sindrómicos

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Está indicada la biopsia renal en este niño de 4 años con síndrome nefrótico puro?
2. ¿Cuáles son las indicaciones de biopsia renal en el síndrome nefrótico pediátrico?
3. ¿Cuál es la tasa de respuesta esperada al tratamiento con corticoides en la ECM pediátrica?
4. ¿Qué régimen de corticoides recomienda la guía KDIGO 2025?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

¿Está indicada la biopsia renal?

No. Según las guías KDIGO 2021 y 2025, la biopsia renal **no está indicada de entrada** en niños con síndrome nefrótico idiopático y presentación típica

Indicaciones de biopsia renal en síndrome nefrótico pediátrico:

La biopsia se reserva para casos con **características atípicas**:

- **Edad <1 año** (alta probabilidad de causa genética)
- **Edad >12 años** (mayor probabilidad de otras glomerulopatías)
- **Hematuria macroscópica** persistente

- **Hipocomplementemia** (C3 bajo)
- **Insuficiencia renal** no atribuible a hipovolemia
- **Hipertensión arterial** sostenida
- **Síntomas sistémicos** (artritis, exantema, fiebre)
- **Corticorresistencia** (falta de respuesta tras 4-6 semanas de tratamiento)
- Historia familiar de síndrome nefrótico o rasgos sindrómicos

Justificación de no realizar biopsia:

- El **pronóstico se predice mejor por la respuesta al tratamiento** que por la histología
- El 75-90% de los niños con síndrome nefrótico idiopático tienen ECM
- El 90-95% de los niños con ECM responden a corticoides
- La biopsia no modificaría el manejo inicial

Diagnóstico de trabajo: Síndrome nefrótico idiopático, presuntamente enfermedad de cambios mínimos.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Cuál es el régimen de corticoides recomendado por KDIGO 2025?
2. ¿Qué define la corticosensibilidad y la corticorresistencia?
3. ¿Qué medidas de soporte son necesarias durante el tratamiento?
4. ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de la ECM corticosensible?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento de inducción según KDIGO 2025:

Las guías KDIGO 2025 recomiendan **corticoides orales durante 8-12 semanas** (Recomendación 1B):

Opción 1 (8 semanas):

- Prednisona/prednisolona **60 mg/m²/día** (máximo 60 mg/día) durante **4 semanas**
- Seguido de prednisona/prednisolona **40 mg/m² en días alternos** (máximo 40 mg) durante **4 semanas**

Opción 2 (12 semanas):

- Prednisona/prednisolona **60 mg/m²/día** (máximo 60 mg/día) durante **6 semanas**
- Seguido de prednisona/prednisolona **40 mg/m² en días alternos** (máximo 40 mg) durante **6 semanas**

Cálculo de dosis para este paciente (superficie corporal ~0,7 m²):

- Dosis de inducción: 60 mg/m²/día × 0,7 m² = 42 mg/día (se redondea a 40 mg/día)
- Dosis de mantenimiento: 40 mg/m² × 0,7 m² = 28 mg en días alternos (se redondea a 30 mg)

Definiciones importantes:

- **Remisión completa**: Proteinuria negativa o trazas en tira reactiva durante 3 días consecutivos, o cociente proteína/creatinina <0,2 mg/mg
- **Corticosensibilidad (SSNS):** Remisión completa dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con corticoides
- **Corticorresistencia (SRNS)**: Falta de remisión completa tras 4-6 semanas de tratamiento con corticoides a dosis plenas
- **Recaída**: Reaparición de proteinuria ≥3+ en tira reactiva durante 3 días consecutivos, o cociente proteína/creatinina ≥2 mg/mg
- **Recaídas frecuentes (FRNS)**: ≥2 recaídas en 6 meses o ≥4 recaídas en 12 meses
- **Corticodependencia (SDNS)**: 2 recaídas consecutivas durante la reducción de corticoides o dentro de las 2 semanas tras suspenderlos

Medidas de soporte:

1. **Dieta hiposódica** estricta (<2 g de sodio/día)
2. **Control de peso diario** para monitorizar retención de líquidos
3. **Diuréticos** (furosemida) con extrema precaución, solo si edema severo, evitando hipovolemia
4. **Albúmina intravenosa** solo en casos de edema severo refractario o hipovolemia sintomática
5. **Suplementos de calcio y vitamina D** durante el tratamiento con corticoides
6. **Gastroprotección** si hay síntomas dispépticos
7. **Vacunación**: Evitar vacunas de virus vivos durante inmunosupresión; asegurar vacunación antineumocócica

Evolución del paciente:

Día 1-3:

- Se inicia prednisona 40 mg/día (dosis única matutina)
- Dieta hiposódica
- Control de peso diario
- Peso: 18 kg

Día 7:

- Peso: 17,2 kg (pérdida de 800 g de edemas)

- Diuresis aumentada
- Edemas en mejoría
- Tira reactiva: Proteínas 3+

Día 10:

- Peso: 16,5 kg (pérdida de 1,5 kg)
- Edemas prácticamente resueltos
- **Tira reactiva: Proteínas negativas** (3 días consecutivos)
- **REMISIÓN COMPLETA**

Semana 4:

- Se inicia pauta de días alternos: prednisona 30 mg en días alternos
- Peso: 16 kg (peso basal)
- Sin edemas
- Proteinuria negativa mantenida
- Albúmina: 3,8 g/dL (normalizada)

Semana 8:

- Fin del tratamiento
- Proteinuria negativa
- Función renal normal
- Se instruye a la familia en monitorización domiciliaria con tiras reactivas

Diagnóstico final: Síndrome nefrótico corticosensible (enfermedad de cambios mínimos presunta).

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La enfermedad de cambios mínimos: conceptos fundamentales

La ECM es una **podocitopatía** caracterizada por la pérdida de la arquitectura normal de los podocitos sin alteraciones visibles en la microscopía óptica convencional. El término "cambios mínimos" refleja precisamente esta ausencia de hallazgos en la microscopía óptica.

Características histológicas de la ECM:

- **Microscopía óptica**: Normal o mínima hipercelularidad mesangial
- **Inmunofluorescencia**: Negativa (sin depósitos de inmunoglobulinas ni complemento)
- **Microscopía electrónica**: **Fusión difusa de los procesos podocitarios** (hallazgo característico, pero no específico)

Fisiopatología:

El mecanismo exacto sigue siendo objeto de investigación. Las teorías actuales incluyen:

- **Disfunción de linfocitos T**: Producción de factores de permeabilidad circulantes
- **Alteración de la barrera de filtración glomerular**: Pérdida de la carga negativa del glicocálix
- **Podocitopatía primaria**: Alteración del citoesqueleto podocitario

Pronóstico de la ECM corticosensible:

- **Excelente pronóstico renal a largo plazo**: La función renal se mantiene normal
- **Curso recidivante-remitente**: El 75-80% de los niños tendrán al menos una recaída
- **Recaídas frecuentes**: 30-50% desarrollarán FRNS o SDNS
- **Resolución espontánea**: La mayoría remite espontáneamente tras la pubertad
- **Persistencia en adultos**: 15-25% pueden continuar con recaídas en la edad adulta
- **Corticorresistencia secundaria**: <5% de los niños con SSNS desarrollan resistencia secundaria

Tratamiento de las recaídas:

- Prednisona 60 mg/m²/día hasta remisión completa durante ≥3 días
- Seguido de prednisona 40 mg/m² en días alternos durante 4 semanas

Tratamiento de FRNS y SDNS:

Para niños con recaídas frecuentes o corticodependencia con toxicidad por esteroides, se recomiendan **agentes ahorradores de corticoides**:

- **Levamisol**: 2,5 mg/kg en días alternos
- **Ciclofosfamida**: 2 mg/kg/día durante 8-12 semanas (uso único)
- **Inhibidores de calcineurina** (ciclosporina, tacrolimus)
- **Micofenolato de mofetilo**
- **Rituximab**: Para casos refractarios o con toxicidad significativa

Tratamiento de la corticorresistencia (SRNS):

- **Biopsia renal** obligatoria
- **Estudio genético** (mutaciones en genes podocitarios: NPHS1, NPHS2, WT1, etc.)
- **Inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus): Primera línea en SRNS no genético
- **IECA/ARA-II**: Para reducir proteinuria
- El rituximab tiene un papel limitado en SRNS

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **ECM es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños <6 años** (75-90% de los casos)

2. En niños con síndrome nefrótico idiopático típico, **no está indicada la biopsia renal de entrada**; se inician corticoides directamente
3. La **respuesta a los corticoides es el principal factor pronóstico**, más importante que la histología
4. El **complemento C3 y C4 son normales** en la ECM; si están bajos, sospechar otras causas
5. La **corticosensibilidad** se define como remisión completa en las primeras 4 semanas de tratamiento
6. La **corticorresistencia** se define como falta de remisión tras 4-6 semanas de corticoides a dosis plenas
7. El régimen KDIGO 2025 recomienda **8-12 semanas de corticoides** (4-6 semanas diarias + 4-6 semanas alternas)
8. El **75-80% de los niños con ECM tendrán al menos una recaída**, pero el pronóstico renal a largo plazo es excelente. Hasta un 20-30% de las cohortes pediátricas con NCM presentan anticuerpos antinefrina que aumentan en las recaidas y desaparecen en las remisiones.
9. En SRNS, los **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina, tacrolimus) son el tratamiento de segunda línea
10. La ECM es un **diagnóstico de exclusión histológica**: microscopía óptica normal, inmunofluorescencia negativa, fusión de pedicelos en microscopía electrónica

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Realizar biopsia renal de entrada** en un niño con síndrome nefrótico típico, retrasando innecesariamente el tratamiento
- **No verificar el complemento sérico** antes de iniciar tratamiento; un C3 bajo cambiaría completamente el enfoque diagnóstico
- **Usar diuréticos de forma agresiva** sin considerar el riesgo de hipovolemia efectiva, que puede precipitar fracaso renal agudo o trombosis
- **No monitorizar el peso diario** durante el tratamiento, perdiendo información valiosa sobre la respuesta terapéutica.
- **Suspender los corticoides bruscamente** en lugar de realizar una reducción gradual, aumentando el riesgo de recaída.
- **No instruir a la familia** en la monitorización domiciliaria con tiras reactivas para detectar recaídas precozmente.

- **Confundir corticorresistencia con recaída**: La resistencia se define en el primer episodio; las recaídas posteriores en un niño previamente sensible no son resistencia primaria.
- **No considerar causas genéticas** en niños <1 año o con historia familiar de síndrome nefrótico

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Varios conceptos se han consolidado en el manejo del síndrome nefrótico pediátrico:

El primero es que las **guías KDIGO 2025** han actualizado las recomendaciones, manteniendo el régimen de 8-12 semanas de corticoides como estándar, pero enfatizando que **no hay evidencia de que tratamientos más prolongados (>12 semanas) mejoren los resultados** y sí aumentan los efectos adversos

El segundo es la importancia del **estudio genético en SRNS**. Las guías KDIGO 2025 recomiendan fuertemente el estudio genético en todos los niños con corticorresistencia, ya que las formas genéticas (mutaciones en NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, etc.) no responden a inmunosupresión y tienen implicaciones para el trasplante

El tercero es el reconocimiento de que **el rituximab tiene un papel establecido en FRNS y SDNS** refractarios, pero su papel en SRNS es limitado

El cuarto es la emergencia de **nuevos tratamientos** en investigación para SRNS, incluyendo sparsentan (antagonista dual de endotelina y angiotensina) y aféresis de LDL, aunque aún no están aprobados para uso pediátrico rutinario

Finalmente, se enfatiza la importancia de un **enfoque multidisciplinar** que incluya no solo el tratamiento farmacológico, sino también el soporte nutricional, la prevención de infecciones, la vacunación adecuada y el apoyo psicológico a las familias

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Niño de 4 años con edema palpebral y en extremidades inferiores de una semana de evolución. Analítica: albúmina 1,8 g/dL, colesterol 280 mg/dL, creatinina normal. Orina: proteínas 4+, sin hematuria. Complemento C3 y C4 normales. ¿Cuál es la conducta más adecuada?

A) Realizar biopsia renal urgente para confirmar el diagnóstico

B) Iniciar tratamiento con IECA y esperar evolución

C) Iniciar tratamiento con prednisona oral sin realizar biopsia

D) Solicitar estudio genético antes de cualquier tratamiento

Respuesta correcta: C

Comentario: En un niño de 2-6 años con **síndrome nefrótico idiopático típico** (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edemas, complemento normal, sin hematuria ni hipertensión), la conducta recomendada por las guías KDIGO es **iniciar corticoides sin realizar biopsia renal**. La respuesta al tratamiento es el principal factor pronóstico

---

Pregunta 2

¿Cuál de las siguientes características NO es indicación de biopsia renal en un niño con síndrome nefrótico?

A) Complemento C3 y C4 normales con proteinuria masiva

B) Hipocomplementemia (C3 bajo)

C) Edad menor de 1 año

D) Falta de respuesta a corticoides tras 4-6 semanas

Respuesta correcta: A

Comentario: El **complemento normal** es lo esperado en la ECM y no es indicación de biopsia. Las indicaciones de biopsia incluyen: edad <1 año o >12 años, hipocomplementemia, hematuria macroscópica, hipertensión sostenida, insuficiencia renal no hipovolémica, síntomas sistémicos y corticorresistencia

---

Pregunta 3

Según las guías KDIGO 2025, ¿cuál es el régimen de corticoides recomendado para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico en niños?

A) Prednisona 60 mg/m²/día durante 4 semanas, seguido de 40 mg/m² en días alternos durante 4 semanas

B) Prednisona 30 mg/m²/día durante 12 semanas continuas

C) Metilprednisolona intravenosa en pulsos durante 6 meses

D) Prednisona 60 mg/m²/día hasta remisión, sin límite de tiempo

Respuesta correcta: A

Comentario: Las guías KDIGO 2025 recomiendan **8-12 semanas de corticoides**: 4-6 semanas de prednisona 60 mg/m²/día (máximo 60 mg) seguidas de 4-6 semanas de 40 mg/m² en días alternos (máximo 40 mg). No hay evidencia de que tratamientos más prolongados mejoren los resultados

---

Pregunta 4

¿Qué define la corticorresistencia en el síndrome nefrótico pediátrico?

A) Recaída durante la reducción de corticoides

B) Necesidad de más de 2 fármacos para mantener la remisión

C) Falta de remisión completa tras 4-6 semanas de corticoides a dosis plenas

D) Más de 4 recaídas en 12 meses

Respuesta correcta: C

Comentario: La **corticorresistencia (SRNS)** se define como la falta de remisión completa tras 4-6 semanas de tratamiento con corticoides a dosis plenas. La opción A define corticodependencia, y la opción D define recaídas frecuentes

---

Pregunta 5

¿Cuál es el tratamiento de segunda línea recomendado para niños con síndrome nefrótico corticorresistente (SRNS)?

A) Ciclofosfamida oral

B) Rituximab

C) Micofenolato de mofetilo en monoterapia

D) Inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus)

Respuesta correcta: D

Comentario: Los **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) son el tratamiento de segunda línea recomendado para SRNS. Son más eficaces que ciclofosfamida, MMF o rituximab en inducir remisión en SRNS. El rituximab tiene un papel limitado en SRNS

Pregunta 6

¿Cuál es el hallazgo histológico característico de la enfermedad de cambios mínimos en la microscopía electrónica?

A) Depósitos subepiteliales de inmunocomplejos

B) Proliferación mesangial difusa

C) Fusión difusa de los procesos podocitarios

D) Semilunas epiteliales

Respuesta correcta: C

Comentario: La ECM se caracteriza por **microscopía óptica normal, inmunofluorescencia negativa y fusión difusa de los procesos podocitarios** en la

microscopía electrónica. Este último hallazgo es característico, pero no específico, ya que puede verse en otras podocitopatías.

Pregunta 7

¿Qué porcentaje de niños con síndrome nefrótico corticosensible tendrán al menos una recaída?

A) 10-20%

B) 30-40%

C) 50-60%

D) 75-80%

Respuesta correcta: D

Comentario: Aproximadamente el **75-80% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible tendrán al menos una recaída**. De estos, el 30-50% desarrollarán recaídas frecuentes (FRNS) o corticodependencia (SDNS). Sin embargo, el pronóstico renal a largo plazo es excelente, ya que la función renal se mantiene normal y la mayoría remite espontáneamente tras la pubertad

---

Pregunta 8

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el complemento sérico en el síndrome nefrótico pediátrico es correcta?

A) El C3 bajo es característico de la enfermedad de cambios mínimos

B) El C3 y C4 normales excluyen el diagnóstico de síndrome nefrótico

C) El C3 bajo sugiere glomerulonefritis post-infecciosa o membranoproliferativa

D) El complemento no tiene valor diagnóstico en el síndrome nefrótico

Respuesta correcta: C

Comentario: El **C3 bajo** sugiere otras causas de síndrome nefrótico como glomerulonefritis post-infecciosa, glomerulonefritis membranoproliferativa o nefritis lúpica. En la ECM, el **complemento C3 y C4 son normales**. La hipocomplementemia es una indicación de biopsia renal en el síndrome nefrótico pediátrico, ya que cambia el enfoque diagnóstico y terapéutico

---

Pregunta 9

¿Cuál es el pronóstico renal a largo plazo de un niño con enfermedad de cambios mínimos corticosensible?

A) Progresión a insuficiencia renal terminal en el 50% de los casos

B) Excelente, con función renal normal mantenida a largo plazo

C) Necesidad de diálisis en la edad adulta en la mayoría de los casos

D) Transformación a glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 80%

Respuesta correcta: B

Comentario: El pronóstico renal a largo plazo de la ECM corticosensible es **excelente**. La función renal se mantiene normal a largo plazo en prácticamente todos los casos. Aunque el 75-80% de los niños tendrán recaídas, la mayoría remite espontáneamente tras la pubertad. Solo un pequeño porcentaje (<5%) desarrolla corticorresistencia secundaria. La transformación a GEFS es rara y controvertida

---

Pregunta 10

En un niño con síndrome nefrótico corticosensible por enfermedad de cambios mínimos, ¿qué medida domiciliaria resulta especialmente útil para detectar precozmente una recaída?

A) Medición diaria del complemento C3

B) Monitorización de la proteinuria con tiras reactivas de orina

C) Urocultivo semanal aunque esté asintomático

D) Determinación capilar diaria de creatinina

Respuesta correcta: B

Comentario: El caso recomienda instruir a la familia en la monitorización domiciliaria con tiras reactivas. La reaparición de proteinuria permite reconocer de forma precoz una recaída y facilita una actuación temprana.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome nefrótico y están presentes en este paciente?**

El síndrome nefrótico se define por la **tétrada clásica**:

- **Proteinuria en rango nefrótico**: Cociente proteína/creatinina >2 mg/mg en muestra aislada, o >40 mg/m²/h, o >50 mg/kg/día
- **Hipoalbuminemia**: Albúmina sérica <2,5 g/dL
- **Edemas**: Generalizados, típicamente periorbitarios y en extremidades inferiores
- **Hiperlipidemia**: Colesterol total elevado (hallazgo frecuente pero no obligatorio para el diagnóstico)

En este paciente, todos los criterios están presentes: proteinuria 12 mg/mg (rango nefrótico), albúmina 1,8 g/dL (hipoalbuminemia severa), edema palpebral y en extremidades inferiores, y colesterol 280 mg/dL (hiperlipidemia).

2. **¿Por qué es importante verificar que los niveles de complemento (C3, C4) sean normales?**

El complemento sérico es un dato clave para el diagnóstico diferencial:

- **C3 y C4 normales**: Compatible con ECM, GEFS, nefropatía membranosa. Permite iniciar corticoides sin biopsia.
- **C3 bajo con C4 normal**: Sugiere glomerulonefritis post-infecciosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulopatía C3.
- **C3 y C4 bajos**: Sugiere lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia.

La hipocomplementemia es una **indicación de biopsia renal** y cambia completamente el enfoque diagnóstico y terapéutico.

3. **¿Qué importancia tiene la ausencia de hematuria y de hipertensión arterial?**

La ausencia de hematuria e hipertensión define el **síndrome nefrótico "puro" o idiopático**, característico de la ECM:

- La **hematuria macroscópica** sugiere otras glomerulopatías (nefropatía por IgA, GNPE, GEFS colapsante).
- La **hipertensión arterial sostenida** sugiere daño glomerular más agresivo o sobrecarga de volumen severa.
- La presencia de cualquiera de estos hallazgos es indicación de biopsia renal.

4. **¿Cuál es la causa más probable de síndrome nefrótico en un niño de esta edad?**

En niños de **2-6 años** con síndrome nefrótico idiopático, la **enfermedad de cambios mínimos representa el 75-90% de los casos**. Esta alta prevalencia justifica el inicio de tratamiento con corticoides sin biopsia renal en presentaciones típicas. La respuesta al tratamiento confirma el diagnóstico de forma retrospectiva

---

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Está indicada la biopsia renal en este niño de 4 años con síndrome nefrótico puro?**

No. Según las guías KDIGO 2021 y 2025, la biopsia renal **no está indicada de entrada** en niños con síndrome nefrótico idiopático y presentación típica (edad 2-6 años, complemento normal, sin hematuria, sin hipertensión, función renal normal). La respuesta a los corticoides es el principal factor pronóstico, más importante que la histología

2. **¿Cuáles son las indicaciones de biopsia renal en el síndrome nefrótico pediátrico?**

La biopsia se reserva para casos con **características atípicas**:

- Edad <1 año (alta probabilidad de causa genética)
- Edad >12 años (mayor probabilidad de otras glomerulopatías)
- Hematuria macroscópica persistente
- Hipocomplementemia (C3 bajo)
- Insuficiencia renal no atribuible a hipovolemia
- Hipertensión arterial sostenida
- Síntomas sistémicos (artritis, exantema, fiebre)
- **Corticorresistencia** (falta de respuesta tras 4-6 semanas)
- Historia familiar de síndrome nefrótico o rasgos sindrómicos

3. **¿Cuál es la tasa de respuesta esperada al tratamiento con corticoides en la ECM pediátrica?**

La tasa de respuesta a corticoides en la ECM pediátrica es **excelente**:

- **90-95%** de los niños con ECM alcanzan remisión completa con corticoides
- La mayoría responde en las **primeras 2-4 semanas** de tratamiento
- La respuesta rápida (en los primeros 7-10 días) es característica de la ECM
- Solo el 5-10% son corticorresistentes, y en estos casos debe realizarse biopsia renal

4. **¿Qué régimen de corticoides recomienda la guía KDIGO 2025?**

Las guías KDIGO 2025 recomiendan **8-12 semanas de corticoides**:

- **Inducción**: Prednisona/prednisolona 60 mg/m²/día (máximo 60 mg/día) durante 4-6 semanas
- **Mantenimiento**: Prednisona/prednisolona 40 mg/m² en días alternos (máximo 40 mg) durante 4-6 semanas
- No hay evidencia de que tratamientos más prolongados (>12 semanas) mejoren los resultados

---

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cuál es el régimen de corticoides recomendado por KDIGO 2025?**

El régimen KDIGO 2025 incluye dos opciones equivalentes:

Opción de 8 semanas:

- Prednisona 60 mg/m²/día (máximo 60 mg) durante 4 semanas
- Seguido de prednisona 40 mg/m² en días alternos (máximo 40 mg) durante 4 semanas

Opción de 12 semanas:

- Prednisona 60 mg/m²/día (máximo 60 mg) durante 6 semanas
- Seguido de prednisona 40 mg/m² en días alternos (máximo 40 mg) durante 6 semanas

La dosis se administra en una sola toma matutina. No hay evidencia de que regímenes más prolongados reduzcan las recaídas.

2. **¿Qué define la corticosensibilidad y la corticorresistencia?**

Las definiciones según KDIGO son:

- **Corticosensibilidad (SSNS)**: Remisión completa dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con corticoides a dosis plenas.
- **Corticorresistencia (SRNS)**: Falta de remisión completa tras 4-6 semanas de tratamiento con corticoides a dosis plenas (60 mg/m²/día).
- **Remisión completa**: Proteinuria negativa o trazas en tira reactiva durante 3 días consecutivos, o cociente proteína/creatinina <0,2 mg/mg.

3. **¿Qué medidas de soporte son necesarias durante el tratamiento?**

Las medidas de soporte incluyen:

- **Dieta hiposódica** estricta (<2 g de sodio/día) para reducir edemas
- **Control de peso diario** para monitorizar respuesta
- **Diuréticos** (furosemida) con extrema precaución, solo si edema severo
- **Albúmina intravenosa** solo en edema severo refractario o hipovolemia sintomática
- **Suplementos de calcio y vitamina D** durante corticoterapia prolongada
- **Gastroprotección** si hay síntomas dispépticos
- **Vacunación**: Evitar vacunas de virus vivos durante inmunosupresión; asegurar vacunación antineumocócica

4. **¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de la ECM corticosensible?**

El pronóstico de la ECM corticosensible es **excelente**:

- **Función renal normal** mantenida a largo plazo en prácticamente todos los casos
- **75-80%** tendrán al menos una recaída
- **30-50%** desarrollarán recaídas frecuentes o corticodependencia
- **Resolución espontánea** tras la pubertad en la mayoría
- **15-25%** pueden continuar con recaídas en la edad adulta
- **<5%** desarrollan corticorresistencia secundaria
- La progresión a insuficiencia renal terminal es excepcional

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Nephrotic Syndrome in Children Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Int.* 2025;107(5S):S241-S289.

Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet.* 2023;402(10404):809-824.

Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;8(8):CD001533.

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson DS, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-1561.

Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;5(5):CD003594.

Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-1281.

Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(1):238-252.

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med.* 2024;391(5):422-433.

CASO 4. Proteinuria asintomática en adolescente afrodescendiente: “Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria"

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer la GEFS como una podocitopatía que frecuentemente presenta hipertensión y microhematuria, a diferencia de la enfermedad de cambios mínimos.
2. Comprender el papel de las variantes de riesgo del gen APOL1 en la susceptibilidad racial a la GEFS y su impacto en el pronóstico.
3. Diferenciar las formas primarias (inmunomediadas) de las secundarias (por hiperfiltración, obesidad, infecciones) y genéticas de GEFS.
4. Aplicar el algoritmo diagnóstico y terapéutico según las guías KDIGO 2021, incluyendo el manejo de la corticorresistencia.
5. Identificar los factores pronósticos y las variantes histológicas de la clasificación de Columbia.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una **lesión histológica** caracterizada por esclerosis que afecta a algunos glomérulos (focal) y solo a una parte del ovillo glomerular (segmentaria). Representa una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en adultos y adolescentes, y es la **principal causa de enfermedad renal terminal de origen glomerular** en muchas poblaciones. La causa más frecuente es la secundaria asociada a la obesidad

A diferencia de la enfermedad de cambios mínimos (ECM), la GEFS tiene una **respuesta mucho más errática al tratamiento con corticoides** (30-50% vs. >90% en ECM) y un pronóstico renal significativamente peor. Sin tratamiento efectivo, aproximadamente el **50% de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal** en 5-10 años

Un aspecto fundamental de la GEFS es su **heterogeneidad etiológica**. Se distinguen tres grandes categorías:

- **GEFS primaria (inmunomediada)**: Causada por factores circulantes de permeabilidad; presenta síndrome nefrótico y responde a inmunosupresión.

- **GEFS secundaria**: Por hiperfiltración (obesidad, masa renal reducida), infecciones (VIH, parvovirus B19), fármacos (heroína, pamidronato) o enfermedades sistémicas.
- **GEFS genética**: Mutaciones en genes podocitarios (NPHS1, NPHS2, WT1, TRPC6, INF2, ACTN4) o en APOL1.

En poblaciones de **ascendencia africana**, las variantes de riesgo del gen APOL1 (G1 y G2) aumentan significativamente el riesgo de desarrollar GEFS y de progresión a enfermedad renal terminal

Mensaje MIR central: La GEFS es la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en adultos y adolescentes de raza negra. Se asocia con mayor frecuencia a hipertensión, microhematuria e insuficiencia renal que la ECM, y tiene peor respuesta a corticoides.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 16 años de **ascendencia africana** que acude a revisión para obtener un certificado médico deportivo escolar. Se encuentra completamente asintomático, sin edemas ni antecedentes médicos de interés. No refiere infecciones recientes ni toma medicación habitual.

En el interrogatorio dirigido, menciona que su abuela materna "tuvo problemas de riñón" y requirió diálisis a los 55 años.

Exploración física:

- Peso: 68 kg
- Talla: 175 cm
- IMC: 22,2 kg/m² (normal)
- **Presión arterial: 138/86 mmHg** (percentil >95 para su edad y talla)
- Frecuencia cardíaca: 72 lpm
- Sin edemas
- Auscultación cardiopulmonar: Normal
- Abdomen: Normal

Analítica:

- Creatinina: 0,9 mg/dL (FGe 110 ml/min/1,73m²)
- Urea: 32 mg/dL
- **Albúmina plasmática: 3,4 g/dL** (ligeramente baja; normal >3,5 g/dL)
- Proteínas totales: 6,2 g/dL

- Colesterol total: 220 mg/dL
- Complemento C3: 118 mg/dL (normal)
- Complemento C4: 25 mg/dL (normal)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 3+, sangre trazas
- **Proteinuria: 3,2 g/24h** (rango nefrótico) (la orina de 24 h está indicada sobre todo para cuantificación precisa en síndrome nefrótico)
- **Sedimento: 5-10 hematíes/campo** (microhematuria)
- Sin cilindros hemáticos

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Por qué esta presentación "asintomática" nos aleja de la enfermedad de cambios mínimos típica?
2. ¿Qué importancia tiene la ascendencia africana y el antecedente familiar de enfermedad renal?
3. ¿Qué papel juegan las variantes del gen APOL1 en este perfil de paciente?
4. ¿Qué diagnóstico diferencial debe plantearse?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

La presentación clínica de este paciente tiene **características atípicas para ECM** y sugiere GEFS:

Diferencias clave entre ECM y GEFS:

Característica	ECM	GEFS	Este paciente
Presentación	Síndrome nefrótico completo, edemas súbitos	Proteinuria variable, puede ser asintomática	Asintomático, sin edemas

Hipertensión arterial	Rara	Frecuente (30-50%)	Presente (138/86 mmHg)
Microhematuria	Rara (10%)	Frecuente (30-50%)	Presente (5-10 hematíes/campo)
Albúmina sérica	Muy baja (2 g/dL)	Variable, puede ser normal o ligeramente baja	3,4 g/dL (ligeramente baja)
Respuesta a corticoides	>90%	30-50%	Por determinar
Pronóstico renal	Excelente	Variable, 50% ERCT en 5-10 años sin tratamiento	Por determinar

Importancia de la ascendencia africana y APOL1:

Las variantes de riesgo del gen APOL1 (G1 y G2) tienen una importancia crucial en este paciente:

- **Prevalencia**: Aproximadamente el 13% de afroamericanos y hasta el 30% de africanos occidentales portan dos alelos de riesgo (genotipo de alto riesgo).
- **Riesgo de GEFS**: Los portadores de dos alelos de riesgo tienen un riesgo **10-17 veces mayor** de desarrollar GEFS.
- **Mecanismo**: Las variantes APOL1 causan una ganancia de función tóxica que daña los podocitos.
- **"Segundo golpe"**: No todos los portadores desarrollan enfermedad; se requiere un factor desencadenante (infección, inflamación, VIH, COVID-19).
- **Pronóstico**: Los pacientes con genotipo APOL1 de alto riesgo tienen mayor velocidad de progresión a ERCT.

El antecedente familiar de enfermedad renal terminal en la abuela materna refuerza la sospecha de una base genética.

Diagnóstico diferencial:

- **GEFS primaria**: Más probable dado el perfil clínico
- **GEFS asociada a APOL1**: Alta sospecha por ascendencia africana y antecedente familiar
- **Nefropatía por IgA**: Posible, pero la microhematuria es leve y no hay hematuria macroscópica sinfaringítica
- **Nefropatía membranosa**: Menos probable en adolescente
- **GEFS secundaria**: Descartar obesidad (IMC normal), VIH, fármacos

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Es obligatoria la biopsia renal en este adolescente antes de iniciar tratamiento?
2. ¿Qué hallazgos histológicos definen la GEFS?
3. ¿Cuáles son las variantes histológicas de la clasificación de Columbia y su pronóstico?
4. ¿Está indicado el estudio genético de APOL1?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Indicación de biopsia renal:

A diferencia del síndrome nefrótico típico en niños pequeños, en este adolescente con **características atípicas** (hipertensión, microhematuria, proteinuria sin síndrome nefrótico completo, ascendencia africana), **la biopsia renal está indicada** antes de iniciar tratamiento inmunosupresor

Estudio complementario previo a la biopsia:

- Serologías VIH, VHB, VHC: **Negativas**
- ANA, anti-DNA: Negativos
- Ecografía renal: Riñones de tamaño normal, ecogenicidad conservada

Resultado de la biopsia renal:

- **Microscopía óptica**: 18 glomérulos, de los cuales **4 (22%) muestran esclerosis segmentaria**. La esclerosis afecta a una porción del ovillo glomerular, con colapso capilar, acumulación de matriz y adherencias a la cápsula de Bowman. No hay proliferación mesangial ni endocapilar significativa. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (10-15%).
- **Inmunofluorescencia**: Depósitos segmentarios de **IgM (1+) y C3 (1+)** en áreas de esclerosis (patrón de atrapamiento inespecífico). Negativa para IgG, IgA, C1q.
- **Microscopía electrónica**: **Fusión difusa de los procesos podocitarios** (>80%). No hay depósitos electrodensos.

