

# Glomerulonefritis crónicas

Ana María López García<sup>(1)</sup>, Alejandro Zarauza Santoveña<sup>(2)</sup>, María Ramos Cebrián<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro de Salud de Pravia (Asturias)

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario La Paz (Madrid)

<sup>(3)</sup>Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona).

López García AM, Zarauza Santoveña A, Ramos Cebrián M. Glomerulonefritis crónicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:355-78.



## RESUMEN

Las glomerulonefritis crónicas son un grupo muy heterogéneo de entidades anatomoclínicas, de presentación clínica diversa y pronóstico variable. Desde un punto de vista etiológico se pueden clasificar en primarias (idiopáticas) o secundarias (a infecciones, enfermedades sistémicas, fármacos...). En la patogenia de la lesión glomerular intervienen, en la mayoría de las ocasiones, mecanismos inmunológicos. Clínicamente se pueden presentar desde alteraciones asintomáticas del sedimento urinario (hematuria, proteinuria aislada) hasta síndrome nefrítico, síndrome nefrótico o insuficiencia renal rápidamente progresiva. En su evaluación es imprescindible una correcta anamnesis y una exploración física adecuada, la toma de tensión arterial, el análisis del sistemático y sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del filtrado glomerular. La biopsia renal es la prueba que permite realizar el diagnóstico definitivo, pero se trata de una prueba invasiva que en Pediatría habitualmente requiere anestesia general. Se encuentra indicada, en general, ante la sospecha de cualquier nefropatía crónica, con algunas excepciones en la edad pediátrica (síndrome nefrótico corticosenible y glomerulonefritis aguda posinfecciosa de evolución típica). El pronóstico de estas enfermedades es muy variable. En general son signos de mal pronóstico en todas ellas la persistencia de proteinuria no controlable, la hipertensión arterial y el deterioro del filtrado glomerular, así como los datos histológicos de cronicidad. El manejo general de las glomerulopatías crónicas se basa en el tratamiento de la causa (si se conoce), control de la tensión arterial y de la proteinuria, y, en último término y en casos seleccionados, el uso de corticosteroides y otros tratamientos inmunomoduladores.

**Palabras clave:** glomerulonefritis crónicas, biopsia renal, nefropatía IgA, púrpura de Shönlein-Henoch, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía C3, glomerulonefritis rápidamente progresiva.

## Chronic glomerulonephritis

### ABSTRACT

Chronic glomerulonephritis are an heterogeneous group of anatomical-clinical conditions, with diverse clinical presentation and prognosis. From an etiological point of view, they can be classified in primary (idiopathic) and secondary (infection, systemic diseases, drugs) forms. Immunological mechanisms of glomerular injury are usually involved. Clinical presentation may vary from asymptomatic haematuria or proteinuria to nephritic or nephrotic syndrome, or progressive kidney failure. Evaluation of a patient suspecting a chronic glomerulopathy must include: a complete anamnesis and physical examination, blood pressure measurement, urinary systematic and sediment analysis, quantification of proteinuria, and estimate of glomerular filtration rate. Kidney biopsy is the definitive test for diagnosis. It is an invasive test that usually requires general anesthesia for pediatric patients. It is generally indicated if suspecting a chronic glomerulopathy, exceptions are steroid sensitive nephrotic syndrome and typical post-infectious acute glomerulonephritis. Prognosis of these conditions is widely varied. General poor prognosis signs include persistent proteinuria, hypertension, progressive declination of glomerular filtration rate, as well as histological signs of chronicity.

General management of chronic glomerulopathies is based on treatment of the cause (if known), control of proteinuria and hypertension, and finally and in selected cases, the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, kidney biopsy, IgA nephropathy, Schönlein-Henoch purpura, focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, C3 nephropathy, rapidly progressive glomerulonephritis.

## 1. INTRODUCCIÓN

El término glomerulonefritis (GN) comprende un amplio abanico de entidades anatomoclínicas que afectan fundamentalmente al glomérulo renal. La lesión glomerular se produce en la mayoría de las ocasiones por un mecanismo inmunológico y puede obedecer a enfermedades renales específicas (GN primarias) o ser secundaria a enfermedades sistémicas.

El cuadro clínico de las GN es igualmente amplio, y abarca desde formas asintomáticas con

mínimas alteraciones del sedimento urinario (hematuria, proteinuria) a formas floridas de síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o desarrollo de insuficiencia renal.

