INTRODUCCION VOLUMEN 4:
Riñón en Enfermedades Sistémicas

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 y médicos residentes, 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 4. Riñón en Enfermedades Sistémicas
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
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

MIR: Casos clínicos en Nefrología con Aprendizaje Basado en Problemas

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 4: Riñón en Enfermedades Sistémicas

El riñón es un órgano frecuentemente implicado en múltiples enfermedades sistémicas y puede verse afectado directamente y, al mismo tiempo, influir en la evolución de la enfermedad. Su afectación plantea importantes retos diagnósticos y terapéuticos, al requerir la integración de datos clínicos, analíticos e histológicos en contextos complejos.

Este volumen, dedicado al riñón en las enfermedades sistémicas, se basa en la experiencia clínica y docente, y adopta el enfoque del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP). A través de casos clínicos reales, se guía al lector en el proceso de razonamiento diagnóstico y toma de decisiones, desde la presentación inicial hasta el manejo terapéutico.

Los casos abordan entidades relevantes como amiloidosis, gammapatías monoclonales, vasculitis, enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas, reflejando la diversidad de situaciones en las que el riñón se ve comprometido en el contexto sistémico.

Dirigido a opositores MIR, estudiantes de Medicina, médicos residentes y docentes, este volumen pretende ser una herramienta práctica para el aprendizaje activo, facilitando la comprensión de la patología renal desde una perspectiva integradora y orientada a la práctica clínica.

Revisión Experto del Volumen 4

Dr. Manuel Praga Terente

Catedrático de Nefrología

Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre (2004-20020)

VOLUMEN 4: CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Síndrome nefrótico y macroglosia: claves clínicas para el diagnóstico de amiloidosis AL

Caso 2: Proteinuria no albuminúrica y anemia: sospecha de nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple.

Caso 3: Síndrome nefrótico en paciente con gammapatía monoclonal: diagnóstico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras

Caso 4: Hematuria y deterioro progresivo de función renal con ANCA positivo: abordaje de las vasculitis sistémicas

Caso 5: Síndrome pulmón-riñón: diagnóstico diferencial entre enfermedad anti-MBG y vasculitis asociadas a ANCA

Caso 6: Proteinuria e inmunología positiva en mujer joven: clasificación y manejo integral de la nefritis lúpica

Caso 7: Fenómeno de Raynaud y deterioro renal: manejo de la crisis renal esclerodérmica

Caso 8: Artritis crónica y proteinuria: amiloidosis AA secundaria frente a nefrotoxicidad por fármacos

Caso 9: Proteinuria en paciente con VIH: diferenciando la nefropatía asociada a VIH de otras glomerulopatías

Caso 10: Púrpura, hipocomplementemia y proteinuria: glomerulonefritis crioglobulinémica asociada a hepatitis C

ABREVIATURAS

AA: Amiloidosis AA (secundaria)
ABP: Aprendizaje Basado en Problemas
ACR: Relación albúmina/creatinina
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
AL: Amiloidosis de cadenas ligeras
ANA: Anticuerpos antinucleares
ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina II
ATTR: Amiloidosis por transtiretina
BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV: Citomegalovirus
CRE: Crisis Renal Esclerodérmica
COVID-19: Coronavirus Disease 2019
CRAB: Calcium, Renal failure, Anemia, Bone lesions
DNA: Ácido desoxirribonucleico
dcSSc: Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa
ECG: Electrocardiograma
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERC: Enfermedad renal crónica
ESRD: Enfermedad renal terminal
EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology
FC: Frecuencia cardiaca
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG: Filtrado glomerular
FGe: Filtrado glomerular estimado
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization
FLC: Cadenas ligeras libres
GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

GN: Glomerulonefritis
GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferativa
GNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva
GOT: Aspartato aminotransferasa
GPA: Granulomatosis con poliangeítis
GPT: Alanina aminotransferasa
HBV: Virus de la hepatitis B
HCV: Virus de la hepatitis C
HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
HIVAN: Nefropatía asociada al VIH
HTA: Hipertensión arterial
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IF: Inmunofluorescencia
IGRA: Interferon Gamma Release Assay
IMC: Índice de masa corporal
IMWG: International Myeloma Working Group
IRA: Insuficiencia renal aguda
ISN: International Society of Nephrology
ISS: International Staging System
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LCDD: Light Chain Deposition Disease
LDH: Lactato deshidrogenasa
MBG: Membrana basal glomerular
MIR: Médico Interno Residente
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
PA: Presión arterial
PCR: Proteína C reactiva
PLA2R: Receptor de fosfolipasa A2
R-ISS: Revised International Staging System
RC: Respuesta completa
SC: Subcutáneo
UPEP: Electroforesis de proteínas urinarias
VGPR: Very Good Partial Response
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

CASO 1. Síndrome nefrótico y macroglosia: claves clínicas para el diagnóstico de amiloidosis AL

CASO 2. Proteinuria no albuminúrica y anemia: sospecha de nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple

CASO 3. Síndrome nefrótico en paciente con gammapatía monoclonal: diagnóstico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras

CASO 4. Hematuria y deterioro progresivo de función renal con ANCA positivo: abordaje de las vasculitis sistémicas

CASO 5. Síndrome pulmón-riñón: diagnóstico diferencial entre enfermedad anti-MBG y vasculitis asociadas a ANCA

CASO 6. Proteinuria e inmunología positiva en mujer joven: clasificación y manejo integral de la nefritis lúpica

CASO 7. Fenómeno de Raynaud y deterioro renal: manejo de la crisis renal esclerodérmica

CASO 8. Artritis crónica y proteinuria: amiloidosis AA secundaria frente a nefrotoxicidad por fármacos

CASO 9. Proteinuria en paciente con VIH: diferenciando la nefropatía asociada a VIH de otras glomerulopatías

CASO 10. Púrpura, hipocomplementemia y proteinuria: glomerulonefritis crioglobulinémica asociada a hepatitis C

CASO 1. Síndrome nefrótico y macroglosia: claves clínicas para el diagnóstico de amiloidosis AL

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer la combinación de síndrome nefrótico y macroglosia como hallazgo altamente sugestivo de amiloidosis AL.
- Aplicar un enfoque diagnóstico sistemático desde la sospecha clínica hasta la confirmación histológica y tipificación del amiloide.
- Interpretar los hallazgos de la biopsia renal en amiloidosis AL: tinción de rojo Congo, patrón de depósito glomerular y criterios de tipificación.
- Conocer el sistema de estadificación renal de Palladini y su utilidad para predecir progresión a diálisis.
- Comprender el manejo nefrológico del síndrome nefrótico por amiloidosis AL: tratamiento de soporte y monitorización de la respuesta renal.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La amiloidosis AL (de cadenas ligeras de inmunoglobulina) es una enfermedad sistémica causada por el depósito extracelular de fibrillas amiloides derivadas de cadenas ligeras monoclonales. El riñón se afecta en el 60-70% de los pacientes, manifestándose típicamente como síndrome nefrótico con proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edema generalizado. El sedimento urinario suele ser "blando" (sin hematuria ni cilindros celulares), a diferencia de las glomerulonefritis proliferativas. Ciertos hallazgos clínicos extrarrenales —como la macroglosia, la púrpura periorbitaria o la hepatomegalia con elevación de fosfatasa alcalina— son altamente sugestivos y deben activar una evaluación diagnóstica urgente. El diagnóstico requiere demostración histológica de depósito amiloide (rojo Congo) y tipificación del amiloide (espectrometría de masas), además de evidencia de discrasia de células plasmáticas. El pronóstico renal depende del grado de proteinuria y función renal al diagnóstico, así como de la respuesta hematológica al tratamiento dirigido contra la clona plasmocitaria.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 62 años que consulta por edema progresivo de miembros inferiores de 3 meses de evolución, asociado a aumento de perímetro abdominal y ganancia ponderal de 8 kg. Refiere astenia marcada y disnea de moderados esfuerzos. Como antecedente, presenta hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10 mg/día. Su esposa comenta que "la lengua le ha crecido" en los últimos meses, con dificultad para articular algunas palabras.

Exploración física:

- PA: 105/68 mmHg. FC: 78 lpm. Afebril.
- Macroglosia evidente con indentaciones dentarias laterales.
- Equimosis periorbitaria bilateral espontánea.
- Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos, crepitantes bibasales escasos.
- Abdomen: ascitis moderada, hepatomegalia de 3 cm.
- Extremidades inferiores: edema con fóvea bilateral hasta raíz de muslos (+++/++++).
- Equimosis dispersas en tronco sin traumatismo previo.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexiona sobre las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal que presenta este paciente?
2. La combinación de macroglosia + púrpura periorbitaria + síndrome nefrótico, ¿qué diagnóstico sugiere?
3. ¿Qué diagnósticos diferenciales considerarías ante un síndrome nefrótico en un varón de 62 años?
4. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente para confirmar síndrome nefrótico y orientar la etiología?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan las siguientes pruebas complementarias:

Analítica sanguínea:

- Hemograma: Hb 11,8 g/dL, leucocitos 6.200/µL, plaquetas 195.000/µL.
- Creatinina: 1,6 mg/dL. Urea: 58 mg/dL. FGe (CKD-EPI): 44 mL/min/1,73 m².
- Albúmina sérica: 2,1 g/dL. Proteínas totales: 4,8 g/dL.
- Colesterol total: 310 mg/dL. LDL: 198 mg/dL.
- Fosfatasa alcalina: 285 U/L. GOT/GPT: normales.
- NT-proBNP: 4.850 pg/mL.

Estudio de proteína monoclonal:

- Proteinograma sérico: no se identifica pico monoclonal evidente.
- Inmunofijación sérica: banda monoclonal IgG lambda.
- Cadenas ligeras libres en suero: kappa 12 mg/L, lambda 285 mg/L. Ratio kappa/lambda: 0,04 (muy alterado). dFLC: 273 mg/L.
- Inmunofijación urinaria: cadena ligera lambda monoclonal.

Orina de 24 horas:

- Proteinuria: 8,2 g/24h.
- Sedimento: sin hematuria, sin cilindros celulares. Cuerpos ovales grasos presentes.

Electrocardiograma:

- Bajo voltaje generalizado en derivaciones de miembros. Patrón de pseudoinfarto en V1-V3.

Ecocardiograma:

- Grosor de pared ventricular: 14 mm (engrosamiento concéntrico biventricular).
- FEVI: 55%. Disfunción diastólica grado II.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Reflexiona:

1. Con los datos disponibles, ¿puedes ya confirmar el diagnóstico de amiloidosis AL? ¿Qué falta?
2. ¿Qué prueba inicial mínimamente invasiva solicitarías para demostrar depósito amiloide tisular?
3. Si el aspirado de grasa es negativo, ¿cuál sería el siguiente paso?
4. ¿Por qué es imprescindible la tipificación del amiloide y no basta con la tinción de rojo Congo?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Aspirado de grasa abdominal subcutánea:

- Tinción con rojo Congo: **positiva**. Birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada.

Biopsia renal:

Dado que el paciente presenta síndrome nefrótico severo con deterioro de función renal, se decide realizar biopsia renal para confirmar el diagnóstico, evaluar el grado de daño renal y establecer el pronóstico.

Hallazgos de la biopsia renal:

- **Microscopía óptica:** Depósitos eosinofílicos amorfos en mesangio y paredes capilares glomerulares. Engrosamiento difuso de las paredes capilares. Atrofia tubular y fibrosis intersticial moderadas (30%).
- **Tinción de rojo Congo:** Positividad intensa en glomérulos, con birrefringencia verde manzana bajo luz polarización.
- **Inmunofluorescencia:** Negativa para IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa y lambda (patrón característico de amiloidosis).
- **Microscopía electrónica:** Fibrillas amiloides no ramificadas de 8-10 nm de diámetro, distribuidas aleatoriamente en mesangio y membranas basales glomerulares.

Tipificación del amiloide por espectrometría de masas (LC-MS/MS):

- Composición: **cadenas ligeras lambda tipo AL**. Se descarta amiloide ATTR, AA y otras formas.

Biopsia de médula ósea:

- Infiltración por células plasmáticas: 8% (restricción lambda por citometría de flujo).

Diagnóstico definitivo: Amiloidosis sistémica AL lambda con afectación renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica estadio 3b) y cardíaca.

Estadificación renal (sistema de Palladini):

- FGe: 44 mL/min/1,73 m² (50) ✓
- Proteinuria: 8,2 g/24h (>5) ✓
- **Estadio renal III:** Riesgo de progresión a diálisis a 2 años: 60-75%.

---

9. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO

Reflexiona:

1. ¿Cuál es el objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL desde el punto de vista nefrológico?
2. ¿Qué medidas de soporte nefrológico implementarías para el manejo del síndrome nefrótico?
3. ¿Qué parámetros utilizarías para monitorizar la respuesta renal al tratamiento?
4. ¿Cuándo esperarías ver mejoría de la proteinuria tras iniciar tratamiento hematológico?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

El paciente es valorado conjuntamente por Nefrología y Hematología. Dado el estadio avanzado con afectación multiorgánica, se inicia tratamiento hematológico con **Daratumumab-CyBorD** (daratumumab + ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona).

Manejo nefrológico de soporte:

- **Control de la sobrecarga hídrica:**
  - Restricción de sodio (2 g/día) y líquidos.
  - Furosemida 80 mg/12h oral (se ajusta según respuesta).
  - Espironolactona 25 mg/día (antagonista de aldosterona).
  - Medias de compresión elástica.
- **Manejo de la proteinuria:**
  - Se suspende enalapril por hipotensión (PA 105/68 mmHg).
  - No se inician IECA/ARA-II por presión arterial limítrofe y riesgo de deterioro hemodinámico en contexto de afectación cardíaca.
- **Prevención de complicaciones trombóticas:**
  - Enoxaparina 40 mg/día subcutánea (profilaxis antitrombótica por síndrome nefrótico severo con albúmina 2 g/dL).
- **Manejo de hiperlipidemia:**
  - Atorvastatina 20 mg/día.
- **Ajuste de fármacos nefrotóxicos:**
  - Evitar AINE.
  - Ajuste de dosis de bortezomib según función renal.

Evolución a los 6 meses:

- **Respuesta hematológica:** dFLC descendió de 273 a 35 mg/L → Muy buena respuesta parcial (VGPR).
- **Respuesta renal:**
  - Proteinuria: 3,8 g/24h (descenso del 54% desde 8,2 g/24h) → **Respuesta renal parcial** (descenso >30% sin progresión de FGe).
  - Creatinina: 1,5 mg/dL. FGe: 48 mL/min/1,73 m² (estable).
  - Albúmina sérica: 2,8 g/dL.
- **Mejoría clínica:** Reducción significativa del edema, mejoría de la disnea.

Evolución a los 18 meses:

- **Respuesta hematológica:** Inmunofijación sérica negativa. FLC lambda: 18 mg/L. Ratio normalizado → **Respuesta completa (RC)**.

- **Respuesta renal:**
    - Proteinuria: 0,8 g/24h (descenso del 90%) → **Muy buena respuesta renal parcial** (descenso >60%).
    - Creatinina: 1,4 mg/dL. FGe: 52 mL/min/1,73 m² (mejoría leve).
    - Albúmina sérica: 3,5 g/dL.
- Se mantiene daratumumab en monoterapia como mantenimiento mensual.
- Suspensión de anticoagulación profiláctica (albúmina >3 g/dL, proteinuria 1 g/24h).
- Reducción progresiva de diuréticos.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra la presentación clásica de la amiloidosis AL con afectación renal predominante. Desde la perspectiva nefrológica, varios aspectos merecen destacarse:

Claves diagnósticas renales. El síndrome nefrótico con sedimento "blando" (ausencia de hematuria y cilindros celulares) es característico de la amiloidosis AL renal, a diferencia de las glomerulonefritis proliferativas. La presencia de cuerpos ovales grasos refleja la lipiduria asociada al síndrome nefrótico. La macroglosia y la púrpura periorbitaria son hallazgos extrarrenales altamente específicos que deben alertar al nefrólogo sobre la posibilidad de amiloidosis AL.

Importancia de la biopsia renal. Aunque el aspirado de grasa abdominal es positivo en el 70-75% de los casos, la biopsia renal proporciona información adicional crucial: (1) confirma la afectación renal por amiloide, (2) permite evaluar el grado de daño estructural (atrofia tubular, fibrosis intersticial), (3) ayuda a establecer el pronóstico renal, y (4) descarta otras glomerulopatías concomitantes. El patrón de inmunofluorescencia negativo es característico de la amiloidosis (a diferencia de las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas no amiloides).

Tipificación del amiloide. La espectrometría de masas es el gold standard para tipificar el amiloide, siendo esencial para distinguir la amiloidosis AL (que requiere quimioterapia) de la amiloidosis ATTR (que requiere estabilizadores de transtirretina) o AA (que requiere control de la inflamación). Hasta un 10-20% de pacientes con amiloidosis ATTR tienen una gammapatía monoclonal concomitante, lo que podría inducir a error diagnóstico si no se tipifica el amiloide.

Estadificación renal y pronóstico. El sistema de Palladini utiliza dos parámetros (FGe 50 mL/min y proteinuria >5 g/24h) para predecir el riesgo de progresión a diálisis. Nuestro paciente, con ambos criterios positivos (estadio III), tiene un riesgo del 60-75% de requerir

diálisis a 2 años sin tratamiento efectivo. Este sistema ha sido validado en múltiples cohortes y es útil para la toma de decisiones terapéuticas y el consejo al paciente.

Respuesta renal al tratamiento. La respuesta renal se define como una reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe (descenso ≥25%). Es importante destacar que la respuesta renal es típicamente más lenta que la respuesta hematológica, manifestándose progresivamente durante 6-24 meses tras alcanzar una respuesta hematológica profunda. La función renal (FGe) suele estabilizarse más que mejorar, mientras que la proteinuria puede disminuir significativamente e incluso resolverse completamente si la respuesta hematológica se mantiene.

Manejo nefrológico de soporte. El control de la sobrecarga hídrica en el síndrome nefrótico por amiloidosis puede ser particularmente desafiante debido a: (1) la hipoalbuminemia severa, (2) la afectación cardíaca concomitante (miocardiopatía restrictiva), y (3) la posible neuropatía autonómica. Los diuréticos de asa en dosis altas, a menudo en combinación con espironolactona, son la piedra angular del tratamiento. El uso de IECA/ARA-II debe individualizarse: aunque tienen efecto antiproteinúrico, pueden causar hipotensión sintomática en pacientes con afectación cardíaca o autonómica.

Anticoagulación en síndrome nefrótico. El síndrome nefrótico severo (albúmina 2 g/dL, proteinuria >10 g/24h) se asocia con un estado de hipercoagulabilidad. Aunque no existe consenso universal, muchos expertos recomiendan anticoagulación profiláctica en pacientes con amiloidosis AL y síndrome nefrótico severo, especialmente si hay otros factores de riesgo (inmovilización, afectación cardíaca).

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. El riñón se afecta en el 60-70% de los pacientes con amiloidosis AL, manifestándose típicamente como síndrome nefrótico con sedimento "blando" (sin hematuria ni cilindros).
2. La macroglosia (10-20% de casos) y la púrpura periorbitaria (15% de casos) son hallazgos prácticamente patognomónicos de amiloidosis AL.
3. El diagnóstico de amiloidosis AL requiere: (a) depósito amiloide tisular (rojo Congo + birrefringencia verde) Y (b) tipificación del amiloide (espectrometría de masas) Y (c) discrasia de células plasmáticas.
4. La inmunofluorescencia en la biopsia renal de amiloidosis AL es típicamente **negativa** (a diferencia de las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas no amiloides como LCDD).

5. El sistema de estadificación renal de Palladini utiliza FGe <50 mL/min y proteinuria >5 g/24h para predecir riesgo de diálisis a 2 años.
6. La respuesta renal se define como reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe (descenso ≥25%).
7. La respuesta renal es más lenta que la hematológica, manifestándose progresivamente durante 6-24 meses tras alcanzar respuesta hematológica profunda.
8. El tratamiento de la amiloidosis AL es hematológico (dirigido contra la clona plasmocitaria), siendo Daratumumab-CyBorD el régimen de primera línea.
9. El manejo nefrológico de soporte incluye: diuréticos de asa ± espironolactona, restricción de sodio, IECA/ARA-II si la PA lo permite, y anticoagulación profiláctica en síndrome nefrótico severo.
10. La función renal (FGe) suele estabilizarse más que mejorar con el tratamiento, mientras que la proteinuria puede disminuir significativamente.

---

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Diagnosticar "síndrome nefrótico idiopático" sin buscar proteína monoclonal.** Todo síndrome nefrótico en adultos >40 años debe incluir inmunofijación sérica/urinaria y cadenas ligeras libres en suero.
2. **Asumir que la ausencia de pico monoclonal en el proteinograma descarta discrasia de células plasmáticas.** En la amiloidosis AL, el componente monoclonal suele ser demasiado bajo para detectarse por electroforesis convencional; la inmunofijación y las FLC son imprescindibles.
3. **No tipificar el amiloide tras una tinción de rojo Congo positiva.** El rojo Congo confirma amiloide, pero no distingue el tipo (AL vs. ATTR vs. AA). La tipificación es esencial porque los tratamientos son radicalmente diferentes.
4. **Confundir la inmunofluorescencia negativa con "biopsia no diagnóstica".** La IF negativa es característica de la amiloidosis (los depósitos amiloides no retienen inmunoglobulinas), a diferencia de LCDD (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) donde la IF muestra depósito monoclonal de cadenas ligeras.
5. **Esperar mejoría rápida de la proteinuria tras iniciar tratamiento hematológico.** La respuesta renal es lenta (6-24 meses) y requiere primero una respuesta hematológica profunda y sostenida.

6. **Usar IECA/ARA-II de forma rutinaria sin considerar la PA y la afectación cardíaca.** En pacientes con amiloidosis cardíaca o neuropatía autonómica, estos fármacos pueden causar hipotensión sintomática.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Sospecha clínica:** Síndrome nefrótico + sedimento blando + macroglosia/púrpura periorbitaria + edad >40 años → pensar en amiloidosis AL.
- **Diagnóstico:** Rojo Congo en tejido + tipificación por espectrometría de masas + demostración de discrasia plasmocitaria.
- **Biopsia renal:** Depósitos eosinofílicos amorfos, rojo Congo positivo, IF negativa, fibrillas de 8-10 nm en microscopía electrónica.
- **Pronóstico renal:** Sistema de Palladini (FGe y proteinuria) predice riesgo de diálisis a 2 años.
- **Tratamiento:** Hematológico (Daratumumab-CyBorD) + soporte nefrológico (diuréticos, restricción de sodio, IECA/ARA-II si PA lo permite).
- **Monitorización:** Proteinuria de 24h y FGe cada 3 meses. Respuesta renal: reducción ≥30% de proteinuria sin progresión de FGe.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1. Un paciente de 65 años consulta por edemas y proteinuria de 9 g/24h. El sedimento urinario muestra ausencia de hematuria y cilindros. ¿Cuál es el hallazgo de la exploración física que sugeriría amiloidosis AL?

a) Macroglosia

b) Soplo sistólico mitral

c) Exantema malar

d) Xantomas tendinosos

Respuesta correcta: a) La macroglosia es un hallazgo prácticamente patognomónico de amiloidosis AL, presente en el 10-20% de los casos. El sedimento "blando" (sin hematuria ni cilindros) es característico de la proteinuria por amiloidosis.

Pregunta 2. En la biopsia renal de un paciente con amiloidosis AL, ¿qué patrón de inmunofluorescencia es característico?

a) Depósito granular de IgG y C3

b) Depósito lineal de IgG

c) Depósito monoclonal de cadena ligera lambda

d) Inmunofluorescencia negativa

Respuesta correcta: d) La inmunofluorescencia en la amiloidosis AL es típicamente negativa porque los depósitos amiloides no retienen inmunoglobulinas. Esto contrasta con LCDD (enfermedad por depósito de cadenas ligeras), donde la IF muestra depósito monoclonal de cadenas ligeras.

Pregunta 3. Un paciente con amiloidosis AL tiene FGe de 42 mL/min/1,73 m² y proteinuria de 7 g/24h. ¿Cuál es su estadio renal según Palladini y su riesgo de diálisis a 2 años?

a) Estadio I; riesgo 0-3%

b) Estadio II; riesgo 11,25%

c) Estadio III; riesgo 60-75%

d) No se puede estadificar con estos datos

Respuesta correcta: c) Ambos criterios están por encima de los puntos de corte (FGe <50 y proteinuria >5 g/24h), lo que corresponde a estadio III con riesgo de diálisis del 60-75% a 2 años.

Pregunta 4. ¿Cuál es la definición de respuesta renal en amiloidosis AL según los criterios de Palladini?

a) Reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe

b) Reducción ≥50% de la proteinuria

c) Normalización de la proteinuria

d) Mejoría del FGe en ≥25%

Respuesta correcta: a) La respuesta renal se define como reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe (definida como descenso ≥25%). La función renal suele estabilizarse más que mejorar.

Pregunta 5. ¿Cuánto tiempo suele tardar en manifestarse la respuesta renal tras alcanzar una respuesta hematológica profunda?

a) 2-4 semanas

b) 2,3 meses

c) 6-24 meses

d) No se produce respuesta renal aunque haya respuesta hematológica

Respuesta correcta: c) La respuesta renal es típicamente lenta, manifestándose progresivamente durante 6-24 meses tras alcanzar una respuesta hematológica profunda. La proteinuria disminuye gradualmente y puede resolverse completamente si la respuesta hematológica se mantiene.

Pregunta 6. ¿Por qué es imprescindible la tipificación del amiloide tras una tinción de rojo Congo positiva?

a) Porque el rojo Congo puede dar falsos positivos

b) Porque diferentes tipos de amiloide requieren tratamientos radicalmente distintos

c) Porque el rojo Congo solo detecta amiloide AL

d) Para determinar la dosis de quimioterapia

Respuesta correcta: b) La tipificación es esencial porque los tratamientos son radicalmente diferentes: quimioterapia para AL vs. estabilizadores de transtirretina para ATTR vs. control de inflamación para AA. Hasta un 10-20% de pacientes con ATTR tienen GMSI concomitante que puede inducir a error.

Pregunta 7. En el manejo del síndrome nefrótico por amiloidosis AL, ¿cuál es la medida de soporte más importante?

a) Restricción proteica estricta

b) Diuréticos de asa en dosis altas

c) Anticoagulación sistemática

d) Albúmina intravenosa diaria

Respuesta correcta: b) Los diuréticos de asa en dosis altas, a menudo en combinación con espironolactona, son la piedra angular del tratamiento de la sobrecarga hídrica. La restricción de sodio es complementaria. La anticoagulación se reserva para casos seleccionados con síndrome nefrótico severo.

Pregunta 8. ¿Qué hallazgo en la microscopía electrónica de la biopsia renal confirma el diagnóstico de amiloidosis?

a) Depósitos electrodensos subepiteliales

b) Depósitos mesangiales electrodensos

c) Estructuras microtubulares de 30 nm

d) Fibrillas no ramificadas de 8-10 nm distribuidas aleatoriamente

Respuesta correcta: d) Las fibrillas amiloides son no ramificadas, miden 8-10 nm de diámetro y se distribuyen aleatoriamente. Esto contrasta con las estructuras microtubulares de la crioglobulinemia (30-50 nm) o los depósitos organizados de otras enfermedades.

Pregunta 9. Un paciente con amiloidosis AL renal inicia tratamiento con Daratumumab-CyBorD. A los 3 meses, la dFLC ha descendido de 250 a 35 mg/L (VGPR hematológica), pero la proteinuria se mantiene en 8 g/24h. ¿Cuál es la actitud correcta?

a) Continuar el tratamiento y reevaluar la proteinuria a los 6-12 meses

b) Cambiar el tratamiento hematológico por falta de respuesta renal

c) Añadir inmunosupresión con corticoides

d) Indicar trasplante renal urgente

Respuesta correcta: a) La respuesta renal es más lenta que la hematológica y puede tardar 6-24 meses en manifestarse. Con una VGPR hematológica a los 3 meses, se debe continuar el tratamiento y monitorizar la proteinuria periódicamente.

Pregunta 10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la función renal en amiloidosis AL es correcta?

a) El FGe suele mejorar significativamente con el tratamiento hematológico

b) El FGe suele estabilizarse más que mejorar, mientras que la proteinuria puede disminuir significativamente

c) Tanto el FGe como la proteinuria mejoran rápidamente (en 1,2 meses)

d) El FGe empeora progresivamente a pesar del tratamiento hematológico

Respuesta correcta: b) Aunque el FGe usualmente no mejora, la función renal suele estabilizarse tras eliminar la producción de cadenas ligeras amiloidogénicas. La proteinuria puede disminuir progresivamente durante meses-años y resolverse completamente si la respuesta hematológica se mantiene.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal que presenta este paciente?

El síndrome clínico principal es un **síndrome nefrótico**, caracterizado por:

- Edemas generalizados (anasarca con edema de miembros inferiores, ascitis)
- Proteinuria masiva (8,2 g/24h, confirmada posteriormente)
- Hipoalbuminemia (albúmina 2,1 g/dL)

- Hiperlipidemia (colesterol total 310 mg/dL)

Además, presenta manifestaciones de **afectación multiorgánica**: cardíaca (disnea, crepitantes), hepática (hepatomegalia) y de tejidos blandos (macroglosia, púrpura periorbitaria).

2. La combinación de macroglosia + púrpura periorbitaria + síndrome nefrótico, ¿qué diagnóstico sugiere?

Esta tríada es **prácticamente patognomónica de amiloidosis AL**. La macroglosia aparece en el 10-20% de los pacientes con amiloidosis AL y es extremadamente rara en otros tipos de amiloidosis (ATTR, AA) o en otras causas de síndrome nefrótico. La púrpura periorbitaria ("ojos de mapache") se debe a la fragilidad capilar por infiltración amiloide de los vasos pequeños. Cuando estos hallazgos se presentan en el contexto de un síndrome nefrótico, la probabilidad de amiloidosis AL es superior al 95%.

3. ¿Qué diagnósticos diferenciales considerarías ante un síndrome nefrótico en un varón de 62 años?

- **Glomerulonefritis membranosa:** La causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos (30-40%). Puede ser primaria (anti-PLA2R) o secundaria (neoplasias, lupus). No explicaría la macroglosia.
- **Amiloidosis AL:** El diagnóstico más probable dado el contexto clínico (macroglosia, púrpura periorbitaria).
- **Nefropatía diabética:** Muy frecuente, pero el paciente no tiene antecedentes de diabetes.
- **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS):** Posible, pero no explicaría las manifestaciones extrarrenales.
- **Amiloidosis AA:** Asociada a enfermedades inflamatorias crónicas. No cursa con macroglosia ni púrpura periorbitaria.
- **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD):** Puede cursar con síndrome nefrótico, pero no produce macroglosia.

4. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente para confirmar síndrome nefrótico y orientar la etiología?

- **Confirmar síndrome nefrótico:** Proteinuria de 24h, albúmina sérica, perfil lipídico, sedimento urinario.
- **Orientar etiología:** Inmunofijación sérica y urinaria, cadenas ligeras libres en suero (FLC), proteinograma, función renal, complemento (C3, C4), ANA, anti-PLA2R, serologías (VHB, VHC, VIH).

- **Evaluar afectación sistémica:** NT-proBNP, troponina, ECG, ecocardiograma, perfil hepático.

Respuestas a la Pausa 2

1. Con los datos disponibles, ¿puedes ya confirmar el diagnóstico de amiloidosis AL? ¿Qué falta?

No, todavía NO se puede confirmar el diagnóstico. Aunque la sospecha clínica es muy alta, para el diagnóstico definitivo se requieren dos elementos:

- **A) Demostración de discrasia de células plasmáticas:** ✓ YA DISPONIBLE (inmunofijación positiva IgG lambda, FLC lambda muy elevada con ratio muy alterado).
- **B) Demostración de depósito amiloide tisular:** ✗ FALTA. Se necesita una biopsia tisular con tinción de **rojo Congo** que muestre birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada.
- **C) Tipificación del amiloide:** ✗ FALTA. Imprescindible para confirmar que es amiloide AL y no ATTR u otro tipo.

2. ¿Qué prueba inicial mínimamente invasiva solicitarías para demostrar depósito amiloide tisular?

El **aspirado de grasa abdominal subcutánea** con tinción de rojo Congo es la prueba inicial de elección:

- Mínimamente invasiva, ambulatoria, segura.
- Sensibilidad del 70-75% en amiloidosis AL sistémica.
- Coste-efectiva y rápida.

3. Si el aspirado de grasa es negativo, ¿cuál sería el siguiente paso?

Si el aspirado de grasa es negativo pero la sospecha clínica es alta:

- **Biopsia de médula ósea:** Sensibilidad del 50-60%. Puede realizarse simultáneamente para evaluar infiltración plasmocitaria.
- **Biopsia del órgano afecto (riñón):** Sensibilidad cercana al 100%. Indicada si las pruebas anteriores son negativas. Además, permite evaluar el grado de daño renal y establecer el pronóstico.

4. ¿Por qué es imprescindible la tipificación del amiloide y no basta con la tinción de rojo Congo?

La tipificación es **absolutamente imprescindible** porque:

- **Diferentes tipos de amiloide requieren tratamientos radicalmente distintos:** AL requiere quimioterapia; ATTR requiere estabilizadores de transtirretina (tafamidis); AA requiere control de la inflamación subyacente.
- **Hasta un 10-20% de pacientes con amiloidosis ATTR tienen una GMSI concomitante:** Sin tipificación, se podría diagnosticar erróneamente como AL y tratar con quimioterapia innecesaria.
- **La espectrometría de masas (LC-MS/MS) es el gold standard:** Sensibilidad y especificidad superiores al 95%.

Respuestas a la Pausa 3

1. ¿Cuál es el objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL desde el punto de vista nefrológico?

El objetivo principal es **preservar la función renal y reducir la proteinuria** mediante:

- **Tratamiento hematológico:** Eliminar la clona de células plasmáticas que produce las cadenas ligeras amiloidogénicas. Esto detiene el depósito de nuevo amiloide y permite la regresión parcial de los depósitos existentes.
- **Tratamiento de soporte nefrológico:** Control de la sobrecarga hídrica, manejo de las complicaciones del síndrome nefrótico (trombosis, infecciones, hiperlipidemia).

El objetivo final es alcanzar una **respuesta renal** (reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe) y evitar la progresión a diálisis.

2. ¿Qué medidas de soporte nefrológico implementarías para el manejo del síndrome nefrótico?

- **Control de la sobrecarga hídrica:**
  - Restricción de sodio (2 g/día) y líquidos.
  - Diuréticos de asa (furosemida) en dosis altas, a menudo en combinación con espironolactona.
  - Medias de compresión elástica.
- **Manejo de la proteinuria:**
  - IECA/ARA-II si la presión arterial lo permite (precaución en pacientes con afectación cardíaca o hipotensión).
- **Prevención de complicaciones trombóticas:**
  - Anticoagulación profiláctica en síndrome nefrótico severo (albúmina 2 g/dL).
- **Manejo de hiperlipidemia:**
  - Estatinas.

- **Evitar nefrotóxicos:**
    - Evitar AINE, ajustar dosis de fármacos según función renal.

3. ¿Qué parámetros utilizarías para monitorizar la respuesta renal al tratamiento?

La respuesta renal se monitoriza cada **3 meses** con:

- **Proteinuria de 24 horas:** Parámetro principal de respuesta.
- **Creatinina sérica y FGe (CKD-EPI):** Para detectar progresión.
- **Albúmina sérica:** Indicador de mejoría del síndrome nefrótico.

Criterios de respuesta renal (Palladini):

Categoría	Criterios
Respuesta renal	Reducción ≥30% de la proteinuria sin progresión del FGe (descenso ≥25%)
VGPR renal	Reducción >60% de la proteinuria
RC renal	Proteinuria ≤200 mg/24 h
Progresión renal	Descenso ≥25% del FGe

4. ¿Cuándo esperarías ver mejoría de la proteinuria tras iniciar tratamiento hematológico?

La respuesta renal es **típicamente más lenta que la respuesta hematológica**, manifestándose progresivamente durante **6-24 meses** tras alcanzar una respuesta hematológica profunda. Es importante:

- No esperar mejoría rápida de la proteinuria en las primeras semanas-meses.
- La normalización de las cadenas ligeras **precede** a la respuesta orgánica.
- La función renal (FGe) suele **estabilizarse** más que mejorar, mientras que la proteinuria puede disminuir significativamente e incluso resolverse completamente si la respuesta hematológica se mantiene.
- El tiempo mediano hasta la mejor respuesta renal es de aproximadamente **29 meses**.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-2332.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612.

Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009;114(24):4957-4959.

Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58.

Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-4549.

Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: prognostic factors, renal response and the impact of therapy. Am J Hematol. 2017;92(7):632-639.

Sanchorawala V. Systemic light chain amyloidosis. N Engl J Med. 2024;390(24):2295-2307.

Gurung R, Li T. Renal amyloidosis: presentation, diagnosis, and management. Am J Med. 2022;135 Suppl 1:S38-S43.

Allinovi M, Trivioli G, Gaudio C, L'Imperio V, Rauf MU, Gillmore JD. The evolving spectrum of kidney amyloidosis: advances in diagnosis, typing and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2025;40(10):1826-1837.

Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-1126.

CASO 2. Proteinuria no albuminúrica y anemia: sospecha de nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer la disociación entre proteinuria total elevada y albuminuria baja como clave diagnóstica de la nefropatía por cilindros (cast nephropathy).
- Comprender la fisiopatología de la nefropatía por cilindros: interacción de cadenas ligeras libres con la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) en los túbulos distales.
- Diferenciar las principales formas de afectación renal en el mieloma múltiple: nefropatía por cilindros, enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD) y amiloidosis AL.
- Aplicar los criterios IMWG de respuesta renal en el mieloma múltiple.
- Conocer el manejo nefrológico urgente de la nefropatía por cilindros: hidratación, corrección de factores precipitantes y quimioterapia basada en bortezomib.
- Evaluar el papel de la hemodiálisis con filtros de alto punto de corte (high-cutoff) en la eliminación de cadenas ligeras libres.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La insuficiencia renal aguda complica el mieloma múltiple en el 20-50% de los pacientes al diagnóstico. La causa más frecuente es la nefropatía por cilindros (cast nephropathy), producida por la precipitación de cadenas ligeras libres monoclonales con la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) en los túbulos distales, formando cilindros obstructivos que causan daño tubulointersticial. Una clave diagnóstica fundamental para el nefrólogo es la **disociación entre proteinuria total elevada y albuminuria baja**: la proteinuria en la nefropatía por cilindros está compuesta predominantemente por cadenas ligeras (proteinuria de "rebosamiento"), no por albúmina. Este patrón contrasta con las enfermedades glomerulares (amiloidosis AL, LCDD), donde predomina la albuminuria. La recuperación renal depende de la reducción rápida de las cadenas ligeras libres séricas mediante quimioterapia eficaz, siendo los regímenes basados en bortezomib el pilar del tratamiento.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 68 años que acude a urgencias por astenia intensa, náuseas y oliguria de 5 días de evolución. Refiere dolor lumbar bilateral de 2 meses de evolución, pérdida de peso de 6 kg en 3 meses y episodios de sed intensa con poliuria previos a la oliguria actual. No tiene antecedentes nefrológicos conocidos. Toma ibuprofeno 600 mg/8h desde hace 3 semanas por el dolor lumbar.

Exploración física:

- PA : 135/80 mmHg. FC : 92 lpm. Tª : 36,8°C.
- Palidez cutáneo-mucosa marcada.
- Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos, taquicárdicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado.
- Abdomen: blando, sin masas ni visceromegalias.
- Extremidades: sin edemas.
- Dolor a la palpación de apófisis espinosas dorsales bajas y lumbares.
- No macroglosia. No púrpura periorbitaria.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexiona sobre las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Qué llama la atención respecto a la ausencia de edemas a pesar de la oliguria?
2. La combinación de insuficiencia renal aguda + anemia + dolor óseo + edad >60 años, ¿qué diagnóstico debe considerarse de forma prioritaria?
3. ¿Qué papel puede haber jugado el ibuprofeno en el deterioro renal?
4. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Analítica sanguínea:

- Hemograma: Hb 8,2 g/dL (normocítica normocrómica), leucocitos 5.800/µL, plaquetas 165.000/µL.
- Creatinina: 8,4 mg/dL. Urea: 180 mg/dL. FGe (CKD-EPI): 5 mL/min/1,73 m².
- Calcio corregido: 12,8 mg/dL. Fósforo: 6,2 mg/dL.
- Ácido úrico: 11,5 mg/dL. LDH: 220 U/L.
- Albúmina sérica: 3,4 g/dL. Proteínas totales: 9,8 g/dL.
- Beta-2 microglobulina: 18 mg/L.

Estudio de proteína monoclonal:

- Proteinograma sérico: pico monoclonal en región gamma de 3,2 g/dL.
- Inmunofijación sérica: IgA kappa.
- Cadenas ligeras libres en suero: kappa 8.500 mg/L, lambda 18 mg/L. Ratio kappa/lambda: 472. dFLC: 8.482 mg/L.

Orina:

- Proteinuria total (24h): 4,5 g/24h.
- **Albuminuria:** 180 mg/24h (**porcentaje de excreción urinaria de albúmina [%UAE]: 4%**).
- Electroforesis de proteínas urinarias (UPEP): banda monoclonal prominente de cadena ligera kappa.
- Inmunofijación urinaria: cadena ligera kappa monoclonal.
- Sedimento: cilindros granulosos gruesos, sin hematuria.