- **Variante histológica (Clasificación de Columbia)**: **GEFS no especificada (NOS)**

Clasificación de Columbia de la GEFS:

Variante	Frecuencia	Características	Pronóstico
NOS (no especificada)	40-60%	Esclerosis segmentaria sin características de otras variantes	Intermedio
Tip (lesión de la punta)	10-17%	Esclerosis en el polo urinario, cerca del origen del túbulo proximal	Mejor pronóstico, mayor tasa de remisión
Perihiliar	15-26%	Esclerosis en el polo vascular	Asociada a GEFS secundaria por hiperfiltración
Celular	3-10%	Hipercelularidad endocapilar con células espumosas	Intermedio, responde a inmunosupresión
Colapsante	5-11%	Colapso e hiperplasia de podocitos	Peor pronóstico, asociada a VIH y APOL1

Estudio genético:

Dado el perfil clínico (ascendencia africana, antecedente familiar), se solicita **estudio genético de APOL1**:

- Resultado: **Genotipo de alto riesgo (G1/G2)**

Diagnóstico definitivo: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, variante NOS, asociada a genotipo APOL1 de alto riesgo.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en la GEFS primaria?

2. ¿Qué define la corticorresistencia en GEFS?
3. ¿Cuál es el tratamiento de segunda línea en GEFS corticorresistente?
4. ¿Qué papel tiene la nefroprotección con IECA/ARA-II?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento de la GEFS primaria según KDIGO 2021:

1. Tratamiento de soporte (todos los pacientes):

- **Bloqueo del SRAA**: IECA o ARA-II para reducir proteinuria y presión intraglomerular. Aunque aún no se encuentra en las guías, hoy en día se aconseja **asociar un iSGLT2.**
- **Control de presión arterial**: Objetivo <130/80 mmHg
- **Estatinas**: Si hiperlipidemia
- **Restricción de sodio**: <2 g/día

2. Tratamiento inmunosupresor (GEFS primaria con síndrome nefrótico):

- **Primera línea**: Prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg en días alternos (máximo 120 mg) durante **mínimo 4 semanas**, continuando hasta 2 semanas después de alcanzar remisión completa, con un **máximo de 16 semanas**.
- Si no hay remisión tras 16 semanas: **Corticorresistencia**

3. Tratamiento de la GEFS corticorresistente:

- **Inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) durante **≥6 meses**: Recomendación 1C de KDIGO
- Tasa de remisión con CNI: **60-70%**
- Tacrolimus puede ser preferible por menor hipertensión e hiperlipidemia
- Ciclosporina puede ser preferible si hay diabetes o intolerancia a glucosa

Plan terapéutico para este paciente:

Fase inicial:

1. **Enalapril 10 mg/día**, titulando hasta 20 mg/día (nefroprotección y control de HTA)
2. **Prednisona 60 mg/día** (1 mg/kg/día) durante 4 semanas iniciales
3. Dieta hiposódica (<2 g/día)
4. Suplementos de calcio y vitamina D
5. Monitorización de proteinuria, función renal y efectos adversos de corticoides

Evolución:

Semana 4:

- PA: 128/82 mmHg (mejoría con enalapril)

- Proteinuria: 2,8 g/día (reducción del 12%)
- Albúmina: 3,5 g/dL
- Creatinina: 0,9 mg/dL (estable)
- Sin remisión completa → Se continúa prednisona

Semana 8:

- Proteinuria: 2,4 g/día (reducción del 25%)
- Sin remisión completa → Se continúa prednisona

Semana 16:

- Proteinuria: 1,9 g/día (reducción del 40%)
- **No alcanza remisión completa** (proteinuria <0,3 g/día) ni parcial (<3,5 g/día con reducción >50%)
- **Diagnóstico: GEFS corticorresistente**

Transición a segunda línea:

- Se inicia **tacrolimus 0,05 mg/kg/día** (dividido en dos dosis), ajustando para niveles valle de 5-10 ng/mL
- Se reduce prednisona gradualmente hasta 10 mg/día
- Se mantiene enalapril 20 mg/día

Mes 3 con tacrolimus:

- Niveles de tacrolimus: 7,2 ng/mL
- Proteinuria: 1,2 g/día (reducción del 63%)
- Albúmina: 3,8 g/dL
- Creatinina: 1,0 mg/dL (estable)
- **Remisión parcial** (proteinuria <3,5 g/día con reducción >50%)

Mes 6 con tacrolimus:

- Proteinuria: **0,8 g/día** (remisión parcial mantenida)
- Albúmina: 4,0 g/dL (normalizada)
- Creatinina: 1,0 mg/dL
- PA: 125/78 mmHg

Se decide mantener tacrolimus a dosis bajas durante al menos 12-24 meses, con reducción muy gradual posterior, dado el alto riesgo de recaída al suspender.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La GEFS: una entidad heterogénea

La GEFS no es una enfermedad única, sino un **patrón de lesión glomerular** que puede resultar de múltiples mecanismos patogénicos. La distinción entre formas primarias, secundarias y genéticas es fundamental porque tienen diferente manejo y pronóstico

GEFS primaria (inmunomediada):

- Causada por **factores circulantes de permeabilidad** (aún no completamente identificados). Actualmente, los anti-nefrina apoyan la idea de que una parte de la llamada "FSGS primaria" podría ser realmente una **podocitopatía autoinmune mediada por anticuerpos**. Son importantes en recurrencia postrasplante y responden bien a rituximab
- Presenta **síndrome nefrótico** con fusión difusa de pedicelos (>80%)
- **Responde a inmunosupresión** (aunque solo 30-50% a corticoides)
- **Recidiva en el trasplante** en 30-50% de los casos

GEFS secundaria:

- Por **hiperfiltración**: Obesidad, masa renal reducida (nefrectomía, agenesia), reflujo vesicoureteral
- Por **infecciones**: VIH (variante colapsante), parvovirus B19, COVID-19
- Por **fármacos**: Heroína, pamidronato, litio, interferón
- Presenta proteinuria subnefrótica, fusión parcial de pedicelos (<50%)
- **No responde a inmunosupresión**; tratamiento de la causa subyacente

GEFS genética:

- Mutaciones en genes podocitarios: NPHS1, NPHS2, WT1, TRPC6, INF2, ACTN4, etc.
- Variantes de riesgo APOL1 (G1, G2) en poblaciones de ascendencia africana
- **No responde a inmunosupresión** (excepto algunas mutaciones específicas)
- Importante para consejo genético y planificación de trasplante

El papel de APOL1:

Las variantes G1 y G2 del gen APOL1 surgieron en poblaciones africanas como protección contra la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño). Sin embargo, confieren un riesgo significativamente aumentado de enfermedad renal:

- **Riesgo de GEFS**: 10-17 veces mayor con dos alelos de riesgo
- **Riesgo de nefropatía asociada a VIH**: 29-89 veces mayor
- **Mecanismo**: Ganancia de función tóxica que daña los podocitos
- **Modelo de "dos golpes"**: Se requiere un factor desencadenante (infección, inflamación) además del genotipo de riesgo

- **Implicaciones terapéuticas**: Nuevos fármacos como **inaxaplin** (inhibidor de APOL1) están en desarrollo

Pronóstico de la GEFS:

Los factores pronósticos más importantes son:

1. **Respuesta al tratamiento**: La remisión (completa o parcial) es el principal determinante del pronóstico
2. **Proteinuria**: Mayor proteinuria ➔ peor pronóstico
3. **Función renal al diagnóstico**: Creatinina elevada ➔ peor pronóstico
4. **Variante histológica**: Colapsante ➔ peor; Tip ➔ mejor
5. **Fibrosis intersticial**: Mayor fibrosis ➔ peor pronóstico
6. **Genotipo APOL1**: Alto riesgo ➔ mayor velocidad de progresión

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **GEFS es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos y adolescentes afrodescendientes**
2. A diferencia de la ECM, la GEFS frecuentemente presenta **hipertensión arterial y microhematuria**
3. Las variantes de riesgo **APOL1 (G1, G2)** aumentan 10-17 veces el riesgo de GEFS en poblaciones de ascendencia africana
4. La **respuesta a corticoides en GEFS es del 30-50%**, mucho menor que en ECM (>90%)
5. La **corticorresistencia** se define como falta de remisión tras **16 semanas** de corticoides a dosis plenas
6. El tratamiento de segunda línea en GEFS corticorresistente son los **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) durante ≥6 meses
7. La **variante colapsante** tiene el peor pronóstico y se asocia a VIH y genotipo APOL1 de alto riesgo
8. La **variante tip** tiene el mejor pronóstico y la mayor tasa de remisión
9. La **fusión difusa de pedicelos (>80%)** en microscopía electrónica sugiere GEFS primaria; la fusión parcial (<50%) sugiere GEFS secundaria
10. La **remisión de la proteinuria** (completa o parcial) es el principal factor pronóstico, independientemente de la variante histológica

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Asumir que toda proteinuria en un adolescente es ECM** e iniciar corticoides sin considerar la biopsia cuando hay datos atípicos (hipertensión, microhematuria, ascendencia africana)
- **No realizar estudio genético de APOL1** en pacientes de ascendencia africana con GEFS, perdiendo información pronóstica y para consejo genético
- **Prolongar los corticoides más allá de 16 semanas** sin respuesta, exponiendo al paciente a toxicidad innecesaria
- **Retirar los inhibidores de calcineurina bruscamente** tras la remisión, lo que frecuentemente provoca recaída inmediata. La reducción debe ser muy gradual
- **Confundir GEFS primaria con secundaria**: La GEFS secundaria (por obesidad, hiperfiltración) no responde a inmunosupresión y requiere tratamiento de la causa subyacente
- **No iniciar bloqueo del SRAA** en todos los pacientes con GEFS, independientemente del tratamiento inmunosupresor
- **Ignorar la variante histológica**: La variante colapsante tiene peor pronóstico y puede requerir un enfoque más agresivo

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Se han consolidado varios conceptos en el manejo de la GEFS:

El primero es la **importancia del genotipo APOL1** en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones. Los estudios recientes en poblaciones de África Occidental confirman que incluso un solo alelo de riesgo aumenta el riesgo de GEFS (61% mayor), aunque el riesgo es mayor con dos alelos (84% mayor)

El segundo es el desarrollo de **nuevas terapias dirigidas**. El **inaxaplin**, un inhibidor de APOL1, ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos para GEFS asociada a APOL1, representando la primera terapia dirigida al mecanismo patogénico específico

El tercero es la consolidación de los **inhibidores de calcineurina como tratamiento de segunda línea** en GEFS corticorresistente, con tasas de remisión del 60-70%. Las guías KDIGO 2021 recomiendan ciclosporina o tacrolimus durante ≥6 meses

El cuarto es el reconocimiento de que la **clasificación de Columbia tiene valor pronóstico**, especialmente para identificar la variante colapsante (peor pronóstico) y la variante tip (mejor pronóstico), aunque la remisión de la proteinuria sigue siendo el factor pronóstico más importante

Finalmente, se enfatiza la importancia de **diferenciar GEFS primaria de secundaria y genética**, ya que solo la primaria responde a inmunosupresión. La fusión de pedicelos >80% en microscopía electrónica es un marcador útil de GEFS primaria

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Adolescente de 16 años de ascendencia africana con proteinuria de 3,2 g/24h, PA 138/86 mmHg y microhematuria, detectado en revisión deportiva. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

B) Enfermedad de cambios mínimos

C) Nefropatía membranosa

D) Glomerulonefritis post-estreptocócica

Respuesta correcta: A

Comentario: La presentación con **proteinuria en rango nefrótico, pero sin síndrome nefrótico completo, hipertensión arterial, microhematuria y ascendencia africana** es característica de la GEFS. La ECM típicamente presenta síndrome nefrótico completo con edemas súbitos, sin hipertensión ni hematuria. La nefropatía membranosa es rara en adolescentes

Pregunta 2

¿Cuál es el papel de las variantes de riesgo del gen APOL1 (G1, G2) en la GEFS?

A) Protegen contra el desarrollo de GEFS

B) Aumentan 10-17 veces el riesgo de GEFS en portadores de dos alelos de riesgo

C) Solo afectan a poblaciones asiáticas

D) Causan GEFS que responde mejor a corticoides

Respuesta correcta: B

Comentario: Las variantes **APOL1 G1 y G2** aumentan significativamente el riesgo de GEFS en poblaciones de ascendencia africana. Los portadores de dos alelos de riesgo tienen un riesgo **10-17 veces mayor** de desarrollar GEFS. Estas variantes surgieron como protección contra la tripanosomiasis africana, pero confieren susceptibilidad a enfermedad renal

---

Pregunta 3

¿Cuál es la tasa de respuesta a corticoides en la GEFS primaria comparada con la ECM?

A) GEFS 90%, ECM 30%

B) GEFS 30-50%, ECM >90%

C) Ambas tienen tasas similares (>80%)

D) Ninguna responde a corticoides

Respuesta correcta: B

Comentario: La **GEFS tiene una respuesta a corticoides del 30-50%**, significativamente menor que la ECM (>90%). Esta diferencia en la respuesta al tratamiento es una de las características distintivas más importantes entre ambas entidades y tiene implicaciones pronósticas

---

Pregunta 4

Según las guías KDIGO 2021, ¿cuál es el tratamiento de segunda línea para la GEFS corticorresistente?

A) Rituximab

B) Ciclofosfamida

C) Inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) durante ≥6 meses

D) Micofenolato de mofetilo

Respuesta correcta: C

Comentario: Las guías KDIGO 2021 recomiendan los **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) durante **≥6 meses** como tratamiento de segunda línea en GEFS corticorresistente (Recomendación 1C). La tasa de remisión con CNI es del 60-70%

Pregunta 5

¿Qué define la corticorresistencia en la GEFS según las guías KDIGO?

A) Falta de remisión tras 16 semanas de corticoides a dosis plenas

B) Falta de remisión tras 8 semanas de corticoides

C) Falta de remisión tras 4 semanas de corticoides

D) Recaída durante la reducción de corticoides

Respuesta correcta: A

Comentario: La **corticorresistencia en GEFS** se define como la falta de remisión completa tras **16 semanas** de tratamiento con corticoides a dosis plenas (prednisona 1 mg/kg/día). Esto difiere de la ECM pediátrica, donde la corticorresistencia se define tras 4-6 semanas

---

Pregunta 6

¿Cuál de las siguientes variantes histológicas de la clasificación de Columbia tiene el PEOR pronóstico?

A) Variante tip (lesión de la punta)

B) Variante NOS (no especificada)

C) Variante perihiliar

D) Variante colapsante

Respuesta correcta: D

Comentario: La **variante colapsante** tiene el peor pronóstico de todas las variantes de la clasificación de Columbia, con tasas de progresión a enfermedad renal terminal del 47% a 3 años en el estudio FSGS Clinical Trial. Se caracteriza por colapso del ovillo glomerular e hiperplasia de podocitos. Se asocia fuertemente con infección por **VIH** (nefropatía asociada a VIH) y con el **genotipo APOL1 de alto riesgo**. En contraste, la variante tip tiene el mejor pronóstico con la mayor tasa de remisión

---

Pregunta 7

¿Qué hallazgo en la microscopía electrónica sugiere GEFS primaria frente a secundaria?

A) Fusión difusa de pedicelos (>80%)

B) Fusión parcial de pedicelos (<50%)

C) Depósitos electrodensos subepiteliales

D) Membranas basales engrosadas

Respuesta correcta: A

Comentario: La **fusión difusa de los procesos podocitarios (>80%)** en la microscopía electrónica es característica de la GEFS primaria (inmunomediada), reflejando una lesión podocitaria generalizada causada por factores circulantes de permeabilidad. En la **GEFS secundaria** (por hiperfiltración, obesidad), la fusión de pedicelos es **parcial (<50%)**, ya que el daño es focal y relacionado con el estrés hemodinámico. Esta distinción es fundamental porque solo la GEFS primaria responde a inmunosupresión

---

Pregunta 8

¿Cuál es el principal factor pronóstico en la GEFS, independientemente de la variante histológica?

A) El nivel de creatinina al diagnóstico

B) El sexo del paciente

C) La edad del paciente

D) La remisión de la proteinuria (completa o parcial)

Respuesta correcta: D

Comentario: La **remisión de la proteinuria** (completa o parcial) es el principal factor pronóstico en la GEFS, independientemente de la variante histológica. Los pacientes que alcanzan remisión completa (proteinuria <0,3 g/día) tienen una supervivencia renal excelente (>90% a 10 años). Incluso la remisión parcial (proteinuria <3,5 g/día con reducción >50%) confiere un beneficio pronóstico significativo. Por ello, el objetivo terapéutico es alcanzar la máxima reducción posible de la proteinuria

---

Pregunta 9

Un paciente con GEFS alcanza remisión parcial con tacrolimus. ¿Cuál es la recomendación sobre la duración del tratamiento?

A) Suspender inmediatamente tras alcanzar la remisión

B) Mantener durante 3 meses y suspender bruscamente

C) Mantener durante ≥12-24 meses con reducción muy gradual posterior

D) Cambiar a ciclofosfamida para consolidar la remisión

Respuesta correcta: C

Comentario: En pacientes con GEFS que alcanzan remisión con inhibidores de calcineurina, se recomienda **mantener el tratamiento durante al menos 12-24 meses** antes de iniciar una reducción muy gradual. La suspensión brusca de los CNI se asocia con una **alta tasa de recaída** (hasta el 60-70% en el primer año tras la suspensión). La reducción debe ser lenta (10-20% cada 1,2 meses) con monitorización estrecha de la proteinuria. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento indefinido a dosis bajas

---

Pregunta 10

En una glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a hiperfiltración, ¿cuál es el enfoque terapéutico más adecuado?

A) Corticoides a dosis altas durante al menos 16 semanas

B) Rituximab como tratamiento de primera línea

C) Ciclofosfamida seguida de mantenimiento inmunosupresor

D) Tratar la causa subyacente y aplicar medidas nefroprotectoras, evitando inmunosupresión

Respuesta correcta: D

Comentario: El volumen diferencia la GEFS primaria de las formas secundarias y genéticas. La GEFS secundaria por hiperfiltración no responde a inmunosupresión; el tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente y acompañarse de medidas nefroprotectoras como el bloqueo del SRAA.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Por qué esta presentación "asintomática" nos aleja de la enfermedad de cambios mínimos típica?**

La ECM típicamente presenta un **síndrome nefrótico completo con edemas súbitos y llamativos** (anasarca, edema palpebral marcado), hipoalbuminemia severa (<2 g/dL) y ausencia de hipertensión o hematuria. En este paciente, la presentación es muy diferente:

- **Asintomático**: Sin edemas a pesar de proteinuria en rango nefrótico
- **Hipertensión arterial**: 138/86 mmHg (rara en ECM)
- **Microhematuria**: 5-10 hematíes/campo (rara en ECM, frecuente en GEFS)
- **Albúmina solo ligeramente baja**: 3,4 g/dL (en ECM suele ser <2 g/dL)

Esta presentación "incompleta" o "asintomática" es característica de la GEFS, que puede tener un curso más insidioso.

2. **¿Qué importancia tiene la ascendencia africana y el antecedente familiar de enfermedad renal?**

La ascendencia africana es un factor de riesgo importante para GEFS debido a las **variantes de riesgo del gen APOL1**. El antecedente familiar de enfermedad renal terminal (abuela materna en diálisis) sugiere una posible base genética compartida. En poblaciones afrodescendientes:

- El 13% de afroamericanos portan dos alelos de riesgo APOL1
- El riesgo de GEFS aumenta 10-17 veces con genotipo de alto riesgo
- La enfermedad renal tiende a agregarse en familias

3. **¿Qué papel juegan las variantes del gen APOL1 en este perfil de paciente?**

Las variantes APOL1 (G1 y G2) tienen múltiples implicaciones:

- **Diagnósticas**: Explican la mayor incidencia de GEFS en afrodescendientes
- **Pronósticas**: Los portadores de dos alelos de riesgo tienen mayor velocidad de progresión a ERCT
- **Terapéuticas**: Nuevos fármacos como inaxaplin (inhibidor de APOL1) están en desarrollo

- **Genéticas**: Importante para consejo genético familiar
- **Trasplante**: Implicaciones para selección de donante vivo (evitar donantes con genotipo de alto riesgo)

4. **¿Qué diagnóstico diferencial debe plantearse?**

El diagnóstico diferencial incluye:

- **GEFS primaria**: Más probable dado el perfil clínico completo
- **GEFS asociada a APOL1**: Alta sospecha por ascendencia y antecedente familiar
- **Nefropatía por IgA**: Posible, pero la microhematuria es leve y no hay episodios de hematuria macroscópica sinfaringítica
- **GEFS secundaria**: Debe descartarse obesidad (IMC normal), VIH, fármacos nefrotóxicos
- **Nefropatía membranosa**: Menos probable en adolescente

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Es obligatoria la biopsia renal en este adolescente antes de iniciar tratamiento?**

Sí. A diferencia del síndrome nefrótico típico en niños pequeños (donde se inician corticoides sin biopsia), en este adolescente con **características atípicas** la biopsia renal está indicada antes de iniciar inmunosupresión:

- Edad >12 años (mayor probabilidad de GEFS u otras glomerulopatías)
- Hipertensión arterial
- Microhematuria
- Ascendencia africana (mayor riesgo de GEFS)
- Proteinuria sin síndrome nefrótico completo

La biopsia permite confirmar el diagnóstico, identificar la variante histológica (valor pronóstico) y descartar otras causas.

2. **¿Qué hallazgos histológicos definen la GEFS?**

La GEFS se define por:

- **Microscopía óptica**: Esclerosis que afecta a **algunos glomérulos (focal)** y **solo a una parte del ovillo glomerular (segmentaria)**. Incluye colapso capilar, acumulación de matriz extracelular, hialinosis y adherencias a la cápsula de Bowman.
- **Inmunofluorescencia**: Típicamente negativa o con depósitos inespecíficos de IgM y C3 en áreas de esclerosis (atrapamiento).
- **Microscopía electrónica**: Fusión de procesos podocitarios (difusa >80% en primaria, parcial <50% en secundaria).

3. **¿Cuáles son las variantes histológicas de la clasificación de Columbia y su pronóstico?**

La clasificación de Columbia identifica 5 variantes con diferente pronóstico:

- **NOS (no especificada)**: 40-60% de casos, pronóstico intermedio
- **Tip (lesión de la punta)**: 10-17%, **mejor pronóstico**, mayor tasa de remisión
- **Perihiliar**: 15-26%, asociada a GEFS secundaria por hiperfiltración
- **Celular**: 3-10%, pronóstico intermedio, responde a inmunosupresión
- **Colapsante**: 5-11%, **peor pronóstico**, asociada a VIH y APOL1

4. **¿Está indicado el estudio genético de APOL1?**

Sí. El estudio genético de APOL1 está indicado en pacientes de ascendencia africana con GEFS porque:

- Proporciona información pronóstica (mayor riesgo de progresión con genotipo de alto riesgo)
- Permite consejo genético familiar
- Tiene implicaciones para la selección de donante vivo en caso de trasplante
- Puede ser relevante para futuros tratamientos dirigidos (inaxaplin)

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cuál es el tratamiento de primera línea en la GEFS primaria?**

El tratamiento de primera línea según KDIGO 2021 incluye:

Tratamiento de soporte (todos los pacientes):

- IECA o ARA-II para reducir proteinuria
- Control de PA (<130/80 mmHg)
- Estatinas si hiperlipidemia
- Restricción de sodio

Inmunosupresión (GEFS primaria con síndrome nefrótico):

- Prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg en días alternos (máximo 120 mg)
- Duración: Mínimo 4 semanas, continuando hasta 2 semanas después de remisión completa, máximo 16 semanas

2. **¿Qué define la corticorresistencia en GEFS?**

La corticorresistencia se define como la **falta de remisión completa tras 16 semanas** de tratamiento con corticoides a dosis plenas. Este período es más largo que en la ECM pediátrica (4-6 semanas) porque la GEFS tiene una respuesta más lenta al tratamiento

3. **¿Cuál es el tratamiento de segunda línea en GEFS corticorresistente?**

Los **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) son el tratamiento de segunda línea recomendado por KDIGO (Recomendación 1C):

- **Ciclosporina**: 3-5 mg/kg/día dividido en dos dosis, niveles valle 100-175 ng/mL
- **Tacrolimus**: 0,05-0,1 mg/kg/día dividido en dos dosis, niveles valle 5-10 ng/mL
- **Duración**: ≥6 meses para evaluar respuesta; si hay remisión, mantener 12-24 meses
- **Tasa de remisión**: 60-70%

4. **¿Qué papel tiene la nefroprotección con IECA/ARA-II?**

El bloqueo del SRAA es **fundamental en todos los pacientes con GEFS**, independientemente del tratamiento inmunosupresor:

- Reduce la presión intraglomerular
- Disminuye la proteinuria (efecto antiproteinúrico)
- Enlentece la progresión de la enfermedad renal
- Controla la hipertensión arterial
- Debe iniciarse desde el diagnóstico y mantenerse indefinidamente

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):759-774.

D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):368-382.

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841-845.

Gbadegesin RA, Ulasi I, Ajayi S, et al; H3Africa Kidney Disease Research Network. APOL1 bi- and monoallelic variants and chronic kidney disease in West Africans. *N Engl J Med.* 2025;392(3):228-238.

Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80(8):868-878.

D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):399-406.

Kawaguchi T, Imasawa T, Kadomura M, et al. Focal segmental glomerulosclerosis histologic variants and renal outcomes based on nephrotic syndrome, immunosuppression and proteinuria remission. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(9):1679-1690.

Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, et al; VX19-147-101 Study Group. Inaxaplin for proteinuric kidney disease in persons with two APOL1 variants. *N Engl J Med.* 2023;388(11):969-979.

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al; International Society of Glomerular Disease. Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med.* 2024;391(5):422-433.

CASO 5. Glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas: vasculitis ANCA positiva renal limitada

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Definir la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) por su comportamiento clínico (deterioro de función renal en días-semanas) e histológico (presencia de semilunas extracapilares).
2. Clasificar las GNRP según el patrón de inmunofluorescencia (tipo I: lineal; tipo II: granular; tipo III: pauciinmune).
3. Interpretar los marcadores serológicos ANCA (P-ANCA/anti-MPO y C-ANCA/anti-PR3) y su correlación clínica.
4. Diferenciar las vasculitis sistémicas ANCA (GPA, MPA, EGPA) de la forma renal limitada.
5. Establecer la estrategia de inducción con inmunosupresión agresiva según las guías KDIGO 2021 y ACR/EULAR 2024.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) representa una de las **emergencias nefrológicas más críticas**, donde el retraso diagnóstico de apenas días puede significar la pérdida irreversible de la función renal. Se define clínicamente por un **deterioro del filtrado glomerular >50% en días a semanas**, e histológicamente por la presencia de **semilunas extracapilares** en >50% de los glomérulos.

La GNRP no es una enfermedad única, sino un **síndrome clínico-patológico** que puede ser causado por múltiples entidades. La clasificación según el patrón de inmunofluorescencia es fundamental:

Clasificación de la GNRP:

Tipo	Patrón IF	Etiología	Frecuencia
Tipo I	Lineal (IgG en MBG)	Enfermedad anti-MBG (Goodpasture)	10-15%

Tipo II	Granular (inmunocomplejos)	Nefritis lúpica, GNPE, NIgA, crioglobulinemia	25-30%
Tipo III	Pauciinmune (sin depósitos)	Vasculitis ANCA (GPA, MPA, EGPA, renal limitada) MAT	55-60%
Tipo IV	Combinado (lineal + ANCA)	Anti-MBG + ANCA (doble positividad)	5%
Tipo V	Negativo (sin ANCA ni anti-MBG)	Vasculitis ANCA-negativa	5%

La **vasculitis pauciinmune asociada a ANCA** es la causa más frecuente de GNRP en adultos, especialmente en mayores de 65 años. Incluye tres entidades principales:

- **Granulomatosis con poliangeítis (GPA)**: Antes llamada Wegener; afecta vía aérea superior, pulmón y riñón; asociada a C-ANCA/anti-PR3
- **Poliangeítis microscópica (MPA)**: Afecta riñón y pulmón sin granulomas; asociada a P-ANCA/anti-MPO
- **Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA)**: Antes llamada Churg-Strauss; asma, eosinofilia; menos frecuente afectación renal
- **Vasculitis renal limitada**: Afectación exclusivamente renal; generalmente P-ANCA/anti-MPO

Ante un fracaso renal agudo con sedimento "activo" (hematuria dismórfica, cilindros hemáticos, proteinuria) en un paciente sin edemas significativos, sospecha una GNRP. Si la inmunofluorescencia es negativa para depósitos (pauciinmune), el diagnóstico es una vasculitis ANCA.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada con enalapril 10 mg/día. Acude a urgencias por **malestar general progresivo**, mialgias difusas, astenia intensa y una **disminución marcada del ritmo diurético** en la última semana. No refiere tos,

hemoptisis, disnea ni lesiones cutáneas. No ha presentado fiebre ni síntomas respiratorios altos.

En el interrogatorio dirigido, refiere pérdida de peso de 4 kg en el último mes y sudoración nocturna ocasional. No tiene antecedentes de enfermedad renal conocida.

Exploración física:

- Presión arterial: 155/90 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 88 lpm
- Temperatura: 36,8°C
- Saturación O_2: 97% basal
- **No presenta edemas**
- Auscultación pulmonar: Normal, sin crepitantes
- Auscultación cardíaca: Rítmica, sin soplos
- Abdomen: Blando, sin masas ni soplos
- Piel: Sin púrpura, sin lesiones vasculíticas
- ORL: Sin úlceras nasales ni costras hemáticas

Analítica urgente:

- **Creatinina: 5,2 mg/dL** (valor previo de 0,9 mg/dL hace 1 mes)
- Urea: 140 mg/dL
- Potasio: 5,8 mEq/L
- Sodio: 138 mEq/L
- Hemoglobina: 9,8 g/dL (normocítica)
- Leucocitos: 11.200/µL
- Plaquetas: 245.000/µL
- PCR: 85 mg/L (elevada)
- **Complemento C3: 118 mg/dL (normal)**
- **Complemento C4: 28 mg/dL (normal)**

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 2+, sangre 3+
- **Sedimento: 30-50 hematíes/campo, muchos dismórficos, cilindros hemáticos (+)**
- Proteinuria: CPC: 1800mg/g

Ecografía renal urgente:

- Riñones de tamaño normal (11 cm bilateral)
- Ecogenicidad aumentada
- Sin dilatación de vía urinaria

- Sin litiasis

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Qué define a una glomerulonefritis como "rápidamente progresiva"?
2. ¿Qué significado tiene el sedimento urinario "activo" con cilindros hemáticos?
3. ¿Por qué la ausencia de edemas es un dato relevante en este contexto?
4. ¿Qué importancia tiene el complemento normal para el diagnóstico diferencial?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Definición de GNRP:

La glomerulonefritis rápidamente progresiva se define por:

- **Criterio clínico**: Deterioro del filtrado glomerular >50% en días a semanas (en este caso, creatinina de 0,9 a 5,2 mg/dL en 1 mes = pérdida de >80% del FGe)
- **Criterio histológico**: Presencia de semilunas extracapilares en >50% de los glomérulos

Significado del sedimento urinario:

El sedimento "activo" o "telescopado" con **hematuria dismórfica y cilindros hemáticos** indica:

- **Origen glomerular** del sangrado (no urológico)
- **Inflamación glomerular activa** con ruptura de la barrera de filtración
- **Urgencia diagnóstica y terapéutica**

Ausencia de edemas:

La ausencia de edemas significativos a pesar de la proteinuria es característica de las GNRP:

- La proteinuria suele ser **subnefrótica** (1-3 g/día)
- No hay tiempo para desarrollar hipoalbuminemia severa
- Contrasta con el síndrome nefrótico (ECM, NM) donde los edemas son prominentes

Complemento normal:

El complemento C3 y C4 normales ayuda a excluir:

- Nefritis lúpica (C3 y C4 bajos)
- GNPE (C3 bajo)
- Crioglobulinemia (C4 muy bajo)
- GNMP (C3 bajo)

El complemento normal es compatible con **vasculitis ANCA** y **enfermedad anti-MBG**.