La evaluación del niño con sospecha de enfermedad glomerular debe incluir una completa anamnesis y examen físico, insistiendo en antecedentes familiares y personales de glomerulopatías, enfermedades hereditarias, sordera y antecedentes infecciosos. Se debe interrogar acerca de la cuantía y el aspecto macroscópico de la orina y prestar especial atención a los signos

de sobrecarga de volumen y edemas, a lesiones cutáneas que puedan orientar a una enfermedad sistémica de base y a la medida de la tensión arterial. Es imprescindible la cuantificación de la proteinuria o microalbuminuria de forma cuantitativa, bien en orina de 24 horas o mediante la determinación de cocientes (proteínas/creatinina, albúmina/creatinina) en muestra aislada de orina, y el examen del sedimento urinario, así como la estimación del filtrado glomerular (FG). En función de la sospecha clínica será preciso realizar estudios etiológicos específicos (microbiológicos, inmunológicos...) para determinar un origen idiopático o secundario de la enfermedad.

La biopsia renal es un procedimiento de especial importancia en el diagnóstico de la enfermedad glomerular. Se trata de una prueba invasiva, que en la edad pediátrica habitualmente requiere anestesia general, por lo que es importante sopesar riesgos y beneficios e indicarla cuando la intensidad de los síntomas sugiera que el resultado histológico pueda ofrecer información relevante sobre el pronóstico y guiar el tratamiento. Las indicaciones generales de biopsia renal en patología pediátrica se resumen en la **Tabla 1**, y en general abarcan cualquier sospecha de enfermedad glomerular que no se encuadre en el síndrome nefrótico idiopático corticosenible o la glomerulonefritis aguda posinfecciosa **típica**. Para un buen rendimiento diagnóstico de la biopsia es preciso que la muestra contenga un número adecuado de glomérulos conservados (al menos 8) y procesarla para microscopía óptica (MO), microscopía electrónica (ME) e inmunofluorescencia (IF).

El pronóstico a largo plazo es muy variable, desde afecciones benignas con mínimas alteraciones a patología grave con progresión a enfermedad renal crónica (ERC). En general, la

proteinuria, la presencia de HTA o el deterioro del FG son signos clínicos de mal pronóstico. De la misma manera, algunos datos histológicos pueden ayudar a orientar el pronóstico.

El objetivo del tratamiento de estos pacientes es controlar los síntomas y la tensión arterial y evitar la progresión hacia la ERC. Incluirá una combinación de medidas generales (seguimiento y control de la tensión arterial y factores de riesgo cardiovascular, control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II) y tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor en función de la patología concreta.

## 2. NEFROPATÍA IgA

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente. Se caracteriza anatómopatológicamente por un depósito difuso y

**Tabla 1.** Indicaciones generales de biopsia renal en niños con sospecha de enfermedad glomerular

Proteinuria moderada-nefrotica persistente
Hematuria microscópica/macrocópica recidivante asociada a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia familiar</li> <li>• Proteinuria significativa</li> <li>• HTA/deterioro del FG</li> </ul>
Insuficiencia renal aguda progresiva (sospecha GNRP)
Síndrome nefrótico corticorresistente y síndrome nefrótico del primer año de vida
Sospecha de enfermedad sistémica (lupus eritematoso, vasculitis...)
Síndrome nefrótico agudo de evolución atípica (no recuperación del FG o no normalización del complemento en 4-6 semanas)

**HTA:** hipertensión arterial; **FG:** filtrado glomerular; **GNRP:** glomerulonefritis rápidamente progresiva.

generalizado de IgA en el mesangio glomerular. En biopsias renales en niños es la segunda causa de enfermedad renal después de la nefropatía por cambios mínimos.

Afecta más a hombres que a mujeres en un ratio 2:1 en la raza caucásica y sin predominio claro por sexos en la raza asiática, con un pico de incidencia en la segunda y tercera década de la vida. Es más frecuente en asiáticos y caucásicos, y rara en la raza negra.

Clásicamente, se ha considerado una entidad benigna, pero un 20-50% de los adultos evolucionan a IRT en los siguientes 25 años tras el diagnóstico. En niños el pronóstico a muy largo plazo es menos conocido, pero menos del 1% desarrolla insuficiencia renal a los 10 años de evolución y hasta un 7% tienen remisiones espontáneas.

Aunque la nefropatía IgA se considera una enfermedad esporádica, la frecuente presencia de esta en varios miembros de la familia sugiere una predisposición genética.

Se han encontrado depósitos mesangiales de IgA en biopsias renales realizadas como parte de estudio de microhematuria aislada en población asiática, sin clínica de glomerulonefritis, alcanzando una incidencia de un 3-16%.