Otros:

- Ecografía renal: riñones de tamaño normal (12 cm bilateral), sin dilatación de vía urinaria.
- Radiografía de columna dorsolumbar: múltiples lesiones líticas en cuerpos vertebrales D10-L4.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Reflexiona:

1. ¿Qué significado tiene la disociación entre proteinuria total elevada (4,5 g/24h) y albuminuria muy baja (180 mg/24h, %UAE 4%)? ¿Qué tipo de proteinuria predomina?
2. Con FLC kappa de 8.500 mg/L, ¿cuál es el mecanismo de daño renal más probable?
3. ¿Es necesaria la biopsia renal en este caso? ¿En qué situaciones sí lo sería?
4. ¿Qué factores precipitantes identificas que han contribuido al fracaso renal agudo?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Dado el cuadro clínico típico (FLC >1.500 mg/L, proteinuria predominantemente de cadenas ligeras con %UAE 25%, lesiones líticas, hipercalcemia), se establece un **diagnóstico presuntivo de nefropatía por cilindros** sin necesidad de biopsia renal.

Biopsia de médula ósea:

- Infiltración por células plasmáticas: 45% (restricción kappa).

- FISH: t(4;14) positiva, ganancia 1q21.

Diagnóstico definitivo: Mieloma múltiple IgA kappa, ISS-III (beta-2 microglobulina >5,5 mg/L), R-ISS III (alto riesgo citogenético), con nefropatía por cilindros (cast nephropathy) e insuficiencia renal aguda severa (KDIGO estadio 3).

Criterios CRAB presentes:

- **C** (Calcium): Hipercalcemia (12,8 mg/dL)
- **R** (Renal): Insuficiencia renal (creatinina 8,4 mg/dL, FGe 5 mL/min)
- **A** (Anemia): Hb 8,2 g/dL
- **B** (Bone): Lesiones líticas vertebrales

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Reflexiona:

1. ¿Cuáles son las medidas nefrológicas urgentes que deben implementarse de forma inmediata?
2. ¿Qué régimen de quimioterapia es el más adecuado en un paciente con mieloma e insuficiencia renal severa?
3. ¿Cuándo considerarías iniciar hemodiálisis? ¿Qué papel tienen los filtros de alto punto de corte (high-cutoff)?
4. ¿Qué criterios utilizarías para evaluar la respuesta renal?

(Respuestas razonadas al final del documento)

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Medidas nefrológicas urgentes (primeras 24-48 horas):

- **Suspensión de ibuprofeno** (nefrotóxico, favorece precipitación de cilindros).
- **Hidratación intravenosa intensiva:** Suero salino fisiológico 200-250 mL/h con objetivo de diuresis 100-150 mL/h (monitorización estricta del balance hídrico).
- **Tratamiento de la hipercalcemia:** Hidratación + dexametasona 40 mg IV (doble función: antimieloma y antihipercalcémica). Denosumab 120 mg SC (preferido sobre ácido zoledrónico por la insuficiencia renal severa).
- **Tratamiento de la hiperuricemia:** Alopurinol ajustado a función renal.

Inicio de quimioterapia urgente (día 1):

Se inicia **bortezomib + dexametasona (VD)** como régimen de inducción urgente:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC (días 1, 4, 8, 11): no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal.

- Dexametasona 40 mg IV/VO (días 1-4, 9-12 del primer ciclo, luego semanal).
- Se añade ciclofosfamida 300 mg/m² VO semanal (VCD) tras estabilización hemodinámica.

Evolución a las 72 horas:

- Diuresis: 2.500 mL/24h (respuesta a hidratación).
- Calcio: 10,8 mg/dL (descenso significativo).
- Creatinina: 7,2 mg/dL (descenso incipiente).
- No se inicia hemodiálisis (diuresis conservada, sin indicación urgente de diálisis).

Evolución a las 3 semanas:

- FLC kappa: 1.200 mg/L (descenso del 86% desde 8.500 mg/L).
- Creatinina: 3,8 mg/dL. FGe: 15 mL/min/1,73 m².
- Calcio: 9,5 mg/dL.
- **Respuesta renal IMWG:** Respuesta renal menor (FGe basal 15 → FGe 15-29 mL/min).

Evolución a los 3 meses:

- FLC kappa: 85 mg/L. Ratio kappa/lambda: 4,7. → **VGPR hematológica**.
- Creatinina: 2,1 mg/dL. FGe: 32 mL/min/1,73 m².
- **Respuesta renal IMWG:** Respuesta renal parcial (FGe basal 15 → FGe 30-59 mL/min).

Evolución a los 6 meses:

- FLC kappa: 22 mg/L. Inmunofijación sérica: negativa. → **Respuesta completa hematológica**.
- Creatinina: 1,6 mg/dL. FGe: 45 mL/min/1,73 m².
- **Respuesta renal IMWG:** Respuesta renal parcial (FGe 30-59 mL/min).
- Se valora candidatura a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (la insuficiencia renal no es contraindicación).

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra la presentación clásica de la nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple y destaca varios conceptos nefrológicos fundamentales.

La disociación proteinuria-albuminuria como clave diagnóstica. El hallazgo más orientador desde el punto de vista nefrológico es la disociación entre proteinuria total elevada (4,5 g/24h) y albuminuria muy baja (180 mg/24h, %UAE 4%). Un estudio de Leung et al. demostró que el porcentaje de excreción urinaria de albúmina (%UAE) es significativamente menor

en la nefropatía por cilindros (7%) que en la necrosis tubular aguda (25%), LCDD (55%) y amiloidosis AL (70%). Un %UAE 25% tiene una sensibilidad del 98%, especificidad del 94% y valor predictivo negativo del 99% para el diagnóstico de nefropatía por cilindros. Este dato es crucial porque permite al nefrólogo orientar el diagnóstico antes de la biopsia renal.

Fisiopatología de la nefropatía por cilindros. Las cadenas ligeras libres filtradas por el glomérulo se unen a la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) en el asa ascendente gruesa de HeNLESe y el túbulo distal a través de su dominio variable, formando cilindros insolubles que obstruyen la luz tubular. Esto genera aumento de la presión intraluminal, inflamación intersticial, rotura tubular con reacción gigantocelular y, finalmente, fibrosis. Paralelamente, la reabsorción masiva de cadenas ligeras en el túbulo proximal activa citoquinas inflamatorias, estrés oxidativo y apoptosis. La nefropatía por cilindros requiere típicamente niveles de FLC >500 mg/L (habitualmente >1.500 mg/L).

Factores precipitantes. Varios factores contribuyeron al fracaso renal agudo en nuestro paciente: (1) la hipercalcemia (causa deshidratación por diabetes insípida nefrogénica y vasoconstricción renal), (2) los AINE (reducen el flujo tubular y favorecen la precipitación de cilindros), (3) la hiperuricemia, y (4) la deshidratación secundaria. El ensayo MYRE destacó que los AINE son un factor precipitante frecuente en la nefropatía por cilindros.

¿Cuándo es necesaria la biopsia renal? Según las recomendaciones del IMWG (2023), la biopsia renal no es necesaria cuando el cuadro clínico es típico: FLC involucrada >500 mg/L (especialmente >1.500 mg/L), proteinuria predominantemente de cadenas ligeras (%UAE bajo), y ausencia de albuminuria significativa. La biopsia renal está indicada cuando: (1) hay albuminuria significativa (sugiere enfermedad glomerular: amiloidosis AL, LCDD), (2) las FLC involucradas son < 500 mg/L, (3) la presentación es atípica, o (4) en más del 15% de los pacientes con mieloma y fracaso renal agudo, la causa no está relacionada con el mieloma.

Manejo nefrológico urgente. Las guías NCCN establecen que el tratamiento de la enfermedad renal en el mieloma incluye: hidratación para diluir las cadenas ligeras tubulares (objetivo de diuresis 100-150 mL/h), tratamiento de la hipercalcemia e hiperuricemia, suspensión de nefrotóxicos, y regímenes basados en bortezomib y/o daratumumab. La dexametasona a dosis altas debe administrarse al menos durante el primer mes. El bortezomib no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal, lo que lo convierte en el fármaco de elección.

Hemodiálisis con filtros de alto punto de corte (high-cutoff). El ensayo MYRE (fase III, 94 pacientes con nefropatía por cilindros confirmada por biopsia) comparó hemodiálisis con filtros high-cutoff vs. convencionales, ambos combinados con bortezomib-dexametasona. No se alcanzó el objetivo primario de independencia de diálisis a 3 meses (41,3% vs. 33,3%;

p=0,42), aunque a 12 meses la diferencia fue significativa (60,9% vs. 37,5%; p=0,02). Las guías NCCN señalan que la eliminación mecánica de FLC con filtros high-cutoff o plasmaféresis "puede tener un papel limitado" y que "la terapia sistémica no debe retrasarse si se realiza este procedimiento".

Criterios IMWG de respuesta renal. La respuesta renal se evalúa según los criterios del IMWG: respuesta renal completa (FGe basal 15 → FGe ≥60 mL/min), respuesta renal parcial (FGe basal 15 → FGe 30-59 mL/min), y respuesta renal menor (FGe basal 15 → FGe 15-29 mL/min). Un estudio reciente del IMWG (354 pacientes) confirmó que el 33,9% alcanza respuesta renal completa, el 58,8% de los pacientes en diálisis logra suspenderla, y la supervivencia global mediana es de 77,6 meses. La reducción rápida de FLC en las primeras 3 semanas se asocia con mayor probabilidad de recuperación renal.

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La nefropatía por cilindros es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en el mieloma múltiple (50-60% de los casos de afectación renal).
2. La **disociación proteinuria-albuminuria** (%UAE 25%) es altamente sugestiva de nefropatía por cilindros y permite diferenciarla de enfermedades glomerulares (amiloidosis AL, LCDD).
3. La nefropatía por cilindros se produce por la unión de cadenas ligeras libres a la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos distales, formando cilindros obstructivos.
4. Requiere típicamente niveles de FLC >500 mg/L (habitualmente >1.500 mg/L).
5. Los factores precipitantes más frecuentes son: hipercalcemia, AINE, deshidratación e hiperuricemia.
6. El tratamiento urgente incluye: hidratación intensiva (diuresis objetivo 100-150 mL/h), corrección de hipercalcemia, suspensión de nefrotóxicos y quimioterapia basada en bortezomib.
7. El bortezomib no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal.
8. La biopsia renal no es necesaria cuando el cuadro es típico (FLC >1.500 mg/L, %UAE bajo). Está indicada cuando hay albuminuria significativa o presentación atípica.
9. La reducción rápida de FLC en las primeras 3 semanas se asocia con mayor probabilidad de recuperación renal.
10. La insuficiencia renal no es contraindicación para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

---

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Atribuir la proteinuria del mieloma a "síndrome nefrótico".** La proteinuria de la nefropatía por cilindros es de cadenas ligeras (proteinuria de rebosamiento), no albuminuria. La tira reactiva de orina (que detecta albúmina) puede ser negativa o débilmente positiva a pesar de proteinuria masiva.
2. **No solicitar cadenas ligeras libres en suero ante una insuficiencia renal aguda inexplicada en un paciente >50 años.** Las FLC séricas son más sensibles que el proteinograma para detectar discrasias de células plasmáticas.
3. **Administrar contraste yodado o AINE sin considerar el riesgo de nefropatía por cilindros.** Ambos reducen el flujo tubular y favorecen la precipitación de cilindros.
4. **Retrasar la quimioterapia en espera de la biopsia renal.** En la nefropatía por cilindros, cada día de retraso en la reducción de FLC disminuye la probabilidad de recuperación renal.
5. **Usar ácido zoledrónico en insuficiencia renal severa.** Está contraindicado con FGe 30 mL/min. Denosumab es la alternativa preferida (no requiere ajuste renal, aunque precisa monitorización de hipocalcemia).
6. **Confundir la proteinuria de Bence Jones con proteinuria glomerular.** La electroforesis de proteínas urinarias (UPEP) y la inmunofijación urinaria son esenciales para identificar la naturaleza de la proteinuria.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Sospecha clínica:** IRA + anemia + dolor óseo + hipercalcemia + edad >50 años → pensar en mieloma múltiple con nefropatía por cilindros.
- **Clave diagnóstica:** Proteinuria total elevada con albuminuria baja (%UAE 25%) ➔ proteinuria de cadenas ligeras ➔ nefropatía por cilindros.
- **Diagnóstico:** FLC séricas + inmunofijación sérica/urinaria + UPEP. Biopsia renal solo si presentación atípica o albuminuria significativa.
- **Tratamiento urgente:** Hidratación intensiva + corrección de hipercalcemia + suspensión de nefrotóxicos + bortezomib-dexametasona.
- **Pronóstico renal:** Depende de la rapidez de reducción de FLC. El 34% alcanza respuesta renal completa y el 59% de los pacientes en diálisis logra suspenderla.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1. Un paciente de 70 años con mieloma múltiple presenta creatinina de 6 mg/dL, proteinuria de 5 g/24h y albuminuria de 200 mg/24h. ¿Cuál es el diagnóstico renal más probable?

a) Amiloidosis AL renal

b) Nefropatía por cilindros (cast nephropathy)

c) Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD)

d) Glomerulonefritis membranosa

Respuesta correcta: b) El %UAE es del 4% (200/5.000), lo que indica que la proteinuria está compuesta casi exclusivamente por cadenas ligeras, no por albúmina. Este patrón es característico de la nefropatía por cilindros. En la amiloidosis AL y LCDD, el %UAE sería >50%.

Pregunta 2. ¿Cuál de los siguientes fármacos NO requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal en el mieloma múltiple?

a) Lenalidomida

b) Ácido zoledrónico

c) Melfalán

d) Bortezomib

Respuesta correcta: d) El bortezomib no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal, lo que lo convierte en el fármaco de elección en pacientes con mieloma y fracaso renal agudo. La lenalidomida requiere reducción de dosis según el aclaramiento de creatinina.

Pregunta 3. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico principal de la nefropatía por cilindros?

a) Depósito de cadenas ligeras en las membranas basales glomerulares

b) Formación de fibrillas amiloides en el mesangio

c) Precipitación de cadenas ligeras con la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos distales

d) Activación del complemento por inmunoglobulinas monoclonales

Respuesta correcta: c) Las cadenas ligeras libres filtradas se unen a la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) en los túbulos distales, formando cilindros insolubles que obstruyen la luz tubular y causan inflamación intersticial.

Pregunta 4. Un paciente con mieloma y FLC kappa de 12.000 mg/L presenta IRA con creatinina de 9 mg/dL. La tira reactiva de orina muestra proteínas +/-. ¿Cómo interpretas este hallazgo?

a) Es un falso negativo: la tira reactiva detecta albúmina, no cadenas ligeras

b) Descarta proteinuria significativa

c) Indica nefropatía por IgA

d) Sugiere necrosis tubular aguda sin proteinuria

Respuesta correcta: a) La tira reactiva de orina detecta fundamentalmente albúmina. En la nefropatía por cilindros, la proteinuria es de cadenas ligeras, que no son detectadas por la tira reactiva. Es imprescindible solicitar proteinuria de 24h con UPEP e inmunofijación urinaria.

Pregunta 5. ¿En cuál de las siguientes situaciones está indicada la biopsia renal en un paciente con mieloma e insuficiencia renal?

a) FLC kappa de 10.000 mg/L con %UAE del 3%

b) FLC lambda de 300 mg/L con albuminuria de 3 g/24h

c) FLC kappa de 8.000 mg/L con hipercalcemia

d) FLC lambda de 5.000 mg/L con hiperuricemia

Respuesta correcta: b) La biopsia renal está indicada cuando hay albuminuria significativa (sugiere enfermedad glomerular: amiloidosis AL o LCDD) o cuando las FLC son 500 mg/L. En este caso, las FLC son relativamente bajas y la albuminuria es prominente, lo que sugiere una causa glomerular que requiere confirmación histológica.

Pregunta 6. ¿Cuál es el objetivo de diuresis recomendado por las guías NCCN durante la hidratación en la nefropatía por cilindros?

a) 30-50 mL/h

b) 50-80 mL/h

c) 100-150 mL/h

d) 200-300 mL/h

Respuesta correcta: c) Las guías NCCN recomiendan hidratación para diluir las cadenas ligeras tubulares con un objetivo de diuresis de 100-150 mL/h, monitorizando estrictamente el balance hídrico.

Pregunta 7. Respecto a la hemodiálisis con filtros de alto punto de corte (high-cutoff) en la nefropatía por cilindros, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

a) Ha demostrado beneficio claro en supervivencia global en ensayos aleatorizados

b) No alcanzó el objetivo primario de independencia de diálisis a 3 meses en el ensayo MYRE

c) Está contraindicada en pacientes con mieloma

d) Es superior a la quimioterapia para reducir las cadenas ligeras

Respuesta correcta: b) El ensayo MYRE (Bridoux y cols) no alcanzó el objetivo primario de independencia de diálisis a 3 meses (41,3% vs. 33,3%; p=0,42), aunque a 12 meses la diferencia fue significativa (60,9% vs. 37,5%; p=0,02). Las guías NCCN señalan que puede tener un papel limitado.

Pregunta 8. ¿Cuál es la definición de respuesta renal completa según los criterios IMWG en un paciente con FGe basal 15 mL/min?

a) FGe >30 mL/min

b) FGe >45 mL/min

c) FGe >60 mL/min

d) Normalización completa de la creatinina

Respuesta correcta: c) La respuesta renal completa según IMWG se define como alcanzar un FGe >60 mL/min en pacientes con FGe basal 15 mL/min. La respuesta parcial es FGe 30-59 mL/min y la respuesta menor es FGe 15-29 mL/min.

Pregunta 9. ¿Cuál de los siguientes agentes modificadores del hueso es preferido en pacientes con mieloma e insuficiencia renal severa (FGe 30 mL/min)?

a) Ácido zoledrónico a dosis estándar

b) Pamidronato a dosis estándar

c) Ibandronato oral

d) Denosumab

Respuesta correcta: d) Denosumab no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal (aunque precisa monitorización de hipocalcemia severa con FGe 30 mL/min). El ácido zoledrónico no está recomendado con insuficiencia renal severa.

Pregunta 10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la recuperación renal en la nefropatía por cilindros es correcta?

a) La recuperación renal es independiente de la respuesta hematológica

b) La reducción rápida de FLC en las primeras 3 semanas se asocia con mayor probabilidad de recuperación renal

c) La mayoría de los pacientes en diálisis permanecen dependientes de diálisis de por vida

d) La función renal no mejora, aunque se alcance respuesta completa hematológica

Respuesta correcta: b) La reducción rápida de las cadenas ligeras libres en las primeras 3 semanas de tratamiento es el factor más importante asociado con la recuperación renal. Un estudio reciente del IMWG demostró que el 33,9% alcanza respuesta renal completa y el 58,8% de los pacientes en diálisis logra suspenderla.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Qué llama la atención respecto a la ausencia de edemas a pesar de la oliguria?

El síndrome clínico principal es una **insuficiencia renal aguda oligúrica** (creatinina 8,4 mg/dL, oliguria de 5 días). La **ausencia de edemas** a pesar de la oliguria es llamativa y sugiere que el paciente estaba previamente deshidratado. Esto es coherente con la historia de "sed intensa con poliuria" previa (sugestiva de hipercalcemia con diabetes insípida nefrogénica) seguida de oliguria (fracaso renal establecido). La deshidratación es un factor precipitante clave de la nefropatía por cilindros.

2. La combinación de insuficiencia renal aguda + anemia + dolor óseo + edad >60 años, ¿qué diagnóstico debe considerarse de forma prioritaria?

Esta tétrada clásica debe hacer sospechar **mieloma múltiple** de forma prioritaria. Los criterios CRAB (Calcium, Renal, Anemia, Bone) definen el mieloma sintomático:

- **C:** Hipercalcemia (la poliuria/polidipsia previa lo sugiere)
- **R:** Insuficiencia renal (creatinina 8,4 mg/dL)
- **A:** Anemia (palidez marcada, confirmada posteriormente: Hb 8,2 g/dL)
- **B:** Lesiones óseas (dolor lumbar de 2 meses)

El mieloma múltiple debe considerarse en todo paciente >50 años con insuficiencia renal aguda inexplicada.

3. ¿Qué papel puede haber jugado el ibuprofeno en el deterioro renal?

El ibuprofeno ha contribuido significativamente al fracaso renal agudo por varios mecanismos:

- **Reducción del flujo sanguíneo renal:** Los AINE inhiben las prostaglandinas vasodilatadoras renales, reduciendo el filtrado glomerular.
- **Reducción del flujo tubular:** Favorece la precipitación de cilindros de cadenas ligeras al disminuir el flujo urinario.
- **Efecto sinérgico con la hipercalcemia:** Ambos causan vasoconstricción renal.

Los AINE son uno de los factores precipitantes más frecuentes de nefropatía por cilindros y deben suspenderse inmediatamente.

4. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente?

- **Confirmar insuficiencia renal y gravedad:** Creatinina, urea, electrolitos, gasometría venosa.
- **Buscar mieloma:** Proteinograma sérico, inmunofijación sérica y urinaria, **cadenas ligeras libres en suero** (FLC), calcio.
- **Caracterizar la proteinuria:** Proteinuria de 24h, **albuminuria**, electroforesis de proteínas urinarias (UPEP), sedimento.
- **Evaluar anemia:** Hemograma, frotis, reticulocitos.
- **Evaluar lesiones óseas:** Radiografías de esqueleto axial o TC de baja dosis de cuerpo entero.
- **Descartar obstrucción:** Ecografía renal.

Respuestas a la Pausa 2

1. ¿Qué significado tiene la disociación entre proteinuria total elevada (4,5 g/24h) y albuminuria muy baja (180 mg/24h, %UAE 4%)? ¿Qué tipo de proteinuria predomina?

Esta disociación es la **clave diagnóstica de la nefropatía por cilindros**. El porcentaje de excreción urinaria de albúmina (%UAE) se calcula como:

%UAE = (Albuminuria / Proteinuria total) × 100 = (180 / 4.500) × 100 = **4%**

Un %UAE 25% indica que la proteinuria está compuesta predominantemente por **cadenas ligeras** (proteinuria de "rebosamiento" o "overflow"), no por albúmina. Esto es característico de la nefropatía por cilindros.

En contraste:

- **Amiloidosis AL:** %UAE típicamente >70% (proteinuria glomerular, predomina albúmina)
- **LCDD:** %UAE típicamente 50-70%
- **Necrosis tubular aguda:** %UAE ~25%

Leung et al. demostraron que un %UAE 25% tiene sensibilidad del 98%, especificidad del 94% y VPN del 99% para nefropatía por cilindros.

2. Con FLC kappa de 8.500 mg/L, ¿cuál es el mecanismo de daño renal más probable?

Con niveles tan elevados de FLC (>1.500 mg/L), el mecanismo más probable es la **nefropatía por cilindros (cast nephropathy)**. Las cadenas ligeras filtradas por el glomérulo se unen a la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos distales, formando cilindros insolubles que obstruyen la luz tubular. Esto causa:

- Aumento de la presión intratubular
- Rotura tubular con reacción gigantocelular
- Inflamación intersticial
- Fibrosis progresiva si no se trata

La nefropatía por cilindros requiere típicamente FLC >500 mg/L y es más frecuente con FLC >1.500 mg/L.

3. ¿Es necesaria la biopsia renal en este caso? ¿En qué situaciones sí lo sería?

No es necesaria en este caso porque el cuadro es típico:

- FLC muy elevadas (8.500 mg/L, >>1.500 mg/L)
- Proteinuria predominantemente de cadenas ligeras (%UAE 4%)
- Ausencia de albuminuria significativa
- Contexto clínico compatible (mieloma con criterios CRAB)

La biopsia renal estaría indicada cuando:

- Hay **albuminuria significativa** (sugiere enfermedad glomerular: amiloidosis AL, LCDD)
- Las FLC son **500 mg/L** (poco probable que causen nefropatía por cilindros)
- La presentación es **atípica**
- Se sospecha una **causa no relacionada con el mieloma** (hasta el 15% de los casos)

4. ¿Qué factores precipitantes identificas que han contribuido al fracaso renal agudo?

Se identifican múltiples factores precipitantes:

- **Hipercalcemia** (12,8 mg/dL): Causa diabetes insípida nefrogénica (poliuria/deshidratación) y vasoconstricción renal.
- **AINE (ibuprofeno):** Reduce el flujo tubular y favorece la precipitación de cilindros.
- **Deshidratación:** Secundaria a la hipercalcemia y la poliuria previa.
- **Hiperuricemia** (11,5 mg/dL): Puede contribuir a la nefropatía aguda.

La corrección de estos factores es parte esencial del tratamiento inicial.

Respuestas a la Pausa 3

1. ¿Cuáles son las medidas nefrológicas urgentes que deben implementarse de forma inmediata?

Las medidas urgentes en las primeras 24-48 horas incluyen:

- **Suspensión de nefrotóxicos:** Retirar ibuprofeno y cualquier otro AINE, evitar contraste yodado.
- **Hidratación intravenosa intensiva:** Suero salino fisiológico 200-250 mL/h con objetivo de diuresis **100-150 mL/h**. La hidratación diluye las cadenas ligeras tubulares y reduce su precipitación.
- **Tratamiento de la hipercalcemia:**
    - Hidratación (primer paso)
    - Dexametasona 40 mg IV (efecto antimieloma + antihipercalcémico)
    - Denosumab 120 mg SC (preferido sobre bifosfonatos por la insuficiencia renal severa)
- **Tratamiento de la hiperuricemia:** Alopurinol ajustado a función renal.
- **Monitorización estricta:** Balance hídrico, diuresis horaria, electrolitos, función renal cada 12-24h.

2. ¿Qué régimen de quimioterapia es el más adecuado en un paciente con mieloma e insuficiencia renal severa?

Los regímenes **basados en bortezomib** son el pilar del tratamiento porque:

- **Bortezomib no requiere ajuste de dosis** por insuficiencia renal
- Produce respuestas rápidas (reducción de FLC en días-semanas)
- Alta tasa de reversibilidad de la insuficiencia renal

El régimen más utilizado es **VCD (bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona)** o **VD (bortezomib + dexametasona)** si se prefiere evitar la ciclofosfamida inicialmente.

La **dexametasona a dosis altas** (40 mg días 1-4, 9-12) debe administrarse al menos durante el primer mes por su doble efecto antimieloma y antihipercalcémico.

Daratumumab puede añadirse (Dara-VCD) en pacientes de alto riesgo, aunque requiere consideraciones logísticas.

3. ¿Cuándo considerarías iniciar hemodiálisis? ¿Qué papel tienen los filtros de alto punto de corte (high-cutoff)?

Indicaciones de hemodiálisis (criterios clásicos):

- Hiperpotasemia refractaria

- Acidosis metabólica severa refractaria
- Sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos
- Síntomas urémicos (encefalopatía, pericarditis)
- Oligoanuria persistente

Filtros de alto punto de corte (high-cutoff):

- Permiten eliminar cadenas ligeras libres (peso molecular 22-45 kDa) que los filtros convencionales no eliminan eficientemente.
- El ensayo **MYRE** no alcanzó el objetivo primario de independencia de diálisis a 3 meses (41,3% vs. 33,3%; p=0,42), aunque a 12 meses la diferencia fue significativa (60,9% vs. 37,5%; p=0,02).
- Las guías NCCN señalan que "puede tener un papel limitado" y que "la terapia sistémica no debe retrasarse".
- Considerarlos en pacientes con FLC muy elevadas que requieren diálisis, pero **nunca retrasar la quimioterapia**.

4. ¿Qué criterios utilizarías para evaluar la respuesta renal?

Los **criterios IMWG de respuesta renal** en pacientes con FGe basal 15 mL/min son:

- **Respuesta renal completa (RRC):** FGe ≥60 mL/min/1,73 m²
- **Respuesta renal parcial (RRP):** FGe 30-59 mL/min/1,73 m²
- **Respuesta renal menor (RRm):** FGe 15-29 mL/min/1,73 m²

En pacientes en diálisis, la respuesta se evalúa por la **independencia de diálisis**.

Factores asociados con recuperación renal:

- Reducción rápida de FLC en las primeras 3 semanas (factor más importante)
- Respuesta hematológica profunda (VGPR o mejor)
- Menor duración de la insuficiencia renal antes del tratamiento
- Ausencia de fibrosis intersticial extensa en la biopsia (si se realiza)

Un estudio reciente del IMWG (354 pacientes) mostró que el **33,9% alcanza RRC**, el **58,8% de los pacientes en diálisis logra suspenderla**, y la supervivencia global mediana es de **77,6 meses**.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2023;24(7):e293-e311.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-2869.

Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-c184.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

Leung N, Gertz M, Kyle RA, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(12):1964-1968.

Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(21):2099-2110.

Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 5.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026;24(1):e260001.

Ludwig H, Dimopoulos MA, Terpos E, et al. Parameters associated with renal recovery and survival in myeloma patients with acute renal failure to cast nephropathy. Am J Hematol. 2026;101(1):56-69

CASO 3. Síndrome nefrótico en paciente con gammapatía monoclonal: diagnóstico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer la presentación clínica de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD): insuficiencia renal crónica, proteinuria con componente albuminúrico significativo, hematuria e hipertensión arterial.
- Comprender la fisiopatología de la LCDD: depósito de cadenas ligeras no amiloides a lo largo de las membranas basales glomerulares y tubulares, con activación de la proliferación mesangial y remodelado de la matriz extracelular.
- Identificar los hallazgos histopatológicos clave: glomeruloesclerosis nodular, tinción lineal en inmunofluorescencia (IF) para una cadena ligera a lo largo de membranas basales, depósitos puntiformes no fibrilares en microscopía electrónica (ME), y tinción de rojo Congo negativa.
- Diferenciar la LCDD de otras causas de glomeruloesclerosis nodular: nefropatía diabética, amiloidosis AL y enfermedad por depósito de cadenas pesadas (HCDD).
- Conocer el concepto de gammapatía monoclonal de significado renal (MGRS) y su implicación terapéutica.
- Aplicar los principios de tratamiento dirigido al clon y los criterios de respuesta renal.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD, *light chain deposition disease*) es una entidad rara dentro del espectro de las enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD). Se caracteriza por el depósito de cadenas ligeras monoclonales no amiloides (rojo Congo negativas) a lo largo de las membranas basales glomerulares (MBG), tubulares (MBT) y vasculares. A diferencia de la amiloidosis AL, donde las cadenas ligeras se pliegan formando fibrillas amiloides, en la LCDD las cadenas ligeras presentan mutaciones en el dominio variable que les confieren carga positiva, hidrofobicidad y resistencia a la proteólisis, favoreciendo su agregación y depósito no fibrilar. El 80-90% de los casos de LCDD son de isotipo kappa, a diferencia de la amiloidosis AL donde predomina lambda. La LCDD representa aproximadamente el 80% de los casos de MIDD, y el riñón está afectado en el 96%

de los pacientes. El diagnóstico hematológico subyacente es MGRS en el 64% de los casos y mieloma múltiple en el 18-34%.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 58 años derivada a consulta de Nefrología por hallazgo de creatinina elevada (2,3 mg/dL) y proteinuria de 3,2 g/24h en analítica de rutina. Refiere edemas maleolares vespertinos de 4 meses de evolución e hipertensión arterial de reciente diagnóstico (6 meses), en tratamiento con amlodipino 5 mg/día con control subóptimo. No tiene antecedentes de diabetes mellitus. Niega dolor óseo, pérdida de peso o síntomas constitucionales. No toma AINE ni otros nefrotóxicos.

Exploración física:

- PA: 155/95 mmHg. FC: 78 lpm. Tª: 36,5°C. IMC: 26 kg/m².
- No palidez significativa. No macroglosia. No púrpura periorbitaria.
- Auscultación cardiopulmonar: normal.
- Abdomen: blando, sin visceromegalias.
- Extremidades: edema bimaleolar con fóvea (+/+++).
- No neuropatía periférica.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexiona sobre las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Cumple criterios de síndrome nefrótico completo?
2. En una mujer de 58 años sin diabetes, con insuficiencia renal, proteinuria e hipertensión, ¿cuáles son los principales diagnósticos diferenciales?
3. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente para orientar la etiología?
4. ¿Hay algún dato clínico que te haga sospechar una gammapatía monoclonal?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Analítica sanguínea:

- Hemograma: Hb 11,2 g/dL (normocítica), leucocitos 6.200/µL, plaquetas 210.000/µL.
- Creatinina: 2,3 mg/dL. FGe (CKD-EPI): 24 mL/min/1,73 m².
- Urea: 68 mg/dL. Ácido úrico: 7,8 mg/dL.

- Albúmina sérica: 3,0 g/dL. Proteínas totales: 6,8 g/dL.
- Colesterol total: 280 mg/dL. Triglicéridos: 195 mg/dL.
- Calcio: 9,4 mg/dL. Fósforo: 4,8 mg/dL.
- Complemento: C3 y C4 normales.
- ANA, anti-DNA, anti-PLA2R: negativos.
- Serologías VHB, VHC, VIH: negativas.

Estudio de proteína monoclonal:

- Proteinograma sérico: pequeña banda monoclonal en región gamma (0,4 g/dL).
- Inmunofijación sérica: IgG kappa.
- Cadenas ligeras libres en suero (FLC): kappa 85 mg/L, lambda 12 mg/L. Ratio kappa/lambda: 7,1. dFLC: 73 mg/L.

Orina:

- Proteinuria total (24h): 3,2 g/24h.
- **Albuminuria:** 1.800 mg/24h (**%UAE: 56%**).
- Sedimento: hematuria microscópica (25-30 hematíes/campo), sin cilindros hemáticos.
- Inmunofijación urinaria: cadena ligera kappa monoclonal.

Ecografía renal: Riñones de tamaño normal (11 cm bilateral), ecogenicidad cortical aumentada, sin dilatación de vía urinaria.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Reflexiona:

1. ¿Qué significado tiene el %UAE del 56%? ¿Cómo lo diferencias de la nefropatía por cilindros (caso anterior)?
2. Con una gammapatía monoclonal IgG kappa de pequeña cuantía y FLC kappa de 85 mg/L, ¿qué entidades renales asociadas a gammapatía monoclonal debes considerar?
3. ¿Es necesaria la biopsia renal en este caso? ¿Por qué?
4. ¿Qué hallazgos histopatológicos esperarías encontrar si se trata de LCDD?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal percutánea**:

Microscopía óptica:

- 18 glomérulos, 3 esclerosados globalmente.

- Patrón de **glomeruloesclerosis nodular** en 10/15 glomérulos no esclerosados: nódulos mesangiales PAS-positivos, con expansión de la matriz mesangial y engrosamiento de las membranas basales.
- Engrosamiento difuso de las membranas basales tubulares.
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada (30-40%).
- Arterioloesclerosis hialina leve.
- **Tinción de rojo Congo: NEGATIVA** (descarta amiloidosis).

Inmunofluorescencia:

- **Tinción lineal intensa para cadena ligera kappa** a lo largo de las membranas basales glomerulares, tubulares y vasculares.
- Lambda: negativa.
- IgG, IgA, IgM, C3, C1q: negativos.

Microscopía electrónica:

- **Depósitos puntiformes (punctate), finamente granulares, electrón-densos** a lo largo de la cara interna de la MBG (subendoteliales) y la cara externa de la MBT.
- **No se observan fibrillas** (descarta amiloidosis) **ni microtúbulos** (descarta glomerulonefritis inmunotactoide).
- Engrosamiento de la MBG. Borramiento parcial de los pedicelos.

Biopsia de médula ósea:

- Infiltración por células plasmáticas: 8% (restricción kappa).
- FISH: sin alteraciones de alto riesgo.
- No cumple criterios de mieloma múltiple (células plasmáticas 10%, sin criterios CRAB atribuibles al mieloma).

Diagnóstico definitivo: Enfermedad por depósito de cadenas ligeras kappa (LCDD) en el contexto de **gammapatía monoclonal de significado renal (MGRS)**, con glomeruloesclerosis nodular, insuficiencia renal crónica (ERC estadio 4, FGe 24 mL/min) y proteinuria nefrótica.

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Reflexiona:

1. ¿Por qué se clasifica como MGRS y no como mieloma múltiple? ¿Qué implicaciones tiene para el tratamiento?
2. ¿Cuál es el objetivo hematológico mínimo que se debe alcanzar para preservar la función renal?

3. ¿Qué régimen de quimioterapia elegirías y por qué?
4. ¿Qué medidas de soporte nefrológico implementarías?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento dirigido al clon:

Se inicia **bortezomib + dexametasona (VD)**, con plan de añadir ciclofosfamida (VCD) según tolerancia:

- Bortezomib 1,3 mg/m² SC (días 1, 8, 15, 22 de ciclos de 35 días): no requiere ajuste por insuficiencia renal.
- Dexametasona 20 mg VO semanal.

Medidas de soporte nefrológico:

- IECA (enalapril 5 mg/día, titulado según PA y potasio): control de proteinuria e HTA.
- Restricción de sodio (2 g/día).
- Estatina (atorvastatina 20 mg/día).
- Suplementación con vitamina D, quelantes de fósforo según necesidad.
- Vacunación antineumocócica y antigripal.

Evolución a los 3 meses:

- FLC kappa: 18 mg/L. Ratio kappa/lambda: 1,5. dFLC: 6 mg/L. → **VGPR hematológica** (dFLC 4 mg/dL).
- Creatinina: 2,1 mg/dL. FGe: 27 mL/min.
- Proteinuria: 1,8 g/24h (reducción del 44%).

Evolución a los 6 meses:

- FLC kappa: 14 mg/L. Inmunofijación sérica: negativa. → **Respuesta completa hematológica**.
- Creatinina: 1,9 mg/dL. FGe: 30 mL/min.
- Proteinuria: 1,2 g/24h (reducción del 63%).
- PA: 135/82 mmHg con enalapril 10 mg/día.

Evolución a los 12 meses:

- Respuesta completa hematológica mantenida.
- Creatinina: 1,8 mg/dL. FGe: 32 mL/min.
- Proteinuria: 0,8 g/24h (reducción del 75%).
- **Respuesta renal alcanzada** (reducción >50% de la proteinuria con estabilización del FGe).

Se plantea consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para profundizar la respuesta y considerar en el futuro candidatura a trasplante renal si progresa a ERC terminal.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra la presentación típica de la LCDD renal y destaca conceptos nefrológicos fundamentales para su diagnóstico y manejo.

La LCDD como causa de glomeruloesclerosis nodular no diabética. El hallazgo histológico más característico de la LCDD es la glomeruloesclerosis nodular, presente en el 67% de los casos. Este patrón es morfológicamente similar a los nódulos de Kimmelstiel-Wilson de la nefropatía diabética, lo que puede generar confusión diagnóstica. El diagnóstico diferencial de la glomeruloesclerosis nodular incluye: nefropatía diabética, LCDD/HCDD, amiloidosis, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis inmunotactoide y glomeruloesclerosis nodular idiopática. La clave para diferenciarlas reside en la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica.

Hallazgos histopatológicos diagnósticos de LCDD. La tríada diagnóstica de la LCDD en la biopsia renal es: (1) **Rojo Congo negativo** (excluye amiloidosis); (2) **Tinción lineal en IF para una cadena ligera** (predominantemente kappa, 80-90%) a lo largo de MBG, MBT y vasos (a diferencia de la tinción granular de las glomerulonefritis por inmunocomplejos o la tinción "smudgy" de la amiloidosis); (3) **Depósitos puntiformes no fibrilares en ME** a lo largo de las membranas basales (a diferencia de las fibrillas de 7-14 nm de la amiloidosis o los microtúbulos de 14-60 nm de la glomerulonefritis inmunotactoide).

El %UAE como herramienta diferenciadora. A diferencia de la nefropatía por cilindros (caso anterior, %UAE 4%), la LCDD presenta un %UAE intermedio (~50-70%), reflejando que la proteinuria tiene un componente glomerular significativo (albuminuria por daño glomerular) además de cadenas ligeras. En la amiloidosis AL, el %UAE es típicamente >70%. Esta gradación del %UAE ayuda al nefrólogo a orientar el tipo de nefropatía asociada a gammapatía monoclonal antes de la biopsia.

MGRS: cuando el clon es pequeño pero el daño es grande. Este caso ejemplifica el concepto de MGRS: una discrasia de células plasmáticas que no cumple criterios de mieloma múltiple (células plasmáticas 10%, sin criterios CRAB atribuibles al tumor) pero cuya proteína monoclonal causa daño orgánico significativo. El concepto de MGRS es fundamental porque justifica el tratamiento dirigido al clon a pesar de la baja carga tumoral. Sin tratamiento, la LCDD progresa inexorablemente a enfermedad renal terminal.

Tratamiento y respuesta renal. El objetivo terapéutico es alcanzar al menos una VGPR hematológica (dFLC 4 mg/dL o reducción >90% de la FLC involucrada), que es el mínimo necesario para preservar la función renal. La cohorte francesa de 255 pacientes con MIDD demostró que la respuesta renal ocurrió en el 36% de los pacientes, y todos los que respondieron habían alcanzado respuesta hematológica. Los predictores independientes de respuesta renal fueron la respuesta FLC ≥VGPR y la ausencia de fibrosis intersticial severa. La supervivencia renal mediana es de 5,4 años, y el 62% de los pacientes requiere diálisis a lo largo de la evolución.