Diagnóstico diferencial de GNRP con complemento normal:

- **Vasculitis ANCA** (GPA, MPA, renal limitada): Más probable por edad y presentación
- **Enfermedad anti-MBG** (Goodpasture): Menos frecuente, buscar hemorragia alveolar
- **Nefropatía por IgA con semilunas**: Posible, pero menos probable sin historia de hematuria previa

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué estudios serológicos son prioritarios en este momento?
2. ¿Está indicada la biopsia renal urgente?
3. ¿Debe iniciarse tratamiento empírico antes de tener los resultados?
4. ¿Cuál es el hallazgo histológico característico de la GNRP?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Estudios serológicos urgentes solicitados:

- **ANCA por IFI**: P-ANCA positivo (patrón perinuclear)
- **Anti-MPO (ELISA)**: **Positivo, 185 U/mL** (normal <20)
- Anti-PR3 (ELISA): Negativo
- **Anticuerpos anti-MBG**: Negativos
- ANA: Negativos
- Anti-DNA: Negativo
- Crioglobulinas: Negativas
- Serologías VHB, VHC, VIH: Negativas

Interpretación de los ANCA:

Patrón IFI	Antígeno diana	Asociación clínica	Frecuencia
C-ANCA	PR3 (proteinasa 3)	GPA (Wegener)	80-90% en GPA
P-ANCA	MPO (mieloperoxidasa)	MPA, EGPA, renal limitada	60-70% en MPA

P-ANCA	Otros (elastasa, lactoferrina)	No específicos de vasculitis	Variable

Biopsia renal urgente:

Se realiza biopsia renal percutánea a las 24 horas del ingreso:

- **Microscopía óptica**: 22 glomérulos, de los cuales **14 (64%) presentan semilunas extracapilares**. Las semilunas son predominantemente **celulares** (activas). Se observa necrosis fibrinoide segmentaria en 8 glomérulos. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (15%).
- **Inmunofluorescencia**: **Negativa** para IgG, IgA, IgM, C3, C1q (patrón pauciinmune)
- **Microscopía electrónica**: Sin depósitos electrodensos

Diagnóstico definitivo: Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III (pauciinmune), vasculitis asociada a ANCA (anti-MPO/P-ANCA), forma renal limitada.

Clasificación histológica de Berden:

La clasificación histológica de las vasculitis ANCA renales tiene valor pronóstico:

Categoría	Definición	Pronóstico renal a 5 años
Focal	≥50% glomérulos normales	Excelente (93% supervivencia renal)
Crescéntica	≥50% glomérulos con semilunas	Intermedio (76%)
Mixta	50% normales, 50% con semilunas, 50% esclerosados	Intermedio (69%)
Esclerosante	≥50% glomérulos esclerosados	Malo (50%)

En este caso: **Categoría crescéntica** (64% de glomérulos con semilunas) → Pronóstico intermedio, pero las semilunas celulares son potencialmente reversibles con tratamiento.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado según las guías actuales?
2. ¿Rituximab o ciclofosfamida? ¿Cuándo preferir uno sobre otro?
3. ¿Está indicada la plasmaféresis en este caso?

4. ¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento de inducción según KDIGO 2021 y ACR/EULAR 2024:

1. Corticoides en pulsos:

- **Metilprednisolona 500-1000 mg IV/día durante 3 días** (pulsos)
- Seguido de **prednisona 1 mg/kg/día** (máximo 80 mg), con reducción progresiva
- Objetivo: Prednisona 5-10 mg/día a los 4-6 meses

2. Agente inmunosupresor (rituximab o ciclofosfamida):

Las guías KDIGO 2021 y ACR/EULAR 2024 consideran **rituximab y ciclofosfamida equivalentes** para la inducción (Recomendación 1A):

Rituximab:

- Dosis: 375 mg/m² semanal × 4 dosis, o 1000 mg días 1 y 15
- **Preferido en**: Mujeres en edad fértil, pacientes con riesgo de infertilidad, recaídas previas, enfermedad PR3-ANCA
- Ventajas: Menor toxicidad gonadal, menor riesgo de infecciones severas

Ciclofosfamida:

- Dosis IV: 15 mg/kg (máximo 1,2 g) cada 2,3 semanas × 6 dosis (régimen EUVAS)
- Dosis oral: 2 mg/kg/día × 3-6 meses (menos usado actualmente)
- **Preferido en**: Enfermedad muy severa, hemorragia alveolar masiva, algunos centros con experiencia
- Desventajas: Toxicidad gonadal, riesgo de malignidad a largo plazo

3. Plasmaféresis:

Las indicaciones de plasmaféresis han sido revisadas tras el estudio PEXIVAS:

- **Indicación clara**: Hemorragia alveolar severa (síndrome pulmón-riñón)
- **Indicación controvertida**: Insuficiencia renal severa (creatinina >5,7 mg/dL o diálisis-dependiente)
- El estudio PEXIVAS no demostró beneficio de la plasmaféresis en la supervivencia renal a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal severa
- Sin embargo, muchos expertos aún la consideran en casos muy severos o con rápido deterioro

Plan terapéutico para esta paciente:

1. **Metilprednisolona 500 mg IV/día × 3 días** (pulsos)
2. **Rituximab 375 mg/m² semanal × 4 dosis** (elegido por edad y sexo femenino)

3. **Prednisona 60 mg/día** tras pulsos, con reducción progresiva
4. **Plasmaféresis**: Se decide iniciar dado el deterioro severo (creatinina 5,2 mg/dL) y las semilunas celulares potencialmente reversibles → 7 sesiones en días alternos
5. **Profilaxis**: Trimetoprim-sulfametoxazol para Pneumocystis jirovecii

Evolución:

Semana 1:

- Tras 3 pulsos de metilprednisolona y 3 sesiones de plasmaféresis
- Creatinina: 4,1 mg/dL (mejoría)
- Diuresis: Mejorando (1.500 mL/día)
- Primera dosis de rituximab administrada

Semana 4:

- Completadas 4 dosis de rituximab y 7 sesiones de plasmaféresis
- **Creatinina: 2,4 mg/dL** (mejoría significativa)
- Proteinuria: CPC: 800mg/g
- Anti-MPO: 85 U/mL (descendiendo)
- CD19: <1% (depleción de células B)

Mes 3:

- **Creatinina: 1,9 mg/dL** (estabilizada)
- Proteinuria: 0,5 g/día
- Anti-MPO: 45 U/mL
- Prednisona reducida a 15 mg/día
- Sin efectos adversos significativos

Tratamiento de mantenimiento:

Tras alcanzar la remisión, se inicia tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas:

- **Rituximab 500 mg cada 6 meses** durante al menos 24-48 meses (preferido actualmente)
- Alternativa: Azatioprina 2 mg/kg/día
- Continuar prednisona a dosis bajas (5-7,5 mg/día) durante 12-24 meses
- Monitorización de ANCA: La persistencia o reaparición de títulos elevados puede predecir recaída

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Las vasculitis ANCA: conceptos fundamentales

Las vasculitis asociadas a ANCA son un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por inflamación necrotizante de vasos de pequeño calibre y la presencia de autoanticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA).

Fisiopatología:

Los ANCA (anti-PR3 o anti-MPO) activan los neutrófilos, que liberan enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno que dañan el endotelio vascular. En el glomérulo, esto produce:

- **Necrosis fibrinoide** de la pared capilar
- **Ruptura de la membrana basal glomerular**
- **Formación de semilunas** por proliferación de células epiteliales parietales y macrófagos
- **Ausencia de depósitos inmunes** (pauciinmune) porque el daño es mediado por células, no por inmunocomplejos

Espectro clínico de las vasculitis ANCA:

- **GPA (Granulomatosis con poliangeítis)**: Vía aérea superior (sinusitis, úlceras nasales, estenosis subglótica), pulmón (nódulos, hemorragia alveolar), riñón. C-ANCA/PR3 en 80-90%.
- **MPA (Poliangeítis microscópica)**: Riñón (GNRP), pulmón (hemorragia alveolar), neuropatía. P-ANCA/MPO en 60-70%.
- **EGPA (Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis)**: Asma, eosinofilia, neuropatía, afectación cardíaca. ANCA positivos en 40-60%.
- **Vasculitis renal limitada**: Afectación exclusivamente renal. Generalmente P-ANCA/MPO.

Pronóstico:

Los factores pronósticos más importantes son:

1. **Función renal al diagnóstico**: Creatinina >5,7 mg/dL o necesidad de diálisis = peor pronóstico
2. **Clasificación histológica de Berden**: Esclerosante = peor; Focal = mejor
3. **Tipo de semilunas**: Celulares ➔ potencialmente reversibles; Fibrosas ➔ irreversibles
4. **Tipo de ANCA**: PR3-ANCA tiene mayor tasa de recaídas que MPO-ANCA
5. **Edad**: Mayor edad = peor pronóstico

Recaídas:

Las recaídas son frecuentes en las vasculitis ANCA:

- **PR3-ANCA**: 50-70% de recaídas a 5 años

- **MPO-ANCA**: 30-40% de recaídas a 5 años
- El tratamiento de mantenimiento con rituximab reduce significativamente las recaídas comparado con azatioprina

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **GNRP** se define por deterioro del FGe >50% en días-semanas e histológicamente por **semilunas en >50% de glomérulos**.
2. La **vasculitis pauciinmune ANCA** es la causa más frecuente de GNRP en adultos, especialmente >65 años.
3. El patrón de inmunofluorescencia **pauciinmune (sin depósitos)** es característico de las vasculitis ANCA.
4. **C-ANCA/anti-PR3** se asocia a GPA (Wegener); **P-ANCA/anti-MPO** se asocia a MPA y vasculitis renal limitada.
5. El **complemento C3 y C4 son normales** en las vasculitis ANCA (a diferencia de nefritis lúpica o GNPE).
6. El tratamiento de inducción incluye **corticoides en pulsos + rituximab o ciclofosfamida**.
7. **Rituximab y ciclofosfamida son equivalentes** para la inducción; rituximab es preferido en mujeres fértiles y recaídas.
8. La **plasmaféresis** está indicada en hemorragia alveolar severa; su papel en insuficiencia renal severa es controvertido tras PEXIVAS.
9. Las **semilunas celulares** son potencialmente reversibles; las **semilunas fibrosas** indican daño irreversible.
10. El tratamiento de mantenimiento con **rituximab** es superior a azatioprina para prevenir recaídas.

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Retrasar el tratamiento** esperando el resultado de los ANCA o la biopsia si la sospecha clínica de GNRP es alta y el paciente empeora rápidamente. En casos de alta sospecha, puede iniciarse tratamiento empírico.
- **No solicitar ANCA y anti-MBG simultáneamente** en todo paciente con sospecha de GNRP. La doble positividad (ANCA + anti-MBG) ocurre en el 5% de casos y tiene implicaciones pronósticas.

- **Confundir el patrón de inmunofluorescencia**: Lineal = anti-MBG; Granular = inmunocomplejos; Pauciinmune = ANCA.
- **No considerar la plasmaféresis** en casos con hemorragia alveolar severa (síndrome pulmón-riñón).
- **Suspender el tratamiento de mantenimiento prematuramente**, lo que aumenta el riesgo de recaídas. Se recomienda mantener al menos 24-48 meses.
- **No monitorizar los títulos de ANCA** durante el seguimiento. La persistencia o reaparición de títulos elevados puede predecir recaída.
- **Olvidar la profilaxis de Pneumocystis** (trimetoprim-sulfametoxazol) durante la inmunosupresión intensiva.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Varios conceptos se han consolidado en el manejo de las vasculitis ANCA:

El primero es la **equivalencia de rituximab y ciclofosfamida** para la inducción, con una tendencia creciente a preferir rituximab por su mejor perfil de seguridad, especialmente en mujeres en edad fértil y pacientes con riesgo de toxicidad.

El segundo es la **reevaluación del papel de la plasmaféresis** tras el estudio PEXIVAS. Este ensayo no demostró beneficio de la plasmaféresis en la supervivencia renal a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal severa, aunque sigue indicada en hemorragia alveolar severa.

El tercero es la **superioridad del rituximab sobre azatioprina** para el mantenimiento, demostrada en el estudio MAINRITSAN. El rituximab 500 mg cada 6 meses reduce significativamente las recaídas comparado con azatioprina.

El cuarto es el desarrollo de **nuevas terapias**. El **avacopan** (inhibidor del receptor C5a) ha sido aprobado como tratamiento adyuvante, permitiendo reducir la dosis de corticoides y sus efectos adversos.

Finalmente, se enfatiza la importancia de la **clasificación histológica de Berden** para estratificar el pronóstico y guiar la intensidad del tratamiento.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Mujer de 68 años con creatinina de 5,2 mg/dL (basal 0,9 mg/dL hace 1 mes), sedimento con hematuria dismórfica y cilindros hemáticos, complemento normal. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable?

A) Síndrome nefrótico

B) Glomerulonefritis rápidamente progresiva

C) Necrosis tubular aguda

D) Nefritis intersticial aguda

Respuesta correcta: B

Comentario: La combinación de **deterioro rápido de función renal** (>50% en semanas), **sedimento activo** (hematuria dismórfica, cilindros hemáticos) y **complemento normal** es característica de la GNRP. El síndrome nefrótico cursaría con edemas y proteinuria masiva. La NTA tendría sedimento con cilindros granulosos. La NIA tendría eosinofilia y eosinofiluria.

Pregunta 2

¿Cuál es el patrón de inmunofluorescencia característico de las vasculitis ANCA?

A) Depósitos lineales de IgG en la membrana basal glomerular

B) Depósitos granulares de IgG y C3 en mesangio y asas capilares

C) Ausencia de depósitos inmunes (pauciinmune)

D) Depósitos de IgA en mesangio

Respuesta correcta: C

Comentario: Las vasculitis ANCA se caracterizan por un patrón **pauciinmune**, es decir, ausencia de depósitos inmunes significativos en la inmunofluorescencia. Esto las diferencia de la enfermedad anti-MBG (depósitos lineales), las glomerulonefritis por inmunocomplejos (depósitos granulares) y la nefropatía por IgA (depósitos de IgA).

Pregunta 3

¿Qué asociación ANCA-enfermedad es correcta?

A) C-ANCA/anti-PR3 → Poliangeítis microscópica

B) P-ANCA/anti-MPO → Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)

C) C-ANCA/anti-PR3 → Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)

D) P-ANCA/anti-MPO → Enfermedad anti-MBG

Respuesta correcta: C

Comentario: **C-ANCA/anti-PR3** se asocia principalmente a **GPA (Wegener)** (80-90% de casos). **P-ANCA/anti-MPO** se asocia a **MPA, EGPA y vasculitis renal limitada**. La enfermedad anti-MBG no se asocia a ANCA (aunque puede haber doble positividad en el 5% de casos).

Pregunta 4

Según las guías KDIGO 2021, ¿cuál es el tratamiento de inducción recomendado para la vasculitis ANCA con afectación renal severa?

A) Corticoides + rituximab o ciclofosfamida

B) Corticoides en monoterapia

C) Micofenolato de mofetilo en monoterapia

D) Azatioprina + prednisona

Respuesta correcta: A

Comentario: El tratamiento de inducción recomendado por KDIGO 2021 incluye **corticoides en pulsos** (metilprednisolona 500-1000 mg/día × 3 días) seguidos de prednisona oral, **más rituximab o ciclofosfamida** (Recomendación 1A). Ambos agentes son considerados equivalentes para la inducción. Los corticoides en monoterapia son insuficientes. El micofenolato y la azatioprina se reservan para el mantenimiento, no para la inducción

---

Pregunta 5

¿En qué situación se prefiere rituximab sobre ciclofosfamida para la inducción de vasculitis ANCA?

A) En mujeres en edad fértil o pacientes con recaídas previas

B) En varones mayores de 70 años

C) En pacientes con hemorragia alveolar masiva

D) En pacientes con creatinina >6 mg/dL

Respuesta correcta: A

Comentario: Aunque rituximab y ciclofosfamida son equivalentes para la inducción, **rituximab es preferido** en: **mujeres en edad fértil** (por la toxicidad gonadal de ciclofosfamida), **pacientes con recaídas previas** (rituximab es superior para prevenir nuevas recaídas), y **enfermedad PR3-ANCA** (mayor tasa de recaídas). La ciclofosfamida puede preferirse en algunos centros para enfermedad muy severa o hemorragia alveolar masiva, aunque la evidencia no demuestra superioridad clara

---

Pregunta 6

Tras el estudio PEXIVAS, ¿cuál es la indicación actual más clara de plasmaféresis en vasculitis ANCA?

A) Todos los pacientes con creatinina >3 mg/dL

B) Pacientes con enfermedad PR3-ANCA exclusivamente

C) Todos los pacientes con ANCA positivos

D) Hemorragia alveolar severa (síndrome pulmón-riñón)

Respuesta correcta: D

Comentario: El estudio **PEXIVAS** no demostró beneficio de la plasmaféresis en la supervivencia renal a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal severa. Sin embargo, la **hemorragia alveolar severa** (síndrome pulmón-riñón) sigue siendo una indicación clara de plasmaféresis, ya que puede ser una emergencia vital que requiere eliminación rápida de los anticuerpos circulantes. La decisión en insuficiencia renal severa sin hemorragia alveolar es actualmente controvertida y debe individualizarse

---

Pregunta 7

¿Qué tipo de semilunas en la biopsia renal indica daño potencialmente reversible con tratamiento?

A) Semilunas fibrosas

B) Esclerosis global

C) Semilunas fibrocelulares con predominio fibroso

D) Semilunas celulares

Respuesta correcta: D

Comentario: Las **semilunas celulares** están compuestas por células epiteliales parietales proliferantes y macrófagos, representando una lesión **activa y potencialmente reversible** con tratamiento inmunosupresor agresivo. Las **semilunas fibrosas** representan la evolución hacia fibrosis y cicatrización, indicando **daño irreversible**. Las semilunas fibrocelulares tienen pronóstico intermedio. Por ello, la rapidez del diagnóstico y tratamiento es crucial: cuanto antes se trate, más semilunas celulares se pueden rescatar

---

Pregunta 8

Según la clasificación histológica de Berden para vasculitis ANCA renal, ¿qué categoría tiene el PEOR pronóstico?

A) Focal (≥50% glomérulos normales)

B) Esclerosante (≥50% glomérulos esclerosados)

C) Mixta

D) Crescéntica (≥50% glomérulos con semilunas)

Respuesta correcta: B

Comentario: La clasificación de **Berden** estratifica el pronóstico de las vasculitis ANCA renales. La categoría **esclerosante** (≥50% de glomérulos globalmente esclerosados) tiene el **peor pronóstico**, con solo 50% de supervivencia renal a 5 años, porque la esclerosis representa daño crónico irreversible. La categoría **focal** tiene el mejor pronóstico (93% supervivencia renal a 5 años). Las categorías crescéntica y mixta tienen pronóstico intermedio (69-76%)

Pregunta 9

¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento preferido actualmente para prevenir recaídas en vasculitis ANCA tras alcanzar la remisión?

A) Ciclofosfamida oral indefinida

B) Prednisona en monoterapia

C) Rituximab 500 mg cada 6 meses durante 24-48 meses

D) Metotrexato semanal

Respuesta correcta: C

Comentario: El estudio **MAINRITSAN** demostró que el **rituximab** (500 mg cada 6 meses) es **superior a la azatioprina** para prevenir recaídas en vasculitis ANCA. Se recomienda mantener el tratamiento durante al menos **24-48 meses**. La ciclofosfamida no se usa para mantenimiento por su toxicidad acumulativa. Los corticoides en monoterapia son insuficientes. El metotrexato puede usarse en formas no renales o leves, pero no es de elección en afectación renal severa

---

Pregunta 10

¿Cuál es el papel del avacopan en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA según lo expuesto en este caso?

A) Es un inhibidor del receptor C5a utilizado como tratamiento adyuvante para reducir la exposición a glucocorticoides

B) Sustituye de forma sistemática a rituximab y ciclofosfamida en la inducción

C) Es un anticuerpo anti-CD20 utilizado exclusivamente para mantenimiento

D) Es una modalidad de plasmaféresis indicada en la hemorragia alveolar

Respuesta correcta: A

Comentario: En el apartado «Lo que debes recordar» se presenta avacopan como un inhibidor del receptor C5a aprobado como tratamiento adyuvante, con la ventaja de permitir reducir la dosis de corticoides y, con ello, su toxicidad.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Qué define a una glomerulonefritis como "rápidamente progresiva"?**

La GNRP se define por dos criterios:

- **Criterio clínico**: Deterioro del filtrado glomerular **>50% en días a semanas**. En este caso, la creatinina pasó de 0,9 a 5,2 mg/dL en 1 mes, lo que representa una pérdida de >80% del FGe.
- **Criterio histológico**: Presencia de **semilunas extracapilares en >50% de los glomérulos**. Las semilunas se forman por proliferación de células epiteliales parietales y macrófagos tras la ruptura de la pared capilar glomerular.

El término "rápidamente progresiva" enfatiza la urgencia: sin tratamiento, la mayoría de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal en semanas o meses.

2. **¿Qué significado tiene el sedimento urinario "activo" con cilindros hemáticos?**

El sedimento "activo" o "telescopado" indica inflamación glomerular activa:

- **Hematuria dismórfica**: Los hematíes atraviesan una membrana basal dañada y se deforman, indicando origen glomerular (no urológico).
- **Cilindros hemáticos**: Se forman cuando los hematíes quedan atrapados en la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos. Son **patognomónicos de sangrado glomerular**.
- **Proteinuria**: Indica pérdida de la barrera de filtración.

Este sedimento es una **urgencia diagnóstica** que obliga a descartar GNRP.

3. **¿Por qué la ausencia de edemas es un dato relevante en este contexto?**

La ausencia de edemas significativos a pesar de la proteinuria ayuda a diferenciar la GNRP del síndrome nefrótico:

- En la GNRP, la proteinuria suele ser **subnefrótica** (1-3 g/día.CPC 1-3g/g)
- El deterioro es tan rápido que no hay tiempo para desarrollar hipoalbuminemia severa.
- El cuadro clínico dominante es el **fracaso renal agudo**, no la retención de líquidos.
- En contraste, el síndrome nefrótico (ECM, NM) presenta edemas prominentes como manifestación principal.

4. **¿Qué importancia tiene el complemento normal para el diagnóstico diferencial?**

El complemento C3 y C4 normales ayuda a clasificar la GNRP:

- **Complemento normal**: Compatible con vasculitis ANCA (tipo III) y enfermedad anti-MBG (tipo I).
- **C3 bajo, C4 normal**: Sugiere GNPE, GNMP, glomerulopatía C3.
- **C3 y C4 bajos**: Sugiere nefritis lúpica, crioglobulinemia.

En este caso, el complemento normal orienta hacia una **GNRP tipo I (anti-MBG) o tipo III (pauciinmune/ANCA)**, siendo esta última mucho más frecuente en pacientes >65 años.

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Qué estudios serológicos son prioritarios en este momento?**

Los estudios serológicos urgentes en sospecha de GNRP incluyen:

- **ANCA** (por IFI y ELISA para anti-MPO y anti-PR3): Para detectar vasculitis pauciinmune.
- **Anticuerpos anti-MBG**: Para detectar enfermedad de Goodpasture.
- **Complemento C3 y C4**: Ya realizado (normal).
- **ANA y anti-DNA**: Para descartar nefritis lúpica.
- **Crioglobulinas**: Si hay sospecha clínica.
- **Serologías VHB, VHC, VIH**: Pueden asociarse a glomerulonefritis.

Es fundamental solicitar **ANCA y anti-MBG simultáneamente**, ya que la doble positividad ocurre en el 5% de casos y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

2. **¿Está indicada la biopsia renal urgente?**

Sí. La biopsia renal es fundamental en la GNRP porque:

- **Confirma el diagnóstico** de glomerulonefritis con semilunas.
- **Clasifica el tipo** según el patrón de inmunofluorescencia (lineal, granular, pauciinmune).
- **Evalúa la reversibilidad**: Semilunas celulares vs. fibrosas.
- **Estratifica el pronóstico**: Clasificación de Berden.
- **Guía la intensidad del tratamiento**.

La biopsia debe realizarse lo antes posible (idealmente en 24-48 horas), pero **no debe retrasar el inicio del tratamiento** si la sospecha clínica es alta y el paciente empeora rápidamente.

3. **¿Debe iniciarse tratamiento empírico antes de tener los resultados?**

En casos de **alta sospecha clínica y deterioro rápido**, puede iniciarse tratamiento empírico con **pulsos de metilprednisolona** antes de tener los resultados de ANCA o biopsia.

Cada día de retraso puede significar la pérdida de glomérulos potencialmente rescatables. Sin embargo, es importante:

- Obtener muestras para ANCA y anti-MBG **antes** de iniciar tratamiento.
- Realizar la biopsia lo antes posible.
- Ajustar el tratamiento según los resultados.

4. **¿Cuál es el hallazgo histológico característico de la GNRP?**

El hallazgo característico es la **semiluna extracapilar**, que se forma en el espacio de Bowman por:

- Proliferación de células epiteliales parietales.
- Infiltración de macrófagos.
- Depósito de fibrina.

Las semilunas se clasifican en:

- **Celulares**: Activas, potencialmente reversibles.
- **Fibrocelulares**: Transición, pronóstico intermedio.
- **Fibrosas**: Crónicas, irreversibles.

Además, en las vasculitis ANCA se observa **necrosis fibrinoide segmentaria** de la pared capilar glomerular.

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado según las guías actuales?**

El tratamiento de inducción según KDIGO 2021 incluye:

Corticoides:

- Pulsos de metilprednisolona 500-1000 mg IV/día × 3 días.
- Seguido de prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg), con reducción progresiva.
- Objetivo: 5-10 mg/día a los 4-6 meses.

Agente inmunosupresor (elegir uno):

- **Rituximab**: 375 mg/m² semanal × 4 dosis, o 1000 mg días 1 y 15.
- **Ciclofosfamida IV**: 15 mg/kg (máximo 1,2 g) cada 2,3 semanas × 6 dosis.

Profilaxis:

- Trimetoprim-sulfametoxazol para Pneumocystis jirovecii.
- Protección gástrica.
- Calcio y vitamina D.

2. **¿Rituximab o ciclofosfamida? ¿Cuándo preferir uno sobre otro?**

Ambos son equivalentes para la inducción (Recomendación 1A), pero hay preferencias:

Preferir rituximab:

- Mujeres en edad fértil (toxicidad gonadal de ciclofosfamida).
- Pacientes con recaídas previas (rituximab superior para prevenir nuevas recaídas).
- Enfermedad PR3-ANCA (mayor tasa de recaídas).
- Pacientes con exposición previa a ciclofosfamida.

Preferir ciclofosfamida:

- Algunos centros con mayor experiencia.
- Enfermedad muy severa (algunos expertos).
- Contraindicación a rituximab.

3. **¿Está indicada la plasmaféresis en este caso?**

La indicación de plasmaféresis ha sido revisada tras el estudio PEXIVAS:

- **Indicación clara**: Hemorragia alveolar severa (síndrome pulmón-riñón).
- **Indicación controvertida**: Insuficiencia renal severa (creatinina >5,7 mg/dL o diálisis).

En este caso (creatinina 5,2 mg/dL, semilunas celulares, sin hemorragia alveolar), la decisión es individualizada. Muchos expertos aún consideran la plasmaféresis en casos con deterioro muy rápido y semilunas potencialmente reversibles, aunque la evidencia de PEXIVAS no demostró beneficio claro.

4. **¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas?**

Tras alcanzar la remisión, el tratamiento de mantenimiento es fundamental:

- **Rituximab 500 mg cada 6 meses** durante 24-48 meses (preferido actualmente, superior a azatioprina según MAINRITSAN de Guillevin y cols).
- **Alternativa**: Azatioprina 2 mg/kg/día.
- Continuar prednisona a dosis bajas (5-7,5 mg/día) durante 12-24 meses.
- Monitorización de ANCA: La persistencia o reaparición de títulos elevados puede predecir recaída.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116.

Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.

Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-1636.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-232.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-220.

de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al; EUVAS. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-680.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631.

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-1780.

Rubin EJ. Retraction: Jayne DRW et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, N Engl J Med 2021;384:599-609. *N Engl J Med.* 2026 Jun 29.

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al . EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):30-47.

CASO 6. Síndrome nefrítico-nefrótico con hipocomplementemia persistente: glomerulonefritis membranoproliferativa por C3

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer el síndrome nefrítico-nefrótico con hipocomplementemia persistente como presentación característica de la glomerulopatía C3
2. Interpretar el patrón de complemento (C3 bajo, C4 normal) como indicador de activación aislada de la vía alternativa
3. Aplicar los criterios diagnósticos de glomerulonefritis por C3 basados en inmunofluorescencia (C3 dominante ≥2 órdenes de magnitud sobre inmunoglobulinas)
4. Diferenciar la glomerulonefritis por C3 de otras causas de patrón membranoproliferativo, especialmente glomerulonefritis postinfecciosa y nefritis lúpica
5. Conocer las opciones terapéuticas actuales, incluyendo inhibidores del complemento (pegcetacoplan, iptacopan) y sus requisitos de vacunación

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **glomerulopatía C3 (C3G)** es una enfermedad renal rara mediada por desregulación de la vía alternativa del complemento, caracterizada por depósito glomerular dominante de C3 en ausencia de inmunoglobulinas significativas. Representa aproximadamente el 1-2% de todas las glomerulonefritis primarias.

La C3G engloba dos subtipos diferenciados por microscopía electrónica:

- **Glomerulonefritis por C3 (C3GN)**: depósitos mesangiales y en pared capilar de densidad variable
- **Enfermedad por depósitos densos (DDD)**: depósitos intramembranosos altamente electrodensos y osmofílicos

Fisiopatología: La vía alternativa del complemento se activa continuamente a bajo nivel ("tick-over"). En condiciones normales, proteínas reguladoras (Factor H, Factor I, MCP) limitan esta activación. En C3G, autoanticuerpos (Factor nefrítico C3 - C3NeF en 60-80% de casos) o variantes genéticas en genes reguladores del complemento (CFH, CFI, CFB, C3) causan hiperactivación de la vía alternativa, con depósito masivo de fragmentos de C3 en glomérulos.

Característica	C3GN	DDD	GNMP-IC	GNPE
Edad típica	Adultos jóvenes	Niños/adolescentes	Variable	Niños 5-12 años
Inmunofluorescencia	C3 dominante (≥2 órdenes vs Ig)	C3 dominante (≥2 órdenes vs Ig)	C3 + Ig significativas	C3 + IgG ("starry sky")
Microscopía electrónica	Depósitos mesangiales/subendoteliales	Depósitos intramembranosos densos	Depósitos subendoteliales	Depósitos subepiteliales "jorobas"
Complemento	C3 bajo, C4 normal (persistente)	C3 bajo, C4 normal (persistente)	C3 bajo, C4 bajo	C3 bajo, C4 normal (transitorio)
Evolución	Hipocomplementemia >3 meses	Hipocomplementemia >3 meses	Según causa subyacente	C3 normaliza en 6-8 semanas

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Datos demográficos:

Varón de 28 años, sin antecedentes médicos relevantes previos.

Motivo de consulta:

Edemas en miembros inferiores y hematuria macroscópica de 3 semanas de evolución.

Anamnesis:

Refiere aparición progresiva de edemas maleolares bilaterales que han ascendido hasta muslos, asociados a aumento de peso de 6 kg. Hace 3 semanas notó orina de color "coca-cola" que persiste. Niega fiebre, artralgias, rash cutáneo, síntomas respiratorios o infecciones recientes. No toma medicación habitual. No hábitos tóxicos.