Por tanto, se puede pensar que existe una población no diagnosticada con nefropatía IgA latente y, del mismo modo, no se puede deducir que el depósito mesangial de IgA por sí mismo cause daño glomerular, ya que se observan en paciente sin nefritis. Identificar los factores independientes en ambas situaciones puede mejorar el entendimiento de la patogénesis de la nefropatía por IgA.

Por otro lado, existen otras glomerulonefritis en las que se han observado depósitos de IgA, como en la enfermedad de membrana basal fina, lupus, enfermedad de mínimos cambios y nefropatía diabética, por lo que no son exclusivos de esta entidad.

## 2.1. Etiopatogenia

La causa de la nefropatía IgA es desconocida en la gran mayoría de los casos, aunque puede estar relacionada con:

- Infecciones (VIH, VHB, VHC).
- Cirrosis.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

Y parece probable que exista una predisposición genética al observarse agregación familiar y al ser más común en ciertos grupos étnicos (asiáticos y caucásicos).

Los factores que desencadenan el desarrollo de la enfermedad no se conocen bien, pero se cree que existe una desregulación entre la síntesis y el metabolismo de la IgA dando como resultado inmunocomplejos que provocan depósitos mesangiales.

Los pacientes con nefropatía por IgA presentan inmunocomplejos, tanto circulantes como en el glomérulo, de polímeros de IgA1 deficientes en galactosa, IgG y C3, aunque también se han visto depósitos de C4d. Parece que el defecto de la glicosilación de la IgA puede ser un rasgo heredable, desconociéndose si existe algún gen dominante o si hay una influencia poligénica,

y también los factores ambientales como las infecciones influyen en el desarrollo de la enfermedad. Estos inmunocomplejos provocan inflamación y proliferación mesangial que genera el daño a nivel del glomérulo.

Todavía se desconoce el desencadenante responsable de una glicosilación defectuosa de la inmunoglobulina A y el lugar donde ocurre.

## 2.2. Clínica

Es variada:

- Hematuria macroscópica recurrente (en niños es la clínica más frecuente y generalmente 2-3 días después del inicio de una infección de vías respiratorias altas sea vírica o bacteriana).
- Microhematuria con o sin proteinuria (se desconoce la evolución de estos pacientes pero un 20% pueden presentar posteriormente brotes de hematuria macroscópica).
- Síndrome nefrítico o síndrome nefrítico menos habitual.
- Raramente se presenta como insuficiencia renal aguda y, en ese caso, se relaciona con glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas en la biopsia renal u obstrucción tubular por hematuria masiva.

## 2.3. Diagnóstico

La sospecha de nefropatía por IgA se basa en la clínica, pero se confirma por biopsia con IF y estudio de inmunoperoxidasas para los depósitos de IgA. Hay datos analíticos, como el aumento de los niveles séricos de IgA, que nos pueden ayudar si aparecen, y el C3 no disminuye, aun-

que esté implicado en la patogenia. Se están intentando identificar biomarcadores como los niveles de IgA1 deficiente en galactosa, pero aún no sustituyen la biopsia renal.

Los criterios de biopsia en edad pediátrica serían:

- Insuficiencia renal aguda.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Deterioro progresivo de la función renal.
- Proteinuria persistente y moderada (0,5-1 g/1,73 m<sup>2</sup>/día).

El depósito de IgA en el mesangio observado en la IF es patognomónico. En MO se observa hiper celularidad e incremento de la matriz mesangial que, en general, afectan a menos del 50% de los glomérulos. En ME se observan depósitos electro densos a nivel mesangial, subendotelial y subcapilar. Son hallazgos de mal pronóstico los depósitos endocapilares, la presencia de semilunas, junto con datos de cronicidad (atrofia tubular, glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial), aunque en niños predomina la inflamación y la hiper celularidad mesangial y endocapilar.

La clasificación histológica que se utiliza actualmente es la clasificación de Oxford (2009), desarrollada por el Grupo de Trabajo Internacional de Nefropatía IgA, que, como ventaja en comparación con las anteriores, ofrece un alto grado de reproducibilidad. Se basa en un *score* numérico MEST que puntúa la presencia o ausencia de hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), esclerosis glomerular segmentaria (S), atrofia tubular y fibrosis intersticial (T). Posteriormente evolucionó a

MEST-C (2014), al tener en cuenta la presencia de semilunas, lo que parece que se relaciona mejor con el pronóstico de la enfermedad, aunque hasta el momento no se puede correlacionar el score con un tratamiento concreto.