Trasplante renal en LCDD. A diferencia de lo que se pensaba históricamente, el trasplante renal es una opción viable en pacientes con LCDD que alcanzan una respuesta clonal profunda y sostenida. Las guías NCCN recomiendan considerar el trasplante de órgano sólido en pacientes elegibles con respuesta clonal profunda y duradera, con o sin consolidación previa con TAPH. La recurrencia de LCDD en el injerto es rara si la remisión hematológica se mantiene.

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La LCDD se caracteriza por depósitos de cadenas ligeras **no amiloides** (rojo Congo negativos) a lo largo de las membranas basales glomerulares, tubulares y vasculares.
2. El 80-90% de los casos de LCDD son de isotipo **kappa** (a diferencia de la amiloidosis AL, donde predomina lambda).
3. El hallazgo histológico más frecuente es la **glomeruloesclerosis nodular** (67%), que simula nefropatía diabética.
4. La tríada diagnóstica en biopsia renal: rojo Congo negativo + tinción lineal en IF para una cadena ligera + depósitos puntiformes no fibrilares en ME.
5. La tinción **lineal** en IF es característica de LCDD; la tinción **granular** es de glomerulonefritis por inmunocomplejos; la tinción **"smudgy"** es de amiloidosis.
6. El %UAE en LCDD es intermedio (~50-70%), a diferencia de la nefropatía por cilindros (%UAE 25%) y la amiloidosis AL (%UAE >70%).
7. El 64% de los casos de LCDD se diagnostican como **MGRS** (gammapatía monoclonal de significado renal).
8. El objetivo hematológico mínimo es alcanzar **VGPR** (dFLC 4 mg/dL) para preservar la función renal.
9. Los predictores de respuesta renal son: respuesta FLC ≥VGPR y ausencia de fibrosis intersticial severa.

10. El trasplante renal es viable si se mantiene remisión hematológica profunda y sostenida.

---

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Diagnosticar "nefropatía diabética" sin confirmar diabetes.** Ante una glomeruloesclerosis nodular en un paciente sin diabetes, siempre considerar LCDD, HCDD y amiloidosis. La IF y la ME son imprescindibles.
2. **No solicitar FLC séricas ante una insuficiencia renal crónica con proteinuria e hematuria en paciente >50 años.** Las FLC séricas son anormales en el 99-100% de los pacientes con LCDD.
3. **Asumir que una gammapatía monoclonal de pequeña cuantía es "benigna" (GMSI).** El concepto de MGRS demuestra que clones pequeños pueden causar daño renal severo que requiere tratamiento.
4. **No realizar biopsia renal.** A diferencia de la nefropatía por cilindros (donde el diagnóstico puede ser presuntivo), la LCDD **siempre requiere confirmación histológica** con IF y ME.
5. **Confundir LCDD con amiloidosis AL.** Ambas son enfermedades por depósito de cadenas ligeras, pero difieren en: estructura del depósito (no fibrilar vs. fibrilar), tinción de rojo Congo (negativa vs. positiva), isotipo predominante (kappa vs. lambda), y patrón de IF (lineal vs. "smudgy").
6. **No tratar la LCDD porque "no es mieloma".** La MGRS requiere tratamiento dirigido al clon para prevenir la progresión a enfermedad renal terminal.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Sospecha clínica:** ERC + proteinuria con albuminuria significativa + hematuria + HTA + gammapatía monoclonal (especialmente kappa) → pensar en LCDD.
- **Clave diagnóstica:** Glomeruloesclerosis nodular en paciente no diabético + rojo Congo negativo + tinción lineal kappa en IF + depósitos puntiformes en ME ➔ LCDD.
- **Diagnóstico diferencial de la glomeruloesclerosis nodular:** Nefropatía diabética, LCDD/HCDD, amiloidosis, GNMP, GN inmunotactoide, glomeruloesclerosis nodular idiopática.
- **Tratamiento:** Quimioterapia dirigida al clon (bortezomib-dexametasona), objetivo ≥VGPR hematológica. Considerar TAPH en elegibles.

- **Pronóstico renal:** Depende de la profundidad de la respuesta hematológica y del grado de fibrosis intersticial al diagnóstico.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1. Una paciente de 60 años sin diabetes presenta en la biopsia renal glomeruloesclerosis nodular con tinción de rojo Congo negativa. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Nefropatía diabética

b) Amiloidosis AL

c) Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD)

d) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Respuesta correcta: c) La glomeruloesclerosis nodular con rojo Congo negativo en una paciente sin diabetes es altamente sugestiva de LCDD (o HCDD). La nefropatía diabética requiere diabetes. La amiloidosis AL sería rojo Congo positiva. La GEFS no produce glomeruloesclerosis nodular.

Pregunta 2. ¿Cuál es el patrón de tinción en inmunofluorescencia característico de la LCDD?

a) Tinción granular para IgG y C3 en mesangio y MBG

b) Tinción "smudgy" para lambda en mesangio y vasos

c) Tinción lineal para IgG a lo largo de la MBG

d) Tinción lineal para una cadena ligera (predominantemente kappa) a lo largo de MBG, MBT y vasos

Respuesta correcta: d) La LCDD se caracteriza por tinción lineal para una cadena ligera (kappa en el 80-90%) a lo largo de las membranas basales glomerulares, tubulares y vasculares. La tinción granular es de GN por inmunocomplejos, la "smudgy" de amiloidosis, y la lineal para IgG de la enfermedad anti-MBG.

Pregunta 3. ¿Cuál es el isotipo de cadena ligera predominante en la LCDD?

a) Kappa (80-90%)

b) Lambda (70%)

c) Kappa y lambda por igual

d) Cadena pesada gamma

Respuesta correcta: a) El 80-90% de los casos de LCDD son kappa, a diferencia de la amiloidosis AL donde predomina lambda (70-75%). Esto se debe a las diferentes propiedades fisicoquímicas de las cadenas ligeras que determinan el tipo de depósito.

Pregunta 4. ¿Qué hallazgo en microscopía electrónica es característico de la LCDD?

a) Fibrillas de 7-14 nm orientadas al azar

b) Microtúbulos de 14-60 nm en disposición paralela

c) Depósitos intramembranosos altamente electrón-densos

d) Depósitos puntiformes (punctate), finamente granulares, no fibrilares

Respuesta correcta: d) Los depósitos puntiformes no fibrilares a lo largo de las membranas basales son característicos de LCDD. Las fibrillas de 7-14 nm corresponden a amiloidosis, los microtúbulos a GN inmunotactoide, y los depósitos intramembranosos a enfermedad de depósitos densos.

Pregunta 5. ¿Qué concepto define la gammapatía monoclonal de significado renal (MGRS)?

a) Mieloma múltiple con afectación renal

b) GMSI sin daño orgánico

c) Discrasia de células B/plasmáticas que no cumple criterios de malignidad, pero cuya proteína monoclonal causa daño renal

d) Amiloidosis AL con afectación exclusivamente renal

Respuesta correcta: c) MGRS define una discrasia clonal que no cumple criterios de neoplasia hematológica (mieloma, linfoma) pero cuya proteína monoclonal causa daño renal directo. El concepto justifica el tratamiento dirigido al clon a pesar de la baja carga tumoral.

Pregunta 6. En la cohorte francesa de 255 pacientes con MIDD, ¿cuál fue la tasa de respuesta renal y qué factores la predijeron?

a) 80% de respuesta renal; predictor: tipo de cadena ligera

b) 36% de respuesta renal; predictores: respuesta FLC ≥VGPR y ausencia de fibrosis intersticial severa

c) 50% de respuesta renal; predictor: edad del paciente

d) 10% de respuesta renal; predictor: nivel de creatinina basal

Respuesta correcta: b) La respuesta renal ocurrió en el 36% de los pacientes, y los predictores independientes fueron la respuesta FLC ≥VGPR y la ausencia de fibrosis intersticial severa. Todos los pacientes con respuesta renal habían alcanzado respuesta hematológica.

Pregunta 7. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el %UAE es correcta?

a) %UAE 25% es típico de amiloidosis AL

b) %UAE ~50-70% es típico de LCDD

c) %UAE >90% es típico de nefropatía por cilindros

d) El %UAE no tiene utilidad en el diagnóstico diferencial de las nefropatías por gammapatía monoclonal

Respuesta correcta: b) El %UAE en LCDD es intermedio (~50-70%), reflejando daño glomerular con albuminuria significativa. En la nefropatía por cilindros el %UAE es 25% (proteinuria de cadenas ligeras), y en la amiloidosis AL es >70% (proteinuria predominantemente albuminúrica).

Pregunta 8. ¿Cuál es el objetivo hematológico mínimo para preservar la función renal en LCDD?

a) Respuesta parcial (RP)

b) Respuesta completa estricta (RCe)

c) Respuesta completa (RC)

d) Muy buena respuesta parcial (VGPR)

Respuesta correcta: d) La VGPR (dFLC 4 mg/dL o reducción >90% de la FLC involucrada) es el mínimo hematológico necesario para preservar la función renal. Respuestas más profundas pueden mejorar aún más el pronóstico renal.

Pregunta 9. ¿Cuál de las siguientes entidades produce glomeruloesclerosis nodular con rojo Congo POSITIVO?

a) LCDD

b) Nefropatía diabética

c) Glomeruloesclerosis nodular idiopática

d) Amiloidosis AL

Respuesta correcta: d) La amiloidosis AL produce depósitos de amiloide que son rojo Congo positivos con birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. La LCDD, la nefropatía diabética y la glomeruloesclerosis nodular idiopática son rojo Congo negativas.

Pregunta 10. Respecto al trasplante renal en la LCDD, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

a) Es viable si se mantiene remisión hematológica profunda y sostenida

b) Está absolutamente contraindicado por la alta tasa de recurrencia

c) Solo está indicado si el paciente tiene mieloma múltiple asociado

d) Requiere siempre TAPH previo obligatorio

Respuesta correcta: a) El trasplante renal es viable en pacientes con LCDD que alcanzan remisión hematológica profunda y sostenida. Las guías NCCN señalan que la candidatura a trasplante de órgano sólido es aceptable incluso sin TAPH consolidativo si el paciente ha alcanzado respuesta profunda y duradera. La recurrencia es rara si la remisión se mantiene.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Cumple criterios de síndrome nefrótico completo?

La paciente presenta un **síndrome nefrótico incompleto**: proteinuria en rango nefrótico (3,2 g/24h), hipoalbuminemia (3,0 g/dL), hiperlipidemia (colesterol 280 mg/dL) y edemas. Sin embargo, la presentación no es la de un síndrome nefrótico "puro" porque asocia **insuficiencia renal significativa** (FGe 24 mL/min), **hematuria microscópica** e **hipertensión arterial**, hallazgos que sugieren un componente nefrítico o una enfermedad glomerular con daño estructural avanzado. Esta combinación de síndrome nefrótico + componente nefrítico + ERC avanzada es característica de la LCDD, donde el daño glomerular (glomeruloesclerosis nodular) coexiste con daño tubulointersticial.

2. En una mujer de 58 años sin diabetes, con insuficiencia renal, proteinuria e hipertensión, ¿cuáles son los principales diagnósticos diferenciales?

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen:

- **Glomerulonefritis primarias:** Nefropatía membranosa, GEFS, nefropatía IgA avanzada, GNMP.
- **Glomerulonefritis secundarias:** Nefritis lúpica, vasculitis ANCA, crioglobulinemia.
- **Nefropatías asociadas a gammapatía monoclonal:** LCDD, amiloidosis AL, HCDD, glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal (PGNMID), glomerulonefritis inmunotactoide.

- **Nefropatía diabética:** Aunque la paciente no tiene diabetes conocida, debe descartarse diabetes oculta o prediabetes de larga evolución.
- **Nefroangioesclerosis hipertensiva:** Aunque típicamente no produce proteinuria nefrótica.

La edad >50 años, la combinación de ERC + proteinuria + hematuria + HTA, y la ausencia de diabetes deben hacer sospechar una nefropatía asociada a gammapatía monoclonal.

3. ¿Qué estudios solicitarías inicialmente para orientar la etiología?

El estudio inicial debe incluir:

- **Caracterización de la proteinuria:** Proteinuria de 24h, albuminuria, %UAE, electroforesis de proteínas urinarias (UPEP), inmunofijación urinaria.
- **Estudio de gammapatía monoclonal:** Proteinograma sérico, inmunofijación sérica, **cadenas ligeras libres en suero (FLC)** con ratio kappa/lambda.
- **Estudio inmunológico:** ANA, anti-DNA, complemento (C3, C4), ANCA, crioglobulinas, anti-PLA2R.
- **Serologías:** VHB, VHC, VIH.
- **Función renal y sedimento:** Creatinina, urea, sedimento urinario (hematuria, cilindros).
- **Ecografía renal:** Tamaño renal, ecogenicidad, descartar obstrucción.

Las FLC séricas son fundamentales porque son anormales en el 99-100% de los pacientes con LCDD, incluso cuando el proteinograma sérico es normal o muestra solo una pequeña banda monoclonal.

4. ¿Hay algún dato clínico que te haga sospechar una gammapatía monoclonal?

En este caso, no hay datos clínicos "clásicos" de mieloma (dolor óseo, hipercalcemia, anemia severa) ni de amiloidosis AL (macroglosia, púrpura periorbitaria, neuropatía). Sin embargo, la **edad >50 años** con **ERC de causa no filiada** + **proteinuria** + **hematuria** + **HTA** debe hacer sospechar una nefropatía asociada a gammapatía monoclonal, especialmente LCDD o PGNMID, que frecuentemente se presentan sin manifestaciones sistémicas evidentes. La LCDD es una enfermedad "silenciosa" desde el punto de vista hematológico: el 64% de los casos se diagnostican como MGRS, con clones pequeños que no producen síntomas constitucionales.

Respuestas a la Pausa 2

1. ¿Qué significado tiene el %UAE del 56%? ¿Cómo lo diferencias de la nefropatía por cilindros (caso anterior)?

El %UAE del 56% indica que la proteinuria tiene un **componente albuminúrico significativo**, reflejando daño glomerular. Esto contrasta con la nefropatía por cilindros (caso anterior), donde el %UAE era del 4%, indicando que la proteinuria estaba compuesta casi exclusivamente por cadenas ligeras (proteinuria de "rebosamiento").

La gradación del %UAE ayuda a orientar el tipo de nefropatía:

- **%UAE 25%:** Nefropatía por cilindros (proteinuria de cadenas ligeras, daño tubular).
- **%UAE 50-70%:** LCDD (daño glomerular + cadenas ligeras).
- **%UAE >70%:** Amiloidosis AL (proteinuria predominantemente albuminúrica, daño glomerular severo).

En la LCDD, el daño glomerular (glomeruloesclerosis nodular) produce albuminuria, pero también hay excreción de cadenas ligeras, resultando en un %UAE intermedio.

2. Con una gammapatía monoclonal IgG kappa de pequeña cuantía y FLC kappa de 85 mg/L, ¿qué entidades renales asociadas a gammapatía monoclonal debes considerar?

Con FLC kappa de 85 mg/L (elevadas, pero no masivamente), las entidades a considerar son:

- **LCDD (enfermedad por depósito de cadenas ligeras):** La más probable dado el %UAE intermedio, la hematuria y la HTA. No requiere FLC muy elevadas (a diferencia de la nefropatía por cilindros).
- **Amiloidosis AL:** Posible, aunque el %UAE sería típicamente más alto y suele asociar manifestaciones extrarrenales.
- **PGNMID (glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal):** Presenta patrón membranoproliferativo con depósitos granulares de inmunoglobulina monoclonal.
- **Glomerulonefritis inmunotactoide:** Rara, con depósitos microtubulares organizados.
- **Glomerulonefritis crioglobulinémica tipo I:** Si hay crioglobulina monoclonal.

La nefropatía por cilindros es menos probable porque requiere FLC típicamente 500 mg/L (habitualmente 1.500 mg/L) y presenta %UAE muy bajo.

3. ¿Es necesaria la biopsia renal en este caso? ¿Por qué?

Sí, la biopsia renal es imprescindible. A diferencia de la nefropatía por cilindros (donde el diagnóstico puede ser presuntivo con FLC muy elevadas y %UAE bajo), la LCDD, la amiloidosis AL, la PGNMID y otras nefropatías glomerulares asociadas a gammapatía monoclonal **requieren confirmación histológica** porque:

- El tratamiento difiere según la entidad específica.

- La biopsia permite evaluar el grado de fibrosis intersticial, que es un predictor pronóstico clave.
- La inmunofluorescencia (IF) y la microscopía electrónica (ME) son esenciales para diferenciar estas entidades (tinción lineal vs. granular vs. "smudgy"; depósitos puntiformes vs. fibrillas vs. microtúbulos).
- El rojo Congo diferencia la amiloidosis (positivo) de la LCDD (negativo).

4. ¿Qué hallazgos histopatológicos esperarías encontrar si se trata de LCDD?

Los hallazgos característicos de la LCDD son:

Microscopía óptica:

- **Glomeruloesclerosis nodular** (67% de los casos): nódulos mesangiales PAS-positivos, similares a los de la nefropatía diabética.
- Engrosamiento de las membranas basales tubulares.
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular variable.
- **Rojo Congo NEGATIVO** (excluye amiloidosis).

Inmunofluorescencia:

- **Tinción LINEAL** para una cadena ligera (kappa en el 80-90%) a lo largo de las membranas basales glomerulares, tubulares y vasculares.
- Ausencia de tinción para la otra cadena ligera y para inmunoglobulinas/complemento.

Microscopía electrónica:

- **Depósitos puntiformes (punctate), finamente granulares, electrón-densos, NO FIBRILARES** a lo largo de las membranas basales (cara interna de la MBG, cara externa de la MBT).
- Ausencia de fibrillas (excluye amiloidosis) y de microtúbulos (excluye GN inmunotactoide).

Respuestas a la Pausa 3

1. ¿Por qué se clasifica como MGRS y no como mieloma múltiple? ¿Qué implicaciones tiene para el tratamiento?

Se clasifica como **MGRS (gammapatía monoclonal de significado renal)** porque:

- La infiltración medular por células plasmáticas es del 8% (**10%**, no cumple criterio de mieloma).
- No hay criterios CRAB atribuibles al tumor: la insuficiencia renal es por LCDD (daño directo de la proteína monoclonal), no por nefropatía por cilindros del mieloma; no hay hipercalcemia, anemia severa ni lesiones óseas.

- La gammapatía monoclonal es de pequeña cuantía (0,4 g/dL).

Implicaciones para el tratamiento:

- A pesar de no ser mieloma, **requiere tratamiento dirigido al clon** porque la proteína monoclonal está causando daño renal progresivo.
- Sin tratamiento, la LCDD progresa inexorablemente a enfermedad renal terminal.
- El concepto de MGRS justifica tratar clones "pequeños" que causan daño orgánico significativo, diferenciándolo de la GMSI (gammapatía monoclonal de significado incierto), donde no hay daño orgánico y solo se realiza seguimiento.

2. ¿Cuál es el objetivo hematológico mínimo que se debe alcanzar para preservar la función renal?

El objetivo hematológico mínimo es alcanzar **VGPR (muy buena respuesta parcial)**:

- dFLC (diferencia entre FLC involucrada y no involucrada) **40 mg/L**, o
- Reducción **≥90%** de la FLC involucrada respecto al valor basal.

La cohorte francesa de 255 pacientes con MIDD demostró que **todos los pacientes que alcanzaron respuesta renal habían logrado respuesta hematológica**, y la respuesta FLC ≥VGPR fue un predictor independiente de respuesta renal. Respuestas más profundas (respuesta completa) pueden mejorar aún más el pronóstico.

3. ¿Qué régimen de quimioterapia elegirías y por qué?

El régimen de elección es **bortezomib + dexametasona (VD)**, con o sin ciclofosfamida (VCD):

- **Bortezomib:** Inhibidor del proteasoma, altamente eficaz contra células plasmáticas clonales. **No requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal**, lo que lo hace ideal en pacientes con ERC.
- **Dexametasona:** Efecto antimieloma directo y antiinflamatorio.
- **Ciclofosfamida:** Puede añadirse para aumentar la profundidad de respuesta (régimen VCD).

Alternativas en pacientes elegibles para intensificación:

- Consolidación con **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)** para profundizar y mantener la respuesta.
- Regímenes con daratumumab (Dara-VCD) en casos de alto riesgo o respuesta subóptima.

La elección del régimen debe individualizarse según la edad, comorbilidades, función renal y perfil de riesgo citogenético.

4. ¿Qué medidas de soporte nefrológico implementarías?

Las medidas de soporte nefrológico incluyen:

- **Control de la proteinuria e HTA:** IECA o ARA-II (enalapril, losartán), titulados según tolerancia (PA, potasio, creatinina). Objetivo PA 130/80 mmHg.
- **Restricción de sodio:** 2 g/día para control de edemas e HTA.
- **Control de la dislipidemia:** Estatinas (atorvastatina, rosuvastatina).
- **Manejo de la ERC:**
    - Suplementación con vitamina D (colecalciferol o calcitriol según PTH).
    - Quelantes de fósforo si hiperfosfatemia.
    - Evitar nefrotóxicos (AINE, contrastes yodados, aminoglucósidos).
    - Ajuste de dosis de fármacos según FGe.
- **Vacunación:** Antineumocócica, antigripal, COVID-19 (pacientes inmunodeprimidos por quimioterapia).
- **Seguimiento estrecho:** Función renal, proteinuria, FLC séricas cada 1-3 meses durante el tratamiento.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Leung N, Bridoux F, Batuman V, 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.

Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. Blood. 2019;133(6):576-587.

Cassano RC, et al. Light chain deposition disease: pathogenesis, clinical characteristics and treatment strategies. Ann Hematol. 2025;104(4):2083-2093.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

Leung N, Gertz M, Kyle RA, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(12):1964-1968.

Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. Blood. 2015;126(26):2805-2810.

Masood A, Ehsan H, Iqbal Q, Salman A, Hashmi H. Treatment of light chain deposition disease: a systematic review. J Hematol. 2022;11(4):123-130.

Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. N Engl J Med. 2021;384(20):1931-1941.

Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 5.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026;24(1):e260001.

CASO 4. Hematuria y deterioro progresivo de función renal con ANCA positivo: abordaje de las vasculitis sistémicas

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer la presentación clínica de la vasculitis asociada a ANCA (VAA) con afectación renal: glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) con hematuria, proteinuria moderada y deterioro agudo de la función renal.
- Comprender la fisiopatología de la glomerulonefritis pauci-inmune: inflamación necrotizante de pequeños vasos mediada por ANCA (anti-MPO o anti-PR3) con escasos depósitos inmunes.
- Identificar los hallazgos histopatológicos clave: glomerulonefritis necrotizante y crescéntica con inmunofluorescencia negativa o pauci-inmune.
- Aplicar la clasificación histológica de Berden para estratificar el pronóstico renal.
- Conocer el tratamiento de inducción según las guías KDIGO 2024: glucocorticoides + ciclofosfamida o rituximab, con énfasis en la reducción de dosis de corticoides.
- Comprender el papel del avacopan como terapia adyuvante y las indicaciones de plasmaféresis.
- Establecer la estrategia de mantenimiento con rituximab o azatioprina.

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación necrotizante de vasos de pequeño calibre (arteriolas, capilares, vénulas) con escasos o nulos depósitos inmunes en la pared vascular (pauci-inmune). Incluyen la granulomatosis con poliangeítis (GPA, antes Wegener), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA, antes Churg-Strauss). Más del 75% de los pacientes con VAA presentan afectación renal, típicamente en forma de glomerulonefritis necrotizante y crescéntica (GNNC) que se manifiesta clínicamente como GNRP. Los ANCA están dirigidos principalmente contra la mieloperoxidasa (MPO-ANCA, patrón perinuclear p-ANCA) o la proteinasa 3 (PR3-ANCA, patrón citoplasmático c-ANCA). La clasificación serológica (MPO-ANCA vs. PR3-ANCA) tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Sin

tratamiento, la VAA es una enfermedad mortal; con tratamiento adecuado, se ha transformado en una enfermedad crónica con curso recidivante y morbilidad asociada.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 62 años que acude a Urgencias por astenia progresiva de 6 semanas, pérdida de peso de 5 kg, artralgias generalizadas y orinas oscuras de 10 días de evolución. Refiere además tos seca persistente y episodios de hemoptisis leve en la última semana. No tiene antecedentes nefrológicos conocidos. Hipertenso en tratamiento con enalapril 10 mg/día desde hace 3 años. No diabetes. Exfumador (20 paquetes-año).

Exploración física:

- PA: 165/100 mmHg. FC: 92 lpm. Tª: 37,8°C. $SatO_2$: 94% aire ambiente.
- Palidez cutáneo-mucosa. No lesiones cutáneas purpúricas.
- Auscultación pulmonar: crepitantes bibasales.
- Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos.
- Abdomen: blando, sin visceromegalias.
- Extremidades: edema bimaleolar leve (+/+++).
- No signos de artritis activa.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexiona sobre las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Qué sugiere la combinación de síntomas constitucionales + hemoptisis + hematuria?
2. ¿Qué diagnósticos diferenciales consideras ante un síndrome pulmón-riñón?
3. ¿Qué estudios solicitarías de forma urgente?
4. ¿Debe iniciarse tratamiento empírico antes de confirmar el diagnóstico?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Analítica sanguínea:

- Hemograma: Hb 9,2 g/dL (normocítica), leucocitos 12.400/µL (neutrofilia), plaquetas 380.000/µL.
- Creatinina: 4,8 mg/dL (hace 1 año: 1,1 mg/dL). FGe (CKD-EPI): 12 mL/min/1,73 m^2.
- Urea: 120 mg/dL.
- PCR: 85 mg/L (elevada). VSG: 95 mm/h.

- Albúmina: 3,2 g/dL. Proteínas totales: 6,5 g/dL.
- Complemento: C3 y C4 normales.

Estudio inmunológico:

- **ANCA:** Positivo. **Anti-MPO: 185 U/mL** (positivo alto). Anti-PR3: negativo.
- ANA: negativo. Anti-DNA: negativo.
- Anti-MBG: **negativo**.

Orina:

- Proteinuria: 1,8 g/24h.
- Sedimento: **hematuria con hematíes dismórficos (80%)**, cilindros hemáticos.
- Albuminuria: 1.200 mg/24h.

Radiografía de tórax: Infiltrados alveolares bilaterales difusos, predominio en campos medios e inferiores.

Ecografía renal: Riñones de tamaño normal (11 cm bilateral), ecogenicidad cortical aumentada, sin dilatación de vía urinaria.

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Reflexiona:

1. Con ANCA-MPO positivo, anti-MBG negativo, GNRP y hemorragia alveolar, ¿cuál es el diagnóstico más probable?
2. ¿Es necesaria la biopsia renal para confirmar el diagnóstico? ¿Qué hallazgos esperarías?
3. ¿Qué clasificación histológica se utiliza para estratificar el pronóstico renal?
4. ¿Debe retrasarse el tratamiento hasta obtener la biopsia?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Dado el cuadro clínico compatible y la gravedad, se inicia tratamiento empírico mientras se programa biopsia renal urgente.

Biopsia renal percutánea (realizada a las 48h):

Microscopía óptica:

- 22 glomérulos, 4 esclerosados globalmente (18%).
- **Semilunas celulares** en 12/18 glomérulos no esclerosados (67%).
- **Necrosis fibrinoide segmentaria** en 8 glomérulos.
- Semilunas fibrocelulares en 3 glomérulos.

- Glomérulos normales: 3/18 (17%).
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve-moderada (20-25%).
- Arteritis de pequeño vaso focal.

Inmunofluorescencia:

- **Negativa o pauci-inmune:** IgG, IgA, IgM, C3, C1q: negativos o trazas.
- Fibrinógeno: positivo en áreas de necrosis y semilunas.

Microscopía electrónica:

- Rotura de la membrana basal glomerular en áreas de necrosis.
- **Ausencia de depósitos electrón-densos** significativos.

Clasificación histológica de Berden: Clase **crescéntica** (≥50% de glomérulos con semilunas).

Diagnóstico definitivo: Vasculitis asociada a ANCA-MPO (poliangeítis microscópica) con glomerulonefritis necrotizante y crescéntica pauci-inmune (clase crescéntica de Berden) y hemorragia alveolar difusa (síndrome pulmón-riñón).

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Reflexiona:

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado según las guías KDIGO 2024?
2. ¿Está indicada la plasmaféresis en este paciente? ¿Cuál es la evidencia actual?
3. ¿Qué papel tiene el avacopan en el tratamiento de la VAA?
4. ¿Cuál es la estrategia de mantenimiento tras alcanzar la remisión?

(Respuestas razonadas al final del documento)

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento de inducción:

Se inicia tratamiento según guías KDIGO 2024:

- **Metilprednisolona IV:** 500 mg/día × 3 días (pulsos).
- **Prednisona oral:** 1 mg/kg/día (máximo 60 mg) × 1 semana, con **reducción rápida** a ~7,5 mg/día en semana 12 (pauta PEXIVAS).
- **Rituximab:** 375 mg/m² IV semanal × 4 dosis (alternativa: 1 g días 1 y 15).
- **Plasmaféresis:** 7 sesiones en 14 días (indicada por creatinina >3,4 mg/dL y hemorragia alveolar con hipoxemia).
- Profilaxis: Trimetoprim-sulfametoxazol (prevención de *Pneumocystis*), protección gástrica, calcio + vitamina D.

Evolución a las 2 semanas:

- Resolución de la hemoptisis. $SatO_2$ 98% con aire ambiente.
- Creatinina: 3,2 mg/dL. FGe: 18 mL/min.
- Sedimento: hematuria en descenso (20-30 hematíes/campo).
- PCR: 15 mg/L.

Evolución a los 3 meses:

- **Remisión clínica** (BVAS = 0).
- Creatinina: 2,1 mg/dL. FGe: 32 mL/min.
- Proteinuria: 0,6 g/24h.
- Anti-MPO: 45 U/mL (en descenso).
- Prednisona: 7,5 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento:

Se inicia **rituximab de mantenimiento:** 500 mg IV cada 6 meses durante 2-4 años.

Evolución a los 12 meses:

- Remisión sostenida.
- Creatinina: 1,8 mg/dL. FGe: 38 mL/min.
- Proteinuria: 0,3 g/24h.
- Anti-MPO: 18 U/mL.
- Prednisona suspendida.
- Sin recaídas. Sin infecciones graves.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra la presentación clásica de la VAA con afectación renal severa y destaca conceptos nefrológicos fundamentales para su diagnóstico y manejo.

El síndrome pulmón-riñón como emergencia médica. La combinación de GNRP (hematuria, proteinuria, deterioro rápido de función renal) con hemorragia alveolar difusa (hemoptisis, infiltrados bilaterales, hipoxemia) constituye un síndrome pulmón-riñón, una emergencia médica que requiere diagnóstico y tratamiento urgentes. Las principales causas son la VAA (especialmente PAM), la enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture) y, menos frecuentemente, el lupus eritematoso sistémico. La serología (ANCA, anti-MBG) es crucial para orientar el diagnóstico y el tratamiento inicial.

Hallazgos histopatológicos de la glomerulonefritis pauci-inmune. La biopsia renal muestra glomerulonefritis necrotizante y crescéntica con **inmunofluorescencia negativa o pauci-inmune** (ausencia de depósitos significativos de inmunoglobulinas y complemento).

Esto la diferencia de la enfermedad anti-MBG (tinción lineal de IgG en MBG) y de las glomerulonefritis por inmunocomplejos (tinción granular). Un hallazgo característico es la **asincronía de las lesiones**: coexistencia de glomérulos normales, semilunas celulares, fibrocelulares y fibrosas, reflejando un proceso inflamatorio en diferentes estadios evolutivos.

Clasificación histológica de Berden. La clasificación de Berden/EUVAS estratifica el pronóstico renal según el porcentaje de glomérulos afectados:

- **Focal:** 50% de glomérulos con lesiones activas (mejor pronóstico).
- **Crescéntica:** ≥50% de glomérulos con semilunas (pronóstico intermedio).
- **Mixta:** 50% normal, 50% esclerosado, 50% con semilunas.
- **Esclerosante:** ≥50% de glomérulos esclerosados globalmente (peor pronóstico, alta probabilidad de ERC terminal).

El porcentaje de glomérulos normales es el mejor predictor individual de supervivencia renal.

Tratamiento de inducción según KDIGO 2024. Las guías KDIGO 2024 recomiendan **glucocorticoides + ciclofosfamida o rituximab** como tratamiento de inducción de primera línea. El cambio más importante respecto a guías previas es el énfasis en la **reducción rápida de la dosis de glucocorticoides** (pauta PEXIVAS/LoVAS), que ha demostrado ser igual de eficaz y más segura (menor tasa de infecciones graves). Rituximab es preferido en pacientes con PR3-ANCA, enfermedad recidivante, o cuando se desea evitar la toxicidad de ciclofosfamida. Para el revisor externo de este caso Prof Manuel Praga en casos con grave deterioro de función renal, como este, recomendaria más bien la pauta Rituxvas: Rituximab, pero con la adición de dos choques intravenosos de ciclofosfamida intercalados.

Plasmaféresis: indicaciones actuales. El ensayo PEXIVAS (Walsh y cols) no demostró beneficio de la plasmaféresis en el objetivo primario compuesto (muerte o ERC terminal) en pacientes con VAA severa. Sin embargo, un metaanálisis posterior mostró reducción del riesgo de ERC terminal a 12 meses, aunque a costa de mayor riesgo de infecciones graves. Las guías KDIGO 2024 recomiendan **considerar plasmaféresis** en pacientes con creatinina >3,4 mg/dL (especialmente si oligúricos), hemorragia alveolar con hipoxemia, o enfermedad anti-MBG concomitante. Un análisis post-hoc del PEXIVAS demostró que la plasmaféresis mejora la recuperación precoz de la función renal (mayor aumento del FGe a las 4 semanas).

Avacopan: revisión de la evidencia y situación regulatoria actual. El avacopan es un inhibidor oral del receptor C5a que fue autorizado como tratamiento asociado a la inmunosupresión estándar en la vasculitis asociada a ANCA. Su aprobación se sustentó principalmente en

el ensayo ADVOCATE, que inicialmente comunicó no inferioridad frente a una pauta de glucocorticoides para alcanzar la remisión a las 26 semanas y una mayor tasa de remisión sostenida a las 52 semanas. Sin embargo, en 2026 se identificaron irregularidades relevantes en el manejo y adjudicación de los datos del ensayo, por lo que la publicación principal de ADVOCATE fue retractada. La EMA concluyó posteriormente que los datos del estudio no pueden considerarse fiables para demostrar la eficacia de avacopan y recomendó la revocación de su autorización de comercialización en la Unión Europea. En consecuencia, actualmente no deben iniciarse nuevos tratamientos con avacopan fuera de un ensayo clínico y debe valorarse una alternativa terapéutica en los pacientes que ya lo reciben. Estas nuevas evidencias regulatorias posteriores obligan a reconsiderar las recomendaciones previas, incluidas las recogidas en la guía KDIGO 2024 (Rubin).

Mantenimiento: rituximab como primera línea. Tras alcanzar la remisión, las guías recomiendan **rituximab o azatioprina + glucocorticoides a dosis bajas** como mantenimiento durante 18 meses a 4 años. El ensayo MAINRITSAN (Guillevin y cols) demostró superioridad de rituximab sobre azatioprina para prevenir recaídas tras inducción con ciclofosfamida. Rituximab es actualmente el agente de mantenimiento de primera línea en la mayoría de los centros.

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La VAA incluye GPA (Wegener), PAM y GEPA (Churg-Strauss), caracterizadas por vasculitis de pequeño vaso pauci-inmune.
2. Más del **75% de los pacientes con VAA** tienen afectación renal en forma de GNRP.
3. Los ANCA se dirigen contra **MPO** (p-ANCA, más frecuente en PAM) o **PR3** (c-ANCA, más frecuente en GPA).
4. El síndrome pulmón-riñón (GNRP + hemorragia alveolar) es una emergencia médica; las causas principales son VAA, enfermedad anti-MBG y LES.
5. La biopsia renal muestra glomerulonefritis necrotizante y crescéntica con **IF negativa o pauci-inmune** (ausencia de depósitos inmunes).
6. La **clasificación de Berden** estratifica el pronóstico: focal (mejor), crescéntica, mixta, esclerosante (peor).
7. El tratamiento de inducción es **glucocorticoides + ciclofosfamida o rituximab**, con énfasis en la reducción rápida de corticoides.
8. La **plasmaféresis** se considera en creatinina >3,4 mg/dL, hemorragia alveolar con hipoxemia, o enfermedad anti-MBG concomitante.

9. **Avacopan** (inhibidor del receptor C5a) es una nueva terapia adyuvante que permite reducir glucocorticoides.
10. El mantenimiento de primera línea es **rituximab** durante 18 meses a 4 años.

---

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Retrasar el tratamiento esperando la biopsia.** En un síndrome pulmón-riñón con ANCA positivo, el tratamiento debe iniciarse de forma empírica; el retraso se asocia con peor pronóstico renal.
2. **No solicitar anti-MBG junto con ANCA.** Hasta el 25% de los pacientes con enfermedad anti-MBG tienen ANCA positivo (doble positividad), y el manejo difiere (plasmaféresis obligatoria).
3. **Usar dosis altas de glucocorticoides prolongadas.** La pauta de reducción rápida (PEXIVAS) es igual de eficaz y reduce las infecciones graves.
4. **No indicar plasmaféresis en hemorragia alveolar con hipoxemia.** Aunque el PEXIVAS no mostró beneficio global, la plasmaféresis sigue indicada en hemorragia alveolar con hipoxemia por su alta mortalidad precoz.
5. **Suspender el mantenimiento precozmente.** La VAA tiene alto riesgo de recaída (especialmente PR3-ANCA y GPA); el mantenimiento debe prolongarse 18 meses a 4 años.
6. **Confundir ANCA negativo con ausencia de VAA.** Hasta el 10% de las GNNC pauci-inmunes son ANCA-negativas; la biopsia es diagnóstica.

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Sospecha clínica:** Síntomas constitucionales + afectación pulmonar (hemoptisis, infiltrados) + afectación renal (hematuria, GNRP) → pensar en VAA.
- **Diagnóstico:** ANCA positivo (MPO o PR3) + biopsia renal con GNNC pauci-inmune. Siempre solicitar anti-MBG.
- **Clasificación de Berden:** Focal, crescéntica, mixta, esclerosante. El porcentaje de glomérulos normales predice la supervivencia renal.
- **Tratamiento de inducción:** Glucocorticoides (reducción rápida) + rituximab o ciclofosfamida. Considerar plasmaféresis si creatinina >3,4 mg/dL o hemorragia alveolar con hipoxemia.
- **Mantenimiento:** Rituximab (primera línea) o azatioprina durante 18 meses a 4 años.

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1. Un paciente de 65 años presenta hemoptisis, hematuria con cilindros hemáticos y creatinina de 5 mg/dL. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Neumonía adquirida en la comunidad con nefropatía por contraste

b) Síndrome pulmón-riñón por vasculitis asociada a ANCA

c) Insuficiencia cardíaca con congestión pulmonar

d) Carcinoma broncogénico con metástasis renales

Respuesta correcta: b) La combinación de hemorragia alveolar (hemoptisis) + GNRP (hematuria con cilindros hemáticos, deterioro rápido de función renal) define el síndrome pulmón-riñón, cuya causa más frecuente es la VAA.

Pregunta 2. ¿Cuál es el patrón de inmunofluorescencia característico de la glomerulonefritis asociada a ANCA?

a) Tinción lineal de IgG a lo largo de la MBG

b) Tinción granular de IgG y C3 en mesangio y asas capilares

c) Tinción "smudgy" para cadenas ligeras

d) Negativa o pauci-inmune (ausencia de depósitos significativos)

Respuesta correcta: d) La GNNC asociada a ANCA es característicamente pauci-inmune: la IF es negativa o muestra solo trazas de inmunoglobulinas/complemento. La tinción lineal es de enfermedad anti-MBG, la granular de GN por inmunocomplejos, y la "smudgy" de amiloidosis.

Pregunta 3. Según la clasificación de Berden, ¿cuál de las siguientes clases tiene mejor pronóstico renal?

a) Focal

b) Crescéntica

c) Mixta

d) Esclerosante

Respuesta correcta: a) La clase focal (50% de glomérulos con lesiones activas) tiene el mejor pronóstico renal. La clase esclerosante (≥50% de glomérulos esclerosados) tiene el peor pronóstico, con alta probabilidad de ERC terminal.

Pregunta 4. ¿Cuál es el tratamiento de inducción de primera línea para la VAA según las guías KDIGO 2024?

a) Glucocorticoides en monoterapia

b) Glucocorticoides + ciclofosfamida o rituximab

c) Micofenolato mofetilo + glucocorticoides

d) Azatioprina + glucocorticoides

Respuesta correcta: b) Las guías KDIGO 2024 recomiendan glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida o rituximab como tratamiento de inducción de primera línea. Rituximab es preferido en PR3-ANCA, enfermedad recidivante, o para evitar toxicidad de ciclofosfamida.

Pregunta 5. ¿Cuál es la principal novedad en el manejo de glucocorticoides según las guías actuales?

a) Usar dosis más altas durante más tiempo

b) Reducción rápida de la dosis (pauta PEXIVAS)

c) Evitar los pulsos de metilprednisolona

d) Usar solo glucocorticoides inhalados

Respuesta correcta: b) La principal novedad es la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides orales (prednisona ~7,5 mg/día en semana 12), que ha demostrado ser igual de eficaz y más segura (menor tasa de infecciones graves) que las pautas tradicionales de dosis altas prolongadas.