Exploración física:

- Signos vitales: PA 165/95 mmHg, FC 88 lpm, temperatura 36.7°C, saturación O_2 97% (aire ambiente)
- Peso: 78 kg (habitual 72 kg)
- Edemas: +++/+++ en miembros inferiores hasta raíz de muslos, fóvea positiva
- Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos, crepitantes bibasales
- Abdomen: blando, no doloroso, no masas ni megalias
- No rash cutáneo, no artritis

Analítica urgente:

- Función renal: creatinina 2.8 mg/dL (previa desconocida), urea 98 mg/dL, FGe (CKD-EPI) 28 mL/min/1.73m²
- Hemograma: Hb 11.2 g/dL, leucocitos 8,900/µL, plaquetas 245,000/µL
- Bioquímica: glucosa 92 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.8 mEq/L, albúmina 2.1 g/dL, colesterol total 312 mg/dL, LDH 420 U/L
- Complemento: **C3 32 mg/dL** (VN: 90-180), **C4 28 mg/dL** (VN: 10-40)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: proteínas +++, sangre +++, leucocitos negativo, nitritos negativo
- Sedimento urinario: hematíes 80-100/campo (>80% dismórficos), cilindros hemáticos 5-8/campo, cilindros granulosos 2-3/campo
- **CPC (cociente proteína/creatinina): 4,200 mg/g**
- Cociente albúmina/creatinina: 3,800 mg/g

Ecografía renal:

Riñones de tamaño normal (derecho 11.2 cm, izquierdo 11.5 cm), ecogenicidad cortical normal, buena diferenciación corticomedular, sin dilatación de vía excretora.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

1. ¿Qué síndrome nefrológico presenta el paciente?
2. ¿Qué significado tiene el hallazgo de C3 bajo con C4 normal?

3. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial en este contexto?
4. ¿Qué estudios adicionales son prioritarios para orientar el diagnóstico?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Estudios complementarios realizados:

- **Inmunología:**
- ANA: negativo
- ANCA (MPO, PR3): negativos
- Anti-MBG: negativo
- Crioglobulinas: negativas
- **C3 nefrítico (C3NeF)**: positivo
- Anti-Factor H: negativo
- **Serología:**
- VHB, VHC, VIH: negativos
- ASLO: 180 UI/mL (normal)
- **Electroforesis de proteínas:**
- Sin pico monoclonal
- Inmunofijación en suero y orina: negativa
- Cadenas ligeras libres kappa/lambda: ratio normal

Evolución inicial:

Ante síndrome nefrítico-nefrótico con deterioro de función renal, hipocomplementemia persistente (C3 bajo, C4 normal) y C3NeF positivo, se decide realizar **biopsia renal percutánea**.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

1. ¿Qué hallazgos histológicos se esperan en la biopsia renal?
2. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos específicos de glomerulopatía C3?
3. ¿Qué mecanismo fisiopatológico explica el C3NeF positivo?
4. ¿Cómo diferenciar C3GN de glomerulonefritis postinfecciosa?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Biopsia renal percutánea (18 glomérulos):

Microscopía óptica:

- Patrón de proliferación mesangial y endocapilar difusa

- Engrosamiento y duplicación de membranas basales glomerulares (patrón membranoproliferativo)
- Semilunas celulares en 3 glomérulos (17%)
- Fibrosis intersticial 15%, atrofia tubular 10%
- Sin vasculitis

Inmunofluorescencia:

- **C3: 3+ (tinción intensa granular en mesangio y asas capilares)**
- IgG: trazas
- IgA: negativo
- IgM: negativo
- C1q: negativo
- Kappa y lambda: negativos

Microscopía electrónica:

- Depósitos electrodensos mesangiales abundantes
- Depósitos subendoteliales en pared capilar
- Depósitos subepiteliales escasos
- **NO depósitos intramembranosos**
- Fusión podocitaria focal (30%)

Diagnóstico definitivo:

Glomerulonefritis por C3 (C3GN) con patrón membranoproliferativo y semilunas

El diagnóstico se establece por: (1) depósito dominante de C3 en inmunofluorescencia (al menos 2 órdenes de magnitud superior a inmunoglobulinas), (2) depósitos mesangiales y subendoteliales en microscopía electrónica (NO intramembranosos, lo que descarta DDD), (3) hipocomplementemia persistente con C3 bajo y C4 normal, (4) C3NeF positivo.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea según las guías KDIGO?
2. ¿Qué papel tienen los inhibidores del complemento en este caso?
3. ¿Cuándo considerar terapias de segunda línea?
4. ¿Cuál es el pronóstico a corto y largo plazo?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento instaurado:

Medidas de soporte:

- Enalapril 20 mg/12h (objetivo PA <130/80 mmHg)

Atorvastatina 40 mg/día

- Furosemida 40 mg/12h (control de sobrecarga)
- Restricción de sal (<2 g/día)
- Enoxaparina 40 mg/día subcutánea (albúmina <2 g/dL, riesgo trombótico)

Tratamiento inmunosupresor (enfermedad moderada-severa según KDIGO):

- Micofenolato mofetilo 1,000 mg/12h
- Prednisona 1 mg/kg/día (60 mg/día) con descenso progresivo
- Profilaxis: cotrimoxazol 400/80 mg 3 veces/semana, omeprazol 20 mg/día

Vacunación previa a inhibidor del complemento:

- Vacuna antimeningocócica tetravalente (ACWY)
- Vacuna antimeningocócica B
- Vacuna antineumocócica conjugada (PCV13) + polisacárida (PPSV23)
- Vacuna anti-Haemophilus influenzae tipo B

A las 4 semanas (tras vacunación completa):

Inicio de **pegcetacoplan 1,080 mg subcutáneo 2 veces/semana** (inhibidor de C3/C3b)

Evolución temporal:

El paciente presentó **reducción de proteinuria del 77% a los 6 meses** (CPC de 4,200 a 1,200 mg/g) y estabilización de función renal, cumpliendo el objetivo compuesto renal (reducción ≥50% de proteinuria + estabilización de FGe). No presentó infecciones graves ni

Parámetro	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Creatinina (mg/dL)	2.8	2.6	2.3	2.1	1.9
FGe (mL/min/1.73m²)	28	31	36	40	44
CPC (mg/g)	4,200	3,100	1,800	1,200	950
Albúmina (g/dL)	2.1	2.5	3.1	3.6	3.8
C3 (mg/dL)	32	35	42	58	72
Ajustes terapéuticos	Inicio MMF + PDN	Inicio pegcetacoplan	PDN 20 mg/día	PDN 10 mg/día	PDN 5 mg/día

efectos adversos significativos.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La **glomerulonefritis por C3 (C3GN)** es una enfermedad rara causada por desregulación de la vía alternativa del complemento. La vía alternativa se activa espontáneamente a bajo nivel mediante el proceso de "tick-over", en el que pequeñas cantidades de C3 se hidrolizan formando C3(H_2O), que se une al Factor B. El Factor D escinde el Factor B unido, generando la **C3 convertasa inicial [C3(H_2O)Bb]**. Esta enzima escinde C3 en C3a y C3b. El C3b se deposita en superficies y forma la **C3 convertasa amplificadora (C3bBb)**, que genera más C3b en un bucle de amplificación.

En condiciones normales, proteínas reguladoras limitan este proceso: el **Factor H** se une a C3b y actúa como cofactor del **Factor I**, que degrada C3b en iC3b (inactivo). La **proteína**

cofactor de membrana (MCP/CD46) también facilita la inactivación de C3b en superficies celulares. Además, el Factor H y **DAF (CD55)** aceleran la disociación de la C3 convertasa.

En C3G, este sistema regulador falla por dos mecanismos principales:

1. **Autoanticuerpos (60-80% de casos):**

- **Factor nefrítico C3 (C3NeF)**: IgG que se une a la C3 convertasa (C3bBb) y la estabiliza, prolongando su vida media de segundos a minutos, causando activación continua
- **Anti-Factor H**: bloquean la función reguladora del Factor H
- **Anti-Factor B**: estabilizan la C3 convertasa

2. **Variantes genéticas (20-40% de casos):**

- Mutaciones con pérdida de función en genes reguladores: CFH (Factor H), CFI (Factor I), MCP
- Mutaciones con ganancia de función: CFB (Factor B), C3
- Deleciones de CFHR1-CFHR3 asociadas a anticuerpos anti-Factor H

El resultado es **hiperactivación de la vía alternativa en fase fluida**, con consumo de C3 (hipocomplementemia) y depósito masivo de fragmentos de C3 (C3b, iC3b, C3dg, C3d) en glomérulos, causando inflamación glomerular y daño renal progresivo.

Presentación clínica: La C3GN se presenta típicamente como síndrome nefrítico-nefrótico (40-50%), síndrome nefrótico aislado (30%), o hematuria con proteinuria subnefrótica (20%). La hipocomplementemia está presente en aproximadamente 50% de casos al diagnóstico, pero cuando está presente, es persistente (>3 meses), a diferencia de la glomerulonefritis postinfecciosa.

Tratamiento: Las guías KDIGO 2021 recomiendan tratamiento inmunosupresor (micofenolato mofetilo + corticoides) en enfermedad moderada-severa (proteinuria >2 g/día con proliferación moderada-marcada en biopsia). Sin embargo, la eficacia es limitada, con tasas de remisión completa <30%.

Los **inhibidores del complemento** representan un avance terapéutico significativo. El ensayo VALIANT (2025) demostró que **pegcetacoplan** (inhibidor de C3/C3b) reduce la proteinuria un 67% vs placebo a las 26 semanas, con 49% de pacientes alcanzando el objetivo compuesto renal (estabilización de FGe + reducción ≥50% de proteinuria) vs 3% con placebo. **Iptacopan** (inhibidor oral de Factor B) mostró reducción de proteinuria del 35-37% en el ensayo APPEAR-C3G. Ambos fármacos requieren **vacunación antimeningocócica obligatoria** al menos 2 semanas antes del inicio por riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados.

Pronóstico: La C3GN tiene pronóstico desfavorable, con 40-50% de pacientes progresando a enfermedad renal crónica terminal en 10 años. Factores de mal pronóstico incluyen: creatinina >1.5 mg/dL al diagnóstico, proteinuria nefrótica persistente, semilunas >25%, fibrosis intersticial >25%, y C3NeF positivo. La recurrencia postrasplante es muy elevada (60-89%), especialmente en adolescentes y jóvenes, conduciendo a pérdida del injerto en hasta 60% de casos.

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. **La glomerulopatía C3 se define por depósito dominante de C3 en inmunofluorescencia (al menos 2 órdenes de magnitud superior a cualquier inmunoglobulina)**. Este criterio es diagnóstico y diferencia C3G de GNMP mediada por inmunocomplejos.
2. **El patrón de complemento C3 bajo + C4 normal indica activación aislada de la vía alternativa**, característico de C3G, glomerulonefritis postinfecciosa y SHU atípico. El patrón C3 bajo + C4 bajo sugiere activación de vía clásica (LES, crioglobulinemia).
3. **La diferenciación entre C3GN y DDD se realiza exclusivamente por microscopía electrónica**: DDD tiene depósitos intramembranosos altamente electrodensos; C3GN tiene depósitos mesangiales/subendoteliales/subepiteliales.
4. **La hipocomplementemia persistente (>3 meses) diferencia C3G de glomerulonefritis postinfecciosa**, en la que el C3 se normaliza en 6-8 semanas. Además, GNPE tiene antecedente infeccioso claro y patrón de IF con C3 + IgG.
5. **El Factor nefrítico C3 (C3NeF) es un autoanticuerpo IgG presente en 60-80% de pacientes con C3G** que estabiliza la C3 convertasa (C3bBb), prolongando su vida media y causando activación continua de la vía alternativa.
6. **C1q positivo en inmunofluorescencia descarta C3G** y sugiere nefritis lúpica (C1q positivo en 60-90% de LES renal). C3G tiene C1q negativo porque no hay activación de vía clásica.
7. **Pegcetacoplan (inhibidor de C3) reduce proteinuria 67% vs placebo en C3G**, con 49% de pacientes alcanzando objetivo compuesto renal vs 3% con placebo (ensayo VALIANT 2025). Es más eficaz que iptacopan (reducción 35-37%).
8. **Vacunación antimeningocócica (ACWY + B), antineumocócica y anti-Haemophilus es OBLIGATORIA al menos 2 semanas antes de iniciar inhibidores del complemento** por riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados potencialmente mortales.

9. **La recurrencia de C3G postrasplante es muy elevada (60-89%)**, especialmente en adolescentes, conduciendo a pérdida del injerto en 60% de casos. La presencia de C3NeF persistente aumenta el riesgo de recurrencia.

10. **Anticoagulación profiláctica está indicada en síndrome nefrótico con albúmina <2 g/dL** por riesgo elevado de tromboembolismo venoso (hasta 25%), especialmente trombosis de venas renales.

---

13. ERRORES FRECUENTES

• **Confundir C3GN con glomerulonefritis postinfecciosa (GNPE).** Ambas tienen C3 bajo + C4 normal y síndrome nefrítico. La clave diferencial es: GNPE tiene antecedente infeccioso 1-3 semanas antes, C3 normaliza en 6-8 semanas, e IF muestra C3 + IgG ("starry sky"). En C3GN la hipocomplementemia es persistente (>3 meses) y la IF muestra C3 dominante sin Ig significativa.

• **Asumir que todo patrón membranoproliferativo en microscopía óptica es C3G.** El patrón GNMP es inespecífico y puede verse en GNMP mediada por inmunocomplejos (VHC, crioglobulinemia, LES), C3G, amiloidosis. El diagnóstico definitivo requiere inmunofluorescencia (C3 dominante) y microscopía electrónica.

• **No solicitar estudios del complemento ampliados.** Ante sospecha de C3G es fundamental solicitar: C3, C4, CH50, C3NeF, anti-Factor H, y considerar estudio genético (CFH, CFI, CFB, C3, MCP). El C3NeF positivo confirma mecanismo adquirido y tiene implicaciones pronósticas.

• **Iniciar inhibidores del complemento sin vacunación antimeningocócica previa.** Los inhibidores de C3 (pegcetacoplan) y Factor B (iptacopan) aumentan significativamente el riesgo de infecciones meningocócicas. Es OBLIGATORIO vacunar al menos 2 semanas antes con vacunas antimeningocócicas (ACWY + B), antineumocócica y anti-Haemophilus.

• **Interpretar ausencia de C4 en inmunofluorescencia como "C4 sérico bajo".** La ausencia de tinción de C4 en IF es NORMAL en C3G (indica que no hay activación de vía clásica en el glomérulo). El C4 sérico suele ser normal en C3G porque la desregulación es de la vía alternativa.

• **Confundir DDD con C3GN basándose en edad.** Aunque DDD es más frecuente en niños/adolescentes y C3GN en adultos, existe solapamiento. La diferenciación SOLO puede hacerse por microscopía electrónica: DDD tiene depósitos intramembranosos densos osmofílicos; C3GN tiene depósitos mesangiales/subendoteliales.

• **No considerar gammapatía monoclonal en adultos >50 años con C3G.** Hasta 30% de adultos mayores con C3G tienen gammapatía monoclonal subyacente (MGRS). Es fundamental realizar electroforesis, inmunofijación y cuantificación de cadenas ligeras libres. El tratamiento de la gammapatía puede inducir remisión de la C3G.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Concepto clave: La glomerulonefritis por C3 (C3GN) es una enfermedad renal rara mediada por desregulación de la vía alternativa del complemento, caracterizada por depósito glomerular dominante de C3 (≥2 órdenes de magnitud sobre inmunoglobulinas) en inmunofluorescencia.

Presentación clínica: Síndrome nefrítico-nefrótico (hematuria dismórfica, cilindros hemáticos, proteinuria nefrótica, hipertensión, deterioro de función renal) con hipocomplementemia persistente (C3 bajo, C4 normal).

Diagnóstico: Requiere biopsia renal con inmunofluorescencia (C3 dominante, Ig ausente o mínima) y microscopía electrónica (depósitos mesangiales/subendoteliales, NO intramembranosos como en DDD).

Fisiopatología: Hiperactivación de la vía alternativa del complemento por autoanticuerpos (C3NeF en 60-80%) o variantes genéticas, causando depósito masivo de C3 en glomérulos.

Tratamiento: Soporte (IECA, estatinas, anticoagulación si albúmina <2 g/dL) + inmunosupresión (MMF + corticoides) + inhibidores del complemento (pegcetacoplan o iptacopan) en enfermedad moderada-severa. Vacunación antimeningocócica OBLIGATORIA antes de inhibidores del complemento.

Pronóstico: Desfavorable, con progresión a ERC terminal en 40-50% a los 10 años. Recurrencia postrasplante muy elevada (60-89%).

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1. Varón de 30 años con edemas y hematuria macroscópica. Analítica: creatinina 2.5 mg/dL, albúmina 2.3 g/dL, C3 28 mg/dL, C4 32 mg/dL. Sedimento: hematíes dismórficos 100/campo, cilindros hemáticos. CPC 3,800 mg/g. Biopsia: patrón membranoproliferativo. IF: C3 3+, IgG trazas, IgA negativo. ¿Diagnóstico más probable?

A) GNMP mediada por inmunocomplejos

B) Nefritis lúpica clase IV

C) Glomerulonefritis por C3 (C3GN)

D) Glomerulonefritis postinfecciosa

Respuesta correcta: C. El patrón característico de C3GN incluye síndrome nefrítico-nefrótico con C3 bajo + C4 normal (vía alternativa) y el hallazgo diagnóstico clave: IF con C3 dominante (3+) con Ig mínima (IgG solo trazas), cumpliendo el criterio de C3 ≥2 órdenes de magnitud sobre Ig.

Pregunta 2. ¿Qué hallazgo en microscopía electrónica descartaría C3GN y sugeriría enfermedad por depósitos densos (DDD)?

A) Depósitos mesangiales electrodensos

B) Depósitos subendoteliales de densidad variable

C) Fusión podocitaria difusa

D) Depósitos intramembranosos altamente electrodensos y osmofílicos

Respuesta correcta: D. La diferenciación entre C3GN y DDD se realiza exclusivamente por microscopía electrónica. DDD se caracteriza por depósitos intramembranosos altamente electrodensos y osmofílicos. C3GN presenta depósitos mesangiales/subendoteliales, pero NO intramembranosos.

Pregunta 3. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico del Factor nefrítico C3 (C3NeF)?

A) Bloquea la función del Factor H

B) Estabiliza la C3 convertasa (C3bBb), prolongando su vida media

C) Activa directamente la vía clásica mediante unión a C1q

D) Inhibe la formación del complejo de ataque de membrana

Respuesta correcta: B. El C3NeF es un autoanticuerpo IgG que se une a la C3 convertasa (C3bBb) y la estabiliza, prolongando su vida media de segundos a minutos, generando activación continua de C3 con consumo (hipocomplementemia) y depósito masivo en glomérulos.

Pregunta 4. Paciente con C3GN, C3NeF positivo, creatinina 2.1 mg/dL, CPC 4,500 mg/g. Tras 6 meses de MMF + corticoides persiste CPC 3,200 mg/g. ¿Siguiente estrategia terapéutica?

A) Añadir inhibidor del complemento (pegcetacoplan o iptacopan) tras vacunación antimeningocócica

B) Cambiar a ciclofosfamida intravenosa

C) Aumentar corticoides a 1.5 mg/kg/día

D) Iniciar plasmaféresis para eliminar C3NeF

Respuesta correcta: A. Ante respuesta parcial insuficiente a inmunosupresión convencional (reducción <50% de proteinuria), está indicado añadir inhibidor del complemento. Pegcetacoplan (inhibidor de C3) o iptacopan (inhibidor de Factor B) han demostrado eficacia superior. Es OBLIGATORIO vacunar contra meningococo (ACWY + B), neumococo y Haemophilus al menos 2 semanas antes del inicio.

Pregunta 5. ¿Qué patrón de complemento sérico es característico de C3GN?

A) C3 bajo, C4 bajo, CH50 bajo

B) C3 bajo, C4 normal, CH50 bajo

C) C3 normal, C4 bajo, CH50 normal

D) C3 bajo, C4 bajo, CH50 normal

Respuesta correcta: B. La C3GN se caracteriza por activación aislada de la vía alternativa del complemento, resultando en C3 bajo (consumo), C4 normal (vía clásica no activada) y CH50 bajo (porque requiere C3 funcional). Este patrón también se ve en GNPE y SHU atípico.

Pregunta 6. Niño de 8 años con hematuria y proteinuria. Biopsia: patrón membranoproliferativo, IF con C3 3+ e IgG 2+, ME con depósitos subepiteliales en "jorobas". C3 bajo que normaliza en 6 semanas. ¿Diagnóstico más probable?

A) Glomerulonefritis por C3

B) Enfermedad por depósitos densos

C) Nefritis lúpica clase III

D) Glomerulonefritis postinfecciosa

Respuesta correcta: D. La GNPE se caracteriza por: antecedente infeccioso, C3 bajo que normaliza en 6-8 semanas (NO persistente como en C3G), IF con C3 + IgG ("starry sky"), y ME con depósitos subepiteliales en "jorobas" (humps). La presencia de IgG significativa (2+) descarta C3G (requiere C3 ≥2 órdenes sobre Ig).

Pregunta 7. ¿Qué hallazgo en inmunofluorescencia descartaría C3GN y sugeriría nefritis lúpica?

A) C3 positivo intenso (3+)

B) C1q positivo

C) IgA negativo

D) Kappa y lambda negativos

Respuesta correcta: B. C1q positivo en IF indica activación de la vía clásica del complemento y se encuentra en 60-90% de casos de nefritis lúpica. La C3GN tiene C1q negativo porque la desregulación es exclusivamente de la vía alternativa, sin activación de vía clásica.

Pregunta 8. Paciente con C3GN que inicia pegcetacoplan. ¿Cuál es la complicación infecciosa más temida?

A) Tuberculosis pulmonar

B) Neumonía por Pneumocystis jirovecii

C) Meningitis meningocócica

D) Candidiasis esofágica

Respuesta correcta: C. Los inhibidores del complemento (pegcetacoplan, iptacopan, eculizumab) bloquean la vía terminal del complemento, aumentando significativamente el riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados, especialmente Neisseria meningitidis. La meningitis meningocócica puede ser fulminante y mortal. Por ello es OBLIGATORIA la vacunación antimeningocócica previa.

Pregunta 9. Mujer de 32 años con C3GN confirmada por biopsia, en lista de trasplante renal. ¿Qué información pronóstica es correcta respecto al trasplante?

A) La recurrencia postrasplante es infrecuente (<10%)

B) La recurrencia es muy elevada (60-89%), especialmente en jóvenes

C) El tratamiento inmunosupresor del trasplante previene la recurrencia

D) La presencia de C3NeF protege contra la recurrencia

Respuesta correcta: B. La recurrencia de C3G postrasplante es muy elevada (60-89%), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, conduciendo a pérdida del injerto en hasta 60% de casos. La presencia de C3NeF persistente aumenta el riesgo de recurrencia. La inmunosupresión del trasplante NO previene la recurrencia porque el defecto del complemento persiste.

Pregunta 10. ¿Cuál es el criterio diagnóstico de inmunofluorescencia que define glomerulopatía C3?

A) C3 al menos 2 órdenes de magnitud superior a cualquier inmunoglobulina

B) C3 positivo con ausencia total de inmunoglobulinas

C) C3 positivo en cualquier intensidad

D) C3 positivo con C4 negativo

Respuesta correcta: A. El criterio diagnóstico de C3G es depósito dominante de C3 en IF, definido como C3 al menos 2 órdenes de magnitud (100 veces) superior a cualquier inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM). Pueden existir trazas de Ig, pero deben ser mínimas. Este criterio diferencia C3G de GNMP mediada por inmunocomplejos.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Pregunta 1: ¿Qué síndrome nefrológico presenta el paciente?

El paciente presenta un **síndrome nefrítico-nefrótico mixto**. Los hallazgos nefríticos incluyen: hematuria macroscópica con hematíes dismórficos (>80%), cilindros hemáticos, hipertensión arterial (165/95 mmHg), deterioro agudo de función renal (creatinina 2.8 mg/dL, FGe 28 mL/min/1.73m²), y edemas con sobrecarga de volumen. Los hallazgos nefróticos incluyen: proteinuria en rango nefrótico (CPC 4,200 mg/g, >3,500 mg/g), hipoalbuminemia (2.1 g/dL), hiperlipidemia (colesterol 312 mg/dL), y edemas generalizados. Este síndrome mixto sugiere glomerulonefritis proliferativa con daño podocitario asociado.

Pregunta 2: ¿Qué significado tiene el hallazgo de C3 bajo con C4 normal?

El patrón de **C3 bajo (32 mg/dL) con C4 normal (28 mg/dL)** indica **activación aislada de la vía alternativa del complemento**. La vía alternativa consume C3 pero no C4 (que solo participa en vía clásica y lectinas). Este patrón se observa en tres entidades principales: (1) glomerulopatía C3 (C3GN o DDD), (2) glomerulonefritis postinfecciosa, y (3) síndrome hemolítico urémico atípico. En contraste, el patrón C3 bajo + C4 bajo sugiere activación de vía clásica (nefritis lúpica, crioglobulinemia, endocarditis).

Pregunta 3: ¿Cuál es el diagnóstico diferencial en este contexto?

Ante síndrome nefrítico-nefrótico con C3 bajo y C4 normal, el diagnóstico diferencial incluye:

- **Glomerulopatía C3 (C3GN o DDD)**: hipocomplementemia persistente (>3 meses), C3NeF positivo en 60-80%, IF con C3 dominante sin Ig significativa
- **Glomerulonefritis postinfecciosa (GNPE)**: antecedente infeccioso 1-3 semanas previo, C3 normaliza en 6-8 semanas, IF con C3 + IgG ("starry sky"), ME con "jorobas" subepiteliales
- **GNMP mediada por inmunocomplejos**: asociada a VHC, crioglobulinemia, LES; IF muestra C3 + Ig significativas (no C3 dominante)

- **Nefritis lúpica**: más frecuente en mujeres jóvenes, ANA positivo, C3 y C4 bajos, C1q positivo en IF

La ausencia de antecedente infeccioso, la edad adulta joven, y la presentación severa orientan hacia C3G.

Pregunta 4: ¿Qué estudios adicionales son prioritarios para orientar el diagnóstico?

Los estudios prioritarios incluyen:

- **Inmunología del complemento**: C3NeF (autoanticuerpo estabilizador de C3 convertasa, positivo en 60-80% de C3G), anti-Factor H, CH50
- **Autoinmunidad**: ANA, anti-DNA, ANCA, anti-MBG, crioglobulinas (descartar causas secundarias)
- **Serología infecciosa**: VHB, VHC, VIH, ASLO (descartar GNPE y causas secundarias)
- **Estudio de gammapatía monoclonal**: electroforesis de proteínas, inmunofijación, cadenas ligeras libres (hasta 30% de adultos >50 años con C3G tienen gammapatía monoclonal)
- **Biopsia renal**: esencial para diagnóstico definitivo, requiere IF (patrón de depósitos) y ME (localización y tipo de depósitos)

RESPUESTAS A LA PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Pregunta 1: ¿Qué hallazgos histológicos se esperan en la biopsia renal?

En C3GN se esperan los siguientes hallazgos:

Microscopía óptica: Patrón de proliferación mesangial y endocapilar, con engrosamiento y duplicación de membranas basales glomerulares (patrón membranoproliferativo). Pueden observarse semilunas (en 20-30% de casos con presentación severa), esclerosis segmentaria, y grados variables de fibrosis intersticial.

Inmunofluorescencia (hallazgo diagnóstico clave): **C3 positivo intenso (2-3+) en mesangio y asas capilares, con inmunoglobulinas ausentes o mínimas (trazas)**. El criterio diagnóstico es C3 al menos 2 órdenes de magnitud superior a cualquier Ig. C1q negativo (descarta vía clásica).

Microscopía electrónica: Depósitos electrodensos mesangiales abundantes, depósitos subendoteliales en pared capilar, y ocasionalmente subepiteliales. **Ausencia de depósitos intramembranosos** (que caracterizarían DDD). Fusión podocitaria variable según grado de proteinuria.

Pregunta 2: ¿Cuáles son los criterios diagnósticos específicos de glomerulopatía C3?

Los criterios diagnósticos de C3G según el consenso internacional son:

1. **Criterio de inmunofluorescencia (OBLIGATORIO)**: Depósito glomerular dominante de C3, definido como C3 al menos 2 órdenes de magnitud (100 veces) superior a cualquier inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM). Pueden existir trazas de Ig, pero deben ser mínimas.
2. **Criterio de microscopía electrónica** (para subclasificación):

- **C3GN**: depósitos electrodensos mesangiales, subendoteliales, subepiteliales, de densidad variable
- **DDD**: depósitos intramembranosos altamente electrodensos y osmofílicos en la membrana basal glomerular

3. **Criterios de apoyo**: Hipocomplementemia con C3 bajo y C4 normal (en ~50% de casos), C3NeF positivo (60-80%), variantes genéticas en genes del complemento (CFH, CFI, CFB, C3).

Pregunta 3: ¿Qué mecanismo fisiopatológico explica el C3NeF positivo?

El **Factor nefrítico C3 (C3NeF)** es un autoanticuerpo IgG que se une a la **C3 convertasa de la vía alternativa (C3bBb)** y la estabiliza, impidiendo su disociación natural. Normalmente, la C3 convertasa tiene una vida media de segundos, limitada por proteínas reguladoras (Factor H, DAF). El C3NeF prolonga su vida media a minutos, generando **activación continua e incontrolada de C3**.

Esto resulta en: (1) **consumo de C3** en fase fluida (hipocomplementemia sérica con C3 bajo), (2) **generación masiva de C3b** que se deposita en glomérulos, y (3) **inflamación glomerular** por activación del complemento local con reclutamiento de células inflamatorias y daño podocitario. El C3NeF está presente en 60-80% de pacientes con C3G y se asocia a peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia postrasplante.

Pregunta 4: ¿Cómo diferenciar C3GN de glomerulonefritis postinfecciosa?

Las claves diferenciales son:

Característica	C3GN	GNPE
Antecedente infeccioso	Ausente	Presente 1-3 semanas antes (faringitis, impétigo)
Duración hipocomplementemia	Persistente (>3 meses)	Transitoria (normaliza en 6-8 semanas)
Inmunofluorescencia	C3 dominante (≥2 órdenes vs Ig)	C3 + IgG significativa ("starry sky")
Microscopía electrónica	Depósitos mesangiales/subendoteliales	Depósitos subepiteliales "jorobas" (humps)
C3NeF	Positivo (60-80%)	Negativo
Edad	Adultos jóvenes típicamente	Niños 5-12 años típicamente

RESPUESTAS A LA PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Pregunta 1: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea según las guías KDIGO?

Las guías KDIGO 2021 recomiendan estratificación según severidad:

Enfermedad leve CPC < 1 g/g de creatinina, función renal estable, proliferación mínima en biopsia):

- Tratamiento conservador: IECA/ARA-II (objetivo PA <130/80 mmHg), estatinas, restricción de sal
- Vigilancia estrecha sin inmunosupresión

Enfermedad moderada-severa (CPC >2 g/g, deterioro de función renal, proliferación moderada-marcada, semilunas):

- **Micofenolato mofetilo 1,000-1,500 mg/12h + prednisona 0.5-1 mg/kg/día** con descenso progresivo en 6-12 meses
- Alternativa: ciclofosfamida en casos muy severos con semilunas extensas
- Profilaxis infecciosa: cotrimoxazol, omeprazol
- Anticoagulación si albúmina <2 g/dL (riesgo trombótico)

La evidencia de inmunosupresión convencional es limitada, con tasas de remisión completa <30%.

Pregunta 2: ¿Qué papel tienen los inhibidores del complemento en este caso?

Los **inhibidores del complemento** representan terapia dirigida al mecanismo fisiopatológico de C3G:

Pegcetacoplan (inhibidor de C3/C3b, subcutáneo 2 veces/semana):

- Ensayo VALIANT (2025): reducción de proteinuria 67% vs placebo a 26 semanas
- 49% alcanzaron objetivo compuesto renal (estabilización FGe + reducción ≥50% proteinuria) vs 3% placebo
- Indicado en enfermedad moderada-severa, especialmente con respuesta insuficiente a inmunosupresión

Iptacopan (inhibidor oral de Factor B):

- Ensayo APPEAR-C3G: reducción de proteinuria 35-37%
- Ventaja: administración oral vs subcutánea

Requisitos OBLIGATORIOS:

- Vacunación antimeningocócica (ACWY + B), antineumocócica (PCV13 + PPSV23), anti-Haemophilus tipo B al menos 2 semanas antes del inicio
- Profilaxis antibiótica con penicilina o amoxicilina durante el tratamiento
- Vigilancia estrecha de infecciones por gérmenes encapsulados

Pregunta 3: ¿Cuándo considerar terapias de segunda línea?