## 2.4. Diagnóstico diferencial

- El síndrome de Alport y la enfermedad de membrana basal fina frecuentemente se presentan como hematuria aislada. Se descartan por historia familiar, biopsia y estudio genético.
- La glomerulonefritis membranoproliferativa en niños se manifiesta frecuentemente como hematuria macroscópica, habitualmente con hipocomplementemia persistente.
- Púrpura de Schönlein-Henoch: la vasculitis por IgA presenta una biopsia idéntica a la nefropatía por IgA, pero con clínica extrarrenal acompañante como purpura palpable, artralgias, dolor abdominal.
- Otras enfermedades secundarias como el lupus eritematoso sistémico, que en la histología puede presentar también depósitos de IgA, pero que a nivel inmunológico presenta disminución de complemento, ANA y anti-ADN positivos.

## 2.5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es revertir la lesión histológica, conseguir la remisión clínica y entretener la progresión a ERC. En niños no existen estudios adecuados para establecer un protocolo de actuación, por lo que el tratamiento debe ser individualizado según el riesgo de progresión, basándose en la clínica y en los datos histológicos.

Marcadores de mal pronóstico son HTA, proteinuria masiva, alteración del filtrado glomerular al inicio de la enfermedad y datos histológicos como la proliferación extracapilar, fibrosis intersticial y atrofia capilar.

Según las guías KDIGO 2021, en niños se recomienda controlar la proteinuria  $<0,5 \text{ g/día}/1,73 \text{ m}^2$  o  $<0,2 \text{ g/g}$  y TA  $<p90$ .

Pacientes que deben tratarse, según la clínica:

- **Microhematuria o proteinuria leve** ( $<0,5 \text{ gr/día}/1,73 \text{ m}^2$ ): no se tratan, pero se recomienda seguimiento cada 6-12 meses, porque un porcentaje de estos pacientes presentan empeoramiento de la proteinuria, HTA o disminución del filtrado glomerular durante su evolución.
- **Microhematuria y proteinuria significativa** ( $0,5\text{-}1 \text{ g/día}/1,73 \text{ m}^2$ ) sin disminución del FG y con datos histológicos de daño leve o moderado: debe iniciarse un IECA o ARA II (no se recomienda el uso combinado), restringir la sal en la dieta, estilo de vida saludable y ejercicio. Algunos estudios recomiendan asociar ácidos grasos omega 3 en esta fase, sin que exista evidencia firme que soporte esta actitud.
- **Proteinuria persistente**  $>1 \text{ g/día}$  o  $>1 \text{ g/g}$ , a pesar de 3 meses con IECA o ARA II, y FG  $>50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  puede añadirse un ciclo de corticoesteroides durante 6-8 meses. Algunos especialistas, en esta circunstancia, inician el corticoide al mismo tiempo que inician los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. Esta pauta también se suele emplear en casos de disminución progresiva del filtrado y datos de actividad en la biopsia.

Dos de los regímenes de tratamiento avalados por las guías KDIGO 2021 para adultos son:

- Prednisona 0,8-1 mg/kg/día durante 8 semanas y disminuir 5-10 mg/día cada dos semanas durante los siguientes 8 meses.
- Prednisona 1 mg/kg/día durante 2 meses y disminuir 0,2 mg/kg/mes durante los siguientes 6 meses.

No hay protocolos que definan la dosis de corticoesteroides adecuada para niños, se sugiere sin precisión en las guías KDIGO 2021 un régimen de prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 4 semanas y posteriormente a días alternos durante 4-6 meses.

- Una **enfermedad rápidamente progresiva o datos de inflamación activa intensa** son criterios para una terapia combinada de inmunosupresores: pacientes con enfermedad renal progresiva y semilunas con un  $FG >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  se han beneficiado del tratamiento combinado de corticoesteroides y ciclofosfamida o azatioprina, como si se tratara de una vasculitis ANCA positiva.

En cuanto a otros inmunosupresores:

**Micofenolato mofetil:** dado sus escasos efectos secundarios y su beneficio observado en algunos pacientes asiáticos, se podría utilizar como ahorrador de corticoides, pero no es un tratamiento de primera línea y no existe suficiente evidencia de eficacia.

**Anticalcineurínicos:** han sido utilizados en series pequeñas de pacientes en las que se ha visto una disminución de la proteinuria, pero debido a su nefrotoxicidad se observa

un empeoramiento del FG incluso mayor que en pacientes no tratados. Por otra parte, al suspender la medicación se han observado recaídas.