Pregunta 6. ¿En qué situaciones está indicada la plasmaféresis según las guías KDIGO 2024?

a) En todos los pacientes con VAA

b) Solo en pacientes con PR3-ANCA

d) Solo si hay recaída de la enfermedad

d) Creatinina >3,4 mg/dL, hemorragia alveolar con hipoxemia, o enfermedad anti-MBG concomitante

Respuesta correcta: d) La plasmaféresis se considera en pacientes con creatinina >3,4 mg/dL (especialmente si oligúricos), hemorragia alveolar con hipoxemia, o enfermedad anti-MBG concomitante. No está indicada de rutina en todos los pacientes.

Pregunta 7. ¿Qué es el avacopan y cuál es su mecanismo de acción?

a) Anticuerpo monoclonal anti-CD20

b) Inhibidor oral del receptor C5a del complemento

c) Inhibidor de la calcineurina

d) Anticuerpo anti-IL-6

Respuesta correcta: b) El avacopan es un inhibidor oral del receptor C5a del complemento, aprobado como terapia adyuvante en la VAA. Permite reducir o eliminar los glucocorticoides orales de mantenimiento. Esta respuesta es correcta pero no obstante la EMA concluyó posteriormente que los datos del estudio no pueden considerarse fiables para demostrar la eficacia de avacopan y recomendó la revocación de su autorización de comercialización en la Unión Europea

---

Pregunta 8. ¿Cuál es el agente de mantenimiento de primera línea tras alcanzar la remisión en VAA?

a) Ciclofosfamida oral

b) Micofenolato mofetilo

c) Rituximab

d) Metotrexato

Respuesta correcta: c) Rituximab es actualmente el agente de mantenimiento de primera línea, basado en los resultados del ensayo MAINRITSAN que demostró superioridad sobre azatioprina para prevenir recaídas. Azatioprina es la alternativa de segunda línea.

Pregunta 9. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de mantenimiento en la VAA?

a) 6 meses

b) 12 meses

c) 18 meses a 4 años

d) De por vida en todos los casos

Respuesta correcta: c) Las guías recomiendan mantenimiento durante 18 meses a 4 años tras la inducción de remisión. La duración se individualiza según el riesgo de recaída (mayor en PR3-ANCA, GPA, recaídas previas).

Pregunta 10. ¿Qué porcentaje de pacientes con GNNC pauci-inmune son ANCA-negativos?

a) 10-20%

b) 0%

c) 50%

d) 80%

Respuesta correcta: a) Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con GNNC pauci-inmune son ANCA-negativos. La biopsia renal es diagnóstica en estos casos, y el tratamiento es similar al de la VAA ANCA-positiva.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. ¿Cuál es el síndrome clínico principal? ¿Qué sugiere la combinación de síntomas constitucionales + hemoptisis + hematuria?

El síndrome clínico principal es un **síndrome pulmón-riñón**: la combinación de afectación pulmonar (hemoptisis, tos, infiltrados bilaterales, hipoxemia) con afectación renal (hematuria macroscópica/"orinas oscuras", probable GNRP dado el contexto). Los síntomas constitucionales (astenia, pérdida de peso, fiebre, artralgias) de 6 semanas de evolución sugieren un proceso inflamatorio sistémico. Esta tríada (síntomas constitucionales + hemorragia alveolar + GNRP) es altamente sugestiva de **vasculitis sistémica de pequeño vaso**, especialmente VAA (PAM o GPA).

2. ¿Qué diagnósticos diferenciales consideras ante un síndrome pulmón-riñón?

El diagnóstico diferencial del síndrome pulmón-riñón incluye:

- **Vasculitis asociada a ANCA:** PAM (más frecuente), GPA. Causa más común de síndrome pulmón-riñón.
- **Enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture):** Hemorragia alveolar + GNRP con anticuerpos anti-MBG. Puede coexistir con ANCA (doble positividad en ~25%).
- **Lupus eritematoso sistémico:** Nefritis lúpica + hemorragia alveolar (raro pero grave).
- **Crioglobulinemia mixta:** Asociada a VHC, con GN membranoproliferativa y afectación pulmonar.
- **Otras:** Púrpura de SchöNLESein-Henoch (IgA), poliarteritis nodosa (raro afectación pulmonar), infecciones (leptospirosis, hantavirus).

3. ¿Qué estudios solicitarías de forma urgente?

Los estudios urgentes incluyen:

- **Función renal y sedimento:** Creatinina, urea, sedimento urinario (hematíes dismórficos, cilindros hemáticos), proteinuria.
- **Serología inmunológica: ANCA** (anti-MPO, anti-PR3) y **anti-MBG** (siempre solicitar ambos simultáneamente), ANA, anti-DNA, complemento (C3, C4), crioglobulinas.

- **Reactantes de fase aguda:** PCR, VSG.
- **Hemograma completo:** Anemia (por hemorragia alveolar o enfermedad crónica), leucocitosis, trombocitosis reactiva.
- **Radiografía de tórax:** Infiltrados alveolares bilaterales sugestivos de hemorragia alveolar.
- **Gasometría arterial:** Evaluar hipoxemia.
- **Broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA):** Si hay duda diagnóstica, el LBA hemorrágico (macrófagos cargados de hemosiderina) confirma hemorragia alveolar difusa.

La solicitud simultánea de ANCA y anti-MBG es fundamental porque hasta el 25% de los pacientes con enfermedad anti-MBG tienen ANCA positivo (doble positividad), y el manejo difiere (plasmaféresis obligatoria en enfermedad anti-MBG).

4. ¿Debe iniciarse tratamiento empírico antes de confirmar el diagnóstico?

Sí, el tratamiento debe iniciarse de forma empírica en un síndrome pulmón-riñón con alta sospecha de VAA. El retraso en el tratamiento se asocia con peor pronóstico renal y mayor mortalidad. La secuencia recomendada es:

1. Extraer muestras para serología (ANCA, anti-MBG) antes de iniciar tratamiento.
2. **Iniciar pulsos de metilprednisolona** (500-1000 mg/día × 3 días) de forma inmediata.
3. Programar biopsia renal urgente (idealmente en 24-72h).
4. Añadir rituximab o ciclofosfamida una vez confirmado el diagnóstico o si la sospecha clínica es muy alta.
5. Considerar plasmaféresis si hay hemorragia alveolar con hipoxemia o creatinina >3,4 mg/dL.

La biopsia renal confirma el diagnóstico y proporciona información pronóstica (clasificación de Berden), pero **no debe retrasar el inicio del tratamiento** en casos graves.

Respuestas a la Pausa 2

1. Con ANCA-MPO positivo, anti-MBG negativo, GNRP y hemorragia alveolar, ¿cuál es el diagnóstico más probable?

El diagnóstico más probable es **poliangeítis microscópica (PAM)** con afectación renal (GNRP) y pulmonar (hemorragia alveolar difusa). La PAM es la causa más frecuente de síndrome pulmón-riñón y se asocia predominantemente con **ANCA anti-MPO** (patrón p-ANCA). A diferencia de la GPA (Wegener), la PAM no presenta granulomas ni afectación de

vía aérea superior (sinusitis, otitis, estenosis subglótica). El anti-MBG negativo descarta enfermedad de Goodpasture y doble positividad.

2. ¿Es necesaria la biopsia renal para confirmar el diagnóstico? ¿Qué hallazgos esperarías?

Sí, la biopsia renal es necesaria para:

- Confirmar el diagnóstico histológico de GNNC pauci-inmune.
- Estratificar el pronóstico mediante la clasificación de Berden.
- Evaluar el grado de cronicidad (fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular) que predice la recuperación renal.
- Descartar otras causas de GNRP (enfermedad anti-MBG, GN por inmunocomplejos).

Hallazgos esperados en VAA:

Microscopía óptica:

- Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria.
- Semilunas celulares, fibrocelulares o fibrosas.
- Rotura de la cápsula de Bowman.
- Asincronía de las lesiones (glomérulos en diferentes estadios evolutivos).

Inmunofluorescencia:

- **Negativa o pauci-inmune** (ausencia de depósitos de IgG, IgA, IgM, C3).
- Fibrinógeno positivo en áreas de necrosis.

Microscopía electrónica:

- Rotura de la MBG.
- Ausencia de depósitos electrón-densos.

3. ¿Qué clasificación histológica se utiliza para estratificar el pronóstico renal?

La **clasificación de Berden** (EUVAS/Renal Pathology Society) estratifica el pronóstico renal según el porcentaje de glomérulos afectados:

Clase	Definición	Pronóstico renal
Focal	≥50% glomérulos normales	Mejor pronóstico (supervivencia renal ~93% a 5 años)
Crescéntica	≥50% glomérulos con semilunas	Intermedio (~76% a 5 años)

Mixta	≈50% normal, ≈50% esclerosado, ≈50% con semilunas	Intermedio (~61% a 5 años)
Esclerosante	≥50% glomérulos esclerosados globalmente	Peor pronóstico (~50% a 5 años; alta probabilidad de ERC terminal)

El **porcentaje de glomérulos normales** es el mejor predictor individual de supervivencia renal. En este caso, con 67% de semilunas y solo 17% de glomérulos normales, la clase es **crescéntica** con pronóstico intermedio.

4. ¿Debe retrasarse el tratamiento hasta obtener la biopsia?

No, el tratamiento no debe retrasarse. En un síndrome pulmón-riñón con ANCA positivo y alta sospecha clínica, el tratamiento empírico con pulsos de metilprednisolona debe iniciarse inmediatamente. La biopsia renal se programa de forma urgente (24-72h) pero no condiciona el inicio del tratamiento. El retraso en el tratamiento se asocia con:

- Mayor porcentaje de glomérulos con semilunas fibrosas (irreversibles).
- Peor recuperación de la función renal.
- Mayor mortalidad por hemorragia alveolar.

La biopsia proporciona información pronóstica y confirma el diagnóstico, pero el tratamiento precoz es prioritario.

Respuestas a la Pausa 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado según las guías KDIGO 2024?

Las guías KDIGO 2024 recomiendan como tratamiento de inducción de primera línea:

Glucocorticoides:

- Pulsos de metilprednisolona IV: 500-1000 mg/día × 3 días (en enfermedad severa).
- Prednisona oral: 1 mg/kg/día (máximo 60-80 mg), con **reducción rápida** según pauta PEXIVAS: ~50 mg en semana 2, ~25 mg en semana 4, ~7,5-10 mg en semana 12.

Inmunosupresor (elegir uno):

- **Rituximab:** 375 mg/m² IV semanal × 4 dosis, o 1 g IV días 1 y 15. Preferido en: PR3-ANCA, enfermedad recidivante, mujeres en edad fértil, contraindicación a ciclofosfamida.
- **Ciclofosfamida:** IV pulsada (15 mg/kg cada 2,3 semanas × 6-9 dosis) u oral (2 mg/kg/día × 3-6 meses). Ajustar dosis según edad y función renal.

La elección entre rituximab y ciclofosfamida se individualiza. Rituximab ha demostrado no inferioridad a ciclofosfamida en el ensayo RAVE y es actualmente preferido en muchos centros por su mejor perfil de seguridad a largo plazo.

2. ¿Está indicada la plasmaféresis en este paciente? ¿Cuál es la evidencia actual?

Sí, la plasmaféresis está indicada en este paciente por dos motivos:

- Creatinina >3,4 mg/dL (4,8 mg/dL).
- Hemorragia alveolar con hipoxemia ($SatO_2$ 94%).

Evidencia actual:

El ensayo **PEXIVAS** (2020) no demostró beneficio de la plasmaféresis en el objetivo primario compuesto (muerte o ERC terminal) a largo plazo. Sin embargo:

- Un **metaanálisis posterior** mostró reducción del riesgo de ERC terminal a 12 meses (aunque a costa de mayor riesgo de infecciones).
- Un **análisis post-hoc del PEXIVAS** (2025) demostró que la plasmaféresis mejora la **recuperación precoz de la función renal** (mayor aumento del FGe a las 4 semanas), especialmente en pacientes con creatinina >5,7 mg/dL.
- En **hemorragia alveolar con hipoxemia**, la plasmaféresis sigue recomendándose por la alta mortalidad precoz de esta complicación.

Las guías KDIGO 2024 recomiendan **considerar plasmaféresis** (7 sesiones en 14 días) en: creatinina >3,4 mg/dL (especialmente si >5,7 mg/dL u oliguria), hemorragia alveolar con hipoxemia, o enfermedad anti-MBG concomitante.

3. ¿Qué papel tiene el avacopan en el tratamiento de la VAA?

El **avacopan** es un inhibidor oral del receptor C5a del complemento, aprobado como terapia adyuvante en la VAA. No obstante la EMA concluyó posteriormente que los datos del estudio no pueden considerarse fiables para demostrar la eficacia de avacopan y recomendó la revocación de su autorización de comercialización en la Unión Europea. Conviene no obstante conocer para futuros ensayos que su papel principal es **permitir la reducción o eliminación de los glucocorticoides orales**.

Evidencia (ensayo ADVOCATE) que fue reprobado (Rubin)**:**

- Avacopan + inmunosupresión estándar (rituximab o ciclofosfamida) **sin glucocorticoides orales de mantenimiento** fue no inferior a la pauta estándar con glucocorticoides para la remisión a 26 semanas.
- Fue **superior** para la remisión sostenida a 52 semanas.
- Menor incidencia de efectos adversos relacionados con glucocorticoides.

- Un análisis post-hoc sugirió **mayor recuperación del FGe** en pacientes con FGe 30 mL/min.

Indicaciones:

- Pacientes con alto riesgo de toxicidad por glucocorticoides (diabetes, osteoporosis, obesidad, infecciones previas).
- Pacientes con FGe reducido que podrían beneficiarse de mayor recuperación renal.
- Como alternativa a glucocorticoides orales de mantenimiento.

Limitaciones: Coste elevado, experiencia clínica limitada, no disponible en todos los países. Autorización revocada por la EMA (Rubin).

4. ¿Cuál es la estrategia de mantenimiento tras alcanzar la remisión?

Tras alcanzar la remisión (BVAS = 0, estabilización de función renal, normalización de reactantes), se inicia tratamiento de mantenimiento:

Primera línea: Rituximab

- 500 mg IV cada 6 meses, o
- 1 g IV cada 6 meses, o
- Dosis guiada por recuento de CD19/CD20 o niveles de ANCA.
- Duración: **18 meses a 4 años** (individualizar según riesgo de recaída).

Alternativa: Azatioprina

- 2 mg/kg/día VO.
- Indicada si contraindicación a rituximab o preferencia del paciente.
- El ensayo MAINRITSAN demostró superioridad de rituximab sobre azatioprina.

Glucocorticoides:

- Prednisona a dosis bajas (5-7,5 mg/día) durante los primeros 12-18 meses, con descenso progresivo hasta suspensión.
- Si se usa avacopan, pueden evitarse los glucocorticoides de mantenimiento.

Factores de alto riesgo de recaída (mantenimiento más prolongado):

- PR3-ANCA (vs. MPO-ANCA).
- GPA (vs. PAM).
- Afectación de vía aérea superior.
- Recaídas previas.
- Persistencia de ANCA positivo tras inducción.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

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

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.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7):622-631.

Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1827-1832.

Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(21):2178-2187.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211-220.

Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;376:e064604.

Odler B, Riedl R, Geetha D, et al. The effects of plasma exchange and glucocorticoids on early kidney function among patients with ANCA-associated vasculitis in the PEXIVAS trial. Kidney Int. 2025;107(3):558-567.

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.

Geetha D, Cortazar FB, Bruchfeld A, et al. Treatment with avacopan in ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Kidney Int Rep. 2025;10(8):2751-2765.

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014;371(19):1771-1780.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):221-232.

CASO 5. Síndrome pulmón-riñón: diagnóstico diferencial entre enfermedad anti-MBG y vasculitis asociadas a ANCA

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

En este caso clínico aprenderás a:

- Reconocer las manifestaciones clínicas del síndrome pulmón-riñón
- Diferenciar entre enfermedad anti-MBG y vasculitis asociadas a ANCA
- Interpretar los hallazgos serológicos e histopatológicos característicos
- Establecer un abordaje diagnóstico urgente y sistemático
- Iniciar tratamiento inmunosupresor de forma precoz
- Identificar factores pronósticos que determinan la evolución

---

2. INTRODUCCIÓN BREVE

El **síndrome pulmón-riñón** (SPR) representa una emergencia médica caracterizada por la combinación de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Aunque diversas entidades pueden manifestarse como SPR, las dos causas más frecuentes son la **enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)** y las **vasculitis asociadas a ANCA** (VAA), específicamente la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis con poliangeítis (GPA).

La enfermedad anti-MBG, también conocida como síndrome de Goodpasture cuando existe afectación pulmonar, es causada por autoanticuerpos contra el dominio no colágeno de la cadena α3 del colágeno tipo IV. Las VAA son vasculitis de pequeño vaso caracterizadas por inflamación necrotizante pauciinmune y presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) dirigidos contra mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3 (PR3).

El reconocimiento temprano y el tratamiento urgente son determinantes críticos del pronóstico, ya que sin tratamiento la mortalidad puede alcanzar el 96% en enfermedad anti-MBG con afectación pulmonar.

---

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 28 años que acude a Urgencias por disnea progresiva de 5 días de evolución, tos con expectoración hemoptoica y oliguria. Refiere astenia intensa y artralgias en las últimas 2 semanas. No tiene antecedentes médicos relevantes. Es fumador de 10 paquetes-año. No consume drogas ni toma medicación habitual.

En la exploración física presenta: TA: 165/95 mmHg, FC: 110 lpm, FR: 28 rpm, $SatO_2$ 88% con aire ambiente, temperatura 37.8°C. Palidez cutáneo-mucosa. Auscultación pulmonar con crepitantes bibasales. Edemas en miembros inferiores con fóvea hasta rodillas. Resto de exploración sin hallazgos significativos.

Analítica urgente:

- Hemograma: Hb 8.2 g/dL, leucocitos 14,500/µL, plaquetas 380,000/µL
- Función renal: Creatinina 5.8 mg/dL (hace 6 meses: 0.9 mg/dL), urea 145 mg/dL
- Gasometría arterial: pH 7.32, pCO_2 32 mmHg, pO_2 55 mmHg, HCO_3^- 16 mEq/L
- Sedimento urinario: Hematuria (>100 hematíes/campo), cilindros hemáticos, proteinuria 2+

Radiografía de tórax: Infiltrados alveolares bilaterales difusos.

---

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexiona:

1. ¿Cuál es tu impresión diagnóstica inicial ante este cuadro?
2. ¿Qué diagnósticos diferenciales principales consideras?
3. ¿Qué pruebas solicitarías de forma urgente?
4. ¿Iniciarías algún tratamiento empírico antes de tener los resultados?

---

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Ante la sospecha de síndrome pulmón-riñón, se solicitan de forma urgente:

Serología inmunológica:

- Anti-MBG: Pendiente (resultado en 24-48h)
- ANCA por inmunofluorescencia: Patrón perinuclear (p-ANCA)
- ANCA por ELISA: MPO-ANCA positivo (título alto: 85 UI/mL)
- PR3-ANCA: Negativo
- ANA, anti-DNA, complemento: Negativos/normales

TC tórax de alta resolución: Opacidades en vidrio deslustrado bilaterales y difusas, consolidaciones parcheadas, compatible con hemorragia alveolar difusa.

Ecocardiograma: Función ventricular conservada, sin valvulopatías significativas. No signos de insuficiencia cardíaca.

Dada la gravedad del cuadro (insuficiencia respiratoria, fracaso renal agudo dialítico), se decide ingreso en UCI e inicio de tratamiento empírico con:

- Metilprednisolona IV 500 mg/día × 3 días
- Soporte ventilatorio con oxigenoterapia de alto flujo

---

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Reflexiona sobre:

1. ¿Qué diagnóstico es más probable con estos resultados serológicos?
2. ¿Es necesaria la biopsia renal para confirmar el diagnóstico?
3. ¿Deberías esperar el resultado de anti-MBG antes de modificar el tratamiento?
4. ¿Qué información adicional te proporcionaría la biopsia renal?

---

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal percutánea** que muestra:

Microscopía óptica: Glomerulonefritis necrotizante y crescéntica focal. De 18 glomérulos, 12 presentan semilunas celulares de tamaños variables (67%), 3 muestran necrosis segmentaria, 2 están globalmente esclerosados. Fibrosis intersticial moderada (30%). No se observan granulomas.

Inmunofluorescencia: Ausencia de depósitos significativos de inmunoglobulinas o complemento (patrón pauciinmune). No se observa tinción lineal para IgG.

Microscopía electrónica: Ausencia de depósitos electrodensos. Disrupciones focales de la membrana basal glomerular.

Resultado de anti-MBG: Negativo (<1 UI/mL)

Con estos hallazgos se establece el **diagnóstico definitivo de poliangeítis microscópica (PAM) con síndrome pulmón-riñón**, confirmado por:

- Glomerulonefritis necrotizante crescéntica pauciinmune
- MPO-ANCA positivo
- Hemorragia alveolar difusa
- Anti-MBG negativo

---

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Considera:

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción de remisión más apropiado?
2. ¿Está indicada la plasmaféresis en este paciente?
3. ¿Qué factores pronósticos identificas en este caso?
4. ¿Cuándo iniciarías hemodiálisis?

---

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Se inicia **tratamiento de inducción a la remisión:**

- **Rituximab** 375 mg/m² IV semanal × 4 semanas (preferido sobre ciclofosfamida por edad joven y deseo de preservar fertilidad)
- **Glucocorticoides:** Tras pulsos de metilprednisolona, prednisona oral 1 mg/kg/día con reducción rápida a 7.5 mg/día en semana 12
- **Plasmaféresis:** Se decide NO iniciar dado que estudios recientes PEXIVAS (Walsh y cols) no demostraron beneficio en mortalidad ni recuperación renal en VAA, reservándose para casos con anti-MBG positivo o doble positividad
- **Hemodiálisis:** Iniciada por uremia sintomática, hiperpotasemia y sobrecarga de volumen

Evolución:

- **Días 1-7:** Mejoría progresiva de la función respiratoria. Retirada de oxigenoterapia al 5º día. Persistencia de oliguria, continúa en hemodiálisis.
- **Semanas 2-4:** Recuperación gradual de diuresis. Creatinina desciende a 3.2 mg/dL. Se suspende hemodiálisis en semana 3.
- **Mes 2:** Creatinina estabilizada en 2.1 mg/dL. Hemoglobina 11.5 g/dL. Radiografía de tórax con resolución de infiltrados.
- **Mes 6:** Creatinina 1.8 mg/dL (TFGe 45 mL/min/1.73m²). MPO-ANCA negativo. Se inicia **terapia de mantenimiento** con rituximab 500 mg IV cada 6 meses durante 24 meses.

Complicaciones: Neumonía por Pneumocystis jirovecii en mes 3 (no recibía profilaxis), tratada exitosamente con trimetoprim-sulfametoxazol. Posteriormente se mantiene profilaxis.

---

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra un **síndrome pulmón-riñón por poliangeítis microscópica MPO-ANCA positiva**, una emergencia médica que requiere reconocimiento y tratamiento urgentes.

Aspectos clave del diagnóstico diferencial:

La diferenciación entre enfermedad anti-MBG y VAA es crucial porque determina el manejo terapéutico. La **enfermedad anti-MBG** típicamente presenta:

- Distribución bimodal de edad (picos en 3ª y 6ª-7ª décadas)
- Semilunas grandes y sincrónicas (mismo estadio evolutivo)
- Inmunofluorescencia con depósito **lineal** de IgG en MBG
- Curso más fulminante, frecuentemente oligúrico/anúrico al diagnóstico
- Raramente recidiva (excepto doble positivos)

Las **VAA** se caracterizan por:

- Glomerulonefritis necrotizante crescéntica **pauciinmune**
- Semilunas de tamaños variables (asincrónicas)
- MPO-ANCA o PR3-ANCA positivos (90% de casos)
- Curso más variable, puede ser progresivo o lentamente evolutivo
- Mayor tendencia a recidivas (requiere mantenimiento)

Pacientes doble positivos (anti-MBG + ANCA):

Aproximadamente 30-40% de pacientes con anti-MBG tienen ANCA positivo (usualmente MPO-ANCA). Estos pacientes:

- Se comportan inicialmente como enfermedad anti-MBG (mayor gravedad)
- Requieren plasmaféresis urgente
- Tienen tendencia a recidivas (como VAA)
- Necesitan terapia de mantenimiento prolongada

Decisiones terapéuticas:

El tratamiento de inducción en VAA grave incluye rituximab o ciclofosfamida más glucocorticoides. Rituximab es preferible en:

- Pacientes jóvenes (preservación fertilidad)
- PR3-ANCA positivos
- Enfermedad recidivante
- Contraindicaciones para ciclofosfamida

La **plasmaféresis** en VAA es controvertida. El estudio PEXIVAS (Walsh y cols 2020) no demostró beneficio en mortalidad ni recuperación renal, por lo que no se recomienda rutinariamente. Se reserva para:

- Enfermedad anti-MBG confirmada
- Doble positividad (anti-MBG + ANCA)
- Casos seleccionados con creatinina >5.7 mg/dL y hemorragia alveolar grave

Factores pronósticos:

En este paciente, factores de **mal pronóstico renal** incluyen:

- Creatinina al diagnóstico >5.7 mg/dL
- Necesidad de diálisis al inicio
- 50% de glomérulos con semilunas
- Fibrosis intersticial significativa

Factores de **mal pronóstico vital:**

- Hemorragia alveolar con insuficiencia respiratoria (RR muerte 8.65)
- Necesidad de ventilación mecánica
- Edad avanzada
- Infecciones oportunistas

La recuperación renal en pacientes dialíticos con VAA es posible en 60-80% si se inicia tratamiento precoz, a diferencia de enfermedad anti-MBG donde la recuperación es <10% si están en diálisis.

---

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. El síndrome pulmón-riñón es una **emergencia médica** que requiere diagnóstico y tratamiento urgentes, sin esperar confirmación histológica si la serología es positiva.
2. La serología diferencia las causas: **anti-MBG positivo** sugiere enfermedad de Goodpasture (requiere plasmaféresis urgente); **MPO/PR3-ANCA positivo** sugiere VAA.
3. La inmunofluorescencia renal es diagnóstica: **depósito lineal de IgG** en anti-MBG vs **pauciinmune** (sin depósitos) en VAA.
4. El tratamiento de inducción en VAA incluye **rituximab o ciclofosfamida + glucocorticoides**. Rituximab es preferible en jóvenes y PR3-ANCA positivos.
5. La **plasmaféresis** está indicada en enfermedad anti-MBG, pero NO rutinariamente en VAA (excepto doble positivos o casos muy graves).
6. Los pacientes **doble positivos** (anti-MBG + ANCA) requieren plasmaféresis inicial pero también mantenimiento prolongado por riesgo de recidivas.
7. Factores de **mal pronóstico renal**: creatinina >5.7 mg/dL, diálisis al inicio, >50% semilunas, oliguria/anuria.
8. Factores de **mal pronóstico vital**: hemorragia alveolar grave, insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica.
9. La enfermedad anti-MBG raramente recidiva (no requiere mantenimiento), mientras que VAA requiere **terapia de mantenimiento 24-48 meses**.

10. Las **infecciones oportunistas** son causa frecuente de muerte; se requiere profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

---

13. ERRORES FRECUENTES

Esperar la biopsia renal para iniciar tratamiento → El tratamiento debe iniciarse ante sospecha clínica y serología positiva, sin esperar confirmación histológica.

No solicitar anti-MBG en todo síndrome pulmón-riñón → Es fundamental para diferenciar causas y decidir plasmaféresis urgente.

Usar plasmaféresis rutinariamente en todas las VAA → Solo indicada en anti-MBG, doble positivos o casos muy seleccionados de VAA.

No considerar doble positividad → 30-40% de anti-MBG tienen ANCA positivo; estos pacientes requieren manejo especial.

Confiar solo en el patrón de inmunofluorescencia indirecta → Los inmunoensayos específicos para MPO y PR3 son el método de screening preferido.

No iniciar terapia de mantenimiento en VAA → Esencial para prevenir recidivas (riesgo 50% a 5 años sin mantenimiento).

Olvidar profilaxis de Pneumocystis → Obligatoria en pacientes con inmunosupresión intensa.

Interpretar ausencia de hemoptisis como exclusión de hemorragia alveolar → Hasta 50% de pacientes con hemorragia alveolar no presentan hemoptisis.

Asumir que ANCA negativo excluye VAA → 10% de VAA son ANCA negativos, pero se tratan igual.

No tratar a pacientes dialíticos con VAA → A diferencia de anti-MBG, en VAA hay posibilidad de recuperación renal (60-80%).

---

14. LO QUE DEBES RECORDAR

Síndrome pulmón-riñón = Hemorragia alveolar difusa + Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Causas principales:

- Enfermedad anti-MBG (Goodpasture)
- Vasculitis asociadas a ANCA (PAM, GPA)
- Otras: LES, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido

Diagnóstico diferencial clave:

Característica	Anti-MBG	VAA
Serología	Anti-MBG (+)	MPO/PR3-ANCA (+)
Inmunofluorescencia	Lineal IgG	Pauciinmune
Semilunas	Sincrónicas, grandes	Asincrónicas, variables
Edad típica	Distribución bimodal (20s, 60s)	Variable
Recidivas	Raras	Frecuentes
Plasmaféresis	Sí, urgente	No rutinaria
Mantenimiento	No (excepto doble positividad)	Sí, 24–48 meses

Tratamiento de inducción:

- **Anti-MBG:** Plasmaféresis + ciclofosfamida + glucocorticoides
- **VAA:** Rituximab o ciclofosfamida + glucocorticoides (± plasmaféresis en casos seleccionados)

Pronóstico:

- 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 inicio: <10% recuperación en anti-MBG, 60-80% en VAA

---

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Un paciente de 65 años presenta hemoptisis, disnea, creatinina 6.2 mg/dL y hematuria. La serología muestra anti-MBG positivo y MPO-ANCA positivo. ¿Cuál es el manejo más apropiado?

a) Iniciar solo glucocorticoides y esperar biopsia renal

b) Plasmaféresis + ciclofosfamida + glucocorticoides, sin terapia de mantenimiento

c) Plasmaféresis + rituximab + glucocorticoides, con terapia de mantenimiento posterior

d) Rituximab + glucocorticoides sin plasmaféresis

Respuesta correcta: c) Plasmaféresis + rituximab + glucocorticoides, con terapia de mantenimiento posterior

Razonamiento: Los pacientes doble positivos (anti-MBG + ANCA) se comportan inicialmente como enfermedad anti-MBG, requiriendo plasmaféresis urgente. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad anti-MBG pura, tienen tendencia a recidivas similar a VAA, por lo

que necesitan terapia de mantenimiento prolongada (24-48 meses). Rituximab es apropiado tanto para inducción como mantenimiento.

Pregunta 2: ¿Cuál de los siguientes hallazgos en inmunofluorescencia renal es característico de la enfermedad anti-MBG?

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

b) Depósitos granulares de IgG y C3 en mesangio

c) Ausencia de depósitos de inmunoglobulinas (pauciinmune)

d) Depósitos de IgA en mesangio

Respuesta correcta: a) Depósito lineal de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular

Razonamiento: El depósito lineal de IgG en la membrana basal glomerular es patognomónico de enfermedad anti-MBG. Los depósitos granulares sugieren glomerulonefritis por inmunocomplejos (LES, post-infecciosa), el patrón pauciinmune es característico de VAA, y los depósitos de IgA mesangiales son típicos de nefropatía por IgA.

Pregunta 3: En un paciente con PAM y creatinina de 4.8 mg/dL sin hemorragia alveolar, ¿cuál es la indicación de plasmaféresis según la evidencia actual?

a) Está indicada en todos los casos con creatinina >3.4 mg/dL

b) No está indicada rutinariamente según el estudio PEXIVAS

c) Solo si hay anti-MBG positivo asociado

d) b y c son correctas

Respuesta correcta: d) b y c son correctas

Razonamiento: El estudio PEXIVAS (Walsh y cols 2020) demostró que la plasmaféresis no mejora la mortalidad ni la recuperación renal en VAA, por lo que no se recomienda rutinariamente. Sin embargo, sí está indicada en pacientes con doble positividad (anti-MBG + ANCA) o en casos muy seleccionados con hemorragia alveolar grave e hipoxemia.

Pregunta 4: ¿Cuál es el factor pronóstico más importante de mortalidad en pacientes con síndrome pulmón-riñón?

a) Nivel de creatinina al diagnóstico

b) Presencia de hemorragia alveolar con insuficiencia respiratoria

c) Porcentaje de semilunas en biopsia renal

d) Título de ANCA

Respuesta correcta: b) Presencia de hemorragia alveolar con insuficiencia respiratoria

Razonamiento: La hemorragia alveolar con insuficiencia respiratoria aumenta el riesgo de muerte 8.65 veces. Aunque la creatinina elevada y el porcentaje de semilunas son factores pronósticos renales importantes, la hemorragia pulmonar es el principal determinante de mortalidad precoz.

Pregunta 5: Un paciente de 30 años con PAM MPO-ANCA positiva requiere tratamiento de inducción. ¿Qué régimen es más apropiado?

a) Rituximab + glucocorticoides

b) Ciclofosfamida oral + glucocorticoides

c) Azatioprina + glucocorticoides

d) Metotrexato + glucocorticoides

Respuesta correcta: a) Rituximab + glucocorticoides

Razonamiento: Rituximab es preferible a ciclofosfamida en pacientes jóvenes por preservación de fertilidad, y es igualmente eficaz para inducción de remisión. Azatioprina y metotrexato son fármacos de mantenimiento, no de inducción.

Pregunta 6: ¿Cuál es la duración recomendada de la terapia de mantenimiento en VAA tras conseguir remisión?

a) 6 meses

b) 12 meses

c) 24-48 meses

d) No requiere mantenimiento

Respuesta correcta: c) 24-48 meses

Razonamiento: Las VAA requieren terapia de mantenimiento prolongada (24-48 meses) para prevenir recidivas, que ocurren en aproximadamente 50% de pacientes a 5 años sin tratamiento de mantenimiento. Esto contrasta con la enfermedad anti-MBG pura, que raramente recidiva.

Pregunta 7: ¿Qué porcentaje de pacientes con VAA son ANCA negativos?

a) <1%

b) ~10%

c) ~30%

d) ~50%

Respuesta correcta: b) ~10%

Razonamiento: Aproximadamente 10% de pacientes con VAA son persistentemente ANCA negativos. Estos pacientes se tratan de manera similar a los ANCA positivos, aunque no se ha estudiado específicamente su tratamiento óptimo.

Pregunta 8: En la enfermedad anti-MBG, ¿cuál es la probabilidad de recuperación renal en pacientes que requieren diálisis al diagnóstico?

a) >80%

b) 50-60%

c) 20-30%

d) <10%

Respuesta correcta: d) <10%

Razonamiento: En enfermedad anti-MBG, los pacientes que requieren diálisis al diagnóstico tienen <10% de probabilidad de recuperación renal, especialmente si presentan oliguria/anuria y >50% de glomérulos con semilunas circunferenciales. Esto contrasta con VAA, donde la recuperación es posible en 60-80% de casos.

Pregunta 9: ¿Cuál es el método de screening preferido para detección de ANCA según el consenso internacional de 2017?

a) Inmunofluorescencia indirecta (patrón c-ANCA o p-ANCA)

b) Inmunoensayos específicos para MPO y PR3

c) Western blot

d) Inmunofluorescencia seguida de ELISA solo si es positiva

Respuesta correcta: b) Inmunoensayos específicos para MPO y PR3

Razonamiento: El consenso internacional de 2017 establece que los inmunoensayos específicos de alta calidad para MPO-ANCA y PR3-ANCA son el método de screening preferido, más sensibles y específicos que la inmunofluorescencia indirecta.

Pregunta 10: Un paciente con enfermedad anti-MBG pura (ANCA negativo) alcanza remisión tras tratamiento. ¿Cuál es el seguimiento más apropiado?

a) Terapia de mantenimiento con azatioprina 24 meses

b) Terapia de mantenimiento con rituximab 24 meses

c) Ciclofosfamida oral continua 12 meses

d) Suspender inmunosupresión tras 6 meses y vigilancia clínica

Respuesta correcta: d) Suspender inmunosupresión tras 6 meses y vigilancia clínica

Razonamiento: A diferencia de las VAA, la enfermedad anti-MBG pura raramente recidiva, por lo que no requiere terapia de mantenimiento prolongada. Tras completar 2,3 meses de ciclofosfamida y ~6 meses de glucocorticoides, se puede suspender la inmunosupresión con vigilancia clínica. Solo los pacientes doble positivos requieren mantenimiento.

---

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

Respuestas a la Pausa 1

1. ¿Cuál es tu impresión diagnóstica inicial ante este cuadro?

Síndrome pulmón-riñón. La combinación de insuficiencia respiratoria con infiltrados alveolares bilaterales, fracaso renal agudo con hematuria y cilindros hemáticos, junto con anemia desproporcionada, sugiere fuertemente hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva.

2. ¿Qué diagnósticos diferenciales principales consideras?

- Vasculitis asociadas a ANCA (PAM, GPA): más frecuente, especialmente en este grupo de edad
- Enfermedad anti-MBG (Goodpasture): distribución bimodal, este paciente está en rango de edad del primer pico
- Lupus eritematoso sistémico: menos probable sin otros datos de autoinmunidad
- Otras causas menos frecuentes: crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido

3. ¿Qué pruebas solicitarías de forma urgente?

- Serología: anti-MBG, MPO-ANCA, PR3-ANCA (inmunoensayos específicos)
- ANA, anti-DNA, complemento (descartar LES)
- TC tórax alta resolución (confirmar hemorragia alveolar)
- Ecocardiograma (descartar insuficiencia cardíaca)
- Considerar broncoscopia si diagnóstico dudoso

4. ¿Iniciarías algún tratamiento empírico antes de tener los resultados?

SÍ. Ante sospecha fundada de síndrome pulmón-riñón, se debe iniciar tratamiento empírico con pulsos de metilprednisolona (500-1000 mg/día × 3 días) sin esperar confirmación serológica ni histológica, dado que el retraso terapéutico empeora significativamente el pronóstico.

Respuestas a la Pausa 2

1. ¿Qué diagnóstico es más probable con estos resultados serológicos?

Vasculitis asociada a ANCA, específicamente **poliangeítis microscópica (PAM)**, dado el MPO-ANCA positivo con título alto. El patrón p-ANCA con MPO positivo es característico de PAM. Pendiente confirmar anti-MBG para descartar doble positividad, que ocurre en 30-40% de pacientes con anti-MBG y requeriría plasmaféresis urgente.

2. ¿Es necesaria la biopsia renal para confirmar el diagnóstico?

No es estrictamente necesaria para iniciar tratamiento, pero sí es altamente recomendable cuando sea posible. Las guías KDIGO 2024 establecen que ante presentación clínica compatible con vasculitis de pequeño vaso y MPO/PR3-ANCA positivo, **no se debe retrasar el inicio de inmunosupresión esperando la biopsia**, especialmente en pacientes con deterioro rápido. La biopsia proporciona información pronóstica crucial (porcentaje de semilunas, fibrosis intersticial, cronicidad) y confirma el patrón pauciinmune característico.

3. ¿Deberías esperar el resultado de anti-MBG antes de modificar el tratamiento?

No. Dado que ya se iniciaron pulsos de metilprednisolona (apropiado), se debe proceder con el tratamiento de inducción completo sin esperar anti-MBG. Si el anti-MBG resulta positivo (doble positividad), se añadiría plasmaféresis urgente al régimen. Los pacientes doble positivos tienen peor pronóstico renal que VAA pura pero mejor que anti-MBG pura, y requieren tratamiento agresivo inicial más mantenimiento prolongado.

4. ¿Qué información adicional te proporcionaría la biopsia renal?

La biopsia renal proporciona:

- **Confirmación diagnóstica:** Patrón pauciinmune (ausencia de depósitos) vs lineal IgG (anti-MBG)
- **Información pronóstica:**
    - Porcentaje de glomérulos con semilunas (>50% = peor pronóstico)
    - Grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (cronicidad)
    - Presencia de glomérulos globalmente esclerosados (daño irreversible)
    - Sincronía de semilunas: asincrónicas (VAA) vs sincrónicas (anti-MBM)
- **Exclusión de diagnósticos alternativos:** Descartar glomerulonefritis por inmunocomplejos, nefropatía por IgA, etc.
- **Guía terapéutica:** Pacientes con >90% de glomérulos esclerosados tienen mínima probabilidad de recuperación renal

---

Respuestas a la Pausa 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción de remisión más apropiado?

Rituximab + glucocorticoides es el régimen preferido en este paciente joven. Las razones incluyen:

- **Preservación de fertilidad:** Paciente de 28 años; ciclofosfamida coNLESleva riesgo significativo de infertilidad
- **Eficacia comparable:** Rituximab es no-inferior a ciclofosfamida en estudios RAVE (Stone y cols) y RITUXVAS (Jones y cols)
- **Perfil de toxicidad:** Menor riesgo de cistitis hemorrágica, malignidad a largo plazo
- **MPO-ANCA:** Ambos fármacos son igualmente efectivos (en PR3-ANCA, rituximab es superior)

Régimen:

- Rituximab 375 mg/m² IV semanal × 4 semanas (o 1000 mg días 1 y 15)
- Prednisona 1 mg/kg/día con reducción rápida a 7.5 mg/día en semana 12
- Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol

Ciclofosfamida se reservaría si: rituximab no disponible, contraindicado, o enfermedad refractaria.