Las terapias de segunda línea se consideran en:

Criterios de refractariedad:

- Proteinuria persistente >3 g/día tras 6 meses de inmunosupresión óptima
- Deterioro progresivo de función renal (descenso >25% de FGe)
- Semilunas activas en biopsia de repetición

Opciones terapéuticas:

- **Inhibidores del complemento** (pegcetacoplan, iptacopan): primera opción en refractariedad
- **Eculizumab** (anti-C5): experiencia limitada, menos eficaz que pegcetacoplan en C3G

- **Rituximab**: en casos con C3NeF positivo (deplección de células B productoras del autoanticuerpo), evidencia anecdótica
- **Tratamiento de gammapatía monoclonal**: si se identifica (quimioterapia dirigida al clon)
- **Plasmaféresis**: papel limitado, solo en casos fulminantes con semilunas extensas

Pregunta 4: ¿Cuál es el pronóstico a corto y largo plazo?

Pronóstico renal:

- **40-50% progresan a ERC terminal en 10 años**
- **Supervivencia renal a 10 años: 50-60%**

Factores de mal pronóstico:

- Creatinina >1.5 mg/dL al diagnóstico
- Proteinuria nefrótica persistente (>3.5 g/día)
- Semilunas en >25% de glomérulos
- Fibrosis intersticial >25% en biopsia
- C3NeF positivo persistente
- Edad <18 años al diagnóstico

Pronóstico postrasplante:

- **Recurrencia muy elevada: 60-89%**
- **Pérdida del injerto por recurrencia: hasta 60% a 5 años**
- Mayor riesgo en adolescentes/adultos jóvenes y con C3NeF positivo
- Los inhibidores del complemento pueden prevenir/tratar la recurrencia postrasplante

Respuesta al tratamiento:

- Remisión completa (proteinuria <500 mg/día, función renal estable): 20-30% con inmunosupresión convencional
- Con inhibidores del complemento: 40-50% alcanzan objetivo compuesto renal

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJH, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013;84(6):1079-1089.

Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82(4):454-464.

Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy—understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V, Ariceta G, et al. Mycophenolate mofetil in C3 glomerulopathy and pathogenic drivers of the disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287-1298.

Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, et al; VALIANT Trial Investigators Group. Trial of pegcetacoplan in C3 glomerulopathy and immune-complex MPGN. *N Engl J Med.* 2025;393(22):2210-2220.

Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, Nester CM, Remuzzi G, Zhao MH, et al; APPEAR-C3G Investigators. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2025;406(10512):1587-1598.

Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):748-756.

Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178-186.

Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1110-1117.

CASO 7. Hemoptisis y hematuria en mujer joven: enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture)

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Identificar el síndrome pulmón-riñón (hemoptisis + fracaso renal agudo) como una emergencia médica que requiere actuación inmediata.
2. Reconocer el patrón de inmunofluorescencia lineal por depósito de IgG contra el colágeno tipo IV como hallazgo patognomónico.
3. Comprender el papel del tabaquismo como factor desencadenante de la hemorragia alveolar en la enfermedad anti-MBG.
4. Aplicar el tratamiento triple urgente: plasmaféresis, ciclofosfamida y corticoides.
5. Estratificar el pronóstico según la función renal al diagnóstico y los hallazgos histológicos.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), también conocida como **síndrome de Goodpasture** cuando afecta pulmón y riñón, es una enfermedad autoinmune rara pero devastadora, con una incidencia de **0,5-1 caso por millón de habitantes al año** Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos IgG dirigidos contra el **dominio NC1 de la cadena α3 del colágeno tipo IV**, presente tanto en la membrana basal glomerular como en la membrana basal alveolar

Características epidemiológicas:

- **Distribución bimodal por edad**: Pico en la 2ª-3ª década (predominio masculino, síndrome pulmón-riñón) y otro en la 6ª-7ª década (sin predominio de sexo, más frecuente afectación renal aislada)
- **Síndrome pulmón-riñón**: 40-60% de los casos
- **Afectación renal aislada**: 40-60% de los casos
- **Afectación pulmonar aislada**: <5% de los casos

Mortalidad histórica:

- Sin tratamiento: **96% de mortalidad** (la mayoría por insuficiencia respiratoria)
- Con tratamiento actual: **Supervivencia del paciente >90%** a 5 años
- Sin embargo, la **supervivencia renal** sigue siendo subóptima (50% a 5 años)

Mensaje MIR central: Ante una persona joven, fumadora, con disnea, hemoptisis y sedimento nefrítico, la primera sospecha es el síndrome de Goodpasture. El hallazgo diagnóstico definitivo es el **depósito lineal de IgG** en la membrana basal glomerular.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 24 años, **fumadora activa de 10 cigarrillos/día** desde los 18 años, acude a urgencias por **tos con expectoración hemoptoica** y **disnea progresiva** de 48 horas de evolución. Refiere que la orina es escasa y de **color "coca-cola"** desde ayer. No tiene antecedentes médicos de interés ni toma medicación habitual.

En el interrogatorio dirigido, niega fiebre, dolor torácico pleurítico, artralgias, lesiones cutáneas o síntomas ORL. No refiere exposición a hidrocarburos ni consumo de drogas.

Exploración física:

- Presión arterial: 145/90 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 105 lpm
- Frecuencia respiratoria: 24 rpm
- Temperatura: 36,8°C
- **Saturación O_2: 91%** (aire ambiente)
- Palidez cutáneo-mucosa
- **Auscultación pulmonar: Crepitantes bilaterales difusos**
- Auscultación cardíaca: Taquicardia rítmica, sin soplos
- Abdomen: Sin hallazgos
- Extremidades: Sin edemas

Analítica urgente:

- **Creatinina: 4,8 mg/dL** (basal desconocida)
- Urea: 95 mg/dL
- Potasio: 5,2 mEq/L
- **Hemoglobina: 8,5 g/dL** (anemia aguda)
- Leucocitos: 12.500/µL
- Plaquetas: 245.000/µL
- PCR: 45 mg/L
- Coagulación: Normal

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 2+, sangre 4+

- **Sedimento: Hematíes dismórficos abundantes, cilindros hemáticos (+)**
- Proteinuria: CPC 1,2 g/g

Radiografía de tórax:

- **Infiltrados alveolares bilaterales difusos**, de predominio perihiliar
- Sin cardiomegalia
- Sin derrame pleural

Gasometría arterial (FiO_2 21%):

- pH: 7,38
- pCO_2: 32 mmHg
- pO_2: 58 mmHg
- HCO_3: 19 mEq/L
- $SatO_2$: 89%

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Qué síndrome clínico define la combinación de hemoptisis y fracaso renal agudo?
2. ¿Por qué el tabaquismo es un factor de riesgo crítico para la manifestación pulmonar en esta enfermedad?
3. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial del síndrome pulmón-riñón?
4. ¿Qué pruebas diagnósticas son prioritarias en las primeras horas?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

El síndrome pulmón-riñón:

La combinación de **hemorragia alveolar difusa** (hemoptisis, infiltrados alveolares, anemia, hipoxemia) y **glomerulonefritis** (hematuria, proteinuria, fracaso renal) define el **síndrome pulmón-riñón**, una emergencia médica que requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos

Diagnóstico diferencial del síndrome pulmón-riñón:

Entidad	Frecuencia	Características distintivas
Vasculitis ANCA (GPA, MPA)	60-70%	ANCA positivos, afectación ORL en GPA, pauciinmune

Enfermedad anti-MBG	10-20%	IF lineal, anti-MBG positivos, tabaquismo
Doble positivos (ANCA + anti-MBG)	5-10%	Características mixtas, mayor riesgo de recaída
Nefritis lúpica	5-10%	ANA/anti-DNA positivos, C3/C4 bajos, mujer joven
Crioglobulinemia	5%	VHC, C4 muy bajo, púrpura, neuropatía
Nefropatía IgA con hemorragia alveolar	Raro	IgA en mesangio, hematuria sinfaringítica

El papel del tabaquismo:

El tabaquismo es un **factor de riesgo crítico** para la manifestación pulmonar en la enfermedad anti-MBG:

- En el estudio clásico de Donaghy y Rees (1983), **100% de los fumadores** con enfermedad anti-MBG desarrollaron hemorragia pulmonar, frente a solo el **20% de los no fumadores**
- El tabaco causa **daño endotelial alveolar** que expone los epítopos crípticos del colágeno tipo IV, permitiendo el acceso de los anticuerpos anti-MBG a la membrana basal alveolar
- Otros factores que pueden desencadenar hemorragia alveolar: exposición a hidrocarburos, cocaína inhalada, infecciones respiratorias
- Las recaídas son más frecuentes en pacientes que continúan fumando

Fisiopatología:

Los anticuerpos anti-MBG son **IgG1** dirigidos contra el **dominio NC1 de la cadena α3 del colágeno tipo IV** (α3(IV)NC1). Este antígeno está presente en:

- **Membrana basal glomerular**: Siempre accesible → afectación renal en casi todos los casos
- **Membrana basal alveolar**: Normalmente protegido por el endotelio intacto → afectación pulmonar solo cuando hay daño endotelial (tabaco, infecciones, etc.)

Los anticuerpos se unen de forma **lineal** a la membrana basal, activando el complemento y reclutando neutrófilos, lo que causa **necrosis fibrinoide** y formación de **semilunas**.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Cuál es la prueba de laboratorio más rápida para confirmar la sospecha?
2. Si el ELISA de anticuerpos anti-MBG fuera negativo pero la sospecha es alta, ¿cuál es el siguiente paso?
3. ¿Debe esperarse a la confirmación diagnóstica para iniciar el tratamiento?
4. ¿Qué hallazgo en la biopsia renal es patognomónico?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Estudios serológicos urgentes:

- **Anticuerpos anti-MBG (ELISA)**: **Positivos, 185 U/mL** (normal <20)
- ANCA (IFI): Negativos
- Anti-MPO: Negativo
- Anti-PR3: Negativo
- ANA: Negativo
- Anti-DNA: Negativo
- Complemento C3: 105 mg/dL (normal)
- Complemento C4: 25 mg/dL (normal)
- Serologías VHB, VHC, VIH: Negativas

Interpretación:

Los **anticuerpos anti-MBG positivos** en el contexto clínico de síndrome pulmón-riñón confirman el diagnóstico de **enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture)**

Sensibilidad y especificidad del ELISA anti-MBG:

- Sensibilidad: 95-100%
- Especificidad: >99%
- **Falsos negativos**: 5% de casos (enfermedad anti-MBG "seronegativa")

Biopsia renal urgente:

Se realiza biopsia renal percutánea a las 12 horas del ingreso (tras corrección de coagulopatía con plasma fresco congelado):

- **Microscopía óptica**: 15 glomérulos, de los cuales **13 (87%) presentan semilunas extracapilares**. Las semilunas son predominantemente **celulares** (activas). Se observa necrosis fibrinoide segmentaria en 10 glomérulos. **2 glomérulos normales (13%)**. Fibrosis intersticial y atrofia tubular mínimas (<5%).
- **Inmunofluorescencia**: **Depósito LINEAL intenso de IgG (3+)** a lo largo de la membrana basal glomerular. C3 lineal débil (1+). IgA, IgM, C1q negativos.

- **Microscopía electrónica**: No se observan depósitos electrodensos. Membrana basal con aspecto "apolillado" por el daño inmunológico.

Diagnóstico definitivo: **Enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture)** con glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo I y hemorragia alveolar difusa.

Importancia del patrón de inmunofluorescencia:

Patrón IF	Diagnóstico	Mecanismo
Lineal (IgG en MBG)	Enfermedad anti-MBG	Anticuerpos directos contra colágeno IV
Granular (Ig + C3)	IC-MPGN, nefritis lúpica, GNPE	Depósito de inmunocomplejos
Pauciinmune (sin depósitos)	Vasculitis ANCA	Daño mediado por células
C3 dominante	Glomerulopatía C3	Desregulación del complemento

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Cuál es el tratamiento recomendado según las guías KDIGO 2021?
2. ¿Cuál es el papel de la plasmaféresis y cuántas sesiones son necesarias?
3. ¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes?
4. ¿Está indicado el tratamiento en esta paciente dado el alto porcentaje de semilunas?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento según KDIGO 2021:

La recomendación 11.2.1 de KDIGO establece:

"Recomendamos iniciar inmunosupresión con **ciclofosfamida y glucocorticoides más plasmaféresis** en todos los pacientes con enfermedad anti-MBG, **excepto** aquellos que están en diálisis al diagnóstico, tienen 100% de semilunas o >50% de esclerosis global en una biopsia adecuada, y **no tienen hemorragia pulmonar** (1C)."

Puntos de práctica clínica:

- **Practice Point 11.2.1**: El tratamiento debe iniciarse **sin demora** si se sospecha el diagnóstico, incluso antes de la confirmación.

- **Practice Point 11.2.2**: La plasmaféresis debe realizarse hasta que los títulos de anti-MBG sean **indetectables**.
- **Practice Point 11.2.3**: La ciclofosfamida debe administrarse durante **2,3 meses** y los glucocorticoides durante **aproximadamente 6 meses**.
- **Practice Point 11.2.4**: **No es necesario tratamiento de mantenimiento** en la enfermedad anti-MBG (a diferencia de las vasculitis ANCA).

Plan terapéutico para esta paciente:

1. Plasmaféresis:

- **Inicio inmediato** (misma noche del ingreso)
- Volumen: 4 litros por sesión (60 mL/kg)
- Reposición: **Plasma fresco congelado** (por hemorragia alveolar activa y post-biopsia)
- Frecuencia: **Diaria** hasta negativización de anti-MBG
- Duración habitual: **10-14 sesiones** (2,3 semanas)

2. Corticoides:

- **Metilprednisolona 1 g IV/día × 3 días** (pulsos)
- Seguido de **prednisona 1 mg/kg/día** (máximo 60 mg), con reducción progresiva
- Objetivo: Suspender completamente a los **6 meses**

3. Ciclofosfamida:

- **Ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día** durante 2,3 meses
- Alternativa: Ciclofosfamida IV 15 mg/kg cada 2 semanas × 3 dosis, luego cada 3 semanas
- Ajustar dosis según leucocitos (mantener >3.000/µL)

4. Medidas de soporte:

- Oxigenoterapia (objetivo $SatO_2$ >92%)
- Transfusión de concentrados de hematíes (objetivo Hb >8 g/dL)
- Profilaxis de Pneumocystis: Trimetoprim-sulfametoxazol
- Protección gástrica
- **Cese absoluto del tabaquismo**

Decisión de tratar en esta paciente:

A pesar del alto porcentaje de semilunas (87%), el tratamiento está **claramente indicado** porque:

1. **Tiene hemorragia pulmonar activa** (indicación absoluta de tratamiento)
2. **No está en diálisis** al diagnóstico
3. **Tiene 13% de glomérulos normales** (posibilidad de recuperación parcial)

4. Las semilunas son **celulares** (potencialmente reversibles)
5. La fibrosis intersticial es mínima (<5%)

Evolución:

Día 1-3:

- 3 pulsos de metilprednisolona
- 3 sesiones de plasmaféresis
- **Hemoptisis disminuye significativamente**
- Inicio de ciclofosfamida oral

Día 7:

- 7 sesiones de plasmaféresis completadas
- **Hemoptisis ha cesado completamente**
- $SatO_2$ 96% (aire ambiente)
- Creatinina: 4,2 mg/dL (estable)
- Anti-MBG: 85 U/mL (descendiendo)

Día 14:

- 14 sesiones de plasmaféresis completadas
- **Anti-MBG: 12 U/mL** (casi negativos)
- Creatinina: 3,1 mg/dL (mejoría)
- Radiografía de tórax: Resolución de infiltrados
- Se suspende plasmaféresis

Mes 1:

- **Creatinina: 2,1 mg/dL** (mejoría significativa)
- Anti-MBG: <5 U/mL (negativos)
- Hemoglobina: 10,5 g/dL
- Prednisona reducida a 40 mg/día
- Ciclofosfamida: Continúa

Mes 3:

- **Creatinina: 1,8 mg/dL** (estabilizada)
- Anti-MBG: Negativos
- Se suspende ciclofosfamida
- Prednisona: 20 mg/día, en reducción

Mes 6:

- Creatinina: 1,6 mg/dL
- Anti-MBG: Negativos

- Se suspende prednisona
- **Paciente en remisión completa**
- **No requiere diálisis**
- Ha dejado de fumar

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La enfermedad anti-MBG: una emergencia nefrológica

La enfermedad anti-MBG es el paradigma de la **GNRP tipo I** (mediada por anticuerpos directos contra la membrana basal). A diferencia de otras glomerulonefritis, donde el daño es mediado por inmunocomplejos o por células, aquí los anticuerpos se unen **directamente** al antígeno diana en la membrana basal

Factores pronósticos:

El pronóstico renal depende fundamentalmente de:

1. Función renal al diagnóstico:

- Creatinina <5,7 mg/dL: **95% supervivencia renal** a 1 año
- Creatinina >5,7 mg/dL sin diálisis: **82% supervivencia renal** a 1 año
- Diálisis al diagnóstico: **<5% recuperación** de función renal

2. Hallazgos histológicos:

- **Porcentaje de glomérulos normales**: El mejor predictor de recuperación
- ≥10% glomérulos normales: Mejor pronóstico
- <10% glomérulos normales: Peor pronóstico
- 100% semilunas: Muy mal pronóstico renal

4. **Estratificación de riesgo (Floyd et al., 2023):**

Grupo de riesgo	Características	Supervivencia renal 36 meses
Bajo riesgo	No diálisis + ≥10% glomérulos normales	96,4%
Riesgo intermedio-bajo	No diálisis + <10% glomérulos normales	74,0%
Riesgo intermedio-alto	Diálisis + ≥10% glomérulos normales	42,3%

Alto riesgo	Diálisis + <10% glomérulos normales	14,1%

Doble positividad (ANCA + anti-MBG):

Aproximadamente el **30% de los pacientes con enfermedad anti-MBG** tienen también ANCA positivos (generalmente anti-MPO). Estos pacientes "doble positivos":

- Tienen características clínicas mixtas
- **Mayor probabilidad de recuperación renal** que los anti-MBG puros (incluso si están en diálisis)
- **Mayor riesgo de recaídas** (similar a vasculitis ANCA)
- **Requieren tratamiento de mantenimiento** (a diferencia de los anti-MBG puros)

Recaídas:

Las recaídas en la enfermedad anti-MBG clásica son **muy raras** (0-6%):

- La producción de anticuerpos cesa espontáneamente en 6-9 meses
- No se requiere tratamiento de mantenimiento
- Las recaídas son más frecuentes en fumadores que continúan fumando
- Los pacientes doble positivos tienen mayor riesgo de recaída

Trasplante renal:

- Puede realizarse cuando los anticuerpos anti-MBG son **negativos durante al menos 6-12 meses**
- Tasa de recurrencia post-trasplante: **<5%** (muy baja)
- No se requiere inmunosupresión adicional específica

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La enfermedad anti-MBG tiene una incidencia de **0,5-1 caso por millón/año** y una mortalidad histórica del **96%** sin tratamiento
2. El **tabaquismo** es el principal factor de riesgo para la manifestación pulmonar; el 100% de los fumadores con anti-MBG desarrollan hemorragia alveolar
3. El hallazgo patognomónico es el **depósito LINEAL de IgG** en la membrana basal glomerular
4. El antígeno diana es el **dominio NC1 de la cadena α3 del colágeno tipo IV**
5. El tratamiento debe iniciarse **sin demora**, incluso antes de la confirmación diagnóstica
6. El tratamiento estándar es **plasmaféresis + ciclofosfamida + corticoides**
7. La plasmaféresis debe continuarse hasta que los **anti-MBG sean indetectables** (generalmente 2,3 semanas)

8. **No se requiere tratamiento de mantenimiento** en la enfermedad anti-MBG clásica (a diferencia de las vasculitis ANCA)

9. Los factores pronósticos más importantes son: **creatinina al diagnóstico**, **necesidad de diálisis** y **porcentaje de glomérulos normales**

10. Las **recaídas son muy raras** (<6%) y el trasplante puede realizarse con baja tasa de recurrencia (<5%)

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Confundir la hemoptisis con hematemesis o epistaxis**, retrasando el estudio del síndrome pulmón-riñón
- **Esperar a la confirmación diagnóstica** (biopsia, ELISA) para iniciar el tratamiento en un paciente con alta sospecha clínica y deterioro rápido
- **No iniciar plasmaféresis de forma inmediata** si los anticuerpos circulantes ya son positivos en un paciente con fracaso renal grave
- **Olvidar solicitar ANCA** simultáneamente, perdiendo el diagnóstico de doble positividad que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas
- **No insistir en el cese del tabaquismo**, que es fundamental para prevenir recaídas y hemorragia alveolar recurrente
- **Administrar tratamiento de mantenimiento** innecesariamente en pacientes con enfermedad anti-MBG clásica (sin ANCA)
- **Descartar el tratamiento** en pacientes con alto porcentaje de semilunas si tienen hemorragia pulmonar activa (indicación absoluta)

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Varios conceptos se han consolidado en el manejo de la enfermedad anti-MBG:

El primero es la **estratificación pronóstica mejorada**. El estudio de Floyd et al. (2023) demostró que la combinación de **necesidad de diálisis al diagnóstico** y **porcentaje de glomérulos normales** permite una estratificación pronóstica superior, con supervivencia renal a 36 meses que varía del 14% al 96% según el grupo de riesgo

El segundo es el reconocimiento de las **formas atípicas**. Se han descrito casos de enfermedad anti-MBG "seronegativa" (ELISA negativo, pero IF lineal positiva) y formas con anticuerpos contra otros epítopos del colágeno IV. Estas formas atípicas pueden requerir técnicas diagnósticas especiales

El tercero es el desarrollo de **nuevas terapias**. La **imlifidasa** (IdeS), una endopeptidasa que degrada IgG circulante, ha mostrado resultados prometedores en casos refractarios, aunque la función renal no se recuperó en los pacientes tratados (ya estaban en diálisis). Su papel en el tratamiento precoz está siendo investigado

Finalmente, se enfatiza la importancia del **manejo diferenciado de los pacientes doble positivos** (ANCA + anti-MBG), que requieren tratamiento de inducción agresivo como la enfermedad anti-MBG, pero también tratamiento de mantenimiento como las vasculitis ANCA

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Mujer de 24 años, fumadora, con hemoptisis, disnea, creatinina 4,8 mg/dL y sedimento con hematíes dismórficos y cilindros hemáticos. La radiografía muestra infiltrados alveolares bilaterales. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico?

A) Síndrome pulmón-riñón

B) Neumonía bilateral con insuficiencia renal prerrenal

C) Edema agudo de pulmón cardiogénico

D) Tromboembolismo pulmonar con infarto renal

Respuesta correcta: A

Comentario: La combinación de **hemorragia alveolar difusa** (hemoptisis, infiltrados alveolares, anemia) y **glomerulonefritis** (hematuria dismórfica, cilindros hemáticos, fracaso renal) define el **síndrome pulmón-riñón**, una emergencia médica. Las causas principales son vasculitis ANCA, enfermedad anti-MBG y nefritis lúpica

---

Pregunta 2

¿Cuál es el hallazgo patognomónico en la biopsia renal de un paciente con síndrome de Goodpasture?

A) Depósitos granulares de IgA en el mesangio

B) Depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular

C) Presencia de "humps" subepiteliales en la microscopía electrónica

D) Ausencia de depósitos en la inmunofluorescencia (pauciinmune)

Respuesta correcta: B

Comentario: El **depósito LINEAL de IgG** a lo largo de la membrana basal glomerular es patognomónico de la enfermedad anti-MBG. Este patrón refleja la unión directa de los

anticuerpos al colágeno tipo IV de la membrana basal, a diferencia del patrón granular (inmunocomplejos) o pauciinmune (vasculitis ANCA)

Pregunta 3

¿Por qué el tabaquismo es un factor de riesgo crítico para la hemorragia pulmonar en la enfermedad anti-MBG?

A) Aumenta la producción de anticuerpos anti-MBG

B) Causa daño endotelial alveolar que expone los epítopos del colágeno tipo IV

C) Induce broncoespasmo que favorece el sangrado

D) Disminuye la capacidad de coagulación pulmonar

Respuesta correcta: B

Comentario: El tabaco causa **daño endotelial alveolar** que expone los epítopos crípticos del colágeno tipo IV, permitiendo el acceso de los anticuerpos anti-MBG a la membrana basal alveolar. En el estudio clásico de Donaghy y Rees, el 100% de los fumadores desarrollaron hemorragia pulmonar frente al 20% de los no fumadores

---

Pregunta 4

Según las guías KDIGO 2021, ¿cuál es el tratamiento recomendado para la enfermedad anti-MBG?

A) Corticoides en monoterapia

B) Rituximab + corticoides

C) Plasmaféresis + ciclofosfamida + corticoides

D) Micofenolato mofetilo + corticoides

Respuesta correcta: C

Comentario: Las guías KDIGO 2021 recomiendan **plasmaféresis + ciclofosfamida + corticoides** como tratamiento estándar para la enfermedad anti-MBG. La plasmaféresis elimina rápidamente los anticuerpos circulantes, mientras que la ciclofosfamida y los corticoides suprimen la producción de nuevos anticuerpos. El rituximab solo se considera en casos refractarios. El micofenolato puede usarse como alternativa a la ciclofosfamida en pacientes que no la toleran

---

Pregunta 5

¿Hasta cuándo debe continuarse la plasmaféresis en la enfermedad anti-MBG?

A) Durante 5 días fijos

B) Hasta que la creatinina se normalice

C) Durante 3 semanas independientemente de los títulos

D) Hasta que los títulos de anti-MBG sean indetectables

Respuesta correcta: D

Comentario: Según el Practice Point 11.2.2 de KDIGO 2021, la plasmaféresis debe continuarse **hasta que los títulos de anti-MBG sean indetectables**. Habitualmente esto requiere 2,3 semanas (10-14 sesiones), pero puede prolongarse si los anticuerpos persisten o hay hemorragia alveolar activa. El 97% de los pacientes tienen anticuerpos indetectables a las 8 semanas

---

Pregunta 6

¿Cuál es la supervivencia renal a 1 año en pacientes con enfermedad anti-MBG que presentan creatinina <5,7 mg/dL al diagnóstico?

A) 50%

B) 75%

C) 95%

D) 100%

Respuesta correcta: C

Comentario: Los pacientes que presentan creatinina **<5,7 mg/dL** al diagnóstico tienen un excelente pronóstico renal, con **95% de supervivencia renal a 1 año** y 91% a 5 años. En contraste, los pacientes con creatinina >5,7 mg/dL sin diálisis tienen 82% a 1 año, y los que requieren diálisis al diagnóstico tienen <5% de probabilidad de recuperar función renal independiente

---

Pregunta 7

Según el estudio de Floyd et al. (2023), ¿qué combinación de factores permite la mejor estratificación pronóstica en la enfermedad anti-MBG?

A) Necesidad de diálisis al diagnóstico y porcentaje de glomérulos normales en la biopsia

B) Títulos de anti-MBG y presencia de hemorragia pulmonar

C) Edad y sexo del paciente

D) Tipo de ANCA asociado y velocidad de sedimentación

Respuesta correcta: A

Comentario: El estudio de Floyd et al. (2023) demostró que la combinación de **necesidad de diálisis al diagnóstico** y **porcentaje de glomérulos normales** (punto de corte 10%)

proporciona la mejor estratificación pronóstica. La supervivencia renal a 36 meses varía desde 96,4% (no diálisis + ≥10% glomérulos normales) hasta 14,1% (diálisis + <10% glomérulos normales)

Pregunta 8

¿Por qué NO se requiere tratamiento de mantenimiento en la enfermedad anti-MBG clásica?

A) Porque los corticoides son suficientes a largo plazo

B) Porque la producción de anticuerpos cesa espontáneamente en 6-9 meses y las recaídas son muy raras (<6%)

C) Porque el rituximab proporciona protección permanente

D) Porque la enfermedad siempre progresa a diálisis

Respuesta correcta: B

Comentario: A diferencia de las vasculitis ANCA, en la enfermedad anti-MBG clásica **la producción de anticuerpos cesa espontáneamente** en 6-9 meses. Las recaídas son muy raras (0-6%), principalmente en fumadores que continúan fumando. Por ello, no se requiere tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, los pacientes "doble positivos" (ANCA + anti-MBG) sí requieren mantenimiento por su mayor riesgo de recaída

---

Pregunta 9

¿En qué situación está indicado el tratamiento inmunosupresor completo en un paciente con enfermedad anti-MBG que ya está en diálisis y tiene 100% de semilunas?

A) Nunca está indicado

B) Solo si los títulos de anti-MBG son muy elevados

C) Solo si es menor de 30 años

D) Solo si tiene hemorragia pulmonar activa

Respuesta correcta: D

Comentario: Según KDIGO 2021, el tratamiento inmunosupresor completo está indicado en **todos los pacientes con enfermedad anti-MBG, EXCEPTO** aquellos que: están en diálisis al diagnóstico, tienen 100% de semilunas o >50% de esclerosis global, **Y no tienen hemorragia pulmonar**. La presencia de **hemorragia pulmonar activa es una indicación absoluta de tratamiento** independientemente del pronóstico renal, ya que puede ser fatal

---

Pregunta 10

¿Cuándo puede considerarse el trasplante renal en un paciente con enfermedad anti-MBG que ha evolucionado a enfermedad renal terminal?

A) Cuando los anticuerpos anti-MBG se mantienen negativos durante al menos 6-12 meses

B) Inmediatamente después de finalizar la plasmaféresis, aunque persistan anticuerpos

C) Solo después de cinco años sin recaídas

D) El trasplante renal está contraindicado por la elevada recurrencia de la enfermedad

Respuesta correcta: A

Comentario: El caso señala que el trasplante renal puede realizarse cuando los anticuerpos anti-MBG han permanecido negativos durante al menos 6-12 meses. La recurrencia postrasplante descrita es baja, inferior al 5%.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Qué síndrome clínico define la combinación de hemoptisis y fracaso renal agudo?**

El **síndrome pulmón-riñón** se define por la combinación de:

- **Hemorragia alveolar difusa**: Hemoptisis, infiltrados alveolares bilaterales, anemia, hipoxemia
- **Glomerulonefritis**: Hematuria dismórfica, cilindros hemáticos, proteinuria, fracaso renal

Es una emergencia médica que requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos. Las causas principales son: vasculitis ANCA (60-70%), enfermedad anti-MBG (10-20%), doble positivos (5-10%), nefritis lúpica (5-10%) y crioglobulinemia (5%).

2. **¿Por qué el tabaquismo es un factor de riesgo crítico para la manifestación pulmonar?**

El tabaco causa **daño endotelial alveolar** que expone los epítopos crípticos del colágeno tipo IV, permitiendo el acceso de los anticuerpos anti-MBG a la membrana basal alveolar. En el estudio clásico de Donaghy y Rees (1983):

- **100% de los fumadores** con enfermedad anti-MBG desarrollaron hemorragia pulmonar
- Solo el **20% de los no fumadores** la desarrollaron

Otros factores que pueden desencadenar hemorragia alveolar incluyen: exposición a hidrocarburos, cocaína inhalada, infecciones respiratorias y sobrecarga de volumen.

3. **¿Cuál es el diagnóstico diferencial del síndrome pulmón-riñón?**

El diagnóstico diferencial incluye:

- **Vasculitis ANCA** (GPA, MPA): La causa más frecuente (60-70%). ANCA positivos, pauciinmune.
- **Enfermedad anti-MBG**: 10-20%. IF lineal, anti-MBG positivos.
- **Doble positivos** (ANCA + anti-MBG): 5-10%. Características mixtas.
- **Nefritis lúpica**: ANA/anti-DNA positivos, C3/C4 bajos.
- **Crioglobulinemia**: VHC, C4 muy bajo, púrpura.
- **Nefropatía IgA con hemorragia alveolar**: Raro.

4. **¿Qué pruebas diagnósticas son prioritarias en las primeras horas?**

Las pruebas urgentes incluyen:

- **Anticuerpos anti-MBG** (ELISA): Resultado en horas, sensibilidad 95-100%
- **ANCA** (IFI y ELISA para anti-MPO y anti-PR3): Para descartar vasculitis o doble positividad
- **Complemento C3 y C4**: Para descartar nefritis lúpica
- **ANA y anti-DNA**: Para descartar LES
- **Biopsia renal urgente**: Confirma diagnóstico y aporta información pronóstica
- **Broncoscopia con lavado broncoalveolar**: Si hay duda sobre hemorragia alveolar (macrófagos cargados de hemosiderina)

Respuestas a la Pausa 2

1. **¿Cuál es la prueba de laboratorio más rápida para confirmar la sospecha?**

El **ELISA para anticuerpos anti-MBG** es la prueba más rápida, con resultados disponibles en horas:

- Sensibilidad: 95-100%
- Especificidad: >99%
- Permite confirmar el diagnóstico antes de la biopsia
- Un resultado positivo en el contexto clínico adecuado es suficiente para iniciar tratamiento

2. **Si el ELISA de anticuerpos anti-MBG fuera negativo pero la sospecha es alta, ¿cuál es el siguiente paso?**

Si el ELISA es negativo pero la sospecha clínica es alta:

- **Realizar biopsia renal urgente**: El patrón de IF lineal puede estar presente incluso con ELISA negativo (enfermedad anti-MBG "seronegativa", ~5% de casos)
- **Repetir ELISA**: Los títulos pueden ser bajos inicialmente

- **Considerar técnicas más sensibles**: Western blot, biosensores
- **No descartar el diagnóstico** solo por ELISA negativo si la clínica es muy sugestiva

3. **¿Debe esperarse a la confirmación diagnóstica para iniciar el tratamiento?**

No. Según el Practice Point 11.2.1 de KDIGO 2021:

"El tratamiento para la enfermedad anti-MBG debe iniciarse sin demora si se sospecha este diagnóstico, incluso antes de que se confirme."