**Rituximab:** se desaconseja el uso rutinario en pacientes con nefropatía por IgA, al no haber demostrado beneficio.

**Otras terapias:** las guías KDIGO desaconsejan la tonsilectomía y el uso de anticoagulantes.

Hay un porcentaje de pacientes que tienen remisiones espontáneas sin recibir medicación, por lo que es aconsejable ser prudente con los tratamientos.

### Pronóstico

Los niños generalmente se diagnostican en una etapa temprana de la enfermedad, con frecuencia tienen lesiones más activas (hipercelularidad y semilunas mesangiales y endocapilares), menos cambios crónicos en la biopsia renal y generalmente tienen un mayor potencial de recuperación que los adultos; muchos presentan remisión espontánea, pero no se debe considerar una enfermedad benigna ya que un 20% de los adultos evolucionan a ERC a los 20 años del diagnóstico.

### 2.6. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica con depósitos de IgA en diferentes órganos. A nivel renal, la histología es idéntica a la nefropatía IgA, lo que sugiere que ambas patologías tienen una patogenia similar. Es la vasculitis sistémica más común en la infancia: el 90% de los casos ocurre en edad pediátrica.

## Etiología

Es desconocida, pero en el 50% de los casos existe un antecedente de una infección de vías respiratorias altas por estreptococo unos días o semanas antes, aunque también se ha asociado a infecciones víricas. Se produce un depósito de inmunocomplejos IgA1 en los vasos que provoca una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, dando lugar a un cuadro cutáneo, abdominal, articular y renal.

## Clínica

Se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas:

- Afectación de la piel en forma de púrpura palpable sin trombocitopenia ni coagulopatía, simétrica y de predominio en los miembros inferiores.
- Afectación articular en forma de artralgias y artritis oligoarticular, predominantemente en rodillas y tobillos.
- Afectación digestiva: dolor abdominal que puede acompañarse de hemorragia digestiva. Complicaciones poco frecuentes son la invaginación, la perforación o la pancreatitis.
- Afectación renal en el 30-50% de los casos. Afecta más a niños mayores. La hematuria macro- o microscópica es la manifestación más frecuente, asociada o no a proteinuria, en el 79% de los casos. Solo el 21% de los que tienen afectación renal desarrollarán síndrome nefrótico o nefrítico. Las manifestaciones renales en el 80% de los casos aparecen durante los primeros 4-6 meses desde el brote, aunque pueden preceder al

resto de las manifestaciones extrarrenales. No obstante, se aconseja realizar análisis de orina y monitorizar la tensión arterial durante 12 meses. Solo el 1-3% progresarán a la insuficiencia renal terminal.

## Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de depósitos de IgA en la IF, dando lugar a una lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad mesangial aislada e incluso una glomerulonefritis con presencia de semilunas, y es indistinguible de la encontrada en la nefropatía IgA.

## Diagnóstico

Se realiza por cuadro clínico compatible. La purpura palpable es un criterio obligatorio para el diagnóstico, y cuando la presentación es incompleta, ayuda al diagnóstico la biopsia de piel o riñón donde se observan los depósitos de inmunocomplejos de IgA.

En caso de nefropatía por PSH, la biopsia renal está indicada si insuficiencia renal aguda o síndrome nefrítico al inicio del cuadro, síndrome nefrítico más de 30 días, proteinuria persistente más de 3 meses.

## Tratamiento

El tratamiento de la PSH es sintomático, con reposo relativo durante el brote, hidratación y analgésicos. Se recomienda la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si hay dolor articular o abdominal.

No hay evidencia de que un inicio temprano de tratamiento con corticoides se asocie a disminución del riesgo de desarrollar enfermedad

renal ni reducción del riesgo de invaginación, por lo que su uso no está indicado inicialmente y se reservaría para los casos con dolor abdominal grave o que no responde a AINE.

Al igual que en la nefropatía IgA, el tratamiento de la afectación renal está dirigido a reducir la proteinuria para disminuir la progresión de la enfermedad renal.

Se aconseja tratamiento antiproteinúrico con IECA o ARA-II en formas clínicas con proteinuria persistente ( $>0,5-1$  g/día/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

En aquellos pacientes en los que persiste la proteinuria  $>1$  g/día/ $1,73$  m<sup>2</sup> más de 6 meses y que presentan un filtrado glomerular  $>50$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> tras tratamiento con IECA o ARA-II, se aconseja un tratamiento similar al de la nefropatía IgA con tratamiento esteroideo.