2. ¿Está indicada la plasmaféresis en este paciente?

NO está indicada rutinariamente según evidencia actual. El estudio PEXIVAS (2020) demostró que plasmaféresis NO mejora mortalidad ni recuperación renal en VAA.

Indicaciones actuales de plasmaféresis:

- **Doble positividad** (anti-MBG + ANCA): SÍ, urgente
- **Hemorragia alveolar con hipoxemia grave:** Puede considerarse (evidencia débil)
- **Creatinina >5.7 mg/dL con oliguria:** Puede considerarse en casos seleccionados
- **Enfermedad refractaria:** Como terapia de rescate

En este caso (creatinina 5.8 mg/dL, MPO-ANCA positivo, anti-MBG pendiente), **se esperaría resultado de anti-MBG**. Si es negativo, NO plasmaféresis. Si es positivo (doble +), SÍ plasmaféresis urgente.

3. ¿Qué factores pronósticos identificas en este caso?

Factores de mal pronóstico renal:

- ✓ Creatinina 5.8 mg/dL (>5.7 mg/dL)
- ✓ Oliguria al diagnóstico
- ✓ Necesidad de diálisis
- ✓ 67% de glomérulos con semilunas (>50%)

- ✓ Fibrosis intersticial 30%

Factores de mal pronóstico vital:

- ✓ Hemorragia alveolar con insuficiencia respiratoria (RR muerte 8.65)
- ✓ $SatO_2$ 88% (hipoxemia)
- ✗ Edad joven (28 años) = factor protector

Pronóstico estimado:

- **Recuperación renal:** 60-80% en VAA (vs <10% en anti-MBG si dialítico)
- **Supervivencia:** Buena si se controla hemorragia alveolar precozmente
- **Riesgo de recidiva:** ~50% a 5 años sin mantenimiento

4. ¿Cuándo iniciarías hemodiálisis?

Indicaciones urgentes de hemodiálisis (presentes en este paciente):

- **Uremia sintomática:** Probable con urea 145 mg/dL
- **Acidosis metabólica grave:** pH 7.32, HCO_3^- 16 mEq/L
- **Sobrecarga de volumen:** Edemas hasta rodillas, probable congestión pulmonar
- **Hiperpotasemia:** No reportada pero probable con oliguria y creatinina 5.8 mg/dL

Iniciar hemodiálisis de inmediato mientras se administra tratamiento inmunosupresor. A diferencia de anti-MBG, en VAA la recuperación renal es posible incluso tras semanas de diálisis, por lo que **no se debe negar tratamiento inmunosupresor a pacientes dialíticos**.

---

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

West SC, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. Postgrad Med J. 2013;89(1051):274-283.

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.

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.

Bossuyt X, Tervaert JWC, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(11):683-692.

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.

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.

Prendecki M, Pusey C. Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. Presse Med. 2019;48(11 Pt 2):328-337.

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

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. 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. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211-220.

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 Care Res (Hoboken). 2021;73(8):1088-1105.

CASO 6. Proteinuria e inmunología positiva en mujer joven: clasificación y manejo integral de la nefritis lúpica

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la nefritis lúpica
- Aplicar los criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico (LES) y su afectación renal
- Diferenciar la nefritis lúpica de otras glomerulonefritis rápidamente progresivas (enfermedad anti-MBG y vasculitis ANCA)
- Interpretar la clasificación histológica ISN/RPS de la nefritis lúpica
- Establecer un plan terapéutico integral basado en la clase histológica
- Identificar criterios de respuesta y seguimiento en nefritis lúpica

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La nefritis lúpica (NLES) afecta aproximadamente al 38% de los pacientes con LES y constituye una de las manifestaciones más graves de la enfermedad. La presentación clínica es variable, desde proteinuria asintomática hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de síndrome nefrítico-nefrótico, particularmente enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) y vasculitis asociadas a ANCA, que requieren abordajes terapéuticos diferentes. La biopsia renal es fundamental para clasificar la NLES según el sistema ISN/RPS y guiar el tratamiento.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 28 años que acude a urgencias por edemas en miembros inferiores de 2 semanas de evolución. Refiere astenia intensa en los últimos 2 meses, artralgias en manos y muñecas, y aparición reciente de lesiones eritematosas en mejillas. No fiebre. No disnea ni hemoptisis. No hematuria macroscópica.

Antecedentes: Fotosensibilidad desde hace 1 año. No HTA previa. No diabetes. No consumo de fármacos nefrotóxicos.

Exploración física: TA 145/92 mmHg, FC 88 lpm, afebril. Eritema malar respetando surco nasogeniano. Edemas con fóvea hasta rodillas. Artritis en metacarpofalángicas. Auscultación cardiopulmonar normal.

Analítica inicial:

- Creatinina 1.8 mg/dL (previa hace 6 meses: 0.9 mg/dL)
- Urea 68 mg/dL
- Hemoglobina 10.2 g/dL, leucocitos 3,200/µL, plaquetas 145,000/µL
- Albúmina 2.4 g/dL

Orina:

- Proteinuria 4.2 g/24h
- Sedimento: 15-20 hematíes/campo, cilindros hemáticos, leucocituria 8-10/campo

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el síndrome clínico predominante?
2. ¿Qué diagnósticos diferenciales principales debe considerar?
3. ¿Qué estudios solicitaría de forma urgente?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan estudios complementarios urgentes:

Inmunología:

- ANA 1/640 patrón homogéneo
- Anti-DNA nativo 280 UI/mL (VN 100)
- Anti-Sm positivo
- C3: 45 mg/dL (VN 90-180)
- C4: 8 mg/dL (VN 10-40)
- ANCA (MPO y PR3): negativos
- Anti-MBG: negativo

Serología infecciosa: VHB, VHC, VIH negativos

Ecografía renal: Riñones de tamaño normal, sin uropatía obstructiva, aumento de ecogenicidad cortical bilateral.

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Preguntas para reflexionar:

1. ¿El perfil inmunológico confirma el diagnóstico de LES?
2. ¿Está indicada la biopsia renal en este momento?
3. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?
4. ¿Cómo se diferencia de enfermedad anti-MBG y vasculitis ANCA?

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal percutánea**:

Microscopia óptica: 18 glomérulos, 16 con proliferación endocapilar difusa (>50%), semilunas celulares en 6 glomérulos, asas de alambre, necrosis segmentaria. Infiltrado inflamatorio intersticial moderado. Fibrosis intersticial 15%.

Inmunofluorescencia: Depósitos granulares difusos de IgG (+++), IgM (++), IgA (+), C3 (+++), C1q (+++) en asas capilares y mesangio ("full house").

Microscopia electrónica: Depósitos electrodensos subendoteliales, mesangiales y subepiteliales.

Diagnóstico histológico: Nefritis lúpica **Clase IV-G (A)** según clasificación ISN/RPS. Índice de actividad: 12/24. Índice de cronicidad: 2/12.

Diagnóstico final: Lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica clase IV activa.

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado?
2. ¿Qué papel tienen los corticoides en pulsos?
3. ¿Qué terapias adyuvantes debe considerar?
4. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos?

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento instaurado:

Inducción (según guías ACR 2024 y KDIGO 2024):

- Metilprednisolona IV 500 mg/día × 3 días
- Prednisona oral 0.5 mg/kg/día (máximo 40 mg), con reducción progresiva objetivo ≤5 mg/día a los 6 meses
- Micofenolato mofetilo 2,3 g/día (dividido en 2 dosis)
- Belimumab 10 mg/kg IV semanas 0, 2, 4 y luego cada 4 semanas
- Hidroxicloroquina 400 mg/día (ajustada por función renal)
- Enalapril 10 mg/día (IECA para proteinuria)

Medidas adyuvantes:

- Profilaxis de Pneumocystis jirovecii (trimetoprim-sulfametoxazol)
- Suplementación de calcio y vitamina D
- Protección solar estricta
- Anticoagulación profiláctica (riesgo trombótico por síndrome nefrótico)

Evolución a 6 meses:

- Creatinina 1.1 mg/dL
- Proteinuria 0.8 g/24h (reducción >50%)

- C3 y C4 normalizados
- Prednisona reducida a 5 mg/día
- Respuesta renal parcial

Plan de mantenimiento:

- Continuar micofenolato mofetilo 2 g/día
- Belimumab mantenimiento
- Hidroxicloroquina indefinida
- Seguimiento cada 3 meses con proteinuria, función renal, complemento y anti-DNA

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra una **nefritis lúpica clase IV**, la forma más grave y frecuente de afectación renal en LES. La paciente presentaba un síndrome mixto nefrítico-nefrótico con deterioro agudo de función renal, proteinuria en rango nefrótico, hematuria con cilindros hemáticos e hipertensión.

Aspectos clave del diagnóstico diferencial:

La diferenciación entre nefritis lúpica, enfermedad anti-MBG y vasculitis ANCA es crucial:

Enfermedad anti-MBG: Presenta glomerulonefritis rápidamente progresiva con frecuente hemorragia alveolar (60%), anticuerpos anti-MBG positivos, inmunofluorescencia con depósitos **lineales** de IgG en MBG, y semilunas grandes y sincrónicas. Requiere plasmaféresis urgente.

Vasculitis ANCA: Glomerulonefritis pauciinmune con ANCA-MPO o PR3 positivos, inmunofluorescencia negativa o mínima (pauciinmune), semilunas de tamaños variables y asincrónicas. Tratamiento con ciclofosfamida o rituximab.

Nefritis lúpica: Patrón "full house" en inmunofluorescencia (IgG, IgM, IgA, C3, C1q), depósitos granulares, hipocomplementemia, anti-DNA y anti-Sm positivos. En este caso, la negatividad de ANCA y anti-MBG, junto con el patrón inmunológico característico, confirmó el diagnóstico.

Clasificación ISN/RPS y tratamiento:

La **clase IV** (proliferativa difusa) afecta ≥50% de glomérulos con proliferación endocapilar, semilunas y necrosis. El tratamiento estándar incluye triple terapia con corticoides, micofenolato y belimumab, que demostró superioridad versus terapia dual (30% vs 20% respuesta completa a 104 semanas). Las guías ACR 2024 recomiendan reducción agresiva de corticoides a ≤5 mg/día a los 6 meses para minimizar toxicidad.

Pronóstico y seguimiento:

La respuesta renal completa (proteinuria 0.5 g/g, creatinina normal o ≤10% sobre basal) es el objetivo a 12 meses. El tratamiento de mantenimiento debe continuar 3-5 años tras respuesta completa. La biopsia repetida está indicada si hay deterioro o falta de respuesta a 6 meses.

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La nefritis lúpica clase IV requiere triple terapia: corticoides + micofenolato + belimumab o inhibidor de calcineurina
2. El patrón "full house" en inmunofluorescencia es característico de nefritis lúpica
3. La enfermedad anti-MBG muestra depósitos lineales de IgG (vs granulares en LES)
4. Las vasculitis ANCA son pauciinmunes (inmunofluorescencia negativa/mínima)
5. La biopsia renal es mandatoria en LES con proteinuria >0.5 g/g o deterioro de función renal
6. Objetivo de corticoides: ≤5 mg/día prednisona a los 6 meses
7. Hidroxicloroquina debe mantenerse indefinidamente en todos los pacientes con LES
8. La respuesta renal completa a 12 meses mejora el pronóstico a largo plazo

13. ERRORES FRECUENTES

1. **No realizar biopsia renal:** Asumir el diagnóstico solo por clínica e inmunología sin confirmación histológica
2. **Confundir patrones de inmunofluorescencia:** Lineal (anti-MBG) vs granular (LES) vs pauciinmune (ANCA)
3. **Mantener dosis altas de corticoides:** No reducir agresivamente aumenta toxicidad sin beneficio adicional
4. **Olvidar IECAS/ARA-II:** Fundamentales para reducir proteinuria en todas las clases de nefritis lúpica
5. **No considerar doble positividad:** 10% de anti-MBG pueden tener ANCA positivo, requieren tratamiento como anti-MBG, pero con mantenimiento como ANCA
6. **Suspender tratamiento precozmente:** El mantenimiento debe continuar 3-5 años tras respuesta completa
7. **No monitorizar hidroxicloroquina:** Ajustar dosis en insuficiencia renal por riesgo de toxicidad retiniana

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Triada diagnóstica LES:** ANA positivo + manifestaciones clínicas multiorgánicas + autoanticuerpos específicos (anti-DNA, anti-Sm)

- **Clasificación ISN/RPS:** Clase I-II (mesangial), III (focal 50%), IV (difusa ≥50%), V (membranosa), VI (esclerosante)
- **Indicaciones de biopsia:** Proteinuria >0.5 g/g y/o deterioro de función renal no explicado
- **Tratamiento clase III/IV:** Corticoides + micofenolato + belimumab (primera línea según ACR 2024)
- **Tratamiento clase V pura:** Corticoides + micofenolato + inhibidor de calcineurina si proteinuria nefrótica
- **Diferencial clave:** Full house (LES) vs lineal (anti-MBG) vs pauciinmune (ANCA)
- **Síndrome pulmonar-renal:** Pensar en anti-MBG (requiere plasmaféresis urgente) o vasculitis ANCA
- **Seguimiento:** Proteinuria, función renal, complemento, anti-DNA cada 3 meses

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Mujer de 25 años con LES conocido presenta proteinuria de 3.5 g/24h y creatinina 1.2 mg/dL. ANA 1/320, anti-DNA 180 UI/mL, C3 bajo. ¿Cuál es el siguiente paso más apropiado?

a) Iniciar tratamiento empírico con corticoides y micofenolato

b) Realizar biopsia renal percutánea

c) Solicitar ANCA y anti-MBG antes de decidir

d) Aumentar dosis de hidroxicloroquina y reevaluar en 3 meses

Respuesta correcta: b) Realizar biopsia renal percutánea

La biopsia renal está indicada en pacientes con LES y proteinuria >0.5 g/g y/o deterioro de función renal. La clasificación histológica ISN/RPS es fundamental para guiar el tratamiento, ya que las clases III/IV requieren inmunosupresión agresiva mientras que la clase V pura puede manejarse de forma diferente. Aunque el perfil inmunológico sugiere actividad lúpica, no se debe iniciar tratamiento sin confirmación histológica. Los ANCA y anti-MBG son útiles en el diagnóstico diferencial pero el perfil clínico-inmunológico ya sugiere fuertemente nefritis lúpica.

Pregunta 2: En la inmunofluorescencia de una biopsia renal se observan depósitos lineales brillantes de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Enfermedad anti-MBG

b) Nefritis lúpica clase IV

c) Vasculitis ANCA

d) Glomerulonefritis membranoproliferativa

Respuesta correcta: a) Enfermedad anti-MBG

El patrón lineal de IgG en la membrana basal glomerular es patognomónico de enfermedad anti-MBG. En contraste, la nefritis lúpica muestra depósitos granulares con patrón "full house" (IgG, IgM, IgA, C3, C1q), las vasculitis ANCA son pauciinmunes (inmunofluorescencia negativa o mínima), y la GNMP muestra depósitos granulares en patrón mesangial y parietal. El reconocimiento del patrón lineal es crucial porque la enfermedad anti-MBG requiere tratamiento urgente con plasmaféresis además de inmunosupresión.

Pregunta 3: Paciente con nefritis lúpica clase IV recibe tratamiento de inducción. ¿Cuál es el objetivo de dosis de prednisona a los 6 meses según guías ACR 2024?

a) 20-30 mg/día

b) 10-15 mg/día

c) ≤5 mg/día

d) Suspensión completa

Respuesta correcta: c) ≤5 mg/día

Las guías ACR 2024 recomiendan reducción agresiva de corticoides con objetivo de ≤5 mg/día de prednisona a los 6 meses. Esta estrategia minimiza la toxicidad por corticoides (infecciones, osteoporosis, diabetes, síndrome de Cushing) sin comprometer la eficacia cuando se combina con inmunosupresores potentes como micofenolato y belimumab. Dosis más altas (opciones a y b) aumentan toxicidad innecesariamente, mientras que la suspensión completa (opción d) no está recomendada a los 6 meses.

Pregunta 4: ¿Cuál de los siguientes hallazgos NO es característico del patrón "full house" en nefritis lúpica?

a) Depósitos de IgG

b) Depósitos de C1q

c) Depósitos de C3

d) Depósitos lineales en MBG

Respuesta correcta: d) Depósitos lineales en MBG

El patrón "full house" de la nefritis lúpica se caracteriza por depósitos **granulares** (no lineales) de múltiples inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y componentes del complemento (C3, C1q) en glomérulos. Los depósitos lineales en MBG son característicos de la enfermedad

anti-MBG, no de nefritis lúpica. La presencia de C1q es particularmente sugestiva de LES y ayuda a diferenciarlo de otras glomerulonefritis por inmunocomplejos.

Pregunta 5: Mujer de 30 años con glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemoptisis y anticuerpos anti-MBG positivos. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea?

a) Corticoides + micofenolato

b) Corticoides + ciclofosfamida

c) Plasmaféresis + corticoides + ciclofosfamida

d) Rituximab + corticoides

Respuesta correcta: c) Plasmaféresis + corticoides + ciclofosfamida

La enfermedad anti-MBG con síndrome pulmonar-renal requiere tratamiento urgente con plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes, combinada con inmunosupresión (corticoides + ciclofosfamida) para suprimir la producción de nuevos anticuerpos. La plasmaféresis debe iniciarse sin esperar confirmación por biopsia cuando hay alta sospecha clínica y anticuerpos anti-MBG positivos. El retraso en el tratamiento puede resultar en insuficiencia renal terminal o muerte por hemorragia alveolar. Las otras opciones no incluyen plasmaféresis, que es esencial en esta enfermedad.

Pregunta 6: En la clasificación ISN/RPS de nefritis lúpica, ¿qué diferencia la clase III de la clase IV?

a) Presencia de semilunas

b) Porcentaje de glomérulos afectados (50% vs ≥50%)

c) Presencia de depósitos subendoteliales

d) Grado de fibrosis intersticial

Respuesta correcta: b) Porcentaje de glomérulos afectados (50% vs ≥50%)

La diferencia fundamental entre clase III (focal) y clase IV (difusa) es el porcentaje de glomérulos afectados por proliferación endocapilar: 50% en clase III y ≥50% en clase IV. Ambas pueden presentar semilunas, necrosis, asas de alambre y depósitos subendoteliales. El grado de fibrosis intersticial se refleja en el índice de cronicidad, no en la clasificación de clase. Esta distinción es importante porque ambas clases reciben tratamiento similar, pero la clase IV generalmente tiene peor pronóstico.

Pregunta 7: ¿Cuál de los siguientes fármacos ha demostrado beneficio cuando se añade al tratamiento estándar de nefritis lúpica clase III/IV según ensayos recientes?

a) Belimumab

b) Azatioprina

c) Metotrexato

d) Leflunomida

Respuesta correcta: a) Belimumab

Belimumab, un anticuerpo monoclonal anti-BLyS que inhibe la activación de células B, demostró eficacia cuando se añade al tratamiento estándar en el ensayo BLISS-LN (30% vs 20% respuesta completa a 104 semanas, OR 1.7). Fue aprobado para nefritis lúpica en 2020 y las guías ACR 2024 lo incluyen como parte de la triple terapia de primera línea. La azatioprina se usa en mantenimiento, pero no ha demostrado superioridad en inducción. Metotrexato y leflunomida no tienen indicación establecida en nefritis lúpica.

Pregunta 8: Paciente con vasculitis ANCA-MPO positiva. ¿Qué hallazgo esperaría en la inmunofluorescencia de la biopsia renal?

a) Depósitos granulares difusos de IgG y complemento

b) Depósitos lineales de IgG

c) Depósitos mesangiales de IgA

d) Inmunofluorescencia negativa o mínima (pauciinmune)

Respuesta correcta: d) Inmunofluorescencia negativa o mínima (pauciinmune)

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por ser glomerulonefritis pauciinmunes, con inmunofluorescencia negativa o con depósitos mínimos de inmunoglobulinas y complemento. Este hallazgo contrasta con los depósitos granulares abundantes de la nefritis lúpica (opción a), los depósitos lineales de la enfermedad anti-MBG (opción b), y los depósitos mesangiales de IgA de la nefropatía por IgA (opción d). La ausencia de depósitos inmunes significativos refleja el mecanismo patogénico mediado por neutrófilos activados por ANCA, no por inmunocomplejos.

Pregunta 9: ¿Cuál es la duración recomendada del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en nefritis lúpica tras alcanzar respuesta renal completa?

a) 6-12 meses

b) 1,2 años

c) 3-5 años

d) Indefinidamente

Respuesta correcta: c) 3-5 años

Las guías ACR 2024 recomiendan continuar el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento (más allá de hidroxicloroquina) durante 3-5 años tras alcanzar respuesta renal completa. Esta duración se basa en estudios que muestran alto riesgo de recaída con suspensión más precoz. La hidroxicloroquina (opción d) sí debe mantenerse indefinidamente por su efecto protector sobre mortalidad y actividad lúpica. Duraciones más cortas (opciones a y b) se asocian con mayor tasa de recaídas renales.

Pregunta 10: Paciente con LES y proteinuria de 0.4 g/24h, hematuria persistente y C3/C4 bajos. Creatinina normal. ¿Cuál es la conducta más apropiada?

a) No realizar biopsia, la proteinuria es 0.5 g/24h

b) Considerar biopsia renal, puede haber actividad histológica significativa

c) Iniciar tratamiento empírico con corticoides

d) Repetir analítica en 6 meses

Respuesta correcta: b) Considerar biopsia renal, puede haber actividad histológica significativa

Estudios recientes demuestran que hasta 75-85% de pacientes con proteinuria 0.5 g/24h pueden tener nefritis lúpica clase III, IV o mixta en la biopsia. Las guías EULAR/ERA-EDTA recomiendan considerar biopsia en pacientes con hematuria glomerular persistente incluso con proteinuria 0.5 g/24h, especialmente en poblaciones de alto riesgo con evidencia de actividad lúpica (C3/C4 bajos). La actividad histológica puede ocurrir sin proteinuria significativa. Esperar (opción d) o no biopsiar (opción a) puede retrasar el diagnóstico de enfermedad activa que requiere tratamiento.

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1

1. ¿Cuál es el síndrome clínico predominante?

La paciente presenta un **síndrome mixto nefrítico-nefrótico**. Los elementos nefróticos incluyen proteinuria en rango nefrótico (4.2 g/24h), hipoalbuminemia (2.4 g/dL) y edemas. Los elementos nefríticos incluyen hematuria con cilindros hemáticos, deterioro agudo de función renal (creatinina 1.8 mg/dL desde 0.9 mg/dL) e hipertensión de novo (145/92 mmHg). Este patrón mixto es característico de glomerulonefritis proliferativas graves.

2. ¿Qué diagnósticos diferenciales principales debe considerar?

Dado el contexto clínico (mujer joven, eritema malar, fotosensibilidad, artritis, citopenias), el diagnóstico más probable es **nefritis lúpica**. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de glomerulonefritis rápidamente progresiva debe incluir:

- **Nefritis lúpica** (clase III, IV o mixta IV+V): Apoyada por manifestaciones sistémicas de LES
- **Enfermedad anti-MBG**: Puede presentarse con glomerulonefritis rápidamente progresiva, aunque típicamente sin manifestaciones sistémicas de LES
- **Vasculitis ANCA**: Menos probable sin síntomas sistémicos como hemoptisis, sinusitis o neuropatía
- **Glomerulonefritis postinfecciosa**: Menos probable sin antecedente infeccioso reciente

3. ¿Qué estudios solicitaría de forma urgente?

Inmunología:

- ANA, anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-Ro/La
- Complemento (C3, C4)
- ANCA (MPO y PR3)
- Anticuerpos anti-MBG
- Anticuerpos antifosfolípidos

Serología infecciosa: VHB, VHC, VIH

Imagen: Ecografía renal para evaluar tamaño renal, ecogenicidad y descartar uropatía obstructiva

Otros: Hemograma completo, función renal seriada, análisis de orina con sedimento

RESPUESTAS A LA PAUSA 2

1. ¿El perfil inmunológico confirma el diagnóstico de LES?

Sí. La paciente cumple criterios diagnósticos de LES según clasificación ACR/EULAR. Presenta:

Criterios clínicos:

- Eritema malar (6 puntos)
- Fotosensibilidad (2 puntos)
- Artritis (6 puntos)
- Proteinuria >0.5 g/24h (4 puntos)
- Leucopenia <4,000/µL (3 puntos)
- Trombocitopenia <150,000/µL (4 puntos)

Criterios inmunológicos:

- ANA positivo 1/640 (requisito de entrada)
- Anti-DNA nativo elevado (6 puntos)
- Anti-Sm positivo (6 puntos)
- Hipocomplementemia (C3 y C4 bajos) (3,4 puntos)

Total: >10 puntos (umbral diagnóstico), confirmando LES.

2. ¿Está indicada la biopsia renal en este momento?

Sí, está fuertemente indicada. Las guías ACR 2024 y KDIGO 2024 recomiendan biopsia renal percutánea en pacientes con LES y proteinuria >0.5 g/g y/o deterioro de función renal no explicado. La biopsia es fundamental para:

- Confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica
- Determinar la clase histológica ISN/RPS
- Evaluar índices de actividad y cronicidad
- Excluir diagnósticos alternativos (anti-MBG, vasculitis ANCA, nefropatía por fármacos)
- Guiar la intensidad del tratamiento inmunosupresor

La biopsia debe realizarse de forma urgente sin retrasar el inicio de corticoides si hay sospecha alta de nefritis lúpica activa.

3. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?

Dado el síndrome mixto nefrítico-nefrótico con deterioro agudo de función renal, los hallazgos más probables serían:

Clase IV (proliferativa difusa) o **Clase IV+V (mixta):**

Microscopia óptica:

- Proliferación endocapilar difusa (≥50% glomérulos)
- Posibles semilunas celulares
- Asas de alambre (depósitos subendoteliales)
- Necrosis fibrinoide
- Infiltrado inflamatorio intersticial

Inmunofluorescencia:

- Patrón "full house": depósitos granulares de IgG, IgM, IgA, C3, C1q
- Distribución en asas capilares y mesangio

Microscopia electrónica:

- Depósitos electrodensos subendoteliales (clase IV)
- Posibles depósitos subepiteliales (si componente clase V)
- Depósitos mesangiales

4. ¿Cómo se diferencia de enfermedad anti-MBG y vasculitis ANCA?

Característica	Nefritis lúpica	Enfermedad Anti-MBG	Vasculitis ANCA
Clínica	Manifestaciones sistémicas de LES, síndrome mixto	Síndrome pulmonar-renal (≈60%), GNRP	Síntomas sistémicos variables, GNRP
Serología	ANA+, anti-DNA+, anti-Sm+, C3/C4 bajos	Anti-MBG+, complemento normal	ANCA-MPO o PR3+, complemento normal
Inmunofluorescencia	Depósitos granulares "full house" (IgG, IgM, IgA, C3, C1q)	Depósitos lineales de IgG en MBG	Pauciinmune (negativa o mínima)
Histología	Proliferación endocapilar, asas de alambre, depósitos subendoteliales	Semilunas grandes y sincrónicas, necrosis	Semilunas asincrónicas, necrosis segmentaria
Tratamiento	Corticoides + MMF + belimumab	Plasmaféresis + corticoides + ciclofosfamida	Corticoides + ciclofosfamida o rituximab

Puntos clave diferenciales:

- **Patrón de inmunofluorescencia**: Granular (LES) vs Lineal (anti-MBG) vs Pauciinmune (ANCA)
- **Complemento**: Bajo en LES, normal en anti-MBG y ANCA
- **Manifestaciones sistémicas**: LES tiene manifestaciones multiorgánicas características
- **Urgencia terapéutica**: Anti-MBG requiere plasmaféresis urgente

RESPUESTAS A LA PAUSA 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de inducción recomendado?

Para nefritis lúpica **clase IV activa**, las guías ACR 2024 y KDIGO 2024 recomiendan **triple terapia** como primera línea:

Esquema de inducción:

Inmunosupresión:

- **Micofenolato mofetilo** 2,3 g/día (dividido en 2 dosis) O micofenolato sódico 1440-2160 mg/día
- **Belimumab** 10 mg/kg IV semanas 0, 2, 4 y luego cada 4 semanas

- **Corticoides**: Metilprednisolona IV 250-500 mg/día × 3 días, seguido de prednisona oral 0.5 mg/kg/día (máximo 30-40 mg/día)

Terapias adyuvantes:

- **Hidroxicloroquina** 400 mg/día (ajustada por función renal, máximo 5 mg/kg/día)
- **IECA o ARA-II** para proteinuria (enalapril, losartán)
- Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol)
- Calcio y vitamina D (prevención osteoporosis)
- Anticoagulación profiláctica si síndrome nefrótico grave (albúmina <2.5 g/dL)

Alternativas:

- **Voclosporin** 23.7 mg dos veces al día + MMF + corticoides (aprobado 2021)
- **Ciclofosfamida** IV (régimen Euro-Lupus o NIH) si contraindicación a MMF o en poblaciones específicas

2. ¿Qué papel tienen los corticoides en pulsos?

Los **pulsos de metilprednisolona IV** (250-500 mg/día × 3 días) tienen múltiples funciones:

- **Supresión rápida de inflamación aguda**: Efecto antiinflamatorio inmediato mientras los inmunosupresores (MMF, belimumab) alcanzan niveles terapéuticos
- **Reducción de dosis oral**: Permiten iniciar con dosis oral más baja de prednisona
- **Control de manifestaciones extrarenales**: Útil si hay actividad lúpica sistémica grave

Estrategia de reducción de corticoides (ACR 2024):

- Inicio: Prednisona 0.5 mg/kg/día (máximo 30-40 mg/día)
- Objetivo a 6 meses: ≤5 mg/día
- Objetivo a 12 meses: Suspensión o dosis mínima efectiva

Esta reducción agresiva minimiza toxicidad (infecciones, osteoporosis, diabetes, síndrome de Cushing) sin comprometer eficacia cuando se combina con inmunosupresores potentes.

3. ¿Qué terapias adyuvantes debe considerar?

Protección renal:

- **IECA/ARA-II**: Reducen proteinuria y protegen función renal a largo plazo, incluso con proteinuria <0.5 g/g
- Control de presión arterial objetivo <130/80 mmHg

Prevención de infecciones:

- **Profilaxis PCP**: Trimetoprim-sulfametoxazol (obligatorio con triple inmunosupresión)

- Vacunación: Neumococo, influenza anual (evitar vacunas vivas)
- Screening tuberculosis (PPD o IGRA) antes de iniciar inmunosupresión

Prevención de complicaciones:

- **Anticoagulación**: Considerar si albúmina <2.5 g/dL (riesgo trombótico por síndrome nefrótico)
- **Calcio + vitamina D**: Prevención osteoporosis por corticoides
- **Bifosfonatos**: Si DEXA muestra osteoporosis o alto riesgo

Protección general:

- **Hidroxicloroquina**: Obligatoria, reduce mortalidad y actividad lúpica
- **Protección solar**: Filtro SPF >50, evitar exposición 10am-4pm
- **Estatinas**: Si dislipidemia (frecuente con síndrome nefrótico y corticoides)

4. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos?

Objetivos de respuesta renal (KDIGO 2024):

Respuesta completa a 12 meses:

- Proteinuria <0.5 g/24h (o UPCR <0.5 mg/mg)
- Creatinina sérica normal o ≤10% sobre basal
- Prednisona ≤5 mg/día

Respuesta parcial a 12 meses:

- Reducción ≥50% de proteinuria
- Creatinina sérica normal o ≤25% sobre basal
- Prednisona ≤10-15 mg/día

Predictores tempranos de respuesta (8 semanas):

- Normalización de complemento (C3, C4)
- Reducción ≥25% de proteinuria

Objetivos a largo plazo:

- Prevención de recaídas renales
- Preservación de función renal (evitar ERC terminal)
- Minimización de toxicidad por tratamiento
- Control de manifestaciones extrarrenales de LES
- Mejora de calidad de vida

Seguimiento:

- Proteinuria, creatinina, complemento, anti-DNA cada 3 meses
- Considerar biopsia repetida si falta de respuesta a 6 meses o deterioro clínico

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-1412.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15(2):241-250.

Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. 2018;93(4):789-796.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of lupus nephritis. Kidney Int. 2024;105(1S):S1-S69.

Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Rheumatol. 2025;77(9):1115-1135.

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117-1128.

Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10289):2070-2080.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121-2131.

Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 1992;340(8822):741-745.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):713-723.

Carlucci PM, Li J, Fava A, et al. High incidence of proliferative and membranous nephritis in SLE patients with low proteinuria in the Accelerating Medicines Partnership. Rheumatology (Oxford). 2022;61(11):4335-4343.

CASO 7. Fenómeno de Raynaud y deterioro renal: manejo de la crisis renal esclerodérmica

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer las manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica (SSc) y sus subtipos cutáneos
- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de crisis renal esclerodérmica (CRE)
- Diagnosticar precozmente la CRE, incluyendo la forma normotensiva
- Establecer el tratamiento urgente con IECA y el manejo de la hipertensión maligna
- Diferenciar la CRE de otras microangiopatías trombóticas (PTT, SHU atípico)
- Conocer el pronóstico, las indicaciones de diálisis y el trasplante renal en CRE

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune caracterizada por fibrosis, vasculopatía y autoinmunidad que afecta múltiples órganos. La crisis renal esclerodérmica (CRE) es una de sus complicaciones más graves, afectando al 2-15% de los pacientes según la región geográfica, con mayor prevalencia en EE.UU., Reino Unido y Australia. Se caracteriza por deterioro agudo de función renal e hipertensión maligna, pudiendo progresar a insuficiencia renal terminal en semanas si no se trata. La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en los años 80 transformó radicalmente el pronóstico, mejorando la supervivencia al año del 10% al 85%. Sin embargo, la supervivencia a 5 años permanece en 50-60%, lo que subraya la necesidad de diagnóstico y tratamiento precoces.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 52 años que acude a urgencias por cefalea intensa, visión borrosa y oliguria de 48 horas de evolución. Refiere astenia progresiva en las últimas 2 semanas y disnea de esfuerzo.

Antecedentes: Diagnóstico de esclerosis sistémica difusa (dcSSc) hace 18 meses. Fenómeno de Raynaud desde hace 3 años. En tratamiento con nifedipino 30 mg/día y prednisona 20 mg/día (iniciada hace 6 semanas por artritis inflamatoria). No IECA previos.

Exploración física: TA 195/115 mmHg, FC 102 lpm, temperatura 37.2°C. Piel engrosada en manos, antebrazos, cara y tronco (score de Rodnan modificado: 24/51). Esclerodactilia

bilateral. Telangiectasias faciales. Roces tendinosos palpables en muñecas. Fondo de ojo: papiledema bilateral, exudados algodonosos, hemorragias retinianas. Auscultación cardiopulmonar: crepitantes bibasales. No edemas.

Analítica inicial:

- Creatinina 3.8 mg/dL (previa hace 3 meses: 0.9 mg/dL)
- Urea 98 mg/dL
- Hemoglobina 8.2 g/dL, leucocitos 9,800/µL, plaquetas 68,000/µL
- LDH 890 UI/L (VN 250)
- Haptoglobina indetectable
- Bilirrubina indirecta 2.1 mg/dL

Orina:

- Proteinuria 1.8 g/24h (CPC 1800 mg/g)
- Sedimento: 8-10 hematíes/campo, cilindros granulosos

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y por qué?
2. ¿Qué factores de riesgo para CRE presenta esta paciente?
3. ¿Qué diagnósticos diferenciales debe considerar?
4. ¿Qué estudios solicitaría de forma urgente?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan estudios complementarios urgentes:

Frotis de sangre periférica: Esquistocitos 4% (VN 0.5%), policromasia, trombocitopenia. Compatible con **anemia hemolítica microangiopática (AHMA)**.

Inmunología:

- ANA 1/640 patrón moteado
- Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70): negativo
- Anti-RNA polimerasa III: **positivo**
- Anti-centrómero: negativo
- ADAMTS13: 68% (normal; descarta PTT)

Ecografía renal: Riñones de tamaño normal (11 cm bilateral), sin uropatía obstructiva, aumento difuso de ecogenicidad cortical.

Ecocardiograma: Derrame pericárdico moderado (12 mm). FEVI 55%. Presión sistólica pulmonar estimada 38 mmHg.

Radiografía de tórax: Patrón intersticial bibasal compatible con neumonitis intersticial.

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Preguntas para reflexionar:

1. ¿El cuadro clínico confirma el diagnóstico de CRE?
2. ¿Está indicada la biopsia renal en este momento?
3. ¿Cómo diferencia la CRE de otras microangiopatías trombóticas?
4. ¿Cuál es el papel del anti-RNA polimerasa III en este contexto?

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Diagnóstico: Crisis renal esclerodérmica (CRE) en paciente con dcSSc.

Criterios diagnósticos cumplidos:

- Hipertensión maligna (TA 195/115 mmHg con afectación de órgano diana: papiledema, retinopatía hipertensiva)
- Deterioro agudo de función renal (creatinina 0.9 → 3.8 mg/dL en 3 meses, incremento >10%)
- Microangiopatía trombótica (AHMA + trombocitopenia + esquistocitos)
- Contexto de dcSSc con múltiples factores de riesgo

Factores de riesgo presentes:

- dcSSc de diagnóstico reciente (5 años desde primer síntoma no-Raynaud)
- Anti-RNA polimerasa III positivo (mayor riesgo de CRE)
- Corticoides >15 mg/día (prednisona 20 mg/día durante 6 semanas)
- Derrame pericárdico moderado
- Roces tendinosos palpables
- Progresión rápida de engrosamiento cutáneo (score Rodnan 24/51)
- Proteinuria previa

Diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica:

La diferenciación entre CRE y otras MAT es crítica porque el tratamiento difiere:

- **Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):** ADAMTS13 10% (aquí 68%), descartada
- **SHU atípico:** Puede coexistir con SSc; considerar si refractaria a IECA
- **Hipertensión maligna de otra causa:** Sin contexto de SSc ni anticuerpos específicos
- **SSc-TMA sin CRE:** Trombocitopenia severa precede a hipertensión y deterioro renal

Biopsia renal: No indicada en presentación clásica de CRE. Reservar para casos con diagnóstico incierto o presentación atípica. Los hallazgos histológicos típicos incluyen proliferación de la íntima en "piel de cebolla" en arterias interlobulares, necrosis fibrinoide arteriolar y trombos glomerulares.

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea urgente?
2. ¿Cuál es el objetivo de presión arterial y en qué plazo?
3. ¿Cuándo está indicada la diálisis?
4. ¿Debe suspenderse la prednisona?

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento instaurado:

Tratamiento urgente (primera línea):

- **Captopril** 6.25 mg oral cada 8 horas, con titulación rápida hasta 25-50 mg/8h según tolerancia y respuesta tensional
    - *Captopril es el IECA de elección* por inicio de acción rápido (15-30 min) y vida media corta que permite ajuste fino
- Objetivo de TA: reducción de TA sistólica 20 mmHg y diastólica 10 mmHg en 24h; TA sistólica ≤140 mmHg en 72h
- Evitar descenso brusco que empeore isquemia renal

Tratamiento antihipertensivo adicional:

- Amlodipino 5-10 mg/día (segunda línea si TA no controlada con IECA máximo)
- Labetalol IV si encefalopatía hipertensiva
- **Evitar:** ARA-II (no beneficio demostrado), diuréticos (empeoran hipovolemia relativa)

Medidas de soporte:

- **Suspensión gradual de prednisona** (reducción 5 mg cada 3-5 días para evitar insuficiencia suprarrenal)
- Monitorización horaria de TA, diuresis y función renal
- Transfusión de concentrados de hematíes si Hb 7 g/dL
- Evitar transfusión plaquetaria salvo sangrado activo

Diálisis: Indicada si oligoanuria persistente, hiperpotasemia grave (K >6.5 mEq/L), acidosis metabólica severa o sobrecarga de volumen. **No suspender IECA, aunque se inicie diálisis** (puede permitir recuperación renal tardía hasta 3 años).

Evolución a 4 semanas:

- TA controlada: 135/82 mmHg con captopril 50 mg/8h + amlodipino 10 mg/día
- Creatinina: 2.3 mg/dL (mejoría parcial)
- Plaquetas: 142,000/µL (normalizadas)

- Hemoglobina: 10.5 g/dL
- Diuresis conservada 1,200 mL/día, sin necesidad de diálisis
- Prednisona suspendida completamente

Plan a largo plazo:

- Mantener IECA indefinidamente (incluso si requiere diálisis futura)
- Seguimiento mensual de función renal, TA y hemograma
- Si creatinina no mejora en 12-18 meses y diálisis >2 años: valorar trasplante renal
- Evitar corticoides >15 mg/día en el futuro

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra una **CRE clásica** en una paciente con dcSSc y múltiples factores de riesgo. La CRE afecta al 2-15% de los pacientes con SSc, con mayor incidencia en dcSSc que en lcSSc. La prevalencia ha disminuido en las últimas décadas, probablemente por el uso más extendido de vasodilatadores y mejor control de factores de riesgo.