Si hay alta sospecha clínica (síndrome pulmón-riñón, sedimento activo, deterioro rápido), se deben iniciar **pulsos de metilprednisolona y plasmaféresis** mientras se esperan los resultados de anti-MBG y biopsia. Cada día de retraso puede significar la pérdida de glomérulos potencialmente rescatables.

4. **¿Qué hallazgo en la biopsia renal es patognomónico?**

El hallazgo patognomónico es el **depósito LINEAL de IgG** a lo largo de la membrana basal glomerular en la inmunofluorescencia:

- Refleja la unión directa de los anticuerpos al colágeno tipo IV
- Diferente del patrón granular (inmunocomplejos) o pauciinmune (vasculitis ANCA)
- Puede acompañarse de C3 lineal débil
- La microscopía óptica muestra GN necrotizante con semilunas
- La microscopía electrónica no muestra depósitos electrodensos

---

Respuestas a la Pausa 3

1. **¿Cuál es el tratamiento recomendado según las guías KDIGO 2021?**

El tratamiento estándar según KDIGO 2021 incluye:

Plasmaféresis:

- Inicio inmediato (misma noche del diagnóstico)
- Volumen: 4 litros por sesión (60 mL/kg)
- Reposición: Plasma fresco congelado si hay hemorragia alveolar o post-biopsia; albúmina en otros casos
- Frecuencia: Diaria
- Duración: Hasta negativización de anti-MBG (generalmente 2,3 semanas)

Corticoides:

- Metilprednisolona 500-1000 mg IV/día × 3 días
- Seguido de prednisona 1 mg/kg/día (máximo 60 mg)
- Reducción progresiva hasta suspender a los 6 meses

Ciclofosfamida:

- Oral: 2 mg/kg/día durante 2,3 meses
- Alternativa IV: 15 mg/kg cada 2,3 semanas
- Ajustar según leucocitos

2. **¿Cuál es el papel de la plasmaféresis y cuántas sesiones son necesarias?**

La plasmaféresis es **fundamental** porque:

- Elimina rápidamente los anticuerpos patogénicos circulantes
- Reduce la mortalidad del 47% al 8,5%
- Mejora la supervivencia renal del 25% al 50%

Número de sesiones:

- Habitualmente **10-14 sesiones** (2,3 semanas)
- Debe continuarse hasta que los anti-MBG sean **indetectables en 2 determinaciones consecutivas**
- Puede prolongarse si hay hemorragia alveolar persistente o rebote de anticuerpos

3. **¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes?**

Los factores pronósticos clave son:

Función renal al diagnóstico:

- Creatinina <5,7 mg/dL: 95% supervivencia renal a 1 año
- Creatinina >5,7 mg/dL sin diálisis: 82% a 1 año
- Diálisis al diagnóstico: <5% recuperación

Hallazgos histológicos:

- Porcentaje de glomérulos normales (punto de corte 10%)
- Porcentaje de semilunas (100% = muy mal pronóstico)
- Tipo de semilunas (celulares vs. fibrosas)
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular

Estratificación de Floyd et al. (2023):

- No diálisis + ≥10% glomérulos normales: 96,4% supervivencia renal a 36 meses
- Diálisis + <10% glomérulos normales: 14,1% supervivencia renal a 36 meses

4. **¿Está indicado el tratamiento en esta paciente dado el alto porcentaje de semilunas?**

Sí, el tratamiento está claramente indicado porque:

- **Tiene hemorragia pulmonar activa**: Indicación absoluta de tratamiento (puede ser fatal)
- **No está en diálisis** al diagnóstico
- **Tiene 13% de glomérulos normales** (>10%, mejor pronóstico)

- Las semilunas son **celulares** (potencialmente reversibles)
- La fibrosis intersticial es mínima (<5%)

La excepción de KDIGO (no tratar) solo aplica si el paciente está en diálisis, tiene 100% semilunas o >50% esclerosis global, **Y no tiene hemorragia pulmonar**.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Saus J, Wieslander J, Langeveld JPM, Quinones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem.* 1988;263(26):13374-13380.

Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983;2(8364):1390-1393.

Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(4):219-227.

Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134(11):1033-1042.

McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162-1172.

McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92(3):693-702.

van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):63-72.

Floyd L, Bate S, Kafagi AH, Brown N, Scott J, Srikantharajah M, et al. Risk stratification to predict renal survival in anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(3):505-514.

Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, Bruchfeld A, Soveri I, Rostaing L, et al. Endopeptidase cleavage of anti-glomerular basement membrane antibodies in vivo in severe kidney disease: an open-label phase 2a study. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):829-838.

CASO 8. Proteinuria nefrótica con depósitos fibrilares en biopsia: glomerulonefritis fibrilar

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer la glomerulonefritis fibrilar como una causa rara pero importante de síndrome nefrótico con depósitos organizados.
2. Diferenciar morfológicamente las fibrillas de la GN fibrilar (16-24 nm) de las de la amiloidosis (8-12 nm) mediante microscopía electrónica.
3. Identificar la tinción con DNAJB9 como el estándar de oro diagnóstico con especificidad cercana al 100%.
4. Conocer las asociaciones clínicas frecuentes (hepatitis C, neoplasias, enfermedades autoinmunes) y su impacto en el manejo.
5. Comprender el pronóstico reservado de esta entidad, con progresión a ERCT en aproximadamente el 50% de los casos.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **glomerulonefritis fibrilar (GNF)** es una glomerulopatía rara caracterizada por el depósito glomerular de **fibrillas no amiloides** compuestas principalmente por inmunoglobulinas. Representa aproximadamente el **1% de las biopsias renales nativas** en adultos y tiene un pronóstico significativamente peor que otras glomerulopatías primarias

Características definitorias:

- **Fibrillas de mayor tamaño** que la amiloidosis: 16-24 nm (vs. 8-12 nm en amiloidosis)
- **Tinción con Rojo Congo NEGATIVA** (a diferencia de la amiloidosis)
- **Depósitos de inmunoglobulinas** (generalmente IgG policlonal) en inmunofluorescencia
- **DNAJB9 positivo**: Marcador diagnóstico con especificidad ~100%

Epidemiología:

- Edad media al diagnóstico: 50-60 años
- Ligero predominio femenino
- Incidencia: ~1% de biopsias renales nativas

- Asociaciones frecuentes: VHC (10-20%), neoplasias (10-15%), enfermedades autoinmunes (15-20%)

Mensaje MIR central: Ante un paciente con síndrome nefrótico y depósitos fibrilares en la biopsia que no se tiñen con Rojo Congo, piensa en GN fibrilar. El marcador diagnóstico más específico es la proteína **DNAJB9**.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 54 años con antecedentes de **hepatitis C tratada** con antivirales de acción directa hace 3 años, con respuesta viral sostenida confirmada. Acude a consulta de Nefrología derivada por su médico de familia por **edemas progresivos en miembros inferiores** de 2 meses de evolución y **fatiga**. No presenta disnea, ortopnea ni otros síntomas de insuficiencia cardíaca. No refiere ictericia ni signos de hepatopatía descompensada.

En el interrogatorio dirigido, niega artralgias, lesiones cutáneas, fenómeno de Raynaud o síntomas constitucionales (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna).

Exploración física:

- Presión arterial: 150/95 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 72 lpm
- Peso: 68 kg (aumento de 4 kg en 2 meses)
- **Edemas con fóvea grado II** en miembros inferiores hasta rodillas
- Auscultación cardiopulmonar: Normal
- Abdomen: Sin hepatoesplenomegalia, sin ascitis
- No adenopatías palpables
- Piel: Sin lesiones purpúricas ni livedo reticularis

Analítica:

- **Creatinina: 1,8 mg/dL** (FGe 35 ml/min/1,73m² CKD-EPI)
- Urea: 58 mg/dL
- **Albúmina: 2,8 g/dL** (baja)
- Proteínas totales: 5,4 g/dL
- Colesterol total: 295 mg/dL
- Hemoglobina: 11,2 g/dL
- Leucocitos: 6.800/µL
- Plaquetas: 185.000/µL
- Complemento C3: 95 mg/dL (normal)

- Complemento C4: 22 mg/dL (normal)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 4+, sangre 1+
- **Proteinuria: 6,4 g/24h** (rango nefrótico)
- **Sedimento: Microhematuria** (10-15 hematíes/campo, algunos dismórficos)

Estudios adicionales:

- ANA: Negativos
- Anti-DNA: Negativo
- ANCA: Negativos
- Crioglobulinas: Negativas
- Electroforesis de proteínas séricas: Sin pico monoclonal
- Inmunofijación sérica: Negativa
- Cadenas ligeras libres séricas: Ratio kappa/lambda normal
- ARN-VHC: Indetectable (confirma respuesta viral sostenida)
- Serologías VHB, VIH: Negativas

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. Dada la proteinuria nefrótica y la edad, ¿qué entidades deben figurar en el diagnóstico diferencial primario?
2. ¿Qué importancia tiene el antecedente de hepatitis C en el diagnóstico diferencial?
3. ¿Por qué es fundamental realizar una biopsia renal en este caso?
4. ¿Qué hallazgos histológicos permitirían diferenciar las distintas causas de síndrome nefrótico?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico en adulto de 54 años:

En una mujer de 54 años con síndrome nefrótico, insuficiencia renal moderada y antecedente de VHC, el diagnóstico diferencial incluye:

Entidad	Frecuencia	Características distintivas
Nefropatía membranosa	30-40%	Anti-PLA2R, depósitos subepiteliales

GEFS	20-30%	Esclerosis segmentaria, puede ser secundaria
Amiloidosis	10-15%	Rojo Congo +, fibrillas 8-12 nm
GN fibrilar	~1%	Rojo Congo -, fibrillas 16-24 nm, DNAJB9+
Crioglobulinemia	5-10% (en VHC)	C4 bajo, crioglobulinas +, púrpura
GNMP	5-10%	Doble contorno, puede asociarse a VHC

Importancia del antecedente de hepatitis C:

Aunque la paciente tiene respuesta viral sostenida (ARN-VHC indetectable), el antecedente de VHC es relevante porque:

- La **GN fibrilar** tiene asociación con VHC en el 10-20% de los casos
- La **crioglobulinemia mixta** puede persistir tras la curación viral (aunque las crioglobulinas son negativas en este caso)
- La **GNMP** asociada a VHC puede persistir tras el tratamiento
- La **nefropatía membranosa** puede ser secundaria a VHC

Indicación de biopsia renal:

La biopsia renal es **obligatoria** en este caso porque:

- Síndrome nefrótico en adulto (no es ECM típica de la infancia)
- Insuficiencia renal significativa (FGe 35 ml/min)
- Necesidad de diferenciar múltiples etiologías con tratamientos diferentes
- Antecedente de VHC que amplía el diagnóstico diferencial

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué hallazgos en la microscopía óptica orientarían hacia una glomerulopatía con depósitos organizados?
2. ¿Cómo ayuda la tinción con Rojo Congo a diferenciar amiloidosis de GN fibrilar?
3. ¿Cuál es el papel de la microscopía electrónica en el diagnóstico?
4. ¿Qué marcador inmunohistoquímico es diagnóstico de GN fibrilar?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Biopsia renal:

Se realiza biopsia renal percutánea:

Microscopía óptica:

- 22 glomérulos, ninguno esclerosado globalmente
- **Expansión mesangial marcada** con material eosinófilo amorfo
- Engrosamiento de paredes capilares
- Patrón **membranoproliferativo** en algunos glomérulos
- Sin semilunas
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (15%)
- Arterioloesclerosis hialina leve

Tinciones especiales:

- **Rojo Congo: NEGATIVO** (sin birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada)
- PAS: Expansión mesangial positiva
- Plata metenamina: Irregularidad de membranas basales

Inmunofluorescencia:

- **IgG: 3+ (granular, mesangial y pared capilar)**
- IgA: Trazas
- IgM: 1+
- **C3: 2+**
- C1q: 1+
- **Kappa: 2+**
- **Lambda: 2+** (policlonal)
- Subclases IgG: **IgG4 predominante**

Microscopía electrónica:

- **Fibrillas dispuestas al azar** en mesangio y membranas basales
- **Diámetro de las fibrillas: 18-22 nm** (media 20 nm)
- Sin estructura tubular ni periodicidad
- Fusión de procesos podocitarios extensa (>80%)

Inmunohistoquímica:

- **DNAJB9: POSITIVO INTENSO** (tinción difusa en los depósitos)
- Amiloide A: Negativo
- Cadenas ligeras (kappa/lambda): Policlonales

Diagnóstico definitivo: **Glomerulonefritis fibrilar (GNF)** con patrón membranoproliferativo.

Importancia del DNAJB9:

El **DNAJB9** (DnaJ heat shock protein family member B9) es una proteína co-chaperona que se identificó en 2018 como componente específico de los depósitos de la GN fibrilar:

- **Sensibilidad**: 98-100%
- **Especificidad**: ~100% (no se tiñe en amiloidosis, glomerulopatía inmunotactoide ni otras glomerulopatías)
- Ha revolucionado el diagnóstico, permitiendo confirmación incluso sin microscopía electrónica disponible
- Puede realizarse en tejido fijado en parafina (no requiere tejido congelado)

Diferenciación de otras glomerulopatías con depósitos organizados:

Característica	GN Fibrilar	Amiloidosis	Glomerulopatía inmunotactoide
Tamaño fibrillas	16-24 nm	8-12 nm	30-50 nm (microtúbulos)
Rojo Congo	Negativo	Positivo	Negativo
DNAJB9	Positivo	Negativo	Negativo
Inmunoglobulinas	Policlonales (IgG)	Monoclonales o AA	Monoclonales
Asociación	VHC, autoinmune, neoplasias	Discrasias de células plasmáticas, AA	Discrasias de células plasmáticas

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Existe un tratamiento estandarizado para la GN fibrilar?
2. ¿Qué opciones terapéuticas se han utilizado y con qué resultados?
3. ¿Cuál es el pronóstico de la GN fibrilar?
4. ¿Qué factores predicen peor evolución?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento de la GN fibrilar:

No existe un tratamiento estandarizado para la GN fibrilar debido a su rareza. Las guías KDIGO 2021 no incluyen recomendaciones específicas. El manejo se basa en:

1. Tratamiento de soporte (todos los pacientes):

- **Bloqueo del SRAA**: IECA o ARA-II para reducir proteinuria y controlar PA
- **Control estricto de PA**: Objetivo <130/80 mmHg
- **Estatinas**: Para la hiperlipidemia
- **Anticoagulación**: Considerar si albúmina <2,5 g/dL (riesgo trombótico)
- **Restricción de sodio**

2. Tratamiento de la causa subyacente:

- Si hay **neoplasia asociada**: Tratamiento oncológico
- Si hay **enfermedad autoinmune**: Tratamiento de la enfermedad de base
- Si hay **VHC activo**: Antivirales de acción directa

3. Inmunosupresión:

Las opciones utilizadas con resultados variables incluyen:

- **Rituximab**: La opción más prometedora en series recientes
  - Dosis: 375 mg/m² semanal × 4 o 1000 mg días 1 y 15
  - Tasa de respuesta: 40-60% (remisión parcial o completa)
- **Corticoides + micofenolato**: Resultados modestos
- **Corticoides + ciclofosfamida**: Usado en casos severos
- **Corticoides en monoterapia**: Generalmente ineficaces

Plan terapéutico para esta paciente:

1. **Enalapril 10 mg/día**, titulando hasta 20 mg/día (objetivo proteinuria <1 g/día)
2. **Atorvastatina 20 mg/día**
3. **Restricción de sodio** (<2 g/día)
4. **Rituximab 1000 mg** días 1 y 15, con repetición a los 6 meses si no hay respuesta
5. **Prednisona 0,5 mg/kg/día** (30 mg/día) durante 2 meses, con reducción progresiva
6. **Cribado oncológico completo**: TC toraco-abdomino-pélvico, mamografía, colonoscopia (dado el riesgo de neoplasia oculta)
7. Monitorización estrecha de función renal y proteinuria

Cribado oncológico:

- TC toraco-abdomino-pélvico: Sin evidencia de neoplasia
- Mamografía: Normal
- Colonoscopia: Pólipos hiperplásicos, sin malignidad
- Marcadores tumorales (CEA, CA 19.9, CA 125): Normales

Evolución:

Mes 3 (tras 2 dosis de rituximab):

- Creatinina: 1,9 mg/dL (estable)
- Proteinuria: 4,8 g/día (reducción del 25%)
- Albúmina: 3,0 g/dL (mejoría)
- Edemas: Mejoría parcial
- Prednisona reducida a 15 mg/día

Mes 6:

- Creatinina: 1,7 mg/dL (estable)
- **Proteinuria: 2,9 g/día** (reducción del 55%)
- Albúmina: 3,2 g/dL
- Se administra segunda tanda de rituximab
- Prednisona reducida a 10 mg/día

Mes 12:

- Creatinina: 1,8 mg/dL (estable)
- **Proteinuria: 1,8 g/día** (reducción del 72%)
- Albúmina: 3,4 g/dL
- **Remisión parcial** (proteinuria <3,5 g/día con estabilización de función renal)
- Prednisona suspendida
- Continúa enalapril 20 mg/día

Pronóstico:

La GN fibrilar tiene un pronóstico reservado:

- **Progresión a ERCT**: ~50% a 4-5 años del diagnóstico
- **Factores de mal pronóstico**:
  - Creatinina elevada al diagnóstico
  - Proteinuria >6 g/día
  - Fibrosis intersticial >20%
  - Patrón membranoproliferativo (vs. mesangial)
  - Hipertensión arterial
  - Edad avanzada
- **Recurrencia tras trasplante**: 30-50% (significativa)

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La GN fibrilar: una glomerulopatía con depósitos organizados

La GN fibrilar pertenece al grupo de **glomerulopatías con depósitos organizados**, que incluye también la amiloidosis y la glomerulopatía inmunotactoide. Estas entidades comparten la presencia de material organizado en el glomérulo, pero difieren en su composición, morfología ultraestructural y pronóstico

Fisiopatología:

La patogénesis de la GN fibrilar no está completamente comprendida:

- Los depósitos están compuestos principalmente por **IgG policlonal** (especialmente IgG4)
- La proteína **DNAJB9** es un componente integral de las fibrillas
- Se postula que DNAJB9 actúa como "semilla" para la fibrilogénesis
- La asociación con VHC, autoinmunidad y neoplasias sugiere un papel de la estimulación inmune crónica

Asociaciones clínicas:

Asociación	Frecuencia	Ejemplos
Idiopática	50-60%	Sin causa identificable
Hepatitis C	10-20%	Incluso tras curación viral
Neoplasias	10-15%	Linfomas, carcinomas sólidos
Enfermedades autoinmunes	15-20%	LES, Sjögren, AR, EMTC
Gammapatía monoclonal	5-10%	MGUS, mieloma
Diabetes mellitus	10-15%	Puede coexistir

El papel revolucionario del DNAJB9:

El descubrimiento del DNAJB9 como marcador específico de la GN fibrilar en 2018 (Nasr et al.) ha transformado el diagnóstico:

- **Antes de 2018**: El diagnóstico requería microscopía electrónica para medir el tamaño de las fibrillas
- **Después de 2018**: La inmunohistoquímica para DNAJB9 permite el diagnóstico incluso sin ME
- Esto ha aumentado la detección de casos y ha permitido estudios retrospectivos en biopsias archivadas

Tratamiento basado en la evidencia:

La evidencia sobre el tratamiento de la GN fibrilar es limitada debido a su rareza:

- **Rituximab**: La serie más grande (Javaugue et al., 2021) mostró respuesta en ~50% de los pacientes tratados con rituximab
- **Factores predictores de respuesta**: Menor fibrosis intersticial, menor creatinina al inicio
- **Duración del tratamiento**: No establecida; algunos autores recomiendan mantenimiento con rituximab cada 6 meses

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La GN fibrilar representa aproximadamente el **1% de las biopsias renales** nativas en adultos
2. Las fibrillas de la GN fibrilar miden **16-24 nm** (vs. 8-12 nm en amiloidosis)
3. La tinción con **Rojo Congo es NEGATIVA** en la GN fibrilar (positiva en amiloidosis)
4. El **DNAJB9** es el marcador diagnóstico con especificidad ~100% para GN fibrilar
5. La inmunofluorescencia muestra depósitos **policlonales de IgG** (especialmente IgG4) con C3
6. Las asociaciones más frecuentes son: **VHC** (10-20%), **neoplasias** (10-15%) y **enfermedades autoinmunes** (15-20%)
7. El **rituximab** es la opción terapéutica más prometedora, con tasas de respuesta del 40-60%
8. El pronóstico es reservado: **~50% progresan a ERCT** en 4-5 años
9. La **recurrencia tras trasplante** es significativa (30-50%)
10. El **cribado oncológico** es obligatorio en todos los pacientes con GN fibrilar

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Confundir GN fibrilar con amiloidosis** basándose solo en la microscopía óptica, sin realizar Rojo Congo ni DNAJB9
- **No solicitar microscopía electrónica o DNAJB9** en biopsias con expansión mesangial inexplicable y Rojo Congo negativo
- **Olvidar el cribado oncológico** en pacientes con GN fibrilar, perdiendo el diagnóstico de neoplasias ocultas
- **Asumir que la GN fibrilar es siempre idiopática** sin investigar asociaciones (VHC, autoinmunidad, neoplasias)

- **Iniciar tratamiento quimioterápico** (como para amiloidosis AL) sin confirmación diagnóstica adecuada
- **No considerar rituximab** como opción terapéutica, limitándose a tratamiento de soporte

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Últimamente, varios avances han consolidado el manejo de la GN fibrilar:

El primero es la **generalización del DNAJB9** como herramienta diagnóstica. La inmunohistoquímica para DNAJB9 está ahora disponible en la mayoría de los centros de referencia, permitiendo el diagnóstico sin necesidad de microscopía electrónica en muchos casos

El segundo es la **acumulación de evidencia sobre rituximab**. Series multicéntricas han confirmado que el rituximab es la opción terapéutica más efectiva, con tasas de respuesta del 40-60%. Se recomienda como primera línea en pacientes con enfermedad progresiva

El tercero es el reconocimiento de la **heterogeneidad pronóstica**. No todos los pacientes con GN fibrilar tienen mal pronóstico. Aquellos con enfermedad limitada al mesangio, sin fibrosis intersticial significativa y con buena respuesta inicial al tratamiento pueden tener evolución favorable

Finalmente, se están investigando **nuevas dianas terapéuticas** basadas en la comprensión del papel del DNAJB9 en la fibrilogénesis, aunque aún no hay ensayos clínicos en marcha

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Mujer de 54 años con síndrome nefrótico y antecedente de hepatitis C tratada. La biopsia muestra expansión mesangial con material eosinófilo, Rojo Congo negativo y fibrillas de 20 nm en microscopía electrónica. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Amiloidosis AL

B) Amiloidosis AA

C) Glomerulonefritis fibrilar

D) Glomerulopatía inmunotactoide

Respuesta correcta: C

Comentario: La combinación de **fibrillas de 16-24 nm** (en este caso 20 nm) con **Rojo Congo negativo** es diagnóstica de **GN fibrilar**. La amiloidosis tiene fibrillas más pequeñas

(8-12 nm) y Rojo Congo positivo. La glomerulopatía inmunotactoide tiene microtúbulos más grandes (30-50 nm)

Pregunta 2

¿Cuál es el marcador inmunohistoquímico con mayor especificidad para el diagnóstico de glomerulonefritis fibrilar?

A) DNAJB9

B) Cadenas ligeras kappa

C) Amiloide A

D) IgG4

Respuesta correcta: A

Comentario: El **DNAJB9** es el marcador diagnóstico de elección para la GN fibrilar, con una especificidad cercana al **100%**. No se tiñe en amiloidosis, glomerulopatía inmunotactoide ni otras glomerulopatías. El amiloide A es positivo en amiloidosis AA. Las cadenas ligeras e IgG4 pueden estar presentes, pero no son específicas

---

Pregunta 3

¿Cuál es la diferencia principal en el tamaño de las fibrillas entre la glomerulonefritis fibrilar y la amiloidosis?

A) GN fibrilar: 8-12 nm; Amiloidosis: 16-24 nm

B) GN fibrilar: 16-24 nm; Amiloidosis: 8-12 nm

C) Ambas tienen el mismo tamaño de fibrillas

D) GN fibrilar: 30-50 nm; Amiloidosis: 8-12 nm

Respuesta correcta: B

Comentario: Las fibrillas de la **GN fibrilar miden 16-24 nm**, mientras que las de la **amiloidosis miden 8-12 nm**. Esta diferencia de tamaño es una de las claves diagnósticas en la microscopía electrónica. Las fibrillas de 30-50 nm corresponden a la glomerulopatía inmunotactoide (que en realidad son microtúbulos)

Pregunta 4

¿Qué porcentaje de pacientes con glomerulonefritis fibrilar tienen asociación con hepatitis C?

A) <5%

B) >70%

C) 40-50%

D) 10-20%

Respuesta correcta: D

Comentario: Aproximadamente el **10-20% de los pacientes con GN fibrilar** tienen asociación con hepatitis C. Otras asociaciones frecuentes incluyen neoplasias (10-15%) y enfermedades autoinmunes (15-20%). Sin embargo, el 50-60% de los casos son idiopáticos

---

Pregunta 5

¿Cuál es el tratamiento más prometedor para la glomerulonefritis fibrilar según la evidencia actual?

A) Corticoides en monoterapia

B) Ciclofosfamida + prednisona

C) Rituximab

D) Bortezomib

Respuesta correcta: C

Comentario: El **rituximab** es la opción terapéutica más prometedora para la GN fibrilar, con tasas de respuesta del 40-60% en series recientes. Los corticoides en monoterapia son generalmente ineficaces. El bortezomib se usa en amiloidosis AL, no en GN fibrilar

---

Pregunta 6

¿Cuál es el pronóstico aproximado de la glomerulonefritis fibrilar en términos de progresión a enfermedad renal terminal?

A) <10% a 10 años

B) ~50% a 4-5 años

C) >90% a 2 años

D) 100% requieren diálisis al diagnóstico

Respuesta correcta: B

Comentario: La GN fibrilar tiene un pronóstico reservado, con aproximadamente el **50% de los pacientes progresando a ERCT en 4-5 años** desde el diagnóstico. Los factores de mal pronóstico incluyen creatinina elevada al diagnóstico, proteinuria masiva y fibrosis intersticial significativa

---

Pregunta 7

¿Qué estudio es obligatorio realizar en todos los pacientes diagnosticados de glomerulonefritis fibrilar?

A) Cribado oncológico completo

B) Biopsia de médula ósea

C) Estudio genético de amiloidosis

D) Angiografía renal

Respuesta correcta: A

Comentario: El **cribado oncológico completo** es obligatorio en todos los pacientes con GN fibrilar debido a la asociación con neoplasias en el 10-15% de los casos. Esto incluye TC toraco-abdomino-pélvico, mamografía (en mujeres), colonoscopia y marcadores tumorales según la edad y factores de riesgo.

Pregunta 8

¿Cuál es la tasa aproximada de recurrencia de la glomerulonefritis fibrilar tras el trasplante renal?

A) <5%

B) 10-15%

C) 30-50%

D) >80%

Respuesta correcta: C

Comentario: La **recurrencia de la GN fibrilar tras el trasplante renal es significativa, aproximadamente del 30-50%**. Esta alta tasa de recurrencia debe ser discutida con el paciente durante la evaluación pretrasplante. La recurrencia puede ser histológica (detectada en biopsias de protocolo) o clínica (con proteinuria y deterioro de función del injerto). A pesar de la recurrencia, el trasplante sigue siendo una opción válida dado el mal pronóstico en diálisis

---

Pregunta 9

¿Qué patrón de inmunofluorescencia es característico de la glomerulonefritis fibrilar?

A) Depósitos lineales de IgG en membrana basal glomerular

B) Depósitos granulares policlonales de IgG (especialmente IgG4) con C3

C) Ausencia de depósitos (pauciinmune)

D) Depósitos dominantes de IgA en mesangio

Respuesta correcta: B

Comentario: La GN fibrilar se caracteriza por **depósitos granulares de IgG policlonal** (con predominio de **IgG4**) acompañados de C3, localizados en mesangio y paredes capilares. A diferencia de la amiloidosis AL (que tiene cadenas ligeras monoclonales), los depósitos de la GN fibrilar son **policlonales** (kappa y lambda presentes). El patrón lineal es típico de la enfermedad anti-MBG, el pauciinmune de las vasculitis ANCA, y el IgA dominante de la nefropatía IgA

Pregunta 10

¿Qué perfil se asocia a una mayor probabilidad de respuesta al rituximab en la glomerulonefritis fibrilar?

A) Fibrosis intersticial extensa y creatinina muy elevada al inicio

B) Rojo Congo positivo y depósitos de cadenas ligeras monoclonales

C) Presencia obligatoria de neoplasia activa

D) Menor fibrosis intersticial y menor creatinina al inicio del tratamiento

Respuesta correcta: D

Comentario: En la discusión del caso se señala que los predictores de mejor respuesta al rituximab son una menor fibrosis intersticial y una creatinina más baja al inicio, mientras que el daño crónico avanzado se asocia a peor evolución.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **Diagnóstico diferencial primario**: En una mujer de 54 años con síndrome nefrótico y antecedente de VHC, las principales entidades a considerar son: nefropatía membranosa (la más frecuente en adultos), GEFS, amiloidosis, GN fibrilar, crioglobulinemia mixta y GNMP. La edad, el antecedente viral y la presencia de insuficiencia renal amplían el diagnóstico diferencial

2. **Importancia del antecedente de hepatitis C**: Aunque la paciente tiene respuesta viral sostenida, el VHC se asocia con múltiples glomerulopatías: crioglobulinemia (la más frecuente), GNMP, nefropatía membranosa y GN fibrilar (10-20% de casos). La curación viral no excluye la persistencia de daño glomerular establecido

3. **Necesidad de biopsia renal**: Es obligatoria porque: (a) el síndrome nefrótico en adultos tiene múltiples etiologías con tratamientos diferentes, (b) hay insuficiencia renal significativa que requiere estadificación histológica, (c) el antecedente de VHC amplía el

diagnóstico diferencial, y (d) algunas entidades (como la GN fibrilar) solo pueden diagnosticarse histológicamente

4. **Hallazgos histológicos diferenciadores**: La microscopía óptica puede mostrar patrones similares (expansión mesangial, engrosamiento de membranas), pero las tinciones especiales (Rojo Congo), la inmunofluorescencia (patrón de depósitos) y especialmente la microscopía electrónica (tamaño y morfología de las fibrillas) permiten el diagnóstico diferencial definitivo

Respuestas a la Pausa 2

1. **Hallazgos sugestivos de depósitos organizados**: En la microscopía óptica, la expansión mesangial con material eosinófilo amorfo, el engrosamiento de membranas basales y el patrón membranoproliferativo pueden sugerir depósitos organizados (amiloidosis, GN fibrilar, glomerulopatía inmunotactoide). Sin embargo, estos hallazgos no son específicos
2. **Papel del Rojo Congo**: La tinción con Rojo Congo es fundamental para diferenciar amiloidosis de GN fibrilar. En la amiloidosis, el Rojo Congo es **positivo** y muestra **birrefringencia verde manzana** bajo luz polarizada. En la GN fibrilar, el Rojo Congo es **negativo**. Esta distinción tiene implicaciones terapéuticas críticas (quimioterapia en amiloidosis AL vs. inmunosupresión en GN fibrilar)
3. **Papel de la microscopía electrónica**: Es esencial para medir el tamaño de las fibrillas: 8-12 nm en amiloidosis, 16-24 nm en GN fibrilar, 30-50 nm (microtúbulos) en glomerulopatía inmunotactoide. También permite evaluar la distribución de los depósitos y el grado de fusión podocitaria
4. **DNAJB9 como marcador diagnóstico**: El DNAJB9 es una proteína co-chaperona que se identificó en 2018 como componente específico de los depósitos de la GN fibrilar. Tiene una especificidad cercana al 100% y permite el diagnóstico incluso sin microscopía electrónica disponible. Ha revolucionado el diagnóstico de esta entidad

Respuestas a la Pausa 3

1. **Tratamiento estandarizado**: No existe un tratamiento estandarizado para la GN fibrilar debido a su rareza. Las guías KDIGO 2021 no incluyen recomendaciones específicas. El manejo se basa en tratamiento de soporte (bloqueo del SRAA, control de PA, estatinas) y, en casos progresivos, inmunosupresión empírica
2. **Opciones terapéuticas y resultados**: El rituximab es la opción más prometedora, con tasas de respuesta del 40-60% en series recientes. Los corticoides con micofenolato o ciclofosfamida tienen resultados modestos. Los corticoides en monoterapia son generalmente

ineficaces. Es fundamental tratar la causa subyacente si se identifica (neoplasia, autoinmunidad)

3. **Pronóstico**: La GN fibrilar tiene un pronóstico reservado, con aproximadamente el 50% de los pacientes progresando a ERCT en 4-5 años. Los factores de mal pronóstico incluyen: creatinina elevada al diagnóstico, proteinuria >6 g/día, fibrosis intersticial >20%, patrón membranoproliferativo e hipertensión arterial

4. **Factores predictores de peor evolución**: Además de los mencionados, la falta de respuesta al tratamiento inicial, la presencia de semilunas, la edad avanzada y la asociación con neoplasia no tratada predicen peor evolución. La respuesta temprana a rituximab (reducción de proteinuria >50% a los 6 meses) se asocia con mejor pronóstico a largo plazo

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):775-784.

Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, Trebbin WM, D'Agati VD. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12):2244-2252.

Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63(4):1450-1461.

Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, Theis JD, Mills JR, Negron V, et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):51-56.

Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S, et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):56-64.

Andeen NK, Troxell ML, Riazy M, Avasare RS, Lapasia J, Jefferson JA, et al. Fibrillary glomerulonephritis: clinicopathologic features and atypical cases from a multi-institutional cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1741-1750.

Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):679-690.

Erickson SB, Zand L, Nasr SH, Alexander MP, Leung N, Drosou ME, Fervenza FC. Treatment of fibrillary glomerulonephritis with rituximab: a 12-month pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):104-110.

El Ters M, Bobart SA, Cornell LD, Leung N, Bentall A, Sethi S, et al. Recurrence of DNAJB9-positive fibrillary glomerulonephritis after kidney transplantation: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):500-510.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Javaugue V, Dufour-Nourigat L, Desport E,et al . Results of a nation-wide cohort study suggest favorable long-term outcomes of clone-targeted chemotherapy in immunotactoid glomerulopathy. Kidney Int. 2021 Feb;99(2):421-430.

CASO 9. Hematuria y proteinuria en paciente con gammapatía monoclonal: Glomerulonefritis por depósito de inmunoglobulina monoclonal

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Diferenciar entre MGUS (gammapatía monoclonal de significado indeterminado) y MGRS (gammapatía monoclonal de significado renal), comprendiendo que un clon "pequeño" puede causar daño renal grave.
2. Identificar la PGNMID (glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de inmunoglobulina) como una forma de MGRS caracterizada por depósitos glomerulares monoclonales (predominantemente IgG3-kappa) con patrón membranoproliferativo.
3. Reconocer que la electroforesis de proteínas séricas y urinarias es negativa en el 70% de los casos de PGNMID, lo que obliga a la biopsia renal para el diagnóstico.
4. Comprender que el tratamiento debe dirigirse al clon hematológico (terapia dirigida al clon) y no al patrón histológico renal.
5. Conocer el alto riesgo de recurrencia tras el trasplante renal (90%) si no se elimina el clon antes de la cirugía.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **gammapatía monoclonal de significado renal (MGRS)** representa un cambio de paradigma en la nefrología moderna. El término, acuñado por Leung y Bridoux, define cualquier trastorno clonal de células B o plasmáticas que **no cumple criterios de malignidad hematológica** pero que produce una inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica que causa daño renal directo o indirecto

La diferencia clave entre MGUS y MGRS:

- **MGUS** (gammapatía monoclonal de significado indeterminado): Presencia de proteína monoclonal sin daño orgánico. No requiere tratamiento, solo vigilancia.
- **MGRS**: Presencia de proteína monoclonal con daño renal demostrado por biopsia. **Requiere tratamiento dirigido al clon**, a pesar de que la carga tumoral es baja.

La **PGNMID** (glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de inmunoglobulina) es una de las formas más características de MGRS. Se caracteriza por

depósitos glomerulares granulares compuestos por una **única subclase de IgG** (más frecuentemente **IgG3**) con **restricción de cadena ligera** (más frecuentemente **kappa**)

Datos epidemiológicos clave:

- Edad media al diagnóstico: ~60 años (sexta década)
- Patrón histológico predominante: Membranoproliferativo (~60-70%)
- Subtipo más frecuente: **IgG3-kappa** (~60-70% de los casos)
- Detección de clon en médula ósea: Solo ~30% de los casos
- Detección de paraproteína sérica/urinaria: Solo ~30% de los casos
- Progresión a ERCT sin tratamiento: ~25% en 30 meses

Ante un paciente con síndrome nefrítico-nefrótico y un componente monoclonal en suero, la biopsia renal es obligatoria. Si hay depósitos monoclonales de IgG3, el diagnóstico es PGNMID, una forma de MGRS que requiere terapia dirigida al clon aunque no haya mieloma múltiple.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 62 años con antecedente de **MGUS IgG-kappa** diagnosticado hace 4 años, en seguimiento por Hematología sin tratamiento. El componente monoclonal se ha mantenido estable en 0,5 g/dL y la biopsia de médula ósea mostró <5% de células plasmáticas clonales. Acude a Nefrología derivado por su hematólogo tras detectar **microhematuria persistente** en analíticas de control y aparición de **edemas pretibiales** leves.

En el interrogatorio dirigido, niega síntomas constitucionales (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna), dolor óseo, infecciones recurrentes o síntomas neurológicos.

Exploración física:

- Presión arterial: 148/92 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 76 lpm
- Edema con fóvea leve en tobillos bilateralmente
- No adenopatías palpables
- No hepatoesplenomegalia
- Auscultación cardiopulmonar: Normal

Analítica:

- **Creatinina: 1,4 mg/dL** (FGe 58 ml/min/1,73m² CKD-EPI)
- Urea: 48 mg/dL
- **Albúmina: 3,1 g/dL** (ligeramente baja)

- Proteínas totales: 6,8 g/dL
- Hemoglobina: 12,8 g/dL
- Leucocitos: 6.200/µL
- Plaquetas: 210.000/µL
- Calcio: 9,4 mg/dL
- LDH: Normal
- Beta-2 microglobulina: 3,2 mg/L

Estudios de proteína monoclonal:

- SPEP: Banda monoclonal IgG-kappa de **0,5 g/dL**
- Inmunofijación sérica: IgG-kappa positiva
- Cadenas ligeras libres séricas: Kappa 28 mg/L, Lambda 12 mg/L (ratio 2,3; ligeramente elevado)
- Inmunofijación urinaria: Negativa

Complemento:

- C3: 98 mg/dL (normal)
- C4: 24 mg/dL (normal)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 3+, sangre 2+
- **Proteinuria: 3,8 g/24h**
- **Sedimento: 15-20 hematíes dismórficos/campo**

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Es el MGUS de este paciente realmente "indeterminado" o estamos ante una MGRS?
2. ¿Por qué la presencia de hematuria y proteinuria nefrótica en un paciente con MGUS debe activar la realización de una biopsia renal inmediata?
3. ¿Qué diagnósticos diferenciales deben plantearse en un paciente con gammapatía monoclonal y daño glomerular?
4. ¿Por qué la electroforesis sérica puede ser negativa en muchos casos de PGNMID?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

De MGUS a MGRS: un cambio de paradigma

La aparición de **daño renal** (proteinuria nefrótica, hematuria, deterioro de función renal) en un paciente con MGUS previamente diagnosticado obliga a reconsiderar el diagnóstico. El

término MGUS implica **ausencia de daño orgánico**; cuando aparece daño renal atribuible a la inmunoglobulina monoclonal, el diagnóstico se reclasifica como **MGRS**

Tres características definitorias de la MGRS:

1. No responde a la inmunosupresión convencional (corticoides, micofenolato)
2. **Tasa de recurrencia tras trasplante renal ~90%** si no se elimina el clon
3. Riesgo de progresión a malignidad hematológica

Indicaciones de biopsia renal en paciente con gammapatía monoclonal (NCCN 2026):

- Lesión renal aguda estadio 3
- FGe <60 ml/min con declive >2 ml/min/año
- **Proteinuria >1 g/día; CPC >1g/g.**
- Cociente albúmina/creatinina >30 mg/mmol
- Síndrome de Fanconi
- Evidencia de proteinuria de cadenas ligeras

Diagnóstico diferencial de daño glomerular en gammapatía monoclonal:

Entidad	Patrón histológico	IF	ME
PGNMID	GNMP, endocapilar	IgG monoclonal (IgG3-κ)	Depósitos amorfos subendoteliales
Amiloidosis AL	Depósitos amorfos	Cadena ligera monoclonal	Fibrillas 8-12 nm, Rojo Congo +
MIDD (LCDD/HCDD)	Esclerosis nodular	Cadena ligera/pesada lineal	Depósitos granulares puntiformes
GN crioglobulinémica tipo I	GNMP	IgG/IgM monoclonal	Depósitos organizados intraluminales
Glomerulopatía inmunotactoide	GNMP	IgG monoclonal	Microtúbulos 30-50 nm

¿Por qué la electroforesis puede ser negativa?

En la PGNMID, el clon productor es frecuentemente **muy pequeño** y la cantidad de inmunoglobulina monoclonal circulante puede estar por debajo del umbral de detección de la electroforesis e inmunofijación convencionales. Solo ~30% de los pacientes tienen paraproteína detectable en suero u orina, y solo ~30% tienen un clon identificable en médula ósea. Un estudio reciente con secuenciación de repertorio de inmunoglobulinas (RACE-RepSeq) demostró que en la PGNMID-IgG3, solo el 9,8% de los pacientes tenían un clon secretor de IgG3 detectable en médula ósea, sugiriendo que muchos casos pueden no derivar de un trastorno clonal verdadero

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Cuál es el hallazgo más frecuente en la inmunofluorescencia de la PGNMID respecto a la subclase de IgG?
2. ¿Qué diferencia hay entre los depósitos de la PGNMID y los de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD)?
3. ¿Por qué es imprescindible realizar inmunofluorescencia para subclases de IgG (IgG1-4) y restricción de cadena ligera?
4. ¿Qué papel tiene la microscopía electrónica en el diagnóstico diferencial?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Biopsia renal:

Se realiza biopsia renal percutánea:

Microscopía óptica:

- 18 glomérulos, 2 esclerosados globalmente (11%)
- **Patrón membranoproliferativo** con dobles contornos de la membrana basal
- Hipercelularidad mesangial y endocapilar
- Sin semilunas
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (10%)

Inmunofluorescencia:

- **IgG: 3+** (granular, mesangial y pared capilar)
- IgA: Negativo
- IgM: Trazas
- **C3: 2+**
- C1q: 1+

- **Subclases IgG: IgG3 exclusivo (3+)**; IgG1, IgG2, IgG4: Negativos
- **Cadenas ligeras: Kappa exclusivo (3+)**; Lambda: Negativo
- **Restricción monoclonal confirmada: IgG3-kappa**

Microscopía electrónica:

- **Depósitos amorfos** (no fibrilares, no organizados) en localización **subendotelial y mesangial**
- Sin fibrillas ni microtúbulos
- Fusión de procesos podocitarios parcial (~40%)

Diagnóstico definitivo: **Glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de inmunoglobulina (PGNMID) de tipo IgG3-kappa**, en el contexto de **gammapatía monoclonal de significado renal (MGRS)**.

Importancia de la inmunofluorescencia para subclases:

La inmunofluorescencia estándar (IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa, lambda) puede mostrar depósitos de IgG con C3, un patrón inespecífico que podría confundirse con una GN por inmunocomplejos policlonal. **Solo la tinción para subclases de IgG** (IgG1-4) revela la restricción a una única subclase (IgG3 en ~70% de los casos), confirmando la naturaleza monoclonal del depósito.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Por qué el tratamiento debe dirigirse al clon hematológico y no al patrón histológico renal?
2. ¿Qué opciones terapéuticas existen para la PGNMID?
3. ¿Cuál es el pronóstico sin tratamiento?
4. ¿Qué consideraciones son importantes respecto al trasplante renal?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Principio fundamental del tratamiento de la MGRS:

El tratamiento de la MGRS se dirige al **clon productor de la inmunoglobulina nefrotóxica**, no al patrón histológico renal. La terapia dirigida al clon ha demostrado ser **superior a la inmunosupresión convencional** (corticoides, micofenolato, ciclofosfamida sola).

Opciones terapéuticas para la PGNMID:

Régimen	Mecanismo	Evidencia
CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona)	Anti-célula plasmática	Primera línea recomendada; respuesta renal en 88%
Daratumumab (anti-CD38)	Anti-célula plasmática	Fase 2: respuesta global 100% (4 RC + 6 RP)
Rituximab (anti-CD20)	Anti-célula B	Útil si clon B; respuesta variable
Dara-CyBorD	Combinación	Máxima profundidad de respuesta

Plan terapéutico para este paciente:

1. **Estudio hematológico completo**: Biopsia de médula ósea con citometría de flujo, FISH para mieloma, cadenas ligeras libres séricas
2. **Tratamiento dirigido al clon**: Se inicia esquema **CyBorD** (ciclofosfamida 300 mg/m² + bortezomib 1,3 mg/m² + dexametasona 40 mg, ciclos de 28 días)
3. **Tratamiento de soporte**: IECA (enalapril 10 mg/día), restricción de sodio, estatina
4. **Monitorización**: Proteinuria, función renal, cadenas ligeras libres séricas cada ciclo

Evolución:

Mes 3 (tras 3 ciclos de CyBorD):

- Cadenas ligeras libres: Ratio normalizado (1,2)
- Componente monoclonal: Indetectable por inmunofijación
- **Remisión hematológica completa**
- Creatinina: 1,3 mg/dL (mejoría)
- Proteinuria: 1,8 g/día (reducción del 53%)

Mes 6 (tras 6 ciclos):

- Creatinina: 1,1 mg/dL
- **Proteinuria: 0,6 g/día** (remisión parcial renal)
- Hematuria: Resuelta
- Edemas: Resueltos

Mes 12:

- Creatinina: 1,0 mg/dL (estable)
- **Proteinuria: 0,3 g/día** (remisión completa renal)
- Componente monoclonal: Indetectable
- **Remisión hematológica y renal completa**

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

La PGNMID: el nexo entre hematología y nefrología

La PGNMID ilustra perfectamente el concepto de MGRS: un clon hematológico "pequeño" que causa daño renal significativo. El reconocimiento de esta entidad ha sido fundamental para que pacientes que antes eran etiquetados como "MGUS con nefropatía coincidente" reciban tratamiento dirigido al clon

¿Por qué la IgG3 es la subclase más nefrotóxica?

La IgG3 tiene propiedades fisicoquímicas únicas que explican su tendencia al depósito glomerular:

- **Mayor capacidad de fijación de complemento** (vía clásica) que otras subclases
- **Región bisagra más larga**, que facilita la autoagregación
- **Mayor carga positiva**, que favorece la interacción con la membrana basal glomerular (cargada negativamente)
- **Mayor peso molecular** y tendencia a formar complejos

Sin embargo, un estudio reciente de Javaugue et al. (2025) ha cuestionado la naturaleza monoclonal de muchos casos de PGNMID-IgG3, demostrando que, en pacientes sin clon detectable, los depósitos pueden ser **oligoclonales o policlonales**, sugiriendo que la PGNMID es una entidad heterogénea

Pronóstico sin tratamiento:

- Progresión a ERCT: ~25% en 30 meses
- Recurrencia tras trasplante: ~90% (mediana 5,6 meses)
- Pérdida del injerto por recurrencia: ~50% en 3 años

Pronóstico con tratamiento dirigido al clon:

- Respuesta renal global: 60-100% (según la serie)
- Remisión completa renal: 38-40%
- Estabilización de función renal en la mayoría

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La **MGRS** se diferencia de la MGUS por la presencia de daño renal atribuible a la inmunoglobulina monoclonal, a pesar de no cumplir criterios de malignidad hematológica
2. La PGNMID es la forma más frecuente de MGRS con depósitos glomerulares organizados no fibrilares
3. El subtipo más frecuente es **IgG3-kappa** (~60-70% de los casos)

4. La electroforesis sérica/urinaria es **negativa en ~70%** de los casos; la biopsia renal es imprescindible
5. La inmunofluorescencia para **subclases de IgG** (IgG1-4) es obligatoria para demostrar la monoclonalidad del depósito
6. Los depósitos son **amorfos** en ME (no fibrilares), a diferencia de la amiloidosis y la GN fibrilar
7. El tratamiento debe dirigirse al **clon hematológico** (CyBorD, daratumumab, rituximab), no al patrón histológico
8. La **recurrencia tras trasplante es ~90%** si no se elimina el clon antes de la cirugía
9. El **daratumumab** ha mostrado una tasa de respuesta del 100% en un ensayo fase 2 en PGNMID
10. La PGNMID-IgG3 puede ser heterogénea: algunos casos pueden no derivar de un clon verdadero

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Mantener una actitud de "esperar y ver"** en un paciente con MGUS que desarrolla proteinuria, asumiendo que el clon es irrelevante por ser pequeño
- **No realizar inmunofluorescencia para subclases de IgG** (IgG1-4), lo que impide diagnosticar la monoclonalidad del depósito y lleva a un diagnóstico erróneo de "GN por inmunocomplejos idiopática"
- **Tratar con inmunosupresión convencional** (corticoides, micofenolato) en lugar de terapia dirigida al clon, lo que resulta en fracaso terapéutico
- **No solicitar biopsia renal** en un paciente con MGUS y proteinuria >1 g/día o deterioro de función renal
- **Proceder al trasplante renal** sin haber eliminado el clon, lo que resulta en recurrencia precoz (~90%) y pérdida del injerto
- **Confundir PGNMID con GN post-infecciosa** por el patrón membranoproliferativo similar; la restricción de subclase de IgG y cadena ligera es la clave diferencial

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Varios avances han consolidado el manejo de la PGNMID y la MGRS:

El primero es la **incorporación de la MGRS en las guías NCCN 2026** como una entidad con algoritmo diagnóstico y terapéutico propio, incluyendo indicaciones claras de biopsia renal y tratamiento dirigido al clon según el tipo de célula productora (plasmática vs. B)

El segundo es el **papel creciente del daratumumab**. El ensayo fase 2 de Zand et al. (2021) demostró una tasa de respuesta del 100% (4 remisiones completas + 6 parciales en 10 pacientes) con un perfil de seguridad aceptable, posicionando al daratumumab como una opción terapéutica prometedora

El tercero es la **revisión del concepto de monoclonalidad en la PGNMID-IgG3**. El estudio de Javaugue et al. (2025) demostró mediante secuenciación de alta sensibilidad que solo el 9,8% de los pacientes con PGNMID-IgG3 tenían un clon detectable, y que muchos depósitos eran oligoclonales o policlonales. Esto sugiere que la PGNMID es una entidad heterogénea y que no todos los casos deben clasificarse como MGRS

Finalmente, la **revisión NEJM de Leung et al. (2021)** y la actualización de Jaturapisanukul et al. (2026) han consolidado el principio de que el tratamiento de la MGRS debe basarse en la **naturaleza del clon** (plasmático → bortezomib/daratumumab; B → rituximab) y no en el patrón histológico renal

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Varón de 62 años con MGUS IgG-kappa diagnosticado hace 4 años que desarrolla proteinuria de 3,8 g/día y microhematuria. ¿Cuál es la actitud más adecuada?

A) Continuar vigilancia del MGUS sin más estudios

B) Iniciar corticoides empíricos

C) Realizar biopsia renal para reclasificar como posible MGRS

D) Derivar a oncología para quimioterapia inmediata

Respuesta correcta: C

Comentario: La aparición de daño renal (proteinuria, hematuria) en un paciente con MGUS obliga a realizar **biopsia renal** para determinar si la inmunoglobulina monoclonal es la causa del daño. Si se confirma, el diagnóstico se reclasifica de MGUS a **MGRS**, lo que justifica tratamiento dirigido al clon

---

Pregunta 2

¿Cuál es la subclase de IgG más frecuentemente implicada en la PGNMID?

A) IgG1

B) IgG2

C) IgG4

D) IgG3

Respuesta correcta: D

Comentario: La **IgG3-kappa** es el subtipo más frecuente en la PGNMID (~60-70% de los casos). La IgG3 tiene propiedades fisicoquímicas únicas (mayor capacidad de fijación de complemento, región bisagra más larga, mayor carga positiva) que favorecen su depósito glomerular

---

Pregunta 3

¿Qué diferencia fundamental existe entre MGUS y MGRS?

A) La presencia de daño renal atribuible a la inmunoglobulina monoclonal

B) El porcentaje de células plasmáticas en médula ósea

C) La cantidad de proteína monoclonal en suero

D) La edad del paciente

Respuesta correcta: A

Comentario: La diferencia fundamental es la **presencia de daño orgánico (renal) atribuible a la inmunoglobulina monoclonal**. El MGUS, por definición, no tiene daño orgánico. La MGRS tiene daño renal pero no cumple criterios de malignidad hematológica. Esta distinción es crucial porque la MGRS requiere tratamiento dirigido al clon

---

Pregunta 4

¿En qué porcentaje de pacientes con PGNMID se detecta una paraproteína en la electroforesis sérica/urinaria?

A) >90%

B) ~70%

C) ~50%

D) ~30%

Respuesta correcta: D

Comentario: Solo aproximadamente el **30% de los pacientes con PGNMID** tienen una paraproteína detectable en suero u orina mediante electroforesis e inmunofijación convencionales. Esto significa que la **electroforesis negativa NO excluye PGNMID**, y la biopsia renal con inmunofluorescencia para subclases de IgG es imprescindible para el diagnóstico

---

Pregunta 5

¿Cuál es el principio fundamental del tratamiento de la MGRS?

A) Tratar según el patrón histológico renal (corticoides para GNMP)

B) Dirigir el tratamiento al clon hematológico productor de la inmunoglobulina nefrotóxica

C) Usar siempre inmunosupresión convencional (micofenolato + prednisona)

D) Esperar a que se desarrolle mieloma múltiple para iniciar tratamiento

Respuesta correcta: B

Comentario: El principio fundamental del tratamiento de la MGRS es **dirigir la terapia al clon productor** de la inmunoglobulina nefrotóxica, no al patrón histológico renal. La terapia dirigida al clon (CyBorD, daratumumab, rituximab) ha demostrado ser superior a la inmunosupresión convencional

---

Pregunta 6

¿Cuál es la tasa aproximada de recurrencia de la PGNMID tras el trasplante renal si no se elimina el clon?

A) <10%

B) ~30%

C) ~60%

D) ~90%

Respuesta correcta: D

Comentario: La PGNMID tiene una tasa de recurrencia tras trasplante renal de aproximadamente **90%**, con una mediana de tiempo hasta la recurrencia de solo 5,6 meses. La pérdida del injerto por recurrencia ocurre en ~50% de los pacientes en 3 años. Por ello, es fundamental eliminar el clon antes del trasplante

---

Pregunta 7

¿Qué fármaco ha demostrado una tasa de respuesta del 100% en un ensayo fase 2 en pacientes con PGNMID?

A) Daratumumab

B) Ciclofosfamida

C) Rituximab

D) Eculizumab

Respuesta correcta: A

Comentario: El ensayo fase 2 de Zand et al. (2021) demostró que el **daratumumab** (anticuerpo monoclonal anti-CD38) logró una tasa de respuesta global

del **100%** en 10 pacientes con PGNMID (4 remisiones completas + 6 parciales), con reducción significativa de la proteinuria y estabilización de la función renal.

Pregunta 8

¿Qué tinción de inmunofluorescencia es imprescindible para diagnosticar PGNMID y que frecuentemente no se realiza de rutina?

A) C3 y C4

B) IgA e IgM

C) Subclases de IgG (IgG1-4) con restricción de cadena ligera (kappa/lambda)

D) Fibrinógeno

Respuesta correcta: C

Comentario: La tinción para **subclases de IgG** (IgG1-4) con evaluación de restricción de cadena ligera es imprescindible para diagnosticar PGNMID. La inmunofluorescencia estándar puede mostrar depósitos de IgG inespecíficos que se confunden con una GN por inmunocomplejos policlonal. Solo la **restricción a una única subclase** (generalmente IgG3) con una **única cadena ligera** (generalmente kappa) confirma la monoclonalidad del depósito. Muchos laboratorios no realizan esta tinción de rutina, lo que lleva a infradiagnóstico de la PGNMID

Pregunta 9

¿Cuál es el patrón histológico más frecuente en la PGNMID?

A) Glomerulonefritis mesangial pura

B) Nefropatía membranosa

C) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

D) Glomerulonefritis membranoproliferativa

Respuesta correcta: D

Comentario: El patrón histológico más frecuente en la PGNMID es la **glomerulonefritis membranoproliferativa** (GNMP), presente en aproximadamente el **60-70% de los casos**. Se caracteriza por hipercelularidad mesangial y endocapilar con dobles contornos de la membrana basal glomerular. Otros patrones menos frecuentes incluyen el endocapilar puro (~20%), el mesangial (~10%) y el membranoso (<5%). El patrón GNMP refleja la localización predominantemente subendotelial y mesangial de los depósitos monoclonales

---

Pregunta 10

¿Qué hallazgo ultraestructural ayuda a diferenciar la PGNMID de las glomerulopatías con depósitos fibrilares?

A) Fibrillas no ramificadas de 8-12 nm

B) Depósitos amorfos no fibrilares en microscopía electrónica

C) Fibrillas de 16-24 nm positivas para DNAJB9

D) Microtúbulos organizados de 30-50 nm

Respuesta correcta: B

Comentario: En la PGNMID los depósitos son amorfos en microscopía electrónica, no fibrilares. Este rasgo ayuda a diferenciarla de la amiloidosis y de la glomerulonefritis fibrilar, en las que los depósitos presentan una organización fibrilar.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **¿MGUS o MGRS?**: Este paciente ya no tiene un MGUS "indeterminado". La aparición de daño renal (proteinuria nefrótica de 3,8 g/día, microhematuria con hematíes dismórficos, deterioro de función renal) en el contexto de una gammapatía monoclonal conocida obliga a reclasificar el diagnóstico como **MGRS** (gammapatía monoclonal de significado renal). El término MGUS implica ausencia de daño orgánico; cuando aparece daño renal atribuible a la inmunoglobulina monoclonal, el diagnóstico cambia automáticamente

2. **Necesidad de biopsia renal inmediata**: La biopsia renal es obligatoria porque: (a) permite confirmar que el daño renal es causado por la inmunoglobulina monoclonal y no por otra patología coincidente, (b) identifica el patrón histológico específico (PGNMID, amiloidosis, LCDD, etc.), (c) determina el grado de cronicidad (fibrosis, atrofia tubular), y (d) guía la decisión terapéutica. Las guías NCCN 2026 recomiendan biopsia renal en pacientes con gammapatía monoclonal y proteinuria >1 g/día o deterioro de función renal

3. **Diagnósticos diferenciales**: En un paciente con gammapatía monoclonal y daño glomerular, el diagnóstico diferencial incluye: PGNMID (depósitos monoclonales granulares), amiloidosis AL (fibrillas 8-12 nm, Rojo Congo +), enfermedad por depósito de cadenas ligeras/pesadas (LCDD/HCDD, depósitos lineales), GN crioglobulinémica tipo I (crioglobulinas monoclonales), glomerulopatía inmunotactoide (microtúbulos 30-50 nm), y GN fibrilar (fibrillas 16-24 nm, DNAJB9+). Cada entidad tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes

4. **Electroforesis negativa en PGNMID**: La electroforesis sérica/urinaria es negativa en aproximadamente el **70% de los casos de PGNMID** porque el clon productor es frecuentemente muy pequeño y la cantidad de inmunoglobulina monoclonal circulante está por debajo del umbral de detección. Solo ~30% de los pacientes tienen paraproteína detectable y solo ~30% tienen un clon identificable en médula ósea. Por ello, una electroforesis negativa NO excluye PGNMID

Respuestas a la Pausa 2

1. **Subclase de IgG más frecuente**: La **IgG3** es la subclase más frecuentemente implicada en la PGNMID, presente en aproximadamente el **60-70% de los casos**. La IgG3 tiene propiedades fisicoquímicas únicas que favorecen su depósito glomerular: mayor capacidad de fijación de complemento, región bisagra más larga que facilita la autoagregación, y mayor carga positiva que favorece la interacción con la membrana basal glomerular (cargada negativamente)
2. **Diferencia con LCDD**: En la PGNMID, los depósitos son **granulares** y contienen la inmunoglobulina completa (cadena pesada + cadena ligera), localizados predominantemente en mesangio y subendotelio. En la LCDD (enfermedad por depósito de cadenas ligeras), los depósitos son **lineales** (a lo largo de las membranas basales glomerulares y tubulares) y contienen solo cadenas ligeras (generalmente kappa). El patrón histológico también difiere: GNMP en PGNMID vs. esclerosis nodular (similar a nefropatía diabética) en LCDD
3. **Importancia de la IF para subclases**: La inmunofluorescencia estándar (IgG, IgA, IgM, C3, kappa, lambda) puede mostrar depósitos de IgG con C3, un patrón inespecífico que podría confundirse con una GN por inmunocomplejos policlonal (como la GN post-infecciosa). **Solo la tinción para subclases de IgG** (IgG1-4) revela la restricción a una única subclase, y la evaluación de restricción de cadena ligera confirma la monoclonalidad. Sin estas tinciones, muchos casos de PGNMID se diagnostican erróneamente como "GN por inmunocomplejos idiopática"
4. **Papel de la microscopía electrónica**: La ME es fundamental para: (a) confirmar la naturaleza **amorfa** (no fibrilar, no organizada) de los depósitos, diferenciando PGNMID de amiloidosis (fibrillas 8-12 nm), GN fibrilar (fibrillas 16-24 nm) y glomerulopatía inmunotactoide (microtúbulos 30-50 nm); (b) determinar la localización de los depósitos (subendotelial, mesangial, subepitelial); y (c) evaluar el grado de fusión podocitaria

Respuestas a la Pausa 3

1. **Tratamiento dirigido al clon**: El tratamiento de la MGRS debe dirigirse al **clon productor de la inmunoglobulina nefrotóxica**, no al patrón histológico renal. La

inmunosupresión convencional (corticoides, micofenolato) es ineficaz porque no elimina el clon productor. Solo la terapia dirigida al clon (CyBorD, daratumumab, rituximab) puede lograr la remisión hematológica y, consecuentemente, la remisión renal. Este principio es fundamental y diferencia el manejo de la MGRS de otras glomerulopatías

2. **Opciones terapéuticas**: Las principales opciones incluyen:
(a) **CyBorD** (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona): primera línea recomendada, con respuesta renal en ~88%; (b) **Daratumumab** (anti-CD38): tasa de respuesta del 100% en ensayo fase 2; (c) **Dara-CyBorD**: combinación para máxima profundidad de respuesta; (d) **Rituximab** (anti-CD20): útil si el clon es de estirpe B (no plasmática). La elección depende de la naturaleza del clon (plasmático vs. B) y las comorbilidades del paciente

3. **Pronóstico sin tratamiento**: Sin tratamiento dirigido al clon, la PGNMID tiene un pronóstico renal pobre: ~25% progresan a ERCT en 30 meses. Además, la tasa de recurrencia tras trasplante renal es ~90% si no se elimina el clon antes de la cirugía, con pérdida del injerto en ~50% de los pacientes en 3 años

4. **Consideraciones para trasplante**: El trasplante renal en pacientes con PGNMID requiere: (a) **eliminación del clon** antes de la cirugía (remisión hematológica completa); (b) monitorización estrecha post-trasplante con biopsias de protocolo; (c) considerar tratamiento de mantenimiento para prevenir recurrencia. La recurrencia es casi universal (~90%) si el clon persiste, y ocurre precozmente (mediana 5,6 meses post-trasplante)

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292-4295.

Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59.

Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2055-2064.

Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(2):208-215.

Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, Kobrin SM, Vogl DT, Wasserstein AG, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* 2018;94(1):199-205.