No existen datos de cuándo debe comenzarse el tratamiento esteroideo ni durante cuánto tiempo se debe administrar el tratamiento con IECA o ARA-II. El pronóstico de estos pacientes es bueno a largo plazo.

Hay pocos datos del tratamiento inmunosupresor y no está clara su eficacia en la nefropatía por PSH. Debe considerarse en aquellos pacientes con proteinuria, con disminución del filtrado glomerular y con alteraciones graves en la biopsia (semilunas epiteliales). En ellos pueden estar indicados tratamientos con metilprednisolona IV, ciclofosfamida u otros inmunosupresores tras la realización de biopsia renal.

Normalmente el seguimiento es ambulatorio, aunque existen unos criterios de hospitalización: dolor abdominal grave, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor articular invali-

dante, alteración neurológica, incapacidad de asegurar la hidratación oral, insuficiencia renal, hipertensión y síndrome nefrótico.

Si bien en la gran mayoría de los pacientes con afectación renal esta aparece en los primeros tres meses, se debe mantener una vigilancia mediante análisis de orina seriados, dado que dichas alteraciones pueden presentarse hasta 12 meses tras el debut.

### Pronóstico

El pronóstico en estos niños es, en general, bueno, incluso con enfermedad renal. Se recuperan de un daño renal hasta el 90% de los pacientes. Hasta un 30% presentan nuevos brotes de la PSH, sobre todo aquellos que han tenido implicación renal, y no es sinónimo de mala evolución.

La gravedad de la enfermedad va asociada a la existencia de proteinuria con síndrome nefrótico e insuficiencia renal y que se corresponde con las lesiones histológicas en biopsia renal de hiper celularidad endocapilar y semilunas en más del 50% de los glomérulos (clase IV y V de la clasificación anatomopatológica ISKDC).

## 3. GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) es una lesión histológica que se manifiesta mayoritariamente como síndrome nefrótico en niños y en adultos. La etiología puede ser primaria o secundaria (**Tabla 2**), pero con una lesión anatomopatológica común: la esclerosis del glomérulo de forma focal (porcentaje variable de glomérulos) y segmentaria

**Tabla 2.** Etiología de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal

Primaria	
Idiopática	Factor circulante sérico (suPAR)
Genética	APOL1, CD2AP, INF2, SCARB2, WT1, NPHS2, NPHS1, TRCP6, Alfa-actinina 4
Secundaria	
Virus	VIH, parvovirus, VHC
Fármacos	Anabolizantes, litio, bifosfonatos, interferón alfa
Cambios adaptativos/estructurales en el glomérulo	Agenesia unilateral renal, nefropatía por reflujo, displasia renal, nefropatía crónica del injerto
Glomerulopatías	LES, nefropatía IgA, vasculitis, diabetes, nefropatía membranosa, nefroangioesclerosis

(una parte del glomérulo) observada al MO, IF y ME. Los mecanismos patogénicos son variados, pero todos provocan un daño en el podocito (podocitopatía).

### 3.1. Epidemiología

En Estados Unidos, un 35% de las biopsias renales realizadas en adultos con síndrome nefrótico son compatibles con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GEFS). En otras partes del mundo, la lesión histológica más frecuente es la nefropatía membranosa, pero la GEFS sigue siendo uno de los principales diagnósticos histológicos asociados al síndrome nefrótico.

Alcanza hasta un 20% de las biopsias en niños con síndrome nefrótico y hasta un 75% de las biopsias en niños con SNCR. No hay diferencias según el género.

Se trata de la lesión glomerular que más frecuentemente evoluciona a ERC. El 40% evoluciona a ERC terminal a los 10 años del diagnóstico. Presenta recidiva en un 30-50% de

los trasplantes renales, sobre todo si existen factores de mal pronóstico: niños >6 años, si evoluciona rápidamente a ERC en menos de 3 años, si no hay respuesta a tratamiento inmunosupresor y si presenta proteinuria masiva.

### 3.2. Etiología

Se clasifican en:

- **Primaria:** frecuentemente se presenta como síndrome nefrótico. La causa aún no se conoce bien, pero se cree que se produce una disfunción del podocito debido a un factor circulante sérico tóxico.
- **Secundaria:** se asocia con proteinuria no nefrótica y con cierto grado de insuficiencia renal. Se incluyen las patologías con reducción de la masa renal funcionante o con masa renal normal, pero con hiperfiltración. Otras causas son infecciones, drogas, fármacos, neoplasias y otras glomerulopatías.
- **Genética:** en cuanto a las mutaciones genéticas que afectan a genes que codifican

proteínas expresadas en el podocito, aquellas que tienen un patrón de herencia autosómica recesiva (nefrina, podocina, CD2AP, fosfolipasa C épsilon) tienen un inicio en la edad pediátrica y las formas autosómicas dominantes (*LMX1B*, *ACTN4*, *TRPC6*, *INF2*) en el adolescente y adulto joven. Los pacientes con GEFS genética evolucionan a ERC más rápido y tienen menos probabilidad de recidivas en el postrasplante. La mayoría de las GEFS genéticas en niños se debe a *WT1*, *NPHS1* y *NPHS2*.