Patogenia: La CRE resulta de una vasculopatía obliterativa de las arterias renales pequeñas, con proliferación de la íntima, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y microangiopatía trombótica. El SRAA hiperactivo genera un círculo vicioso de vasoconstricción-isquemia-hipertensión.

Factores precipitantes: El uso de corticoides >15 mg/día es el factor precipitante modificable más importante. Otros precipitantes incluyen ciclosporina, AINEs, deshidratación e infecciones. En este caso, la prednisona 20 mg/día durante 6 semanas fue el desencadenante probable.

Anti-RNA polimerasa III: Este anticuerpo se asocia con el mayor riesgo de CRE (presente en aproximadamente un tercio de los casos), superior al riesgo asociado con anti-Scl-70. Los pacientes con anti-RNA polimerasa III requieren vigilancia estrecha de TA y función renal.

Forma normotensiva: El 10-20% de los casos de CRE son normotensivos, con peor pronóstico por diagnóstico tardío y menor reserva cardiovascular. Ante un paciente con SSc y deterioro agudo de función renal, debe descartarse CRE aunque la TA sea normal.

IECA: pilar del tratamiento: Los IECA transformaron el pronóstico de la CRE, mejorando la supervivencia al año del 10% al 85%. El captopril es el fármaco de elección por su inicio de acción rápido y vida media corta. **No deben usarse profilácticamente** en pacientes de alto riesgo sin CRE establecida, ya que estudios observacionales sugieren que la exposición previa a IECA puede asociarse a peores resultados (posiblemente por sesgo de confusión).

Pronóstico: La supervivencia actual es del 70-82% al año y del 50-60% a 5 años. Aproximadamente 40% de los pacientes requieren diálisis, pero la mitad pueden suspenderla con buen control tensional. Los factores de mal pronóstico incluyen: creatinina >3 mg/dL al diagnóstico, forma normotensiva, sexo masculino y retraso en el inicio de IECA.

Trasplante renal: Los pacientes que requieren diálisis >2 años sin recuperación de función renal son candidatos a trasplante, con supervivencia del injerto a 5 años del 82%, similar a otras enfermedades del tejido conectivo.

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La CRE es la emergencia renal más grave de la SSc, con mayor incidencia en dcSSc de diagnóstico reciente (5 años)
2. Los IECA (captopril) son el tratamiento de primera línea urgente; su inicio precoz determina el pronóstico
3. Los corticoides >15 mg/día son el principal factor precipitante modificable de CRE
4. El anti-RNA polimerasa III es el anticuerpo más asociado a CRE (mayor riesgo que anti-Scl-70)
5. La CRE normotensiva (10-20%) tiene peor pronóstico por diagnóstico tardío
6. No suspender IECA aunque se inicie diálisis: puede permitir recuperación renal tardía (hasta 3 años)
7. La biopsia renal no es necesaria en la presentación clásica de CRE
8. ADAMTS13 10% descarta CRE y orienta a PTT (tratamiento con plasmaféresis)
9. Los IECA NO deben usarse profilácticamente en pacientes de alto riesgo sin CRE establecida
10. Indicación de trasplante renal: diálisis >2 años sin recuperación de función renal

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Retrasar el inicio de IECA** esperando confirmación histológica: la biopsia no es necesaria en presentación clásica
2. **Suspender IECA al iniciar diálisis:** error grave; mantener IECA puede permitir recuperación renal tardía
3. **No reconocer la CRE normotensiva:** ante deterioro agudo de función renal en SSc, descartar CRE aunque la TA sea normal
4. **Usar ARA-II en lugar de IECA:** no han demostrado el mismo beneficio que los IECA en CRE

5. **Reducción brusca de TA:** puede empeorar la isquemia renal; objetivo reducción gradual en 24-72h
6. **No suspender corticoides:** deben reducirse/suspenderse gradualmente al diagnosticar CRE
7. **Usar IECA profilácticamente:** no está indicado y puede asociarse a peores resultados si se desarrolla CRE
8. **Confundir CRE con PTT:** ADAMTS13 10% orienta a PTT (plasmaféresis urgente); en CRE ADAMTS13 es normal

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Triada de CRE:** Hipertensión maligna + deterioro agudo de función renal + microangiopatía trombótica en paciente con SSc
- **Factores de riesgo principales:** dcSSc precoz, anti-RNA polimerasa III, corticoides >15 mg/día, derrame pericárdico, roces tendinosos
- **Tratamiento urgente:** Captopril oral con titulación rápida; objetivo reducción gradual de TA (20/10 mmHg en 24h)
- **No suspender IECA con diálisis:** posibilidad de recuperación renal tardía (hasta 3 años)
- **Diferencial MAT:** ADAMTS13 10% → PTT (plasmaféresis); ADAMTS13 normal + SSc → CRE
- **Pronóstico:** Supervivencia 70-82% al año; 50-60% a 5 años; trasplante si diálisis >2 años
- **Forma normotensiva:** 10-20% de CRE; peor pronóstico; no excluir CRE por TA normal en SSc

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Mujer de 48 años con dcSSc de 2 años de evolución, en tratamiento con prednisona 25 mg/día desde hace 8 semanas. Acude por cefalea y TA 185/110 mmHg. Creatinina 2.4 mg/dL (previa 0.8 mg/dL). Plaquetas 85,000/μL. Esquistocitos en frotis. ¿Cuál es el tratamiento más urgente?

a) Metilprednisolona IV en pulsos

b) Plasmaféresis urgente

c) Labetalol IV y esperar resultado de ADAMTS13

d) Captopril oral con titulación rápida

Respuesta correcta: d) Captopril oral con titulación rápida

El cuadro es compatible con CRE (hipertensión maligna + deterioro agudo de función renal + MAT en paciente con dcSSc y corticoides >15 mg/día). El tratamiento de primera línea es el captopril oral, que debe iniciarse de forma urgente sin esperar confirmación histológica. La plasmaféresis (opción b) estaría indicada si ADAMTS13 10% (PTT), pero en CRE el ADAMTS13 es normal. Los pulsos de metilprednisolona (opción a) están contraindicados ya que los corticoides son factor precipitante. El labetalol IV (opción d) puede usarse como coadyuvante, pero no es el tratamiento principal; no debe retrasarse el inicio de IECA.

Pregunta 2: ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se asocia con mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica?

a) Anti-centrómero (ACA)

b) Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)

c) Anti-RNA polimerasa III

d) Anti-Jo-1

Respuesta correcta: c) Anti-RNA polimerasa III

El anti-RNA polimerasa III es el anticuerpo más específicamente asociado a CRE, presente en aproximadamente un tercio de los casos y confiere el mayor riesgo. Los pacientes con este anticuerpo tienen mayor riesgo de CRE que aquellos con anti-Scl-70 (que se asocia más a fibrosis pulmonar) o anti-centrómero (que se asocia a lcSSc con menor riesgo de CRE). El anti-Jo-1 es característico de la miopatía inflamatoria, no de la SSc.

Pregunta 3: Paciente con SSc y CRE establecida que requiere hemodiálisis por oligoanuria. ¿Qué actitud es correcta respecto al tratamiento con IECA?

a) Mantener IECA aunque se inicie diálisis

b) Suspender IECA al iniciar diálisis para evitar hiperpotasemia

c) Sustituir IECA por ARA-II al iniciar diálisis

d) Suspender IECA y usar solo calcioantagonistas

Respuesta correcta: a) Mantener IECA aunque se inicie diálisis

Los IECA deben mantenerse incluso cuando se inicia diálisis, ya que la recuperación de función renal puede ocurrir hasta 2,3 años después del inicio de la CRE. Suspender los IECA elimina la posibilidad de recuperación renal tardía, que ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes dializados con buen control tensional. Los ARA-II (opción c) no han demostrado el mismo beneficio que los IECA en CRE. La hiperpotasemia se maneja con diálisis, no suspendiendo el IECA.

Pregunta 4: ¿Cuál es el valor de ADAMTS13 que permite diferenciar la PTT de la CRE con microangiopatía trombótica?

a) ADAMTS13 50%

b) ADAMTS13 30%

c) ADAMTS13 10%

d) ADAMTS13 5%

Respuesta correcta: c) ADAMTS13 10%

Una actividad de ADAMTS13 10% es diagnóstica de PTT y requiere plasmaféresis urgente. En la CRE, el ADAMTS13 es normal o moderadamente reducido (generalmente >50%). Esta distinción es crítica porque el tratamiento difiere radicalmente: plasmaféresis en PTT vs. IECA en CRE. En el SHU atípico, el ADAMTS13 también es normal, pero hay activación del complemento alternativo.

Pregunta 5: ¿Cuál es el objetivo de reducción de presión arterial en las primeras 24 horas en una CRE con hipertensión maligna?

a) Normalización completa de la TA (130/80 mmHg) en 6 horas

b) Reducción de TA sistólica 20 mmHg y diastólica 10 mmHg en 24 horas

c) Reducción de la TA sistólica a 160 mmHg en 1 hora

d) Reducción de la TA diastólica a 90 mmHg en 30 minutos

Respuesta correcta: b) Reducción de TA sistólica 20 mmHg y diastólica 10 mmHg en 24 horas

La reducción brusca de la TA en la CRE puede empeorar la isquemia renal al disminuir la presión de perfusión en un riñón ya comprometido. El objetivo es una reducción gradual de TA sistólica 20 mmHg y diastólica 10 mmHg en las primeras 24 horas, con objetivo de TA sistólica ≤140 mmHg en 72 horas. Este enfoque permite al riñón adaptarse a la nueva presión de perfusión y minimiza el riesgo de deterioro renal adicional por hipoperfusión.

Pregunta 6: ¿En qué subtipo de SSc es más frecuente la crisis renal esclerodérmica?

a) SSc limitada cutánea (lcSSc) con anti-centrómero positivo

b) SSc difusa cutánea (dcSSc) de diagnóstico reciente (5 años)

c) SSc con afectación pulmonar predominante

d) SSc sine scleroderma

Respuesta correcta: b) SSc difusa cutánea (dcSSc) de diagnóstico reciente (5 años)

La CRE ocurre predominantemente en pacientes con dcSSc de diagnóstico reciente, típicamente en los primeros 3-5 años desde el inicio de los síntomas no-Raynaud. La prevalencia en dcSSc es significativamente mayor que en lcSSc. La lcSSc con anti-centrómero (opción a) tiene muy bajo riesgo de CRE. La progresión rápida del engrosamiento cutáneo es un factor de riesgo adicional importante.

Pregunta 7: ¿Cuál es la indicación de trasplante renal en pacientes con CRE?

a) Diálisis durante más de 2 años sin recuperación de función renal

b) Creatinina >3 mg/dL al diagnóstico de CRE

c) Presencia de anti-RNA polimerasa III positivo

d) Falta de respuesta a IECA en las primeras 48 horas

Respuesta correcta: a) Diálisis durante más de 2 años sin recuperación de función renal

Los pacientes con CRE que requieren diálisis durante más de 2 años sin signos de recuperación de función renal son candidatos a trasplante renal. La supervivencia del trasplante en SSc es similar a la de otras enfermedades del tejido conectivo, con una supervivencia del injerto a 5 años del 82%. Es importante esperar al menos 2 años antes de trasplantar, ya que la recuperación renal tardía puede ocurrir hasta 3 años después del inicio de la CRE si se mantienen los IECA.

Pregunta 8: ¿Cuál de los siguientes fármacos está contraindicado o debe evitarse en pacientes con SSc por riesgo de precipitar CRE?

a) Captopril

b) Amlodipino

c) Hidroxicloroquina

d) Corticoides a dosis >15 mg/día

Respuesta correcta: d) Corticoides a dosis >15 mg/día

Los corticoides a dosis >15 mg/día de prednisona son el principal factor precipitante modificable de CRE y deben evitarse en pacientes con SSc, especialmente en dcSSc de diagnóstico reciente. Si son necesarios, usar la dosis mínima efectiva y el menor tiempo posible. El captopril (opción a) es el tratamiento de primera línea de la CRE. El amlodipino (opción b) es útil como segunda línea antihipertensiva. La hidroxicloroquina (opción d) no está contraindicada en SSc.

Pregunta 9: Paciente con SSc y CRE normotensiva (TA 125/78 mmHg). ¿Cuál es el pronóstico comparado con la CRE hipertensiva?

a) Mejor pronóstico por ausencia de daño vascular hipertensivo

b) Igual pronóstico que la CRE hipertensiva

c) Peor pronóstico por diagnóstico tardío y menor reserva cardiovascular

d) Mejor pronóstico si se inician IECA precozmente

Respuesta correcta: c) Peor pronóstico por diagnóstico tardío y menor reserva cardiovascular

La CRE normotensiva (10-20% de los casos) tiene peor pronóstico que la forma hipertensiva. Esto se debe a que el diagnóstico suele retrasarse al no existir la señal de alarma de la hipertensión, y a que la normotensión en este contexto puede reflejar una reserva cardiovascular comprometida. Ante cualquier paciente con SSc y deterioro agudo de función renal, debe descartarse CRE independientemente de los valores de TA. El tratamiento con IECA debe iniciarse incluso en ausencia de hipertensión.

Pregunta 10: ¿Cuál es la supervivencia aproximada a 5 años de los pacientes con CRE en la era de los IECA?

a) 85-90%

b) 70-80%

c) 50-60%

d) 30-40%

Respuesta correcta: c) 50-60%

A pesar de la mejora dramática en la supervivencia al año (del 10% al 85% con IECA), la supervivencia a 5 años de los pacientes con CRE permanece en 50-60%. Esto refleja la gravedad de la enfermedad subyacente (SSc difusa) y las complicaciones a largo plazo (insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, complicaciones cardiovasculares). La supervivencia al año es del 70-82%, con deterioro progresivo en los años siguientes. La mortalidad a 6 meses es aproximadamente del 20%.

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y por qué?

El diagnóstico más probable es **crisis renal esclerodérmica (CRE)**. La paciente presenta la triada clásica: hipertensión maligna (195/115 mmHg con papiledema y retinopatía

hipertensiva), deterioro agudo de función renal (creatinina 0.9 → 3.8 mg/dL en 3 meses) y microangiopatía trombótica (anemia hemolítica + trombocitopenia + LDH elevada + haptoglobina indetectable) en el contexto de dcSSc de diagnóstico reciente con múltiples factores de riesgo.

2. ¿Qué factores de riesgo para CRE presenta esta paciente?

- **dcSSc de diagnóstico reciente** (18 meses, dentro de la ventana de mayor riesgo de 3-5 años)
- **Corticoides >15 mg/día** (prednisona 20 mg/día durante 6 semanas): factor precipitante más importante
- **Fenómeno de Raynaud** de larga evolución (3 años)
- **Progresión rápida del engrosamiento cutáneo** (score de Rodnan 24/51 indica enfermedad difusa activa)
- **Roces tendinosos palpables** (factor de riesgo independiente)
- **Probable anti-RNA polimerasa III positivo** (pendiente de confirmar, asociado al mayor riesgo de CRE)
- **Proteinuria previa** (1.8 g/24h sugiere afectación renal preexistente)

3. ¿Qué diagnósticos diferenciales debe considerar?

En el contexto de microangiopatía trombótica con deterioro renal agudo:

- **Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):** Presentación similar de MAT, pero sin contexto de SSc; requiere ADAMTS13 <10% para diagnóstico
- **SHU atípico:** MAT con activación del complemento alternativo; puede coexistir con SSc; considerar si refractaria a IECA
- **Hipertensión maligna de otra causa:** Feocromocitoma, estenosis de arteria renal, pero sin contexto de SSc
- **Nefritis lúpica:** ANA positivo en ambas, pero diferente perfil de anticuerpos y complemento bajo en LES
- **Nefropatía por ciclosporina:** Si la paciente hubiera recibido este fármaco (no es el caso)
- **SSc-TMA sin CRE:** Trombocitopenia severa que precede a hipertensión y deterioro renal

4. ¿Qué estudios solicitaría de forma urgente?

Estudios de laboratorio urgentes:

- **Frotis de sangre periférica:** Búsqueda de esquistocitos (confirma AHMA)
- **ADAMTS13:** Para descartar PTT (resultado en 4-6 horas en centros de referencia)

- **Complemento C3/C4:** Para descartar SHU atípico y nefritis lúpica
- **Inmunología completa:** Anti-RNA polimerasa III, anti-Scl-70, anti-centrómero, ANCA, anti-MBG
- **Reticulocitos:** Confirmar hemólisis activa
- **Potasio sérico:** Riesgo de hiperpotasemia con deterioro renal agudo

Estudios de imagen urgentes:

- **Fondo de ojo:** Retinopatía hipertensiva (ya realizado: papiledema, exudados)
- **Ecografía renal:** Descartar uropatía obstructiva, evaluar tamaño renal y ecogenicidad
- **Ecocardiograma:** Derrame pericárdico (factor de riesgo), función ventricular, hipertensión pulmonar
- **Radiografía de tórax:** Evaluar afectación pulmonar intersticial, descartar edema pulmonar

Otros estudios:

- **Gasometría arterial:** Evaluar acidosis metabólica
- **Electrocardiograma:** Descartar isquemia miocárdica, evaluar hiperpotasemia

RESPUESTAS A LA PAUSA 2

1. ¿El cuadro clínico confirma el diagnóstico de CRE?

Sí. El cuadro clínico confirma el diagnóstico de CRE con alta certeza:

Criterios mayores presentes:

- **Hipertensión maligna** con afectación de órgano diana (papiledema, exudados algodonosos, hemorragias retinianas)
- **Deterioro agudo de función renal** (creatinina ×4.2 en 3 meses, incremento >10% en <1 mes)
- **Microangiopatía trombótica** confirmada (AHMA + trombocitopenia + esquistocitos 4%)

Contexto clínico confirmatorio:

- dcSSc de diagnóstico reciente (18 meses)
- Anti-RNA polimerasa III positivo (mayor especificidad para CRE)
- Múltiples factores de riesgo presentes
- ADAMTS13 normal (68%), descarta PTT

Criterios diagnósticos de CRE según consenso internacional:

La paciente cumple los criterios propuestos que incluyen: SSc establecida + deterioro agudo de función renal (incremento de creatinina >10% en <1 mes) + al menos uno de: hipertensión de novo o empeoramiento, MAT, proteinuria de novo o empeoramiento.

2. ¿Está indicada la biopsia renal en este momento?

No está indicada en este caso. La biopsia renal debe reservarse para casos con diagnóstico incierto o presentación atípica. En esta paciente, la presentación es clásica de CRE y la biopsia no cambiaría el manejo inmediato.

Indicaciones de biopsia renal en SSc:

- Diagnóstico incierto (ausencia de hipertensión, MAT atípica)
- Sospecha de diagnóstico alternativo (nefritis lúpica, vasculitis ANCA)
- Proteinuria significativa sin hipertensión ni deterioro de función renal (considerar glomerulopatía primaria)
- Falta de respuesta al tratamiento con IECA

Hallazgos histológicos típicos de CRE (si se realizara):

- **Microscopia óptica:** Proliferación de la íntima en "piel de cebolla" en arterias interlobulares, necrosis fibrinoide arteriolar, trombos glomerulares, isquemia glomerular
- **Inmunofluorescencia:** Depósitos de fibrina en arteriolas y glomérulos, IgM y C3 en paredes vasculares
- **Microscopia electrónica:** Edema subendotelial, duplicación de membranas basales

3. ¿Cómo diferencia la CRE de otras microangiopatías trombóticas?

La diferenciación es crítica porque el tratamiento difiere radicalmente:

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):

- **ADAMTS13 <10%** (en CRE es normal o >50%)
- Pentada clásica: MAT + fiebre + síntomas neurológicos + insuficiencia renal + trombocitopenia
- Sin contexto de SSc
- **Tratamiento:** Plasmaféresis urgente + corticoides + rituximab
- Mortalidad >90% sin plasmaféresis

SHU atípico:

- ADAMTS13 normal (como en CRE)
- **Activación del complemento alternativo** (C3 bajo, factor H bajo, mutaciones genéticas)
- Puede coexistir con SSc (SSc-TMA)
- **Tratamiento:** Eculizumab (anti-C5) + soporte
- Considerar si CRE refractaria a IECA

Hipertensión maligna primaria:

- Sin contexto de SSc ni anticuerpos específicos

- Sin engrosamiento cutáneo ni fenómeno de Raynaud
- Respuesta rápida a antihipertensivos convencionales

Nefritis lúpica con MAT:

- ANA positivo (como en SSc)
- Anti-DNA nativo positivo, anti-Sm positivo
- **Hipocomplementemia** (C3/C4 bajos) - clave diferencial
- Sin engrosamiento cutáneo difuso

Tabla diferencial clave:

Característica	CRE	PTT	SHU atípico	Nefritis lúpica
ADAMTS13	Normal (>50%)	<10%	Normal	Normal
Complemento	Normal	Normal	C3 bajo	C3/C4 bajos
Contexto	dcSSc	Sin esclerosis sistémica	Variable	LES
Anticuerpos	Anti-RNA pol III	Ninguno	Ninguno	Anti-DNA, anti-Sm
Tratamiento	IECA	Plasmaféresis	Eculizumab	Inmunosupresión

4. ¿Cuál es el papel del anti-RNA polimerasa III en este contexto?

El **anti-RNA polimerasa III** es el anticuerpo más específicamente asociado a CRE:

Epidemiología:

- Presente en aproximadamente **30-35% de los casos de CRE**
- Confiere el **mayor riesgo de CRE** entre todos los anticuerpos de SSc
- Riesgo de CRE en pacientes con anti-RNA pol III: 15-25% vs. 2-5% en anti-Scl-70

Implicaciones clínicas:

- **Vigilancia estrecha:** Pacientes con anti-RNA pol III requieren monitorización frecuente de TA y función renal (cada 1-3 meses)
- **Educación del paciente:** Automonitorización de TA en domicilio, reconocimiento de síntomas de alarma
- **Evitar factores precipitantes:** Especialmente corticoides >15 mg/día, ciclosporina, AINEs

Otras asociaciones del anti-RNA pol III:

- Mayor riesgo de afectación cutánea difusa y rápidamente progresiva
- Asociación con cáncer (especialmente en los primeros 3 años del diagnóstico de SSc)
- Menor riesgo de fibrosis pulmonar intersticial comparado con anti-Scl-70

Pronóstico:

- Los pacientes con anti-RNA pol III y CRE tienen pronóstico similar a otros casos de CRE si se tratan precozmente con IECA
- La presencia del anticuerpo no contraindica ningún tratamiento específico

RESPUESTAS A LA PAUSA 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea urgente?

El tratamiento de primera línea urgente es **captopril oral con titulación rápida**:

Esquema de captopril:

- **Dosis inicial:** 6.25 mg oral cada 8 horas
- **Titulación:** Incrementar 6.25-12.5 mg cada 8-24 horas según respuesta tensional y tolerancia
- **Dosis objetivo:** 25-50 mg cada 8 horas (máximo 150 mg/día)
- **Vía de administración:** Oral (sublingual si vómitos, pero absorción errática)

Ventajas del captopril sobre otros IECA:

- **Inicio de acción rápido:** 15-30 minutos
- **Vida media corta:** 2 horas (permite ajuste fino)
- **Experiencia clínica:** Mayor evidencia en CRE que otros IECA
- **Disponibilidad:** Ampliamente disponible

Alternativas si captopril no disponible:

- Enalapril 2.5-5 mg cada 12 horas (inicio más lento)
- Lisinopril 2.5-5 mg cada 24 horas (vida media más larga)

Medidas de soporte inmediatas:

- **Monitorización intensiva:** TA horaria, diuresis horaria, función renal diaria
- **Suspensión de fármacos nefrotóxicos:** AINEs, ciclosporina
- **Suspensión gradual de corticoides:** Reducción 5 mg cada 3-5 días (evitar insuficiencia suprarrenal)
- **Restricción hídrica moderada:** 1-1.5 L/día si oliguria
- **Corrección de anemia:** Transfusión si Hb <7 g/dL o síntomas

2. ¿Cuál es el objetivo de presión arterial y en qué plazo?

Los objetivos de TA deben ser **graduales** para evitar empeorar la isquemia renal:

Objetivos por fases:

Primeras 24 horas:

- Reducción de TA sistólica: 20 mmHg
- Reducción de TA diastólica: 10 mmHg
- **No normalizar completamente** (riesgo de hipoperfusión renal)

72 horas:

- TA sistólica ≤140 mmHg
- TA diastólica ≤90 mmHg

1,2 semanas:

- TA objetivo: <130/80 mmHg
- Ajustar según tolerancia y función renal

Consideraciones importantes:

- **Evitar descenso brusco:** Puede precipitar necrosis tubular aguda por hipoperfusión
- **Autorregulación renal alterada:** El riñón esclerodérmico no puede compensar cambios rápidos de presión
- **Monitorización de creatinina:** Incremento transitorio de creatinina (10-20%) es aceptable si mejora la TA

Antihipertensivos adicionales si TA no controlada:

Segunda línea:

- **Amlodipino** 5-10 mg/día (calcioantagonista dihidropiridínico)
- **Doxazosina** 1-4 mg/día (alfabloqueante)

Tercera línea (crisis hipertensiva con encefalopatía):

- **Labetalol IV** 20-80 mg en bolo, luego infusión 0.5-2 mg/min
- **Nicardipino IV** 5-15 mg/h en infusión

Fármacos a EVITAR:

- **ARA-II:** No han demostrado beneficio adicional a IECA en CRE
- **Diuréticos:** Empeoran hipovolemia relativa (excepto si sobrecarga de volumen)
- **Betabloqueantes no selectivos:** Pueden empeorar fenómeno de Raynaud

3. ¿Cuándo está indicada la diálisis?

La diálisis está indicada en las siguientes situaciones:

Indicaciones absolutas:

- **Oligoanuria persistente** (<400 mL/24h) a pesar de optimización de TA
- **Hiperpotasemia grave** (K >6.5 mEq/L) refractaria a tratamiento médico
- **Acidosis metabólica severa** (pH <7.2, HCO3 <10 mEq/L)

- **Sobrecarga de volumen** con edema pulmonar refractario a diuréticos
- **Uremia sintomática** (pericarditis urémica, encefalopatía, sangrado)

Consideraciones especiales en CRE:

- **No suspender IECA al iniciar diálisis:** Fundamental para permitir recuperación renal tardía
- **Modalidad de diálisis:** Hemodiálisis o hemodiafiltración (mejor tolerancia hemodinámica)
- **Frecuencia:** Inicialmente diaria o cada 48h según necesidad
- **Anticoagulación:** Heparina de bajo peso molecular (riesgo de sangrado por trombocitopenia)

Pronóstico con diálisis:

- **40% de pacientes con CRE** requieren diálisis
- **50% de los dializados** pueden suspender diálisis con buen control tensional con IECA
- **Recuperación renal tardía:** Puede ocurrir hasta 2,3 años después del inicio de CRE
- **Tiempo medio hasta recuperación:** 12-18 meses

Criterios de recuperación renal:

- Diuresis >1,000 mL/24h sostenida
- Creatinina <3 mg/dL
- No requerimiento de diálisis por >2 semanas

4. ¿Debe suspenderse la prednisona?

Sí, debe suspenderse gradualmente. Los corticoides son el principal factor precipitante modificable de CRE:

Esquema de reducción:

- **Reducción gradual:** 5 mg cada 3-5 días
- **Objetivo:** Suspensión completa en 2-4 semanas
- **Evitar suspensión brusca:** Riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda

Justificación:

- **Corticoides >15 mg/día** presentes en 36% de casos de CRE
- Mecanismo: Vasoconstricción renal, activación del SRAA, daño endotelial
- La suspensión puede mejorar el pronóstico renal

Manejo de la artritis inflamatoria (indicación original):

- **Alternativas:** Metotrexato (si función renal lo permite), hidroxicloroquina
- **AINEs:** Evitar por nefrotoxicidad
- **Terapias biológicas:** Considerar rituximab o tocilizumab si artritis grave

Cobertura de estrés:

- Si cirugía o enfermedad grave intercurrente: hidrocortisona 50-100 mg IV cada 8h
- Retornar a dosis de mantenimiento tras resolución del estrés

Prevención futura:

- **Evitar corticoides >15 mg/día** en pacientes con SSc, especialmente dcSSc
- Si imprescindibles: usar dosis mínima efectiva, tiempo más corto posible
- Vigilancia estrecha de TA y función renal (semanal) mientras reciba corticoides

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. Lancet. 2023;401(10373):304-318.

Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol. 1993;20(11):1892-1896.

Butler EA, Baron M, Fogo AB, et al. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):964-971.

Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum. 1998;41(9):1613-1619.

Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. Scleroderma renal crisis: risk factors for an increasingly rare organ complication. J Rheumatol. 2020;47(2):241-248.

Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. Arthritis Rheumatol. 2024;76(2):153-165.

Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990;113(5):352-357.

Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1989;32(9):1128-1134.

Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis—a EUSTAR analysis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):59.

Maritati F, Provenzano M, Lerario S, et al. Kidney transplantation in systemic sclerosis: advances in graft, disease, and patient outcome. Front Immunol. 2022;13:878736.

CASO 8. Artritis crónica y proteinuria: amiloidosis AA secundaria frente a nefrotoxicidad por fármacos

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AA secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas
- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de amiloidosis AA en artritis reumatoide
- Diferenciar la amiloidosis AA de la nefrotoxicidad inducida por fármacos antirreumáticos
- Comprender el papel de la biopsia renal en el diagnóstico diferencial de proteinuria en artritis reumatoide
- Establecer el tratamiento con terapias biológicas dirigidas a reducir la proteína sérica amiloide A
- Conocer el pronóstico y las indicaciones de trasplante renal en amiloidosis AA

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La amiloidosis AA (secundaria o reactiva) es una complicación grave de las enfermedades inflamatorias crónicas, caracterizada por el depósito extracelular de fibrillas derivadas de la proteína sérica amiloide A (SAA), un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado bajo el estímulo de citocinas proinflamatorias. El riñón es el órgano más frecuentemente afectado, presentándose típicamente con proteinuria progresiva e insuficiencia renal. La artritis reumatoide (AR) y la artritis idiopática juvenil son actualmente las causas más frecuentes de amiloidosis AA en países desarrollados. La prevalencia de amiloidosis AA en AR ha disminuido drásticamente en las últimas décadas (del 16-25% antes de 2010 al 0.7% después de 2010), probablemente debido al uso extendido de terapias biológicas que controlan eficazmente la inflamación sistémica. Sin embargo, sigue siendo una complicación importante en pacientes con retraso diagnóstico o terapéutico, especialmente en países en desarrollo.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 58 años que acude a consulta de nefrología derivado por su reumatólogo por proteinuria detectada en analítica de control. Refiere edemas maleolares progresivos en las últimas 6 semanas y astenia.

Antecedentes: Artritis reumatoide seropositiva (FR+, anti-CCP+) diagnosticada hace 22 años. Tratamiento actual: metotrexato 15 mg/semana desde hace 18 años, prednisona 7.5 mg/día, ibuprofeno 600 mg/8h a demanda (uso frecuente por dolor articular persistente). Múltiples brotes de actividad inflamatoria a lo largo de los años con control subóptimo. Nunca ha recibido terapia biológica. Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10 mg/día.

Exploración física: TA 145/88 mmHg, FC 78 lpm. Peso 82 kg (refiere ganancia de 5 kg en 2 meses). Edemas con fóvea bilateral hasta rodillas. Deformidades articulares típicas de AR en manos (desviación cubital, dedos en cuello de cisne). Hepatomegalia de 2 cm bajo reborde costal. No esplenomegalia. Auscultación cardiopulmonar: normal.

Analítica inicial:

- Creatinina 1.8 mg/dL (previa hace 1 año: 1.1 mg/dL)
- Urea 68 mg/dL
- Albúmina 2.4 g/dL
- Colesterol total 285 mg/dL, LDL 180 mg/dL
- Hemoglobina 11.2 g/dL, VCM 88 fL
- VSG 78 mm/h, PCR 42 mg/L
- Proteinuria 5.8 g/24h
- Sedimento urinario: sin hematuria

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuáles son las principales causas de proteinuria en un paciente con artritis reumatoide de larga evolución?
2. ¿Qué datos clínicos orientan hacia amiloidosis AA versus nefrotoxicidad por fármacos?
3. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?
4. ¿Cuál es la relevancia de los reactantes de fase aguda elevados?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan estudios complementarios:

Inmunología:

- Factor reumatoide: 256 UI/mL (positivo alto)
- Anti-CCP: >200 U/mL (positivo alto)
- ANA: 1/80 patrón moteado (baja titulación)
- Anti-DNA: negativo
- Complemento C3/C4: normales

- Inmunofijación sérica y urinaria: sin componente monoclonal
- Cadenas ligeras libres κ/λ: ratio normal

Proteína sérica amiloide A (SAA): 68 mg/L (VN 10 mg/L)

Ecografía abdominal: Riñones de tamaño aumentado (13 cm bilateral), ecogenicidad cortical aumentada. Hepatomegalia homogénea (17 cm). No esplenomegalia. No ascitis.

Ecocardiograma: Hipertrofia ventricular izquierda leve. FEVI 58%. Sin patrón restrictivo. Grosor septal 12 mm.

Radiografía de manos: Erosiones marginales en MCF y carpos bilateral. Osteopenia yuxtaarticular. Subluxación MCF.

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Está indicada la biopsia renal en este paciente?
2. ¿Qué otros tejidos pueden biopsiarse para diagnosticar amiloidosis?
3. ¿Cómo se confirma el tipo de amiloidosis (AA vs AL)?
4. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal** con los siguientes hallazgos:

Microscopía óptica: Depósitos amorfos eosinófilos en mesangio glomerular, paredes vasculares e intersticio. Tinción con Rojo Congo: **birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada** (patognomónico de amiloide).

Inmunofluorescencia: Tinción intensa para **proteína amiloide A (AA)**. Negativa para cadenas ligeras κ y λ.

Microscopía electrónica: Fibrillas no ramificadas de 8-10 nm de diámetro dispuestas al azar en mesangio y membranas basales.

Diagnóstico: Amiloidosis AA renal secundaria a artritis reumatoide

Criterios diagnósticos cumplidos:

- Enfermedad inflamatoria crónica de larga evolución (AR 22 años)
- Inflamación persistente mal controlada (PCR 42 mg/L, SAA 68 mg/L)
- Proteinuria nefrótica (5.8 g/24h) con deterioro de función renal
- Biopsia renal con depósitos de amiloide AA confirmados

Diagnóstico diferencial descartado:

Nefrotoxicidad por AINEs:

- Típicamente causa nefritis intersticial aguda o necrosis papilar
- Proteinuria generalmente 1 g/24h

- Sedimento con leucocituria, eosinofiluria
- Reversible al suspender el fármaco
- No hay depósitos de amiloide en biopsia

Nefrotoxicidad por metotrexato:

- Más frecuente con dosis altas (≥12 mg/semana) o insuficiencia renal previa
- Causa deterioro de función renal, no proteinuria nefrótica
- Reversible al ajustar dosis

Nefropatía membranosa por sales de oro/D-penicilamina:

- Fármacos ya no utilizados habitualmente
- Proteinuria nefrótica posible, pero sin depósitos de amiloide

Glomerulonefritis mesangial IgA:

- Frecuente en AR japonesa
- Hematuria glomerular característica (ausente en este caso)
- Depósitos de IgA en inmunofluorescencia

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el objetivo terapéutico principal en la amiloidosis AA?
2. ¿Qué fármaco biológico es más eficaz para reducir la SAA?
3. ¿Debe suspenderse el metotrexato y los AINEs?
4. ¿Cuándo está indicado el trasplante renal?

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Objetivos terapéuticos:

1. **Reducir la SAA a 10 mg/L** (idealmente 4 mg/L): previene progresión y permite regresión de depósitos
2. **Controlar la actividad inflamatoria de la AR**: objetivo DAS28 2.6 (remisión)
3. **Nefroprotección**: control de TA, IECA/ARA-II, restricción proteica moderada
4. **Evitar nefrotóxicos**: suspender AINEs

Tratamiento instaurado:

Terapia biológica (primera línea):

- **Tocilizumab** 8 mg/kg IV cada 4 semanas
    - *Inhibidor de IL-6*: la IL-6 es el principal inductor de la síntesis hepática de SAA
    - Más eficaz que anti-TNF en reducir SAA y prevenir progresión a ESRD

- Alternativas: anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab), anakinra (anti-IL-1)

Ajuste de tratamiento previo:

- **Suspender ibuprofeno** (nefrotóxico, empeora función renal)
- **Mantener metotrexato** 15 mg/semana (sinérgico con tocilizumab)
- **Reducir prednisona** gradualmente a 5 mg/día (mínima dosis efectiva)
- **Mantener enalapril** 10 mg/día (nefroprotección, control de proteinuria)

Medidas de soporte:

- Restricción de sodio (2 g/día)
- Diuréticos (furosemida 40 mg/día) para control de edemas
- Estatinas (atorvastatina 20 mg/día) para dislipemia del síndrome nefrótico
- Anticoagulación profiláctica si albúmina 2 g/dL (riesgo trombótico)

Evolución a 6 meses:

- SAA: 8 mg/L (objetivo alcanzado)
- PCR: 3 mg/L (normalizada)
- Proteinuria: 2.1 g/24h (reducción del 64%)
- Creatinina: 1.6 mg/dL (mejoría)
- Albúmina: 3.2 g/dL (mejoría)
- DAS28: 2.4 (remisión clínica)
- Edemas resueltos

Plan a largo plazo:

- Mantener tocilizumab indefinidamente
- Monitorización trimestral de SAA, PCR, función renal y proteinuria
- Si progresión a ESRD: valorar trasplante renal (supervivencia del injerto similar a otras causas si SAA controlada)

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra una **amiloidosis AA renal** en un paciente con AR de larga evolución e inflamación crónica mal controlada. La amiloidosis AA es la segunda forma más común de amiloidosis sistémica tras la amiloidosis AL.

Patogenia: La SAA es un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos bajo el estímulo de IL-6, IL-1 y TNF-α. En estados de inflamación crónica persistente, los niveles elevados de SAA favorecen su conversión en fibrillas amiloides AA que se depositan en tejidos, especialmente en el riñón. La concentración de SAA 10 mg/L se asocia con estabilización o regresión de los depósitos, mientras que niveles >10 mg/L predicen progresión.

Epidemiología actual: La prevalencia de amiloidosis AA en AR ha disminuido drásticamente en las últimas décadas gracias al uso de terapias biológicas y la estrategia treat-to-target. Sin embargo, sigue siendo relevante en pacientes con diagnóstico tardío, acceso limitado a terapias biológicas o inflamación refractaria.

Manifestaciones clínicas:

- **Renales (90%):** Proteinuria (primera manifestación), síndrome nefrótico, insuficiencia renal progresiva
- **Gastrointestinales (20%):** Diarrea, malabsorción, hepatoesplenomegalia
- **Cardíacas (raro en AA):** A diferencia de la amiloidosis AL, la afectación cardíaca es infrecuente
- **Otras:** Bocio, neuropatía autonómica (raro)

Diagnóstico:

- **Biopsia renal:** Gold standard; muestra depósitos de amiloide con birrefringencia verde manzana con Rojo Congo
- **Biopsia de grasa abdominal:** Menos invasiva, sensibilidad 70-80%
- **Tipificación del amiloide:** Inmunofluorescencia/inmunohistoquímica para AA; espectrometría de masas en casos dudosos
- **SAA sérica:** Marcador de actividad inflamatoria y respuesta al tratamiento

Tratamiento:

El objetivo es reducir la producción de SAA controlando la inflamación subyacente:

- **Tocilizumab (anti-IL-6):** Más eficaz en reducir SAA; previene progresión a ESRD en 60-88% de pacientes
- **Anti-TNF:** Eficaces, pero menos que tocilizumab en reducir SAA
- **Anakinra/canakinumab (anti-IL-1):** Especialmente útiles en síndromes autoinflamatorios
- **Colchicina:** Tratamiento de elección en fiebre mediterránea familiar

Pronóstico: La supervivencia ha mejorado significativamente con las terapias biológicas. La supervivencia renal a 10 años es >80% si se mantiene SAA 10 mg/L. El trasplante renal es una opción viable si la inflamación está controlada, con baja tasa de recurrencia en el injerto.