Zand L, Rajkumar SV, Leung N, Sethi S, El Ters M, Fervenza FC. Safety and efficacy of daratumumab in patients with proliferative GN with monoclonal immunoglobulin deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1163-1173.

Said SM, Cosio FG, Valeri AM, Leung N, Sethi S, Salameh H, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int.* 2018;94(1):159-169.

Buxeda A, Said SM, Nasr SH, Leung N, El Ters M, Cosio FG. Recurrent proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits in kidney allografts treated with anti-CD20 antibodies. *Transplantation.* 2019;103(7):1477-1485.

Javaugue V, Pascal V, Nasr SH, Bender S, Derouault P, Dasari S, et al. Revisiting proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits through immunoglobulin repertoire sequencing. *Kidney Int.* 2025;108(6):1146-1157.

Jaturapisanukul S, Nasr SH, Leung N. Management of monoclonal gammopathy of renal significance: treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2026;41(3):445-456.

Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 5.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2026;24(1):e260001.

CASO 10. Glomerulonefritis post-infecciosa en adulto con endocarditis: presentación atípica de enfermedad relacionada a infección

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Diferenciar la glomerulonefritis postestreptocócica clásica (pediátrica, post-infecciosa) de la glomerulonefritis relacionada con infecciones del adulto (sin-infección, durante la infección activa).
2. Reconocer la tríada clínica de endocarditis con afectación renal: fiebre, soplo cardíaco de nueva aparición y síndrome nefrítico con hipocomplementemia.
3. Interpretar el patrón de inmunofluorescencia con dominancia de IgA ("IgA-dominant infection-related GN") y diferenciarlo de la nefropatía IgA primaria.
4. Comprender que el tratamiento prioritario es la erradicación del foco infeccioso, no la inmunosupresión.
5. Identificar los factores de mal pronóstico renal en la GNRI del adulto.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **glomerulonefritis relacionada con infecciones (GNRI)** ha experimentado un cambio epidemiológico dramático en las últimas décadas. Mientras que históricamente la glomerulonefritis postestreptocócica (GNPE) era la forma predominante, afectando principalmente a niños tras faringoamigdalitis, actualmente la GNRI del adulto se asocia con mayor frecuencia a **Staphylococcus aureus** y ocurre en pacientes mayores, diabéticos o inmunocomprometidos

Diferencias clave entre GNPE clásica y GNRI del adulto:

Característica	GNPE clásica (pediátrica)	GNRI del adulto (estafilocócica)
Edad típica	5-12 años	>50 años
Patógeno	Streptococcus pyogenes	Staphylococcus aureus (60-70%)

Temporalidad	Post-infecciosa (1-6 semanas)	Sin-infección (durante infección activa)
Foco infeccioso	Faringitis, impétigo	Endocarditis, abscesos, osteomielitis
Comorbilidades	Ninguna	Diabetes, inmunosupresión, ADVP
IF dominante	C3 > IgG ("starry sky")	IgA dominante (30-50%)
Pronóstico	Excelente (>95% recuperación)	Reservado (33% ERCT)

Fisiopatología de la GNRI estafilocócica:

El *Staphylococcus aureus* produce **superantígenos** (enterotoxinas, TSST-1) que activan policlonalmente los linfocitos T y B, induciendo una producción masiva de **IgA** que se deposita en el mesangio glomerular. Además, los antígenos estafilocócicos activan directamente la **vía alternativa del complemento**, explicando la hipocomplementemia C3 con C4 normal característica.

Mensaje MIR central: En un adulto mayor o diabético con fracaso renal agudo y una infección activa (especialmente endocarditis por *S. aureus*), la presencia de hipocomplementemia C3 y proteinuria debe hacernos sospechar una GNRI. Histológicamente, es frecuente encontrar depósitos dominantes de IgA, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la nefropatía IgA primaria.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 72 años, con antecedentes de **diabetes mellitus tipo 2** de 15 años de evolución (en tratamiento con metformina e insulina), hipertensión arterial y enfermedad arterial periférica. Acude a urgencias por **fiebre de 38,5°C** de tres días de evolución, astenia marcada, anorexia y edemas en tobillos de aparición reciente.

En el interrogatorio dirigido, refiere una **infección cutánea en la pierna derecha** (celulitis) tratada con pomadas antibióticas hace dos semanas, sin seguimiento médico posterior. Niega uso de drogas por vía parenteral, procedimientos dentales recientes o catéteres venosos.

Exploración física:

- Temperatura: 38,2°C

- Presión arterial: 155/85 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 98 lpm
- **Soplo sistólico grado III/VI en foco mitral**, no conocido previamente
- Lesiones cicatriciales con eritema residual en miembro inferior derecho
- Edema con fóvea bilateral en tobillos (+)
- No petequias ni nódulos de Osler
- No esplenomegalia

Analítica:

- **Creatinina: 2,9 mg/dL** (basal conocida: 1,1 mg/dL hace 3 meses)
- Urea: 110 mg/dL
- Hemoglobina: 10,2 g/dL
- Leucocitos: 14.500/µL (85% neutrófilos)
- Plaquetas: 180.000/µL
- PCR: 120 mg/L
- Procalcitonina: 2,8 ng/mL

Complemento:

- **C3: 45 mg/dL** (bajo; normal 90-180)
- **C4: 22 mg/dL** (normal)

Análisis de orina:

- Tira reactiva: Proteínas 3+, sangre 3+
- **Proteinuria: 2,4 g/24h**
- **Sedimento: Microhematuria intensa (>50 hematíes/campo), hematíes dismórficos, cilindros hemáticos**

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Por qué la hipocomplementemia C3 con C4 normal orienta hacia la vía alternativa del complemento en este contexto?
2. ¿Cuál es la diferencia temporal clave entre una GN postestreptocócica y una GN asociada a endocarditis estafilocócica?
3. ¿Qué elementos de la presentación clínica sugieren endocarditis infecciosa?
4. ¿Por qué la diabetes es un factor de riesgo importante para la GNRI estafilocócica?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Síndrome nefrítico agudo en contexto de infección activa

El paciente presenta un **síndrome nefrítico agudo** (hematuria con cilindros hemáticos, proteinuria, deterioro de función renal, hipertensión) en el contexto de un cuadro febril con puerta de entrada cutánea y soplo cardíaco de nueva aparición. Esta tríada clínica es altamente sugestiva de **endocarditis infecciosa con afectación glomerular**

Interpretación de la hipocomplementemia:

La combinación de **C3 bajo con C4 normal** indica activación predominante de la **vía alternativa del complemento**, característica de:

- Glomerulonefritis relacionada con infecciones (GNRI)
- Glomerulopatía C3 (C3G)
- Síndrome hemolítico urémico atípico

En el contexto de infección activa, la GNRI es la primera sospecha. Los antígenos bacterianos (especialmente de *S. aureus*) activan directamente la vía alternativa, consumiendo C3 sin afectar C4 (que participa en la vía clásica).

Diferencia temporal clave:

- **GNPE clásica**: Período de latencia de **1-6 semanas** entre la infección (faringitis, impétigo) y la aparición del síndrome nefrítico. La infección ya ha resuelto cuando aparece la nefritis ("post-infecciosa").
- **GNRI estafilocócica**: Ocurre **durante la infección activa** ("sin-infección" o "peri-infecciosa"). No hay período de latencia porque el daño glomerular es mediado por antígenos bacterianos circulantes y superantígenos que activan continuamente el sistema inmune.

Factores de riesgo para GNRI estafilocócica:

- **Diabetes mellitus** (presente en >50% de los casos)
- Edad avanzada (>60 años)
- Inmunosupresión
- Uso de drogas por vía parenteral
- Alcoholismo
- Infecciones cutáneas/abscesos
- Catéteres venosos centrales

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué hallazgo en la inmunofluorescencia de la biopsia es típico de la GN asociada a estafilococo y puede confundirse con una nefropatía IgA?

2. ¿Cuál es el patrón histológico predominante en las biopsias de pacientes con endocarditis?
3. ¿Por qué es imprescindible realizar ecocardiograma transesofágico en este paciente?
4. ¿Qué criterios de Duke modificados se cumplen en este caso?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Estudios complementarios:

Hemocultivos (3 sets):

- *Positivos para Staphylococcus aureus sensible a meticilina (MSSA)* en las 3 muestras

Ecocardiograma transesofágico:

- **Vegetación de 12 mm en valva anterior mitral**
- Insuficiencia mitral moderada
- No absceso perivalvular

Criterios de Duke modificados:

- 2 criterios mayores: Hemocultivos positivos para microorganismo típico + vegetación en ecocardiograma
- **Diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa**

Biopsia renal:

Dada la gravedad del deterioro renal y la necesidad de confirmar el diagnóstico, se realiza biopsia renal percutánea:

Microscopía óptica:

- 22 glomérulos, 3 esclerosados globalmente (14%)
- **Glomerulonefritis proliferativa endocapilar y mesangial difusa**
- **Semilunas celulares en el 30% de los glomérulos** (7/22)
- Infiltración neutrofílica intracapilar
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (25%)

Inmunofluorescencia:

- **IgA: 3+** (dominante, mesangial y pared capilar)
- IgG: 1+
- IgM: Trazas
- **C3: 3+** (patrón "starry sky" o "cielo estrellado")
- C1q: Negativo
- Kappa y Lambda: Policlonales

Microscopía electrónica:

- **Depósitos subepiteliales en forma de "humps"** (jorobas)
- Depósitos mesangiales y subendoteliales
- Fusión podocitaria parcial

Diagnóstico definitivo: **Glomerulonefritis relacionada con infección (GNRI) con dominancia de IgA**, secundaria a ***endocarditis infecciosa por Staphylococcus aureus*.**

Importancia del patrón IgA-dominante:

La **dominancia de IgA** en la inmunofluorescencia (IgA ≥ IgG y C3) es característica de la GNRI estafilocócica, presente en el **30-50% de los casos**. Este patrón puede confundirse con una **nefropatía IgA primaria**, pero existen diferencias clave:

Comparación GNRI IgA-dominante vs Nefropatía IgA primaria

Característica	GNRI IgA-dominante	Nefropatía IgA primaria
Contexto clínico	Infección activa (endocarditis, abscesos)	Sin infección activa
Complemento sérico	C3 bajo	Normal
Patrón IF	IgA + C3 dominantes, "starry sky"	IgA dominante, C3 variable
Humps subepiteliales	Presentes	Ausentes
Resolución	Con tratamiento de la infección	Crónica, recurrente

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Antes de iniciar el tratamiento:

1. ¿Cuál es la prioridad terapéutica: inmunosupresión o erradicación del foco infeccioso?
2. ¿Está indicada la cirugía valvular en este paciente?
3. ¿Cuándo podría considerarse el uso de corticoides?
4. ¿Cuál es el pronóstico renal esperado?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Principio fundamental del tratamiento:

El tratamiento de la GNRI se basa en la **erradicación del foco infeccioso**. A diferencia de otras glomerulonefritis, la inmunosupresión está **contraindicada** mientras la infección esté activa, ya que podría empeorar la sepsis y aumentar la mortalidad.

Plan terapéutico:

1. **Antibioterapia dirigida**: Cloxacilina 2g IV cada 4 horas + gentamicina 3 mg/kg/día IV (según antibiograma y protocolo de endocarditis por MSSA)
2. **Valoración de cirugía cardíaca**: Interconsulta a cirugía cardíaca. Dado que no hay insuficiencia cardíaca refractaria, absceso perivalvular ni embolias recurrentes, se opta por tratamiento médico inicial con vigilancia estrecha
3. **Tratamiento de soporte renal**: Control de volemia, evitar nefrotóxicos, ajuste de dosis de antibióticos según función renal
4. **Monitorización**: Función renal diaria, complemento semanal, ecocardiograma de control

¿Cuándo considerar corticoides?

El uso de corticoides en la GNRI es **controvertido**. Pueden considerarse en casos seleccionados:

- Semilunas extensas (>50% de glomérulos) con deterioro renal progresivo
- **Solo después de que la infección esté controlada** (hemocultivos negativos, afebril >72h)
- Dosis moderadas (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) por tiempo limitado

En este paciente, dado que las semilunas afectan al 30% de los glomérulos y la infección está activa, se decide **no iniciar corticoides** inicialmente.

Evolución:

Semana 1:

- Afebril desde el día 4 de antibioterapia
- Hemocultivos de control: Negativos
- Creatinina: 3,2 mg/dL (pico máximo)
- C3: 52 mg/dL (inicio de recuperación)

Semana 2:

- Creatinina: 2,6 mg/dL (mejoría)
- Proteinuria: 1,8 g/día
- Hematuria: Persistente, pero en descenso

Semana 4:

- Completa 4 semanas de antibioterapia IV

- Creatinina: 1,8 mg/dL
- C3: 85 mg/dL (normalizado)
- Ecocardiograma: Vegetación residual de 5 mm, sin progresión

Mes 3:

- Creatinina: **1,4 mg/dL** (mejoría significativa, aunque no recuperación completa)
- Proteinuria: 0,6 g/día
- Hematuria: Resuelta
- C3: Normal

Mes 6:

- Creatinina: 1,3 mg/dL (estable)
- Proteinuria: 0,3 g/día
- **Recuperación parcial de función renal** (ERC estadio 3a residual)

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

El cambio epidemiológico de la GNRI

La GNRI ha experimentado una transformación epidemiológica dramática. Mientras que hace décadas la GNPE pediátrica era la forma predominante, actualmente la GNRI del adulto asociada a *Staphylococcus aureus* representa la mayoría de los casos en países desarrollados

Factores que explican este cambio:

- Mejora de las condiciones higiénicas (menos infecciones estreptocócicas)
- Envejecimiento poblacional
- Aumento de la prevalencia de diabetes
- Mayor uso de catéteres y dispositivos intravasculares
- Epidemia de uso de drogas por vía parenteral

El patrón IgA-dominante: una trampa diagnóstica

La presencia de depósitos dominantes de IgA en la GNRI estafilocócica puede llevar al diagnóstico erróneo de nefropatía IgA primaria, con consecuencias potencialmente graves:

- **Error**: Iniciar inmunosupresión (corticoides, micofenolato) pensando en NIgA
- **Consecuencia**: Empeoramiento de la sepsis, aumento de mortalidad

Claves para el diagnóstico diferencial:

1. **Contexto clínico**: Fiebre, infección activa, factores de riesgo
2. **Complemento**: C3 bajo en GNRI, normal en NIgA
3. **Humps subepiteliales**: Presentes en GNRI, ausentes en NIgA
4. **Evolución**: Mejoría con tratamiento antibiótico en GNRI

Pronóstico de la GNRI del adulto:

A diferencia de la GNPE pediátrica (>95% de recuperación completa), la GNRI del adulto tiene un pronóstico reservado:

- **Mortalidad intrahospitalaria**: 10-20%
- **Progresión a ERCT**: 25-33%
- **Recuperación completa de función renal**: Solo 30-40%
- **ERC residual**: 40-50%

Factores de mal pronóstico:

- Edad avanzada
- Diabetes mellitus
- Creatinina >3 mg/dL al diagnóstico
- Semilunas en >50% de glomérulos
- Fibrosis intersticial >25%
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La GNRI del adulto es actualmente más frecuente por **Staphylococcus aureus** que por Streptococcus, especialmente en diabéticos y ancianos
2. A diferencia de la GNPE (post-infecciosa, 1-6 semanas de latencia), la GNRI estafilocócica es **sin-infección** (ocurre durante la infección activa)
3. La **hipocomplementemia C3 con C4 normal** indica activación de la vía alternativa del complemento, característica de la GNRI
4. El patrón de **IgA-dominante** en la IF es frecuente en la GNRI estafilocócica (30-50%) y puede confundirse con nefropatía IgA primaria
5. Los **"humps" subepiteliales** en ME son característicos de la GNRI y ayudan a diferenciarla de la NIgA
6. El tratamiento prioritario es la **erradicación del foco infeccioso**; la inmunosupresión está contraindicada mientras la infección esté activa
7. La **tríada de endocarditis con afectación renal**: fiebre + soplo cardíaco + síndrome nefrítico con hipocomplementemia
8. El pronóstico de la GNRI del adulto es **reservado**: 25-33% progresan a ERCT, solo 30-40% recuperan función renal completa
9. La **diabetes mellitus** es el factor de riesgo más importante para GNRI estafilocócica (presente en >50% de casos)

10. El complemento C3 se **normaliza en 8-12 semanas** si el tratamiento es exitoso; la persistencia de hipocomplementemia sugiere infección no controlada o diagnóstico alternativo

---

13. ERRORES FRECUENTES

- **Diagnosticar nefropatía IgA primaria** e iniciar inmunosupresión agresiva sin descartar una infección oculta (endocarditis, absceso visceral). La presencia de IgA dominante en la IF no es sinónimo de NIgA primaria
- **No realizar ecocardiograma** ante un paciente mayor con síndrome nefrítico, fiebre y C3 bajo, asumiendo que es una GN post-infecciosa banal. La endocarditis debe descartarse activamente
- **Iniciar corticoides** antes de controlar la infección, lo que puede empeorar la sepsis y aumentar la mortalidad
- **Asumir que la GNRI del adulto tiene el mismo pronóstico benigno** que la GNPE pediátrica. El pronóstico es mucho más reservado en adultos
- **No buscar activamente el foco infeccioso** (endocarditis, osteomielitis, abscesos) en un paciente con síndrome nefrítico y C3 bajo
- **Retrasar la biopsia renal** en casos atípicos o con deterioro renal severo, lo que impide el diagnóstico correcto y el tratamiento oportuno

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Varios conceptos se han consolidado en el manejo de la GNRI:

El primero es el reconocimiento de la **GNRI IgA-dominante** como una entidad distinta de la nefropatía IgA primaria. Las guías KDIGO 2021 y las actualizaciones posteriores enfatizan la importancia del contexto clínico (infección activa, hipocomplementemia) para el diagnóstico diferencial

El segundo es la **importancia del diagnóstico precoz**. Estudios recientes han demostrado que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la GNRI se asocia con peor pronóstico renal. La identificación temprana del foco infeccioso y el inicio de antibioterapia dirigida son los principales determinantes del resultado

El tercero es el **papel limitado de la inmunosupresión**. Aunque algunos estudios sugieren beneficio de los corticoides en casos con semilunas extensas, la evidencia es limitada y el riesgo de empeorar la infección es real. El consenso actual es reservar los corticoides para casos seleccionados, solo después de controlar la infección

Finalmente, la **prevención** cobra importancia creciente. El control glucémico estricto en diabéticos, el manejo adecuado de las infecciones cutáneas, y la vigilancia de pacientes con catéteres o dispositivos intravasculares pueden reducir la incidencia de GNRI

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1

Varón de 72 años, diabético, con fiebre, soplo cardíaco de nueva aparición y deterioro de función renal. La analítica muestra C3 bajo con C4 normal. ¿Cuál es la sospecha diagnóstica principal?

A) Nefropatía IgA primaria

B) Glomerulonefritis relacionada con infección secundaria a endocarditis

C) Vasculitis ANCA

D) Nefropatía diabética descompensada

Respuesta correcta: B

Comentario: La tríada de **fiebre + soplo cardíaco de nueva aparición + síndrome nefrítico con hipocomplementemia C3** es altamente sugestiva de endocarditis infecciosa con glomerulonefritis relacionada con infección. La hipocomplementemia C3 con C4 normal indica activación de la vía alternativa del complemento, característica de la GNRI

Pregunta 2

¿Cuál es la diferencia temporal clave entre la glomerulonefritis postestreptocócica clásica y la GNRI estafilocócica?

A) La GNPE tiene latencia de días; la GNRI de semanas

B) La GNPE tiene latencia de 1-6 semanas (post-infecciosa); la GNRI ocurre durante la infección activa (sin-infección)

C) Ambas tienen el mismo período de latencia

D) La GNRI tiene latencia de meses

Respuesta correcta: B

Comentario: La GNPE clásica es **post-infecciosa**, con un período de latencia de 1-6 semanas entre la infección y la nefritis. La GNRI estafilocócica es **sin-infección** o **peri-infecciosa**, ocurriendo durante la infección activa sin período de latencia, porque el daño es mediado por antígenos bacterianos circulantes y superantígenos

---

Pregunta 3

¿Qué hallazgo en la inmunofluorescencia de la biopsia renal puede confundir la GNRI estafilocócica con una nefropatía IgA primaria?

A) Depósitos de C1q dominantes

B) Depósitos de IgA dominantes

C) Ausencia de depósitos (pauciinmune)

D) Depósitos lineales de IgG

Respuesta correcta: B

Comentario: La **dominancia de IgA** en la inmunofluorescencia es característica de la GNRI estafilocócica (30-50% de casos), debido a que los superantígenos estafilocócicos activan policlonalmente la producción de IgA. Este patrón puede confundirse con nefropatía IgA primaria, pero el contexto clínico (infección activa, C3 bajo) y los hallazgos de ME (humps subepiteliales) permiten el diagnóstico diferencial

---

Pregunta 4

¿Cuál es el tratamiento prioritario en un paciente con GNRI secundaria a endocarditis?

A) Pulsos de metilprednisolona

B) Plasmaféresis urgente

C) Erradicación del foco infeccioso con antibioterapia dirigida

D) Ciclofosfamida intravenosa

Respuesta correcta: C

Comentario: El tratamiento prioritario de la GNRI es la **erradicación del foco infeccioso** con antibioterapia dirigida (y cirugía si está indicada). La inmunosupresión está **contraindicada** mientras la infección esté activa, ya que podría empeorar la sepsis. Los corticoides solo se consideran en casos seleccionados, después de controlar la infección

---

Pregunta 5

¿Qué hallazgo en la microscopía electrónica es característico de la GNRI y ayuda a diferenciarla de la nefropatía IgA primaria?

A) Fibrillas de 8-12 nm

B) Ausencia de depósitos

C) Microtúbulos de 30-50 nm

D) Depósitos subepiteliales en forma de "humps" (jorobas)

Respuesta correcta: D

Comentario: Los **"humps" subepiteliales** (depósitos electrodensos en forma de joroba localizados entre la membrana basal y los podocitos) son característicos de la GNRI y están **ausentes** en la nefropatía IgA primaria. Este hallazgo es clave para el diagnóstico diferencial cuando la IF muestra IgA dominante

---

Pregunta 6

¿Cuál es el pronóstico de la GNRI del adulto comparado con la GNPE pediátrica?

A) La GNRI del adulto tiene peor pronóstico: 25-33% progresan a ERCT

B) Ambas tienen excelente pronóstico (>95% recuperación)

C) La GNPE pediátrica tiene peor pronóstico

D) Ambas progresan invariablemente a ERCT

Respuesta correcta: A

Comentario: A diferencia de la GNPE pediátrica (>95% de recuperación completa), la GNRI del adulto tiene un **pronóstico reservado**: 25-33% progresan a ERCT, solo 30-40% recuperan función renal completa, y 40-50% quedan con ERC residual. Los factores de mal pronóstico incluyen edad avanzada, diabetes, creatinina >3 mg/dL y semilunas extensas

---

Pregunta 7

¿Cuál es el factor de riesgo más importante para desarrollar GNRI estafilocócica?

A) Sexo masculino

B) Hipertensión arterial

C) Diabetes mellitus

D) Tabaquismo

Respuesta correcta: C

Comentario: La **diabetes mellitus** es el factor de riesgo más importante para la GNRI estafilocócica, presente en **>50% de los casos**. La diabetes predispone a infecciones cutáneas, altera la respuesta inmune innata y adaptativa, favorece la colonización por *S. aureus* y compromete la cicatrización. Otros factores de riesgo incluyen edad avanzada, inmunosupresión, uso de drogas por vía parenteral y alcoholismo

---

Pregunta 8

¿Cuándo se considera que el complemento C3 debería normalizarse en una GNRI tratada adecuadamente?

A) En 24-48 horas

B) En 1,2 semanas

C) En 8-12 semanas

D) Nunca se normaliza

Respuesta correcta: C

Comentario: En la GNRI tratada exitosamente, el **complemento C3 se normaliza en 8-12 semanas**. La persistencia de hipocomplementemia más allá de este período debe hacer sospechar: (a) infección no controlada o foco oculto, (b) diagnóstico alternativo como glomerulopatía C3 o GNMP por inmunocomplejos, o (c) desarrollo de una glomerulonefritis crónica. La monitorización del C3 es útil para evaluar la respuesta al tratamiento

---

Pregunta 9

Un paciente de 68 años con endocarditis por MRSA presenta síndrome nefrítico. La biopsia muestra depósitos de IgA y C3 con semilunas en el 40% de los glomérulos. Tras 2 semanas de antibioterapia, está afebril y los hemocultivos son negativos, pero la creatinina sigue empeorando. ¿Cuál es la actitud más adecuada?

A) Considerar añadir corticoides dado el control de la infección y la presencia de semilunas extensas

B) Continuar solo con antibioterapia y esperar

C) Iniciar ciclofosfamida y rituximab

D) Realizar nefrectomía bilateral

Respuesta correcta: A

Comentario: En pacientes con GNRI y **semilunas extensas** (>30-50% de glomérulos) que presentan deterioro renal progresivo **a pesar del control de la infección** (afebril, hemocultivos negativos), puede considerarse el uso de **corticoides** (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) para reducir la inflamación glomerular y prevenir la fibrosis. La clave es que la infección debe estar controlada antes de iniciar cualquier inmunosupresión. La ciclofosfamida y el rituximab no están indicados en la GNRI

Pregunta 10

¿Cuál de los siguientes hallazgos se asocia a peor pronóstico renal en la glomerulonefritis relacionada con infección del adulto?

A) Normalización del C3 durante el seguimiento

B) Ausencia de diabetes mellitus

C) Creatinina normal al diagnóstico

D) Fibrosis intersticial superior al 25% en la biopsia renal

Respuesta correcta: D

Comentario: Entre los factores de mal pronóstico descritos en la GN relacionada con infección del adulto se incluyen la edad avanzada, la diabetes, creatinina >3 mg/dL, semilunas extensas, retraso diagnóstico y fibrosis intersticial >25%.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. **Hipocomplementemia C3 con C4 normal**: Este patrón indica activación predominante de la **vía alternativa del complemento**. La vía clásica (activada por inmunocomplejos) consume tanto C3 como C4, mientras que la vía alternativa (activada directamente por superficies bacterianas y antígenos) consume principalmente C3. En la GNRI, los antígenos bacterianos (especialmente de *S. aureus*) activan directamente la vía alternativa, explicando este patrón característico. Otras causas de C3 bajo con C4 normal incluyen la glomerulopatía C3 y el síndrome hemolítico urémico atípico
2. **Diferencia temporal clave**: La GNPE clásica es **post-infecciosa**, con un período de latencia de 1-6 semanas entre la infección (faringitis, impétigo) y la aparición del síndrome nefrítico. Durante este tiempo, se forman los anticuerpos anti-estreptocócicos y los inmunocomplejos. En contraste, la GNRI estafilocócica es **sin-infección** o **peri-infecciosa**, ocurriendo durante la infección activa sin período de latencia. Esto se debe a que el daño glomerular es mediado por antígenos bacterianos circulantes y superantígenos que activan continuamente el sistema inmune mientras la infección persiste
3. **Elementos sugestivos de endocarditis**: En este paciente, varios elementos sugieren endocarditis infecciosa: (a) **fiebre persistente** sin foco claro inicial, (b) **soplo cardíaco de nueva aparición** (criterio mayor de Duke), (c) **puerta de entrada cutánea** (celulitis previa), (d) **factores de riesgo** (diabetes, edad avanzada), (e) **síndrome nefrítico con hipocomplementemia** (afectación renal por endocarditis). La tríada de fiebre + soplo + síndrome nefrítico debe hacer sospechar siempre endocarditis con GNRI
4. **Diabetes como factor de riesgo**: La diabetes mellitus predispone a la GNRI estafilocócica por múltiples mecanismos: (a) mayor susceptibilidad a infecciones cutáneas y de tejidos blandos, (b) colonización nasal aumentada por *S. aureus*, (c) alteración de la respuesta inmune innata (disfunción de neutrófilos, macrófagos), (d) compromiso de la cicatrización, (e) mayor frecuencia de procedimientos invasivos (catéteres, diálisis). Más del 50% de los pacientes con GNRI estafilocócica son diabéticos

Respuestas a la Pausa 2

1. **Patrón IgA-dominante**: La **dominancia de IgA** en la inmunofluorescencia (IgA ≥2+ con IgA > IgG) es característica de la GNRI estafilocócica, presente en el **30-50% de los casos**. Este patrón se debe a que los superantígenos estafilocócicos (enterotoxinas, TSST-1) activan policlonalmente los linfocitos B productores de IgA. Este hallazgo puede confundirse con nefropatía IgA primaria, pero el contexto clínico (infección activa, C3 bajo, humps en ME) permite el diagnóstico diferencial
2. **Patrón histológico en endocarditis**: El patrón histológico más frecuente en la GNRI asociada a endocarditis es la **glomerulonefritis proliferativa endocapilar y mesangial difusa**, a menudo con **semilunas** (presentes en 30-50% de los casos). La infiltración neutrofílica intracapilar es característica. En casos severos, puede haber necrosis fibrinoide. El patrón membranoproliferativo también puede observarse en casos crónicos
3. **Necesidad de ecocardiograma transesofágico**: El ecocardiograma transesofágico (ETE) es imprescindible porque: (a) tiene mayor sensibilidad que el transtorácico para detectar vegetaciones pequeñas (<5 mm), (b) permite visualizar mejor las válvulas (especialmente la mitral y las prótesis), (c) detecta complicaciones como abscesos perivalvulares, (d) es un criterio mayor de Duke para el diagnóstico de endocarditis. En pacientes con sospecha de endocarditis y ETT negativo, el ETE es obligatorio
4. **Criterios de Duke en este caso**: Este paciente cumple **2 criterios mayores**: (a) hemocultivos positivos para microorganismo típico (*S. aureus*) en múltiples muestras, (b) evidencia de afectación endocárdica (vegetación en ecocardiograma). Con 2 criterios mayores, el diagnóstico de endocarditis infecciosa es **definitivo** según los criterios de Duke modificados

Respuestas a la Pausa 3

1. **Prioridad terapéutica**: La prioridad absoluta es la **erradicación del foco infeccioso** con antibioterapia dirigida (y cirugía si está indicada). La inmunosupresión está **contraindicada** mientras la infección esté activa, ya que podría empeorar la sepsis, aumentar la carga bacteriana y la mortalidad. El principio fundamental es que la GNRI es una complicación de la infección, y el tratamiento de la causa (infección) resuelve la consecuencia (glomerulonefritis)
2. **Indicaciones de cirugía valvular**: Las indicaciones de cirugía en endocarditis incluyen: (a) insuficiencia cardíaca refractaria por disfunción valvular severa, (b) infección no controlada (fiebre persistente >7-10 días con antibioterapia adecuada, absceso perivalvular), (c) prevención de embolias (vegetaciones >10 mm con embolia previa, vegetaciones >15

mm). En este paciente, sin estas indicaciones, se optó por tratamiento médico inicial con vigilancia estrecha

3. **Cuando considerar corticoides**: Los corticoides pueden considerarse en casos seleccionados de GNRI con: (a) **semilunas extensas** (>30-50% de glomérulos), (b) **deterioro renal progresivo** a pesar del control de la infección, (c) **infección controlada** (afebril >72h, hemocultivos negativos). Se utilizan dosis moderadas (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) por tiempo limitado. La evidencia es limitada y el riesgo de reactivación infecciosa es real, por lo que la decisión debe ser individualizada

4. **Pronóstico renal esperado**: El pronóstico de la GNRI del adulto es **reservado** comparado con la GNPE pediátrica. En este paciente con factores de mal pronóstico (edad 72 años, diabetes, creatinina 2,9 mg/dL, semilunas en 30% de glomérulos, fibrosis intersticial 25%), se espera: (a) recuperación parcial de función renal (probable), (b) ERC residual (muy probable), (c) progresión a ERCT (posible, 25-33% de casos). La recuperación completa es poco probable (<30-40%)

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013;83(5):792-803.

Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(1):21-32.

Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):187-195.

Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int.* 1995;47(1):207-216.

Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol.* 2003;34(12):1235-1241.

Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, Nadasdy T. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1179-1186.

Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV, et al. Staphylococcus infection-associated GN: spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):39-49.

Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;87(6):1241-1249.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

Fowler VG Jr, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: updating the modified Duke criteria. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):518-526.

Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042.

Arivazhagan S, Lamech TM, Myvizhiselvi M, Arumugam V, Alavudeen SS, Dakshinamoorthy S, et al. Efficacy of corticosteroids in infection-related glomerulonephritis: a randomized controlled trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7(10):2160-2165.