- **Desconocida o indeterminada:** se asocia a proteinuria no nefrótica. A nivel histopatológico se comporta como una GEFS secundaria, pero tras un estudio exhaustivo, no se conoce la causa, aunque probablemente sea genética o secundaria, solo que no se consigue dilucidar.

Esta clasificación tiene connotaciones terapéuticas y pronósticas, ya que en la GEFS primaria estaría indicado el tratamiento inmunosupresor, en la GEFS secundaria hay que tratar la causa subyacente y en la GEFS genética no funciona el tratamiento inmunosupresor, salvo en algunas excepciones.

### 3.3. Patogénesis de la GEFS primaria

Se presupone que un factor tóxico circulante en el plasma genera una disfunción del podocito, provocando aumento de permeabilidad al alterar los procesos pedicelares interdigitados y el diafragma en hendidura, dando lugar a proteinuria. Sin embargo, no se conoce con seguridad la identidad de ese factor o factores circulantes. Se cree que la forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) está involucrado.

### 3.4. Anatomía patológica

Se proponen cinco subtipos histológicos según sus características al MO:

- GEFS clásica (sin otra especificación): es la forma más común. Se presenta como algunas áreas del mesangio esclerosadas y solo afecta a algunos glomérulos.
- GEFS variante perihiliar: se manifiesta como esclerosis e hialinosis perihiliar en >50% de los glomérulos con esclerosis segmentaria.
- GEFS variante *tip lesion*: se observa daño en la célula epitelial y en las células espumosas al final del glomérulo donde se inicia el túbulo proximal. Parece asociarse a mejor respuesta a los glucocorticoides.
- GEFS variante colapsante: colapso y esclerosis de todo el glomérulo. Algunos investigadores piensan que es una entidad individual y no debería considerarse una variante de la GEFS. Generalmente, progresa rápido a ERC y no responde a tratamiento inmunosupresor. Es común en pacientes VIH.
- GEFS variante celular: se manifiesta con hiperplasia celular endocapilar, al menos en un glomérulo que ocluye la luz de capilar.

Las lesiones pueden cambiar de subtipo, y a medida que progresa la ERC evolucionan a una GEFS sin otra especificación. No existe relación entre el tipo de histología y la presencia o ausencia de síndrome nefrótico. El pronóstico de cada una de ellas depende de la respuesta a la terapia inmunosupresora. Si no responden, el pronóstico es sombrío, independientemente de la variedad histológica.

### 3.5. Clínica

En la mayoría de los casos, las formas primarias presentan síndrome nefrótico (90%) que no responde a tratamiento con esteroides y puede acompañarse de hematuria (50%), HTA (25-50%) e insuficiencia renal (25-50% de los casos). Las formas secundarias cursan con proteinuria en rango no nefrótico y suelen evolucionar más lentamente a insuficiencia renal.

### 3.6. Diagnóstico

Se sospechará en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. La biopsia renal nos dará el diagnóstico de la lesión histopatológica, pero