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La amiloidosis AA es la segunda forma más común de amiloidosis sistémica, secundaria a inflamación crónica
2. La AR y la artritis idiopática juvenil son las causas más frecuentes de amiloidosis AA en países desarrollados

3. El riñón es el órgano más afectado; la proteinuria es la primera manifestación clínica
4. La SAA 10 mg/L (idealmente 4 mg/L) es el objetivo terapéutico para prevenir progresión
5. El tocilizumab (anti-IL-6) es el fármaco más eficaz para reducir la SAA en AR
6. La biopsia con tinción Rojo Congo y birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada confirma el diagnóstico
7. La inmunofluorescencia para proteína AA diferencia la amiloidosis AA de la AL
8. La prevalencia de amiloidosis AA en AR ha disminuido drásticamente con las terapias biológicas
9. Los AINEs deben suspenderse por nefrotoxicidad; el metotrexato puede mantenerse
10. El trasplante renal es viable si la inflamación está controlada (SAA 10 mg/L)

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Atribuir la proteinuria a nefrotoxicidad por AINEs sin biopsia:** Los AINEs causan nefritis intersticial, no proteinuria nefrótica
2. **No medir SAA:** Es el marcador clave de actividad y respuesta al tratamiento en amiloidosis AA
3. **Usar solo anti-TNF sin considerar tocilizumab:** Tocilizumab es más eficaz en reducir SAA
4. **No suspender AINEs:** Empeoran la función renal y enmascaran la inflamación
5. **Confundir amiloidosis AA con AL:** La AL tiene afectación cardíaca frecuente y componente monoclonal
6. **Retrasar la terapia biológica:** El control precoz de la inflamación previene la progresión
7. **No realizar biopsia renal:** Es necesaria para confirmar el diagnóstico y descartar otras causas
8. **Considerar contraindicado el trasplante renal:** Es viable si la inflamación está controlada

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Triada de amiloidosis AA renal:** Enfermedad inflamatoria crónica + proteinuria progresiva + SAA elevada
- **Diagnóstico:** Biopsia con Rojo Congo (birrefringencia verde manzana) + inmunofluorescencia para AA
- **Objetivo terapéutico:** SAA 10 mg/L (idealmente 4 mg/L)
- **Tratamiento de elección en AR:** Tocilizumab (anti-IL-6) > anti-TNF

- **Diferencial con nefrotoxicidad por fármacos:** AINEs causan nefritis intersticial (no proteinuria nefrótica); metotrexato causa deterioro de FG (no proteinuria)
- **Pronóstico:** Supervivencia renal >80% a 10 años si SAA controlada
- **Trasplante renal:** Indicado en ESRD si inflamación controlada; baja recurrencia

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Paciente de 55 años con artritis reumatoide de 20 años de evolución, mal controlada, que presenta proteinuria de 4.5 g/24h y creatinina 2.0 mg/dL. PCR 38 mg/L. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Nefropatía por AINEs

b) Nefrotoxicidad por metotrexato

c) Glomerulonefritis membranosa idiopática

d) Amiloidosis AA renal

Respuesta correcta: d) Amiloidosis AA renal

La combinación de AR de larga evolución con inflamación crónica mal controlada (PCR elevada), proteinuria nefrótica y deterioro de función renal es altamente sugestiva de amiloidosis AA. La nefropatía por AINEs causa nefritis intersticial con proteinuria leve (1 g/24h). La nefrotoxicidad por metotrexato causa deterioro de función renal sin proteinuria significativa.

Pregunta 2: ¿Cuál es el objetivo de proteína sérica amiloide A (SAA) para prevenir la progresión de la amiloidosis AA?

a) SAA 50 mg/L

b) SAA 25 mg/L

c) SAA 10 mg/L

d) SAA 100 mg/L

Respuesta correcta: c) SAA 10 mg/L

Mantener la SAA 10 mg/L (idealmente 4 mg/L) se asocia con estabilización o regresión de los depósitos de amiloide y mejor supervivencia renal. Niveles >10 mg/L predicen progresión de la enfermedad. La SAA es el marcador clave para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Pregunta 3: ¿Cuál es el fármaco biológico más eficaz para reducir la SAA en pacientes con amiloidosis AA secundaria a artritis reumatoide?

a) Etanercept (anti-TNF)

b) Rituximab (anti-CD20)

c) Abatacept (modulador de células T)

d) Tocilizumab (anti-IL-6)

Respuesta correcta: d) Tocilizumab (anti-IL-6)

Tocilizumab es el fármaco más eficaz para reducir la SAA porque la IL-6 es el principal inductor de la síntesis hepática de SAA. Los estudios muestran que tocilizumab previene la progresión a ESRD en 60-88% de los pacientes, superior a los anti-TNF. La IL-6 también media directamente la inflamación articular en AR.

Pregunta 4: ¿Cuál es el hallazgo histológico patognomónico de amiloidosis en la biopsia renal?

a) Semilunas epiteliales

b) Depósitos subepiteliales en "espículas"

c) Birrefringencia verde manzana con Rojo Congo bajo luz polarizada

d) Proliferación mesangial con depósitos de IgA

Respuesta correcta: c) Birrefringencia verde manzana con Rojo Congo bajo luz polarizada

La tinción con Rojo Congo que muestra birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada es patognomónica de depósitos de amiloide. Este hallazgo confirma la presencia de amiloide, pero se requiere inmunofluorescencia o espectrometría de masas para tipificar el tipo (AA vs AL vs otras formas).

Pregunta 5: ¿Cuál de las siguientes causas de proteinuria en artritis reumatoide se asocia típicamente con hematuria glomerular?

a) Glomerulonefritis mesangial IgA

b) Nefropatía por AINEs

c) Nefrotoxicidad por metotrexato

d) Amiloidosis AA

Respuesta correcta: a) Glomerulonefritis mesangial IgA

La glomerulonefritis mesangial IgA es una causa frecuente de nefropatía en AR (especialmente en población japonesa) y se caracteriza por hematuria glomerular con proteinuria variable. La amiloidosis AA típicamente presenta proteinuria sin hematuria. La nefropatía por AINEs causa nefritis intersticial con leucocituria. El metotrexato causa deterioro de función renal sin alteraciones del sedimento.

Pregunta 6: Paciente con AR y amiloidosis AA renal en tratamiento con tocilizumab. ¿Cuál de los siguientes fármacos debe suspenderse?

a) Metotrexato

b) Enalapril

c) Ibuprofeno

d) Atorvastatina

Respuesta correcta: c) Ibuprofeno

Los AINEs deben suspenderse en pacientes con amiloidosis AA renal porque son nefrotóxicos y pueden acelerar el deterioro de la función renal. El metotrexato puede mantenerse (sinérgico con tocilizumab). El enalapril es nefroprotector y reduce la proteinuria. Las estatinas están indicadas para la dislipemia del síndrome nefrótico.

Pregunta 7: ¿Cuál es la principal diferencia entre la amiloidosis AA y la amiloidosis AL en cuanto a afectación orgánica?

a) La AA raramente afecta al corazón; la AL frecuentemente lo hace

b) La AL afecta más frecuentemente al riñón

c) La AA afecta más frecuentemente al corazón

d) Ambas tienen el mismo patrón de afectación orgánica

Respuesta correcta: a) La AA raramente afecta al corazón; la AL frecuentemente lo hace

La amiloidosis AA afecta predominantemente al riñón (90%) y raramente al corazón, mientras que la amiloidosis AL tiene afectación cardíaca frecuente (50-70%) que determina el pronóstico. Esta diferencia es clave para el diagnóstico diferencial. La AL también se asocia a componente monoclonal en suero/orina.

Pregunta 8: ¿Cuál ha sido el impacto de las terapias biológicas en la prevalencia de amiloidosis AA en artritis reumatoide?

a) Ha aumentado la prevalencia

b) No ha modificado la prevalencia

c) Ha disminuido drásticamente la prevalencia (del 16-25% al 0.7%)

d) Solo ha disminuido en países en desarrollo

Respuesta correcta: c) Ha disminuido drásticamente la prevalencia (del 16-25% al 0.7%)

La prevalencia de amiloidosis AA en AR ha disminuido del 16-25% antes de 2010 al 0.7% después de 2010, probablemente debido al uso extendido de terapias biológicas y la estrategia treat-to-target que controlan eficazmente la inflamación sistémica. Sin embargo, sigue siendo relevante en pacientes con retraso diagnóstico o terapéutico.

Pregunta 9: ¿Cuándo está indicado el trasplante renal en pacientes con amiloidosis AA?

a) Nunca, por alto riesgo de recurrencia

b) Solo si la enfermedad inflamatoria de base está en remisión y SAA 10 mg/L

c) Inmediatamente al diagnóstico de amiloidosis

d) Solo en pacientes menores de 40 años

Respuesta correcta: b) Solo si la enfermedad inflamatoria de base está en remisión y SAA 10 mg/L

El trasplante renal es una opción viable en pacientes con amiloidosis AA y ESRD si la inflamación está controlada (SAA 10 mg/L). La supervivencia del injerto es similar a otras causas de ESRD, y la recurrencia en el injerto es rara si se mantiene el control inflamatorio con terapias biológicas. No hay límite de edad absoluto.

Pregunta 10: ¿Cuál es la citocina principal responsable de la síntesis hepática de proteína sérica amiloide A (SAA)?

a) TNF-α

b) IL-1

c) IL-17

d) IL-6

Respuesta correcta: d) IL-6

La IL-6 es el principal inductor de la síntesis hepática de SAA, lo que explica la eficacia superior de tocilizumab (anti-IL-6) sobre otros biológicos en el tratamiento de la amiloidosis AA. El TNF-α e IL-1 también contribuyen a la síntesis de SAA, pero en menor medida. Por ello, los anti-TNF y anti-IL-1 son alternativas, pero menos eficaces que tocilizumab.

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1

1. ¿Cuáles son las principales causas de proteinuria en un paciente con artritis reumatoide de larga evolución?

Las principales causas que deben considerarse son:

- **Amiloidosis AA secundaria a inflamación crónica:** es la primera hipótesis en este paciente por sus **22 años de artritis reumatoide con control inflamatorio subóptimo**, PCR de 42 mg/L y VSG de 78 mm/h. La proteinuria de **5,8 g/24 h**, la albúmina de **2,4 g/dL**, los edemas y la hiperlipidemia configuran un **síndrome nefrótico**, acompañado de deterioro de la función renal y ausencia de hematuria. Este conjunto resulta muy sugestivo de amiloidosis AA, aunque en esta fase todavía requiere confirmación histológica.
- **Nefropatía relacionada con fármacos:** el consumo frecuente de **ibuprofeno** obliga a considerar nefritis intersticial y lesiones glomerulares asociadas a AINEs, especialmente **enfermedad por cambios mínimos y nefropatía membranosa**, que pueden producir proteinuria nefrótica. Por tanto, su cuantía no permite excluir una causa farmacológica. La nefropatía membranosa también se ha relacionado históricamente con sales de oro y D-penicilamina, pero no consta exposición a estos fármacos en el caso. PubMed
- **Otras glomerulopatías:** deben contemplarse la glomerulonefritis mesangial, incluida la nefropatía IgA, y la nefropatía membranosa no relacionada con fármacos. La ausencia de hematuria hace menos sugestiva una glomerulonefritis proliferativa, pero no la descarta. Los datos clínicos por sí solos no identifican con certeza la lesión renal. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

En este caso, la amiloidosis AA es el diagnóstico de sospecha prioritario; la exposición frecuente a AINEs constituye la principal alternativa farmacológica. La biopsia renal permitirá diferenciarlas y posteriormente confirma los depósitos de amiloide AA.

2. ¿Qué datos clínicos orientan hacia amiloidosis AA versus nefrotoxicidad por metotrexato?:

Datos que orientan hacia nefrotoxicidad por metotrexato

- Dosis altas de metotrexato (≥12 mg/semana)
- Insuficiencia renal previa (acumulación del fármaco)
- Deterioro de función renal sin proteinuria significativa
- Ausencia de síndrome nefrótico
- Mejoría al reducir dosis o suspender

3. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?

Estudios de laboratorio:

- **SAA (proteína sérica amiloide A):** Marcador clave; niveles >10 mg/L sugieren inflamación activa y riesgo de amiloidosis
- **Inmunofijación sérica y urinaria:** Descartar componente monoclonal (amiloidosis AL)
- **Cadenas ligeras libres κ/λ:** Ratio alterado sugiere amiloidosis AL

- **Complemento C3/C4:** Descartar nefritis lúpica o glomerulonefritis membranoproliferativa
- **Perfil hepático completo:** Evaluar afectación hepática por amiloidosis

Estudios de imagen:

- **Ecografía renal:** Tamaño renal (aumentado en amiloidosis precoz, normal o disminuido en fases avanzadas), ecogenicidad
- **Ecocardiograma:** Descartar afectación cardíaca (más frecuente en AL que en AA)

Estudios específicos:

- **Biopsia renal:** Gold standard para diagnóstico definitivo
- **Biopsia de grasa abdominal:** Alternativa menos invasiva (sensibilidad 70-80%)

4. ¿Cuál es la relevancia de los reactantes de fase aguda elevados?

Los reactantes de fase aguda elevados (PCR 42 mg/L, VSG 78 mm/h) tienen múltiples implicaciones:

Implicaciones diagnósticas:

- Indican inflamación sistémica activa y mal controlada
- La PCR elevada de forma crónica es el principal factor de riesgo para amiloidosis AA
- La SAA (no medida rutinariamente) es el precursor directo de las fibrillas amiloides AA

Implicaciones pronósticas:

- Niveles persistentemente elevados predicen progresión de la amiloidosis
- SAA >10 mg/L se asocia con deterioro de función renal progresivo
- SAA ≤10 mg/L se asocia con estabilización o regresión de depósitos

Implicaciones terapéuticas:

- Indican necesidad de intensificar el tratamiento de la AR
- El objetivo es normalizar los reactantes de fase aguda
- La monitorización de SAA guía la respuesta al tratamiento

RESPUESTAS A LA PAUSA 2

1. ¿Está indicada la biopsia renal en este paciente?

Sí, está indicada. La biopsia renal es el gold standard para:

- **Confirmar el diagnóstico de amiloidosis:** Demostrar depósitos de amiloide con Rojo Congo
- **Tipificar el amiloide:** Diferenciar AA de AL (pronóstico y tratamiento diferentes)
- **Evaluar la extensión del daño:** Grado de afectación glomerular, vascular e intersticial

- **Descartar otras causas:** Nefropatía membranosa, glomerulonefritis IgA, nefritis intersticial

Indicaciones específicas en este caso:

- Proteinuria nefrótica de causa no aclarada
- Sospecha de amiloidosis AA por contexto clínico
- Necesidad de confirmar diagnóstico antes de iniciar terapia biológica costosa
- Descartar nefrotoxicidad por fármacos concomitante

Contraindicaciones relativas a considerar:

- Riñón único funcionante
- Coagulopatía no corregida
- HTA no controlada (corregir antes de biopsia)
- Infección urinaria activa

2. ¿Qué otros tejidos pueden biopsiarse para diagnosticar amiloidosis?

Biopsia de grasa abdominal subcutánea:

- **Ventajas:** Mínimamente invasiva, ambulatoria, bajo riesgo de complicaciones
- **Sensibilidad:** 70-80% en amiloidosis AA (menor que en AL)
- **Técnica:** Aspiración con aguja fina de grasa periumbilical
- **Limitación:** Falsos negativos frecuentes; si negativa, no descarta amiloidosis

Biopsia rectal:

- Sensibilidad 75-85%
- Debe incluir submucosa (donde se deposita el amiloide)
- Más invasiva que grasa abdominal

Biopsia de glándula salival menor:

- Sensibilidad 60-80%
- Útil si sospecha de amiloidosis sistémica

Biopsia de médula ósea:

- Útil principalmente en amiloidosis AL (evalúa discrasia de células plasmáticas)
- Puede mostrar depósitos de amiloide en vasos

Biopsia del órgano afectado (riñón, hígado, corazón):

- Mayor sensibilidad (>95%)
- Mayor riesgo de complicaciones
- Indicada si biopsias menos invasivas son negativas

3. ¿Cómo se confirma el tipo de amiloidosis (AA vs AL)?

La tipificación del amiloide es crucial porque el tratamiento difiere radicalmente:

Inmunofluorescencia/Inmunohistoquímica:

- **Amiloidosis AA:** Tinción positiva para proteína amiloide A (SAA)
- **Amiloidosis AL:** Tinción positiva para cadenas ligeras κ o λ
- **Limitación:** Puede haber falsos negativos o resultados ambiguos

Espectrometría de masas (gold standard para tipificación):

- Identifica con certeza el tipo de proteína amiloide
- Indicada en casos dudosos o cuando inmunohistoquímica no es concluyente
- Disponible en centros de referencia

Datos clínicos orientativos:

Característica	Amiloidosis AA	Amiloidosis AL
Enfermedad de base	Inflamatoria crónica	Discrasia de células plasmáticas
Componente monoclonal	Ausente	Presente (≈90%)
Afectación cardíaca	Rara (<5%)	Frecuente (50–70%)
Afectación renal	Muy frecuente (≈90%)	Frecuente (≈70%)
SAA sérica	Elevada	Normal
Cadenas ligeras libres	Ratio normal	Ratio alterado

4. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?

Microscopía óptica:

- **Depósitos amorfos eosinófilos:** En mesangio glomerular, paredes capilares, membranas basales tubulares, paredes vasculares e intersticio
- **Tinción con Rojo Congo:** Birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada (patognomónico)
- **Tinción con tioflavina T:** Fluorescencia amarillo-verdosa
- **Patrón de afectación:** Predominantemente glomerular en fases iniciales; afectación vascular e intersticial en fases avanzadas

Inmunofluorescencia:

- **Amiloidosis AA:** Tinción intensa para proteína AA; negativa para cadenas ligeras κ y λ
- **Puede haber:** Tinción inespecífica para IgM, C3 (atrapamiento)

Microscopía electrónica:

- **Fibrillas no ramificadas:** 8-12 nm de diámetro

- **Disposición:** Al azar, sin organización específica
- **Localización:** Mesangio, membranas basales glomerulares, intersticio

Estadificación histológica (clasificación de Gruys):

- **Grado I:** Depósitos solo en mesangio
- **Grado II:** Depósitos en mesangio y membranas basales capilares
- **Grado III:** Depósitos extensos con obliteración glomerular
- **Grado IV:** Glomérulos completamente reemplazados por amiloide

RESPUESTAS A LA PAUSA 3

1. ¿Cuál es el objetivo terapéutico principal en la amiloidosis AA?

El objetivo terapéutico principal es **reducir la producción de SAA controlando la inflamación subyacente:**

Objetivos específicos:

- **SAA ≤10 mg/L** (idealmente <4 mg/L): Se asocia con estabilización o regresión de depósitos
- **PCR normalizada:** <5 mg/L
- **Remisión de la enfermedad de base:** En AR, DAS28 <2.6

Justificación:

- La SAA es el precursor de las fibrillas amiloides AA
- Niveles elevados de SAA perpetúan el depósito de amiloide
- La reducción sostenida de SAA permite la reabsorción parcial de depósitos existentes
- Estudios demuestran que SAA ≤10 mg/L se asocia con supervivencia renal >80% a 10 años

Objetivos secundarios:

- **Preservar función renal:** Evitar progresión a ESRD
- **Reducir proteinuria:** Mejoría del síndrome nefrótico
- **Prevenir afectación de otros órganos:** GI, hepática, cardíaca

2. ¿Qué fármaco biológico es más eficaz para reducir la SAA?

Tocilizumab (anti-IL-6) es el fármaco más eficaz:

Mecanismo:

- La IL-6 es el principal inductor de la síntesis hepática de SAA
- El bloqueo de IL-6 reduce drásticamente los niveles de SAA (>90% de reducción)
- También controla eficazmente la actividad de la AR

Evidencia:

- Estudios observacionales muestran que tocilizumab previene progresión a ESRD en 60-88% de pacientes con amiloidosis AA
- Superior a anti-TNF en reducción de SAA y preservación de función renal
- Puede inducir regresión parcial de depósitos de amiloide

Dosis: 8 mg/kg IV cada 4 semanas o 162 mg SC semanal

Alternativas:

Anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab):

- Eficaces en reducir SAA, pero menos que tocilizumab
- Pueden estabilizar función renal en 50-70% de pacientes
- Opción si contraindicación o intolerancia a tocilizumab

Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab):

- Especialmente útiles en síndromes autoinflamatorios (FMF, TRAPS, CAPS)
- Menos evidencia en AR con amiloidosis AA

Colchicina:

- Tratamiento de elección en fiebre mediterránea familiar
- Previene amiloidosis AA si se inicia precozmente
- Menos eficaz en AR

3. ¿Debe suspenderse el metotrexato y los AINEs?

AINEs: Deben suspenderse

- **Nefrotoxicidad directa:** Reducen flujo sanguíneo renal, causan nefritis intersticial
- **Empeoran función renal:** Especialmente en pacientes con enfermedad renal preexistente
- **Enmascaran inflamación:** Reducen PCR sin controlar la enfermedad de base
- **Alternativas para dolor:** Paracetamol, opioides débiles (tramadol), control de la AR con biológicos

Metotrexato: Puede mantenerse

- **Sinérgico con tocilizumab:** Mejora eficacia y reduce inmunogenicidad
- **No causa proteinuria:** La nefrotoxicidad por MTX es deterioro de FG, no proteinuria nefrótica
- **Ajuste de dosis:** Reducir si TFG <60 mL/min/1.73m² (acumulación)
- **Monitorización:** Función renal, hemograma, perfil hepático cada 4-8 semanas

Consideraciones adicionales:

- **Suspender AINEs inmediatamente** (beneficio inmediato)
- **Mantener MTX** si función renal lo permite (TFG >30 mL/min)

- **Reducir corticoides** a mínima dosis efectiva (≤5 mg/día prednisona)

4. ¿Cuándo está indicado el trasplante renal?

Indicaciones de trasplante renal en amiloidosis AA:

- **ESRD establecida:** TFG <15 mL/min o diálisis crónica
- **Enfermedad de base controlada:** SAA ≤10 mg/L de forma sostenida (≥6 meses)
- **Ausencia de contraindicaciones:** Infección activa, neoplasia, comorbilidad grave

Requisitos pretrasplante:

- **Control de la inflamación:** SAA ≤10 mg/L mantenida con terapia biológica
- **Evaluación de otros órganos:** Descartar afectación cardíaca o GI significativa
- **Plan de tratamiento postrasplante:** Mantener terapia biológica indefinidamente

Resultados del trasplante:

- **Supervivencia del injerto:** Similar a otras causas de ESRD (80-85% a 5 años)
- **Recurrencia en el injerto:** Rara si SAA controlada (<5%)
- **Supervivencia del paciente:** Depende del control de la enfermedad de base

Contraindicaciones relativas:

- Inflamación no controlada (SAA persistentemente >10 mg/L)
- Afectación cardíaca significativa (más frecuente en AL)
- Afectación GI grave con malabsorción

Diálisis como puente:

- Hemodiálisis o diálisis peritoneal mientras se optimiza el control inflamatorio
- Mantener terapia biológica durante diálisis
- Evaluar para trasplante cuando SAA controlada ≥6 meses

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. Kidney Int. 2023;103(3):473-484.

Savadogo B, Fahed H, Sellam J, Georgin-Lavialle S, Fautrel B, Mitrovic S. AA amyloidosis in inflammatory joint diseases: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2025;74:152762.

Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet. 2001;358(9275):24-29.

Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007;356(23):2361-2371.

Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009;114(24):4957-4959.

Kapoor T, Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(4):571-584.

Hayashi K, Sada KE, Asano Y, et al. Risk of higher dose methotrexate for renal impairment in patients with rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2020;10(1):18715.

Jung JY, Kim YB, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: case report and review of literature. Medicine (Baltimore). 2021;100(32):e26843.

Kvacskay P, Hegenbart U, Lorenz HM, et al. bDMARD can prevent the progression of AA amyloidosis to end-stage renal disease. Ann Rheum Dis. 2024;83(9):1200-1207.

Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44-48.

Law S, Cohen O, Lachmann HJ, et al. Renal transplant outcomes in amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(2):355-365.

Mirioglu S, Uludag O, Hurdogan O, et al. AA amyloidosis: a contemporary view. Curr Rheumatol Rep. 2024;26(7):248-259.

Ray M, Mishra B, Sahoo N, Mohanty B. Renal Amyloidosis: An Approach to Uniform Biopsy Reporting. Cureus. 2026 Jul 28;18(7):e113520

CASO 9. Proteinuria en paciente con VIH: diferenciando la nefropatía asociada a VIH de otras glomerulopatías

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer las características clínicas de la nefropatía asociada a VIH (HIVAN)
- Identificar los factores de riesgo genéticos (variantes APOL1) y clínicos para HIVAN
- Diferenciar HIVAN de otras glomerulopatías en pacientes con VIH (enfermedad por inmunocomplejos, nefrotoxicidad por antirretrovirales)
- Comprender los hallazgos histológicos característicos de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante
- Establecer el tratamiento con terapia antirretroviral como pilar fundamental
- Conocer el papel de los IECA/ARA-II y corticoides como terapia adyuvante

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La nefropatía asociada a VIH (HIVAN) es una forma específica de enfermedad renal caracterizada histológicamente por glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) de tipo colapsante, dilatación microquística tubular e inflamación tubulointersticial. Antes de la era del tratamiento antirretroviral (TAR), HIVAN era la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en pacientes con VIH, con progresión rápida a diálisis en semanas a meses. La prevalencia ha disminuido drásticamente con el TAR, aunque persiste en pacientes sin tratamiento o con mal control virológico.

HIVAN afecta predominantemente a personas de ascendencia africana, debido a las variantes de riesgo del gen APOL1 (G1 y G2), que confieren un riesgo 29-89 veces mayor de desarrollar HIVAN. Sin embargo, el diagnóstico diferencial en pacientes con VIH y proteinuria es amplio e incluye enfermedad renal por inmunocomplejos, nefrotoxicidad por antirretrovirales (especialmente tenofovir), y comorbilidades como diabetes e hipertensión.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 34 años, de origen subsahariano, que acude a urgencias por edemas en miembros inferiores de 2 semanas de evolución y orina espumosa. Refiere astenia y pérdida de peso de 8 kg en los últimos 3 meses.

Antecedentes: Diagnóstico de infección por VIH hace 6 meses, sin inicio de tratamiento antirretroviral por decisión personal. No otras enfermedades conocidas. No alergias medicamentosas. No consumo de drogas intravenosas.

Exploración física: TA 125/78 mmHg, FC 88 lpm, Tª 36.8°C. Peso 68 kg. Edemas con fóvea bilateral hasta rodillas. Candidiasis oral. Adenopatías cervicales bilaterales 1 cm. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen: sin hepatoesplenomegalia.

Analítica inicial:

- Creatinina 2.8 mg/dL (previa hace 6 meses: 0.9 mg/dL)
- Urea 78 mg/dL
- Albúmina 1.9 g/dL
- Colesterol total 320 mg/dL
- Hemoglobina 10.2 g/dL
- Proteinuria 8.5 g/24h
- Sedimento urinario: cilindros hialinos, sin hematuria
- CD4: 85 células/µL
- Carga viral VIH: 245,000 copias/mL

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y por qué?
2. ¿Qué factores de riesgo para HIVAN presenta este paciente?
3. ¿Qué diagnósticos diferenciales debe considerar?
4. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan estudios complementarios:

Inmunología:

- ANA: negativo
- Anti-DNA: negativo
- Complemento C3/C4: normales
- Crioglobulinas: negativas
- Serología VHB: HBsAg negativo, anti-HBs positivo (vacunado)
- Serología VHC: negativa
- VDRL: negativo

Ecografía renal: Riñones de tamaño aumentado (14 cm bilateral), **hiperecogénicos** respecto al hígado. No hidronefrosis. No litiasis.

Proteinuria: Ratio albúmina/proteína urinaria: 0.85 (sugiere origen glomerular)

Marcadores de disfunción tubular proximal:

- Glucosuria: negativa (glucemia normal)
- Fosfaturia: normal
- β2-microglobulina urinaria: normal

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Está indicada la biopsia renal en este paciente?
2. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar en HIVAN?
3. ¿Cómo diferencia HIVAN de la enfermedad renal por inmunocomplejos asociada a VIH?
4. ¿Cuál es el papel de las variantes APOL1 en este contexto?

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal** con los siguientes hallazgos:

Microscopía óptica: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria de **tipo colapsante** con colapso del ovillo capilar glomerular e hiperplasia/hipertrofia de podocitos. **Dilatación microquística tubular** con cilindros proteináceos. Infiltrado inflamatorio intersticial con macrófagos y linfocitos T.

Inmunofluorescencia: Negativa para IgG, IgA, IgM, C3, C1q. Sin depósitos de inmunocomplejos.

Microscopía electrónica: Borramiento difuso de pedicelos podocitarios. **Inclusiones tubulorreticulares** en células endoteliales glomerulares. Fibrillas no identificadas.

Diagnóstico: Nefropatía asociada a VIH (HIVAN) - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante

Criterios diagnósticos cumplidos:

- Infección por VIH no tratada con inmunosupresión avanzada (CD4 85 células/μL)
- Proteinuria nefrótica (8.5 g/24h) sin hematuria
- Deterioro rápido de función renal (creatinina 0.9 → 2.8 mg/dL en 6 meses)
- Riñones hiperecogénicos de tamaño aumentado en ecografía
- Biopsia con GEFS colapsante + dilatación microquística tubular + inclusiones tubuloreticulares
- Ascendencia africana (factor de riesgo genético APOL1)

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea?
2. ¿Qué régimen antirretroviral es más apropiado?
3. ¿Está indicado el uso de IECA/ARA-II?
4. ¿Cuál es el papel de los corticoides en HIVAN?

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Objetivos terapéuticos:

1. **Supresión virológica:** Carga viral indetectable (50 copias/mL)
2. **Recuperación inmunológica:** CD4 >200 células/µL
3. **Preservación de función renal:** Estabilizar o mejorar TFG
4. **Reducción de proteinuria:** Objetivo 1 g/24h

Tratamiento instaurado:

Terapia antirretroviral (TAR) - Primera línea:

- **Dolutegravir** 50 mg/día + **Abacavir/Lamivudina** 600/300 mg/día (tras descartar HLA-B*5701)*
- *Justificación:* Régimen sin tenofovir disoproxil fumarato (TDF) por nefrotoxicidad potencial; abacavir no requiere ajuste renal
- *Alternativa si HLA-B*5701 positivo: *Dolutegravir + Lamivudina (régimen de dos fármacos)*

Nefroprotección:

- **Enalapril** 5 mg/día (titular según tolerancia)
- *Objetivo:* Reducir proteinuria, efecto antifibrótico
- *Precaución:* Monitorizar potasio y creatinina

Medidas de soporte:

- Restricción de sodio (2 g/día)
- Furosemida 40 mg/día para control de edemas
- Estatinas (atorvastatina 20 mg/día) para dislipemia
- Profilaxis de infecciones oportunistas: Trimetoprim-sulfametoxazol (CD4 200)

Evolución a 6 meses:

- Carga viral VIH: indetectable (50 copias/mL)
- CD4: 220 células/µL
- Creatinina: 1.4 mg/dL (mejoría significativa)
- Proteinuria: 1.2 g/24h (reducción del 86%)
- Albúmina: 3.4 g/dL
- Edemas resueltos

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra una **HIVAN clásica** en un paciente de ascendencia africana con infección por VIH no tratada e inmunosupresión avanzada. La respuesta favorable al TAR confirma el diagnóstico y demuestra la reversibilidad parcial de las lesiones renales cuando el tratamiento se inicia precozmente.

Patogenia de HIVAN:

El VIH infecta directamente las células epiteliales renales (podocitos y células tubulares), donde las proteínas virales Nef y Vpr inducen proliferación celular, colapso del ovillo glomerular y daño tubular. Las variantes APOL1 (G1 y G2), presentes en poblaciones de ascendencia africana, confieren susceptibilidad genética al aumentar la expresión de APOL1 en respuesta al interferón inducido por la infección viral.

Diagnóstico diferencial:

Característica	HIVAN	Enfermedad por inmunocomplejos	Nefrotoxicidad por TDF
Proteinuria	Nefrótica (>3.5 g/24 h)	Variable	Leve-moderada (~1 g/24 h)
Hematuria	Ausente	Frecuente	Ausente
Histología	GEFS colapsante	GN proliferativa, nefropatía IgA, patrón lupus-like	Necrosis tubular proximal, síndrome de Fanconi
Inmunofluorescencia (IF)	Negativa	Depósitos de IgG, IgA, C3	Negativa
Ecografía renal	Riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos	Variable	Habitualmente normal
Asociación con APOL1	Fuerte	No demostrada	No
Respuesta al TAR	Excelente	Variable	Mejoría tras suspensión de TDF

Tratamiento:

El TAR es el pilar fundamental del tratamiento de HIVAN. Los estudios observacionales demuestran que el TAR reduce el riesgo de HIVAN en un 60% y mejora la supervivencia renal. Los IECA/ARA-II son útiles como terapia adyuvante para reducir la proteinuria y la fibrosis. Los corticoides pueden considerarse en casos con infiltrado inflamatorio intersticial

denso, aunque su beneficio es incierto en la era del TAR y elevan el riesgo de infecciones oportunistas.

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. HIVAN se caracteriza por GEFS colapsante, dilatación microquística tubular e inclusiones tubulorreticulares
2. Afecta predominantemente a personas de ascendencia africana por variantes APOL1 (G1/G2)
3. Presentación clásica: proteinuria nefrótica sin hematuria + deterioro rápido de función renal + riñones hiperecogénicos
4. El TAR es el tratamiento de primera línea y puede revertir parcialmente las lesiones
5. La biopsia renal es necesaria para confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento
6. La enfermedad por inmunocomplejos asociada a VIH presenta hematuria y depósitos en IF (a diferencia de HIVAN)
7. La nefrotoxicidad por tenofovir causa disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi), no proteinuria nefrótica
8. Los IECA/ARA-II son útiles como terapia adyuvante para reducir proteinuria
9. Evitar tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con HIVAN; preferir abacavir o tenofovir alafenamida
10. La incidencia de HIVAN ha disminuido drásticamente con el uso extendido del TAR

13. ERRORES FRECUENTES

1. **Atribuir la proteinuria a nefrotoxicidad por TAR sin biopsia:** HIVAN causa proteinuria nefrótica; la nefrotoxicidad por TDF causa proteinuria tubular leve
2. **No realizar biopsia renal:** Es necesaria para diferenciar HIVAN de otras glomerulopatías
3. **Retrasar el inicio del TAR:** El TAR debe iniciarse inmediatamente en HIVAN, independientemente del recuento de CD4
4. **Usar tenofovir disoproxil fumarato en HIVAN:** Preferir regímenes sin TDF por nefrotoxicidad potencial
5. **Confundir HIVAN con enfermedad por inmunocomplejos:** La IF es negativa en HIVAN y positiva en enfermedad por inmunocomplejos
6. **No considerar las variantes APOL1:** Explican la predisposición en pacientes de ascendencia africana
7. **Usar corticoides sin TAR:** Los corticoides solo deben considerarse como adyuvantes al TAR, no como monoterapia

8. **No monitorizar función renal con TAR:** Algunos antirretrovirales son nefrotóxicos

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Triada de HIVAN:** Proteinuria nefrótica sin hematuria + deterioro rápido de FG + riñones hiperecogénicos
- **Histología:** GEFS colapsante + dilatación microquística tubular + IF negativa + inclusiones tubulorreticulares
- **Factor de riesgo genético:** Variantes APOL1 G1/G2 (ascendencia africana)
- **Tratamiento:** TAR (primera línea) + IECA/ARA-II (adyuvante) ± corticoides (casos seleccionados)
- **Diferencial con nefrotoxicidad por TDF:** TDF causa síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, acidosis), no proteinuria nefrótica
- **Pronóstico:** Excelente si TAR se inicia precozmente; puede revertir lesiones renales

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Paciente de 38 años, de origen africano, con VIH no tratado (CD4 120 células/μL), que presenta proteinuria de 6 g/24h, creatinina 3.2 mg/dL y riñones hiperecogénicos en ecografía. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Nefropatía diabética

b) Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)

c) Nefrotoxicidad por tenofovir

d) Glomerulonefritis membranosa

Respuesta correcta: b) Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)

La combinación de VIH no tratado con inmunosupresión avanzada, proteinuria nefrótica, deterioro de función renal y riñones hiperecogénicos en un paciente de ascendencia africana es altamente sugestiva de HIVAN. La nefrotoxicidad por tenofovir causa proteinuria tubular leve, no nefrótica. La nefropatía diabética requiere diabetes previa.

Pregunta 2: ¿Cuál es el hallazgo histológico característico de HIVAN?

a) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante

b) Glomerulonefritis membranoproliferativa

c) Nefropatía membranosa

d) Glomerulonefritis mesangial IgA

Respuesta correcta: a) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante

HIVAN se caracteriza histológicamente por GEFS de tipo colapsante con colapso del ovillo capilar glomerular, hiperplasia de podocitos, dilatación microquística tubular e inclusiones tubulorreticulares en células endoteliales. La inmunofluorescencia es típicamente negativa.

Pregunta 3: ¿Cuál es el factor genético que explica la mayor susceptibilidad a HIVAN en personas de ascendencia africana?

a) Mutaciones en el gen PKD1

b) Variantes APOL1 (G1 y G2)

c) Mutaciones en el gen COL4A5

d) Polimorfismos del gen ACE

Respuesta correcta: b) Variantes APOL1 (G1 y G2)

Las variantes de riesgo APOL1 (G1 y G2) confieren un riesgo 29-89 veces mayor de desarrollar HIVAN en personas de ascendencia africana. Estas variantes evolucionaron para proteger contra la tripanosomiasis africana, pero predisponen a nefropatías, especialmente en el contexto de infección por VIH.

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para HIVAN?

a) Corticoides en monoterapia

b) Plasmaféresis

c) Terapia antirretroviral (TAR)

d) Ciclofosfamida

Respuesta correcta: c) Terapia antirretroviral (TAR)

El TAR es el pilar fundamental del tratamiento de HIVAN. Los estudios demuestran que el TAR reduce el riesgo de HIVAN en un 60%, mejora la función renal y puede revertir parcialmente las lesiones histológicas. Los corticoides solo se consideran como adyuvantes en casos seleccionados.

Pregunta 5: ¿Cuál de las siguientes características diferencia la enfermedad renal por inmunocomplejos asociada a VIH de HIVAN?

a) Proteinuria nefrótica

b) Riñones hiperecogénicos

c) Inclusiones tubulorreticulares

d) Hematuria y depósitos de inmunocomplejos en inmunofluorescencia

Respuesta correcta: d) Hematuria y depósitos de inmunocomplejos en inmunofluorescencia

La enfermedad por inmunocomplejos asociada a VIH se caracteriza por hematuria glomerular y depósitos de IgG, IgA, C3 en la inmunofluorescencia, a diferencia de HIVAN donde la IF es negativa y no hay hematuria. Ambas pueden presentar proteinuria significativa.

Pregunta 6: Paciente con VIH en tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato que desarrolla glucosuria con glucemia normal, hipofosfatemia y acidosis metabólica. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) HIVAN

b) Síndrome de Fanconi por tenofovir

c) Nefropatía diabética

d) Acidosis tubular renal tipo 4

Respuesta correcta: b) Síndrome de Fanconi por tenofovir

La triada de glucosuria normoglucémica, hipofosfatemia (por fosfaturia) y acidosis metabólica es característica del síndrome de Fanconi inducido por tenofovir disoproxil fumarato. Este cuadro resulta de la acumulación del fármaco en las células tubulares proximales y es reversible al suspender el fármaco.

Pregunta 7: ¿Cuál de los siguientes hallazgos ecográficos es característico de HIVAN?

a) Riñones pequeños y atróficos

b) Riñones de tamaño normal con ecogenicidad normal

c) Riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos

d) Hidronefrosis bilateral

Respuesta correcta: c) Riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos

Los riñones en HIVAN típicamente están aumentados de tamaño (a diferencia de otras causas de ERC) y son hiperecogénicos respecto al hígado, debido a la dilatación microquística tubular y los cilindros proteináceos. Este hallazgo ecográfico es altamente sugestivo de HIVAN en el contexto clínico apropiado.

Pregunta 8: ¿Cuál es el régimen antirretroviral más apropiado para un paciente con HIVAN y TFG de 30 mL/min/1.73m²?

a) Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir

b) Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina + Efavirenz

c) Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir/ritonavir

d) Tenofovir alafenamida + Emtricitabina + Bictegravir

Respuesta correcta: a) Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir

En pacientes con HIVAN y función renal reducida, se prefieren regímenes sin tenofovir disoproxil fumarato por su nefrotoxicidad potencial. Abacavir no requiere ajuste renal y es una opción segura (tras descartar HLA-B*5701). Dolutegravir es un inhibidor de integrasa potente con mínima nefrotoxicidad.*

Pregunta 9: ¿Cuál es el papel de los IECA/ARA-II en el tratamiento de HIVAN?

a) Son el tratamiento de primera línea

b) Están contraindicados

c) Solo se usan si hay hipertensión arterial

d) Son útiles como terapia adyuvante para reducir proteinuria

Respuesta correcta: d) Son útiles como terapia adyuvante para reducir proteinuria

Los IECA/ARA-II son útiles como terapia adyuvante en HIVAN para reducir la proteinuria y potencialmente enlentecer la progresión de la fibrosis renal. Sin embargo, el TAR sigue siendo el tratamiento de primera línea. Los IECA/ARA-II deben usarse con precaución monitorizando potasio y creatinina.

Pregunta 10: ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los corticoides en HIVAN es correcta?

a) Son el tratamiento de primera línea

b) Están absolutamente contraindicados

c) Pueden considerarse como adyuvantes en casos con infiltrado inflamatorio intersticial denso

d) Deben usarse siempre junto con ciclofosfamida

Respuesta correcta: c) Pueden considerarse como adyuvantes en casos con infiltrado inflamatorio intersticial denso

Los corticoides pueden considerarse como terapia adyuvante en HIVAN en casos seleccionados con infiltrado inflamatorio intersticial denso en la biopsia. Sin embargo, su beneficio es incierto en la era del TAR y conllevan riesgo de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Nunca deben usarse como monoterapia.

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y por qué?

El diagnóstico más probable es **nefropatía asociada a VIH (HIVAN)**. El paciente presenta la presentación clásica:

- **Infección por VIH no tratada** con inmunosupresión avanzada (CD4 85 células/μL, carga viral elevada)
- **Proteinuria nefrótica** (8.5 g/24h) sin hematuria
- **Deterioro rápido de función renal** (creatinina 0.9 → 2.8 mg/dL en 6 meses)
- **Ascendencia africana** (factor de riesgo genético APOL1)
- **Síndrome nefrótico** (edemas, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia)

2. ¿Qué factores de riesgo para HIVAN presenta este paciente?

- **Ascendencia africana:** Las variantes APOL1 (G1/G2) confieren riesgo 29-89 veces mayor
- **VIH no tratado:** HIVAN es más frecuente sin TAR
- **Inmunosupresión avanzada:** CD4 200 células/μL
- **Carga viral elevada:** 245,000 copias/mL
- **Sexo masculino:** Mayor prevalencia en hombres

3. ¿Qué diagnósticos diferenciales debe considerar?

Relacionados con VIH:

- **Enfermedad renal por inmunocomplejos:** GN proliferativa, nefropatía IgA, GN lupus-like; presenta hematuria y depósitos en IF
- **Microangiopatía trombótica asociada a VIH:** PTT/SHU; presenta anemia hemolítica y trombocitopenia

Relacionados con fármacos:

- **Nefrotoxicidad por tenofovir:** Síndrome de Fanconi; pero el paciente no está en TAR
- **Nefritis intersticial por fármacos:** Cotrimoxazol, AINEs

Otras causas:

- **Nefropatía diabética:** Requiere diabetes previa
- **Glomerulonefritis postinfecciosa:** Antecedente de infección estreptocócica
- **Amiloidosis:** En contexto de infecciones crónicas

4. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?

Laboratorio:

- Inmunología: ANA, anti-DNA, complemento C3/C4 (descartar lupus)
- Serologías: VHB, VHC (coinfecciones que causan GN)

- Crioglobulinas: GN crioglobulinémica
- Electroforesis de proteínas: Descartar mieloma/amiloidosis

Orina:

- Ratio albúmina/proteína urinaria: >0.4 sugiere origen glomerular; 0.4 sugiere tubular
- Marcadores de disfunción tubular: Glucosuria, fosfaturia, β2-microglobulina

Imagen:

- Ecografía renal: Tamaño y ecogenicidad (hiperecogenicidad sugiere HIVAN)

RESPUESTAS A LA PAUSA 2

1. ¿Está indicada la biopsia renal en este paciente?

Sí, la biopsia renal está indicada para confirmar diagnóstico

2. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar en HIVAN?

Inmunofluorescencia:

- **Negativa** para IgG, IgA, IgM, C3, C1q (característica distintiva de HIVAN)
- Puede haber atrapamiento inespecífico de IgM y C3 en áreas de esclerosis
- La ausencia de depósitos de inmunocomplejos diferencia HIVAN de la enfermedad por inmunocomplejos asociada a VIH

Microscopía electrónica:

- **Borramiento difuso de pedicelos podocitarios:** Indica daño podocitario severo
- **Inclusiones tubulorreticulares:** Estructuras en células endoteliales glomerulares, inducidas por interferón; altamente sugestivas de HIVAN (aunque no patognomónicas)
- **Ausencia de depósitos electrodensos:** Confirma la naturaleza no inmunomediada

3. ¿Cómo diferencia HIVAN de la enfermedad renal por inmunocomplejos asociada a VIH?

La diferenciación es fundamental porque el manejo puede diferir:

Característica	HIVAN	Enfermedad por inmunocomplejos
Presentación clínica	Proteinuria nefrótica sin hematuria	Proteinuria variable con hematuria
Sedimento urinario	Cilindros hialinos, sin hematíes	Hematíes dismórficos, cilindros hemáticos
Ecografía renal	Riñones grandes, hiperecogénicos	Variable
Histología (MO)	GEFS colapsante, dilatación microquística	GN proliferativa, membranosa, IgA, patrón lupus-like

Inmunofluorescencia	Negativa	Positiva (IgG, IgA, C3, C1q)
Microscopía electrónica	Inclusiones tubulorreticulares	Depósitos electrodensos sub-endoteliales/mesangiales
Asociación APOL1	Fuerte	No establecida
Respuesta a TAR	Excelente	Variable
Tratamiento adicional	IECA/ARA-II ± corticoides	Puede requerir inmuno-supresión

Patrones de enfermedad por inmunocomplejos en VIH:

- **GN proliferativa difusa "lupus-like":** Depósitos de IgG, C3, C1q; sin anticuerpos anti-DNA
- **Nefropatía IgA:** Depósitos mesangiales de IgA; frecuente en coinfección VHC
- **GN membranoproliferativa:** Asociada a crioglobulinemia en coinfección VHC
- **Nefropatía membranosa:** Puede asociarse a coinfección VHB

4. ¿Cuál es el papel de las variantes APOL1 en este contexto?

Las variantes APOL1 son fundamentales para entender la susceptibilidad a HIVAN:

Genética:

- El gen APOL1 codifica la apolipoproteína L1, componente del factor lítico tripanosómico
- Las variantes G1 (dos mutaciones missense) y G2 (deleción de 6 pb) evolucionaron en África subsahariana como protección contra *Trypanosoma brucei rhodesiense*
- Frecuencia alélica: 20-40% en poblaciones de África occidental

Riesgo de HIVAN:

- Portadores de dos alelos de riesgo (G1/G1, G2/G2, G1/G2): **riesgo 29-89 veces mayor** de HIVAN
- Portadores de un alelo: riesgo intermedio
- Sin alelos de riesgo: riesgo bajo

Mecanismo patogénico:

- La infección por VIH induce producción de interferón
- El interferón aumenta la expresión de APOL1 en podocitos y células tubulares
- Las variantes G1/G2 producen una proteína APOL1 tóxica que causa muerte celular
- Esto explica por qué HIVAN requiere tanto la infección viral como la susceptibilidad genética

Implicaciones clínicas:

- El genotipado APOL1 puede estratificar el riesgo en pacientes de ascendencia africana
- No modifica el tratamiento (TAR sigue siendo primera línea)
- Útil para consejo genético y pronóstico

RESPUESTAS A LA PAUSA 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea?

El **tratamiento antirretroviral (TAR)** es el pilar fundamental del tratamiento de HIVAN:

Evidencia:

- Estudios observacionales demuestran que el TAR reduce el riesgo de HIVAN en un 60%
- El TAR puede estabilizar o mejorar la función renal en pacientes con HIVAN establecida
- La supresión virológica se asocia con reducción de proteinuria y preservación de TFG
- En algunos casos, el TAR puede inducir regresión parcial de las lesiones histológicas

Objetivos del TAR en HIVAN:

- **Carga viral indetectable** (<50 copias/mL): Objetivo primario
- **Recuperación inmunológica:** CD4 >200 células/μL
- **Inicio inmediato:** No esperar a resultados de biopsia si alta sospecha clínica

Mecanismo de beneficio:

- Reduce la replicación viral en células renales
- Disminuye la expresión de proteínas virales nefrotóxicas (Nef, Vpr)
- Reduce la inflamación sistémica y la producción de interferón
- Disminuye la expresión de APOL1 en portadores de variantes de riesgo

2. ¿Qué régimen antirretroviral es más apropiado?

La elección del régimen debe considerar la función renal y evitar nefrotóxicos:

Régimen recomendado:

- **Dolutegravir** 50 mg/día + **Abacavir/Lamivudina** 600/300 mg/día
- *Requisito:* Descartar HLA-B*5701 antes de iniciar abacavir (riesgo de hipersensibilidad)*

Justificación:

- **Dolutegravir:** Inhibidor de integrasa potente, bien tolerado, mínima nefrotoxicidad
- **Abacavir:** No requiere ajuste renal, no nefrotóxico
- **Lamivudina:** Requiere ajuste si TFG <50 mL/min, pero bien tolerado

Fármacos a evitar:

- **Tenofovir disoproxil fumarato (TDF):** Nefrotóxico (síndrome de Fanconi, deterioro de TFG)
- **Atazanavir:** Puede causar nefrolitiasis y nefritis intersticial
- **Indinavir:** Nefrolitiasis (ya no se usa)

Alternativas:

- Si HLA-B*5701 positivo:* ***Dolutegravir + Lamivudina*** *(régimen de dos fármacos)*
- Si TFG >30 mL/min: **Tenofovir alafenamida (TAF)** puede considerarse (menor nefrotoxicidad que TDF)
- **Bictegravir/TAF/Emtricitabina:** Opción si TFG >30 mL/min

Ajustes según función renal:

- TFG 30-50 mL/min: Ajustar lamivudina, emtricitabina
- TFG <30 mL/min: Evitar TDF y TAF; usar abacavir si HLA-B*5701 negativo*
- Diálisis: Consultar guías específicas para ajuste de dosis

3. ¿Está indicado el uso de IECA/ARA-II?

Sí, los IECA/ARA-II están indicados como terapia adyuvante:

Beneficios:

- **Reducción de proteinuria:** Disminuyen la presión intraglomerular
- **Efecto antifibrótico:** Reducen la producción de TGF-β y la fibrosis intersticial
- **Nefroprotección:** Enlentecen la progresión de la ERC

Evidencia:

- Estudios observacionales sugieren que los IECA/ARA-II mejoran la supervivencia renal en HIVAN
- El beneficio es adicional al del TAR
- Especialmente útiles en pacientes con proteinuria persistente a pesar del TAR

Recomendaciones prácticas:

- **Iniciar a dosis bajas:** Enalapril 2.5-5 mg/día o losartán 25-50 mg/día
- **Titular según tolerancia:** Aumentar gradualmente hasta dosis máximas toleradas
- **Monitorización:** Creatinina y potasio a las 1,2 semanas de inicio y tras cada ajuste
- **Precauciones:** Suspender si aumento de creatinina >30% o hiperpotasemia >5.5 mEq/L

Contraindicaciones relativas:

- Hiperpotasemia basal >5.5 mEq/L
- Estenosis bilateral de arterias renales
- Hipotensión sintomática

4. ¿Cuál es el papel de los corticoides en HIVAN?

Los corticoides tienen un **papel limitado y controvertido** en HIVAN:

Indicaciones potenciales:

- **Infiltrado inflamatorio intersticial denso** en la biopsia renal
- **Deterioro rápido de función renal** a pesar del TAR
- **Proteinuria persistente** a pesar de TAR + IECA/ARA-II

Evidencia:

- Estudios pequeños y no controlados sugieren beneficio en casos seleccionados
- El beneficio es incierto en la era del TAR efectivo
- La mayoría de los pacientes responden al TAR sin necesidad de corticoides

Riesgos:

- **Infecciones oportunistas:** Especialmente en pacientes con CD4 <200 células/μL
- **Reactivación de infecciones latentes:** Tuberculosis, CMV, herpes
- **Efectos metabólicos:** Hiperglucemia, osteoporosis

Recomendaciones:

- **No usar como monoterapia:** Siempre en combinación con TAR
- **Reservar para casos refractarios:** Tras 3-6 meses de TAR + IECA sin respuesta
- **Dosis:** Prednisona 1 mg/kg/día durante 2-4 semanas, con descenso gradual
- **Profilaxis:** Mantener profilaxis de infecciones oportunistas durante el tratamiento

Alternativas en casos refractarios:

- Micofenolato mofetilo: Algunos reportes de casos, evidencia limitada
- Ciclosporina: Evitar por nefrotoxicidad

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 2017;377(24):2363-2374.

Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2018;93(3):545-559.

Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(9):e96-e138.

Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. Semin Nephrol. 2008;28(6):513-522.

Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(11):2129-2137.

Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. J Am Soc Nephrol. 2015;26(11):2882-2890.

Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. AIDS. 2004;18(3):541-546.

Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol. 1997;8(7):1140-1146.

Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(5):291-300.

Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. Am J Kidney Dis. 2011;57(5):773-780.

Kumar N, Perazella MA. Differentiating HIV-associated nephropathy from antiretroviral drug-induced nephropathy: a clinical challenge. Curr HIV/AIDS Rep. 2014;11(3):202-211.

Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. N Engl J Med. 2001;344(26):1979-1984.

CASO 10. Púrpura, hipocomplementemia y proteinuria: glomerulonefritis crioglobulinémica asociada a hepatitis C

1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

- Reconocer la tríada clásica de la crioglobulinemia mixta: púrpura, artralgias y astenia
- Identificar el patrón de hipocomplementemia característico (C4 bajo con C3 normal o levemente disminuido)
- Comprender la clasificación de las crioglobulinemias y su asociación con el VHC
- Conocer los hallazgos histológicos de la glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica
- Establecer el tratamiento con antivirales de acción directa como pilar fundamental
- Identificar las indicaciones de rituximab y plasmaféresis en casos graves

2. INTRODUCCIÓN BREVE

La crioglobulinemia mixta es una vasculitis sistémica de pequeños vasos causada por el depósito de inmunocomplejos que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C. El VHC es responsable del 80-90% de los casos de crioglobulinemia mixta previamente denominada "esencial". La crioglobulinemia tipo II (IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide + IgG policlonal) es la más frecuentemente asociada al VHC.

La afectación renal ocurre en el 20-30% de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica y se manifiesta típicamente como glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Antes de la era de los antivirales de acción directa (AAD), la supervivencia a 10 años era del 63%. Actualmente, los AAD han revolucionado el pronóstico, logrando respuesta virológica sostenida (RVS) en >95% de los casos y remisión de la vasculitis en la mayoría de los pacientes.

3. CASO CLÍNICO

4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 58 años que consulta por lesiones cutáneas purpúricas en miembros inferiores de 3 semanas de evolución, asociadas a artralgias en manos y rodillas, y parestesias en pies. Refiere astenia intensa y pérdida de peso de 4 kg en 2 meses.

Antecedentes: Transfusión sanguínea en 1985 tras parto complicado. Hipertransaminasemia detectada hace 10 años, no estudiada. No diabetes ni hipertensión. No alergias medicamentosas.

Exploración física: TA 148/92 mmHg, FC 78 lpm, Tª 36.5°C. Púrpura palpable en ambas piernas, más intensa en tobillos y dorso de pies, no desaparece a la vitropresión. Livedo reticularis en muslos. Edemas maleolares bilaterales con fóvea. Hepatomegalia de 2 cm. Hipoestesia en guante y calcetín.

Analítica inicial:

- Creatinina 1.8 mg/dL (previa desconocida)
- Urea 65 mg/dL
- Albúmina 2.8 g/dL
- Hemoglobina 10.8 g/dL
- Plaquetas 118 000/µL
- GOT 78 U/L, GPT 92 U/L, GGT 125 U/L
- Proteinuria 2.8 g/24h
- Sedimento: hematuria con hematíes dismórficos (30/campo), cilindros hemáticos

5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable?
2. ¿Qué datos clínicos sugieren crioglobulinemia mixta?
3. ¿Qué etiología debe sospecharse en primer lugar?
4. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?

6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

Se solicitan estudios complementarios:

Serología viral:

- **Anti-VHC: positivo**
- **ARN-VHC: 1,850,000 UI/mL** (genotipo 1b)
- HBsAg: negativo, anti-HBc: positivo, anti-HBs: positivo
- VIH: negativo

Inmunología:

- **Crioglobulinas: positivas** (criocrito 4.2%)
- **Tipificación: Tipo II** (IgM monoclonal κ + IgG policlonal)
- **Factor reumatoide: 485 UI/mL** (VN 14)
- **C4: 3 mg/dL** (VN 10-40) - **muy disminuido**
- **C3: 78 mg/dL** (VN 90-180) - levemente disminuido
- CH50: 18 U/mL (VN 30-75) - disminuido
- ANA: positivo 1/80 patrón moteado

- Anti-DNA: negativo
- ANCA: negativos

Electroforesis de proteínas: Hipergammaglobulinemia policlonal con pequeño componente monoclonal IgM κ

Ecografía abdominal: Hígado con ecoestructura heterogénea sugestiva de hepatopatía crónica. Esplenomegalia leve (13 cm). Riñones de tamaño normal, hiperecogénicos.

Elastografía hepática (FibroScan): 14.5 kPa (compatible con fibrosis avanzada F3-F4)

7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Está indicada la biopsia renal?
2. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?
3. ¿Cómo interpreta el patrón de complemento (C4 muy bajo, C3 levemente bajo)?
4. ¿Qué significado tiene el factor reumatoide elevado?

8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza **biopsia renal** con los siguientes hallazgos:

Microscopía óptica: Glomerulonefritis membranoproliferativa con hipercelularidad endocapilar prominente, infiltración por monocitos y neutrófilos. **Trombos intraluminales eosinófilos (pseudotrombos)** PAS-positivos en capilares glomerulares. Lobulación acentuada del ovillo glomerular. **Doble contorno** de la membrana basal glomerular. Vasculitis de pequeñas arterias renales en 2 de 15 glomérulos.

Inmunofluorescencia: Depósitos granulares intensos de **IgM, IgG y C3** a lo largo de las paredes capilares glomerulares y en el mesangio. Depósitos intraluminales positivos para IgM.

Microscopía electrónica: Depósitos electrodensos subendoteliales e intraluminales con **subestructura microtubular organizada** (8-12 nm de diámetro). Doble contorno de la membrana basal por interposición de células mesangiales.

Diagnóstico: Glomerulonefritis crioglobulinémica tipo II asociada a infección crónica por VHC

Criterios diagnósticos cumplidos:

- Infección crónica por VHC con viremia activa
- Crioglobulinemia tipo II (IgM monoclonal + IgG policlonal)
- Tríada clínica: púrpura palpable + artralgias + astenia
- Hipocomplementemia con patrón característico (C4 C3)
- Factor reumatoide muy elevado

- Síndrome nefrítico-nefrótico (proteinuria + hematuria + deterioro de función renal)
- Biopsia renal: GNMP con pseudotrombos y depósitos microtubulares

9. PAUSA 3. DECISIÓN TERAPÉUTICA

Preguntas para reflexionar:

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea?
2. ¿Está indicada la inmunosupresión en este caso?
3. ¿Cuándo está indicada la plasmaféresis?
4. ¿Qué régimen de AAD es más apropiado?

10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

Estratificación de gravedad:

- **Enfermedad moderada-grave:** Afectación renal con deterioro de función renal, neuropatía periférica, púrpura extensa
- **No cumple criterios de enfermedad potencialmente mortal:** No hay GNRP, no afectación cardíaca/digestiva/SNC

Tratamiento instaurado:

1. Antivirales de acción directa (AAD):

- **Sofosbuvir/Velpatasvir** 400/100 mg/día durante 12 semanas
- *Justificación:* Régimen pangenotípico, seguro en enfermedad renal moderada (TFG >30 mL/min)

2. Rituximab (por afectación renal significativa):

- **Rituximab** 375 mg/m² semanal × 4 semanas
- *Justificación:* Afectación renal con deterioro de función renal y proteinuria significativa
- *Inicio:* Simultáneo con AAD

3. Corticoides:

- **Prednisona** 0.5 mg/kg/día durante 2 semanas, con descenso progresivo
- *Justificación:* Control inicial de la inflamación mientras actúan AAD y rituximab

4. Medidas de soporte:

- IECA (enalapril 5 mg/día) para control de HTA y proteinuria
- Evitar exposición al frío
- Profilaxis de infecciones (vacunación, vigilancia)

Evolución a 12 semanas (fin de tratamiento AAD):

- ARN-VHC: **indetectable** (RVS12)
- Creatinina: 1.2 mg/dL (mejoría)

- Proteinuria: 0.8 g/24h (reducción del 71%)
- C4: 18 mg/dL (normalización)
- Factor reumatoide: 85 UI/mL (reducción significativa)
- Crioglobulinas: débilmente positivas (criocrito 0.8%)
- Púrpura: resuelta
- Neuropatía: mejoría parcial de parestesias

Evolución a 12 meses:

- RVS mantenida
- Creatinina: 1.0 mg/dL
- Proteinuria: 0.3 g/24h
- Crioglobulinas: negativas
- Sin recaída de vasculitis

11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

Este caso ilustra una **vasculitis crioglobulinémica mixta tipo II asociada a VHC** con afectación renal significativa. La respuesta favorable a AAD + rituximab confirma el papel central de la erradicación viral y la depleción de células B productoras de crioglobulinas.

Patogenia:

El VHC es un virus hepatotropo y linfotropo que induce proliferación de células B a través de la interacción de la proteína E2 viral con el complejo CD19-CD21-CD81. La estimulación crónica produce expansión clonal de células B que secretan IgM con actividad de factor reumatoide. Estas IgM se unen a IgG anti-VHC formando inmunocomplejos que precipitan en frío y se depositan en vasos pequeños, activando el complemento (vía clásica) y causando vasculitis.

Patrón de complemento característico:

El **C4 muy disminuido con C3 normal o levemente bajo** es característico de la crioglobulinemia mixta. Esto se debe a que los inmunocomplejos IgM-IgG activan eficientemente C1q (vía clásica), consumiendo C4, pero son pobres aceptores de C3 debido a la ocupación del fragmento Fc de la IgG por la IgM con actividad de factor reumatoide.

La siguiente figura ilustra el diagnóstico de crioglobulinemia, incluyendo las manifestaciones cutáneas, la detección de crioglobulinas y los hallazgos histológicos renales característicos:

Histología renal:

La GNMP crioglobulinémica presenta características distintivas:

- **Pseudotrombos intraluminales:** Depósitos eosinófilos PAS-positivos que representan crioglobulinas precipitadas
- **Hipercelularidad endocapilar:** Infiltración por monocitos y neutrófilos
- **Doble contorno de MBG:** Por interposición de células mesangiales
- **Depósitos microtubulares en ME:** Subestructura organizada de 8-12 nm, patognomónica

Tratamiento

Gravedad	Tratamiento
Leve-moderada (artralgias, púrpura no necrótica, neuropatía sensitiva)	AAD solos
Grave (GN con deterioro de función renal, déficit motor, úlceras extensas)	AAD + Rituximab ± corticoides
Potencialmente mortal (GNRP, afectación cardíaca/digestiva/SNC)	AAD + Rituximab + Plasmaféresis + Pulsos de metilprednisolona

12. PUNTOS CLAVE MIR

1. El VHC causa el 80-90% de las crioglobulinemias mixtas (tipos II y III)
2. La tríada clásica es: púrpura palpable + artralgias + astenia (síndrome de Meltzer)
3. El patrón de complemento característico es **C4 muy bajo con C3 normal o levemente bajo**
4. El factor reumatoide está elevado en la crioglobulinemia tipo II (IgM con actividad anti-Fc de IgG)
5. La histología renal muestra GNMP con **pseudotrombos intraluminales** y depósitos microtubulares
6. Los AAD son el tratamiento de primera línea y logran RVS en >95% de casos
7. El rituximab está indicado en enfermedad grave (afectación renal, neuropatía motora, úlceras)
8. La plasmaféresis se reserva para manifestaciones potencialmente mortales
9. Hasta el 12.6% de pacientes pueden recaer a pesar de RVS (linfoproliferación autónoma)
10. La crioglobulinemia tipo II puede evolucionar a linfoma B no Hodgkin

13. ERRORES FRECUENTES

1. **No solicitar crioglobulinas en paciente con VHC y púrpura:** La crioglobulinemia es frecuente en VHC (>50% tienen crioglobulinas circulantes)

2. **Error preanalítico en la detección de crioglobulinas:** La muestra debe mantenerse a 37°C hasta la centrifugación; el frío causa falsos negativos
3. **Confundir con LES por ANA positivos:** Los ANA pueden ser positivos en crioglobulinemia, pero anti-DNA es negativo
4. **No reconocer el patrón de complemento:** C4 muy bajo con C3 normal es característico de crioglobulinemia, no de LES
5. **Retrasar el tratamiento antiviral:** Los AAD deben iniciarse precozmente; la erradicación viral es curativa en la mayoría
6. **Usar corticoides como monoterapia:** Los corticoides controlan la inflamación, pero no eliminan la causa (VHC)
7. **No indicar rituximab en enfermedad grave:** La afectación renal significativa requiere depleción de células B
8. **Olvidar el riesgo de linfoma:** La crioglobulinemia tipo II es un trastorno linfoproliferativo que puede evolucionar a linfoma

14. LO QUE DEBES RECORDAR

- **Tríada de Meltzer:** Púrpura + artralgias + astenia
- **Patrón de complemento:** C4 ↓↓↓, C3 ↓ o normal, FR ↑↑↑
- **Histología:** GNMP con pseudotrombos intraluminales + depósitos microtubulares
- **Tratamiento:** AAD (primera línea) + Rituximab (enfermedad grave) ± Plasmaféresis (potencialmente mortal)
- **Pronóstico:** Excelente con AAD; RVS en >95%; remisión de vasculitis en mayoría
- **Vigilancia:** Riesgo de recaída (12.6%) y evolución a linfoma B

15. AUTOEVALUACIÓN

Pregunta 1: Mujer de 55 años con VHC crónico que presenta púrpura palpable en piernas, artralgias y proteinuria con hematuria. El complemento muestra C4 de 4 mg/dL y C3 de 85 mg/dL. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a) Vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC

b) Lupus eritematoso sistémico

c) Púrpura de Schönlein-Henoch

d) Vasculitis ANCA-positiva

Respuesta correcta: a) Vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC

La combinación de VHC crónico, púrpura palpable, artralgias, afectación renal y el patrón característico de complemento (C4 muy bajo con C3 normal o levemente bajo) es diagnóstica de vasculitis crioglobulinémica. En LES, tanto C3 como C4 están disminuidos.

Pregunta 2: ¿Cuál es el tipo de crioglobulinemia más frecuentemente asociado a la infección por VHC?

a) Tipo I (IgM monoclonal)

b) Tipo II (IgM monoclonal + IgG policlonal)

c) Tipo III (IgM policlonal + IgG policlonal)

d) Tipos I y II por igual

Respuesta correcta: b) Tipo II (IgM monoclonal + IgG policlonal)

La crioglobulinemia tipo II es la más frecuente en VHC (aproximadamente 50% de los casos), seguida del tipo III (40%). El tipo II se caracteriza por IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide que se une a IgG policlonal.

Pregunta 3: ¿Cuál es el hallazgo histológico más característico de la glomerulonefritis crioglobulinémica?

a) Semilunas celulares

b) Depósitos lineales de IgG en membrana basal

c) Pseudotrombos intraluminales PAS-positivos

d) Esclerosis focal y segmentaria

Respuesta correcta: c) Pseudotrombos intraluminales PAS-positivos

Los pseudotrombos intraluminales representan crioglobulinas precipitadas dentro de los capilares glomerulares y son altamente característicos de la GN crioglobulinémica. En microscopía electrónica muestran subestructura microtubular organizada.

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para la vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC con afectación renal moderada?

a) Ciclofosfamida + corticoides

b) Plasmaféresis sola

c) Antivirales de acción directa + rituximab

d) Interferón pegilado + ribavirina

Respuesta correcta: c) Antivirales de acción directa + rituximab

Las guías KDIGO 2022 recomiendan AAD como tratamiento de primera línea, añadiendo rituximab en pacientes con afectación renal significativa o manifestaciones graves de vasculitis. El interferón ya no se utiliza por su menor eficacia y mayores efectos adversos.

Pregunta 5: ¿Qué parámetro de laboratorio es más útil para monitorizar la respuesta al tratamiento en la crioglobulinemia?

a) Niveles de C4

b) Velocidad de sedimentación globular

c) Proteína C reactiva

d) Recuento de plaquetas

Respuesta correcta: a) Niveles de C4

Los niveles de C4 se normalizan con el tratamiento efectivo y son un marcador sensible de actividad de la enfermedad. La persistencia de C4 bajo a pesar de RVS puede indicar linfoproliferación autónoma y riesgo de recaída.

Pregunta 6: ¿Cuál de las siguientes es una indicación de plasmaféresis en la vasculitis crioglobulinémica?

a) Púrpura palpable aislada

b) Artralgias

c) Neuropatía sensitiva pura

d) Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Respuesta correcta: d) Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La plasmaféresis está indicada en manifestaciones potencialmente mortales: GNRP, afectación cardíaca, digestiva o del SNC. Permite eliminar rápidamente las crioglobulinas circulantes mientras actúan los AAD y el rituximab.

Pregunta 7: ¿Por qué el factor reumatoide está elevado en la crioglobulinemia tipo II?

a) Por reacción cruzada con antígenos virales

b) Porque la IgM monoclonal tiene actividad anti-Fc de IgG

c) Por activación policlonal de células B

d) Por defecto en la eliminación de inmunocomplejos

Respuesta correcta: b) Porque la IgM monoclonal tiene actividad anti-Fc de IgG

En la crioglobulinemia tipo II, la IgM monoclonal tiene actividad de factor reumatoide, es decir, se une al fragmento Fc de la IgG. Esta unión forma los inmunocomplejos que precipitan en frío y causan la vasculitis.

Pregunta 8: ¿Cuál es el riesgo a largo plazo más importante en pacientes con crioglobulinemia tipo II asociada a VHC?

a) Linfoma B no Hodgkin

b) Cirrosis hepática

c) Carcinoma hepatocelular

d) Amiloidosis AA

Respuesta correcta: a) Linfoma B no Hodgkin

La crioglobulinemia tipo II representa un trastorno linfoproliferativo de células B que puede evolucionar a linfoma B no Hodgkin. La erradicación del VHC reduce pero no elimina completamente este riesgo, especialmente si persisten las crioglobulinas.

Pregunta 9: ¿Qué porcentaje de pacientes con vasculitis crioglobulinémica puede recaer a pesar de lograr respuesta virológica sostenida?

a) 1%

b) 5%

c) 12-13%

d) 30%

Respuesta correcta: c) 12-13%

Estudios recientes muestran que hasta el 12.6% de pacientes pueden tener recaída de la vasculitis a pesar de RVS. Esto se debe a linfoproliferación autónoma independiente del estímulo viral, especialmente en pacientes con crioglobulinas persistentes.

Pregunta 10: ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la detección de crioglobulinas es correcta?

a) La muestra puede transportarse a temperatura ambiente

b) La precipitación ocurre inmediatamente en todos los tipos

c) Un resultado negativo descarta definitivamente crioglobulinemia

d) La muestra debe mantenerse a 37°C hasta la centrifugación

Respuesta correcta: d) La muestra debe mantenerse a 37°C hasta la centrifugación

Las condiciones preanalíticas son críticas: la sangre debe recogerse en tubos precalentados, transportarse y centrifugarse a 37°C. El enfriamiento prematuro causa precipitación ex vivo y falsos negativos. Hasta el 9% de pacientes tienen falsos negativos iniciales.

16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

RESPUESTAS A LA PAUSA 1

1. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable?

El diagnóstico sindrómico es **vasculitis de pequeños vasos con afectación cutánea, articular, neurológica y renal**. La combinación de:

- Púrpura palpable (vasculitis cutánea)
- Artralgias (afectación articular)
- Parestesias en guante y calcetín (neuropatía periférica)
- Proteinuria con hematuria y deterioro de función renal (glomerulonefritis)
- Hepatopatía crónica (posible VHC)

Configura un cuadro altamente sugestivo de **vasculitis crioglobulinémica**.

2. ¿Qué datos clínicos sugieren crioglobulinemia mixta?

Tríada de Meltzer:

- **Púrpura palpable:** Característica de vasculitis de pequeños vasos
- **Artralgias:** Frecuentes, no erosivas
- **Astenia:** Síntoma constitucional prominente

Otros datos sugestivos:

- **Neuropatía periférica:** Sensitiva o sensitivomotora, frecuente en crioglobulinemia
- **Hepatopatía crónica:** Sugiere VHC como etiología
- **Afectación renal:** Síndrome nefrítico-nefrótico típico de GNMP
- **Livedo reticularis:** Manifestación cutánea adicional

3. ¿Qué etiología debe sospecharse en primer lugar?

Infección crónica por VHC debe sospecharse en primer lugar por:

- Antecedente de transfusión sanguínea en 1985 (antes del cribado de VHC)
- Hipertransaminasemia crónica no estudiada
- Hepatomegalia con esplenomegalia
- El VHC causa el 80-90% de las crioglobulinemias mixtas

4. ¿Qué estudios complementarios solicitaría inicialmente?

Serología viral:

- Anti-VHC y ARN-VHC (con genotipado si positivo)
- HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
- VIH

Crioglobulinas:

- Detección y tipificación (requiere condiciones preanalíticas estrictas)
- Criocrito

Complemento:

- C3, C4, CH50

Factor reumatoide

Inmunología adicional:

- ANA, anti-DNA (descartar LES)
- ANCA (descartar vasculitis ANCA)

Electroforesis de proteínas e inmunofijación

Evaluación hepática:

- Ecografía abdominal
- Elastografía hepática (FibroScan)

RESPUESTAS A LA PAUSA 2

1. ¿Está indicada la biopsia renal?

Sí, está indicada en este caso por:

- Síndrome nefrítico-nefrótico con deterioro de función renal
- Necesidad de confirmar el diagnóstico histológico
- Evaluar la actividad vs. cronicidad de las lesiones
- Guiar la intensidad del tratamiento inmunosupresor

Sin embargo, las guías KDIGO 2022 señalan que pacientes con presentación típica de GN por inmunocomplejos asociada a VHC pueden manejarse sin biopsia confirmatoria en algunos casos.

2. ¿Qué hallazgos histológicos esperaría encontrar?

Microscopía óptica:

- GNMP con hipercelularidad endocapilar (infiltración por monocitos/neutrófilos)
- **Pseudotrombos intraluminales:** Depósitos eosinófilos PAS-positivos en capilares
- Lobulación acentuada del ovillo glomerular
- Doble contorno de la membrana basal glomerular
- Vasculitis de pequeñas arterias (30% de casos)

Inmunofluorescencia:

- Depósitos granulares de IgM, IgG y C3 en paredes capilares y mesangio
- Depósitos intraluminales (pseudotrombos) positivos para IgM

Microscopía electrónica:

- Depósitos electrodensos subendoteliales e intraluminales
- **Subestructura microtubular organizada** (8-12 nm): Patognomónica
- Doble contorno por interposición mesangial

3. ¿Cómo interpreta el patrón de complemento (C4 muy bajo, C3 levemente bajo)?

Este patrón es **característico y casi patognomónico** de la crioglobulinemia mixta:

Mecanismo:

- Los inmunocomplejos IgM-IgG activan eficientemente la **vía clásica del complemento** a través de C1q
- C4 se consume intensamente en la activación de C1q → C1r → C1s → C4
- Sin embargo, los inmunocomplejos son **pobres aceptores de C3** porque el fragmento Fc de la IgG está ocupado por la IgM con actividad de factor reumatoide
- Resultado: **C4 ↓↓↓ con C3 normal o levemente ↓**

Diagnóstico diferencial por patrón de complemento:

Enfermedad	C3	C4	Mecanismo
Crioglobulinemia mixta	Normal o ↓	↓↓↓	Vía clásica, pobre aceptor de C3
LES activo	↓↓	↓↓	Vía clásica completa
GNMP por C3	↓↓↓	Normal	Vía alternativa
GN postinfecciosa	↓↓	Normal o ↓	Vía alternativa predominante
Déficit hereditario de C4	Normal	↓↓↓	Genético

Utilidad clínica:

- El C4 es un **marcador sensible de actividad** de la crioglobulinemia
- La normalización de C4 con el tratamiento indica respuesta
- La persistencia de C4 bajo a pesar de RVS sugiere linfoproliferación autónoma

4. ¿Qué significado tiene el factor reumatoide elevado?

El factor reumatoide (FR) elevado es una **característica definitoria** de la crioglobulinemia tipo II:

Definición:

- El FR es un autoanticuerpo (generalmente IgM) dirigido contra el fragmento Fc de la IgG
- En la crioglobulinemia tipo II, la **IgM monoclonal tiene actividad de FR**

Significado clínico:

- FR muy elevado (>3 veces el límite superior) es altamente sugestivo de crioglobulinemia
- Niveles >100-500 UI/mL son frecuentes en crioglobulinemia tipo II
- El FR contribuye a la formación de inmunocomplejos IgM-IgG que precipitan en frío

Diferencia con artritis reumatoide:

- En AR, el FR suele ser menos elevado (<100 UI/mL)
- En AR no hay crioglobulinas circulantes ni hipocomplementemia
- En crioglobulinemia, las artralgias son no erosivas (a diferencia de la AR)

Monitorización:

- El FR disminuye con el tratamiento efectivo
- La persistencia de FR elevado puede indicar actividad residual

RESPUESTAS A LA PAUSA 3

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea?

Los **antivirales de acción directa (AAD)** son el tratamiento de primera línea para la vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC:

Evidencia:

- Los AAD logran RVS en >95% de pacientes con VHC
- La RVS se asocia con remisión clínica completa en 70-80% de pacientes con vasculitis crioglobulinémica
- La respuesta renal (reducción de proteinuria, estabilización de función renal) ocurre en la mayoría

Regímenes recomendados (pangenotípicos):

- **Sofosbuvir/Velpatasvir** 400/100 mg/día × 12 semanas
- **Glecaprevir/Pibrentasvir** 300/120 mg/día × 8-12 semanas

Consideraciones en enfermedad renal:

- TFG >30 mL/min: Todos los regímenes son seguros
- TFG <30 mL/min o diálisis: Preferir **Glecaprevir/Pibrentasvir** (eliminación no renal)
- Sofosbuvir puede usarse con precaución en TFG <30 mL/min

Ventajas sobre interferón:

- Mayor eficacia (>95% vs 40-50%)
- Mejor tolerancia
- No exacerba la vasculitis (el interferón podía empeorarla)
- Duración más corta (8-12 semanas vs 24-48 semanas)

2. ¿Está indicada la inmunosupresión en este caso?

Sí, el rituximab está indicado en este caso por la presencia de afectación renal significativa:

Indicaciones de rituximab en vasculitis crioglobulinémica:

- Glomerulonefritis con deterioro de función renal

- Neuropatía periférica motora o sensitivo-motora grave
- Úlceras cutáneas extensas o necróticas
- Afectación cardíaca, digestiva o del SNC
- Falta de respuesta a AAD solos

Régimen:

- **Rituximab 375 mg/m² semanal × 4 semanas** (protocolo linfoma)
- Alternativa: 1000 mg días 1 y 15 (protocolo AR)

Mecanismo de acción:

- Depleciona las células B productoras de crioglobulinas
- Reduce la producción de IgM monoclonal con actividad de FR
- Efecto más rápido que los AAD solos sobre las manifestaciones vasculíticas

Timing:

- Iniciar **simultáneamente con AAD** en enfermedad grave
- No retrasar AAD esperando respuesta a rituximab

Corticoides:

- Prednisona 0.5-1 mg/kg/día como puente mientras actúan AAD y rituximab
- Descenso progresivo en 2-4 semanas
- No usar como monoterapia (no eliminan la causa)

3. ¿Cuándo está indicada la plasmaféresis?

La plasmaféresis está indicada en **manifestaciones potencialmente mortales**:

Indicaciones:

- **Glomerulonefritis rápidamente progresiva** (GNRP con semilunas)
- **Afectación del sistema nervioso central**
- **Afectación cardíaca** (miocarditis, pericarditis)
- **Afectación digestiva grave** (isquemia mesentérica)
- **Hiperviscosidad sintomática**
- **Criocrito muy elevado** (>10%)

Régimen:

- Recambio de 1-1.5 volúmenes plasmáticos
- 3-5 sesiones en la primera semana
- Continuar según respuesta clínica
- Reposición con albúmina (evitar plasma fresco si posible)

Mecanismo:

- Elimina rápidamente las crioglobulinas circulantes

- Reduce la carga de inmunocomplejos
- Efecto inmediato mientras actúan AAD y rituximab

En este caso:

- No está indicada la plasmaféresis
- La paciente tiene enfermedad grave pero no potencialmente mortal
- No hay GNRP, afectación cardíaca, digestiva ni del SNC

4. ¿Qué régimen de AAD es más apropiado?

Para esta paciente, **Sofosbuvir/Velpatasvir** es una excelente opción:

Justificación:

- **Pangenotípico:** Eficaz contra todos los genotipos (incluido 1b)
- **Seguro en enfermedad renal moderada:** TFG estimada ~40 mL/min (creatinina 1.8 mg/dL)
- **Una pastilla al día:** Mejor adherencia
- **12 semanas de duración:** Estándar para genotipo 1b sin cirrosis descompensada

Consideraciones especiales:

- La paciente tiene fibrosis avanzada (F3-F4) pero sin cirrosis descompensada
- No requiere extensión a 24 semanas ni adición de ribavirina
- Monitorizar función renal durante el tratamiento

Alternativa:

- **Glecaprevir/Pibrentasvir** 300/120 mg/día × 12 semanas
- Ventaja: Eliminación no renal, útil si empeora función renal
- Precaución: Evitar en cirrosis descompensada (Child-Pugh B/C)

Interacciones:

- Revisar interacciones con otros fármacos (estatinas, inmunosupresores)
- Evitar amiodarona con sofosbuvir (riesgo de bradicardia)

3950 palabras

17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. N Engl J Med. 2024;391(15):1426-1439.

Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. N Engl J Med. 2021;384(11):1038-1052.

Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):11.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(6S):S129-S205.

Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. Lancet. 2022;399(10335):1646-1663.

De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64(3):843-853.

Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Hepatology. 2016;64(5):1473-1482.

Fayed A, Hegazy MT, Biard L, et al. Relapse of hepatitis C virus cryoglobulinemic vasculitis after sustained viral response after interferon-free direct-acting antivirals. Am J Gastroenterol. 2022;117(4):627-636.

Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023 May 25:ciad319.

Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. Am J Hematol. 2011;86(6):500-502.