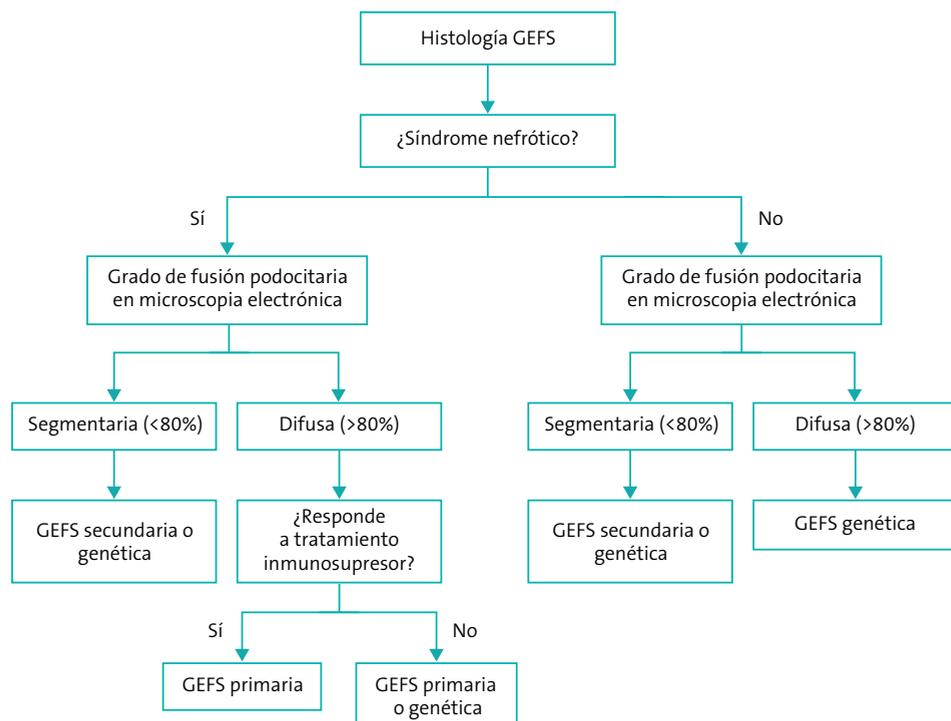
*per se* no es un diagnóstico de la causa, con lo que habrá que realizar un abordaje diagnóstico en función de la clínica y la histología para orientar si la causa es primaria o secundaria. Algunos datos histológicos y la respuesta al tratamiento inmunosupresor pueden ayudarnos a encuadrar la enfermedad en primaria, secundaria o genética (Figura 1).

### 3.7. Diagnóstico diferencial

Hay que distinguir esta entidad de:

- Glomerulosclerosis focal y global, que se asocia con HTA y suelen asociar fibrosis tubulointersticial. Se suele manifestar por proteinuria no nefrótica.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la GEFS



- Enfermedad de mínimos cambios: ambos procesos presentan alteración del podocito, proteinuria y mínima presencia o ausencia de anticuerpos y complemento.
- Curación de un proceso inflamatorio glomerular: un patrón semejante a la GEFS puede ocurrir como fase de la curación de un proceso inflamatorio a nivel del glomérulo. Por ejemplo, en una vasculitis o en la nefropatía por IgA.

Ante la confirmación de una GEFS, se debe realizar estudio genético y descartar otras causas secundarias (fármacos, virus, HTA) antes de clasificarla como primaria e idiopática.

### 3.8. Tratamiento

El tratamiento en las formas secundarias es el tratamiento de la enfermedad de base y la inmunosupresión no suele estar indicada.

Las formas genéticas no responden, en general, a tratamiento inmunosupresor, ya que se deben a alteraciones en la morfología del sistema de filtración del podocito. El tratamiento en estos casos incluye las medidas generales del tratamiento de las glomerulonefritis con IECA y ARA-II para reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la ERC, y el tratamiento de la HTA. Sin embargo, algunas mutaciones genéticas con presentación tardía y evolución lenta han respondido a corticoides y otros inmunosupresores.

En las formas primarias, la forma de presentación más frecuente es el síndrome nefrótico, por lo que habitualmente se inicia el tratamiento con esteroides sin practicar biopsia renal. Con este tratamiento se consiguen re-

misiones de un 20-25%, según las series. En los pacientes corticorresistentes en los que tras la realización de biopsia renal se establece el diagnóstico de GEFS se han utilizado múltiples opciones terapéuticas con inmunosupresores y esteroides, sin poder establecer un protocolo estandarizado sobre la dosis y el tiempo de tratamiento por la carencia de estudios aleatorizados, tanto en adultos como en niños.

La primera recomendación es usar ciclosporina o tacrolimus como segunda línea de tratamiento en niños con SNCR. Según las guías KDIGO 2021:

- Ciclosporina a dosis inicial de 5 mg/kg/día en dos dosis, y ajustar a niveles de 60-150 ng/ml.
- Tacrolimus a dosis inicial de 0,1 mg/kg/día en dos dosis y alcanzar niveles entre 5-10 ng/ml.

En algunos estudios se han combinado los anticalcineurínicos con dosis bajas de glucocorticoides, sin que se haya probado mayor eficacia que con el uso solo de anticalcineurínicos.

- Prednisona <0,25 mg/kg/día en días alternos.

Si se consigue remisión completa o parcial, se recomienda mantener durante un año y, posteriormente, bajar la dosis hasta la mínima efectiva. A los 24 meses se puede plantear biopsia para valorar la toxicidad renal. Al suspender los anticalcineurínicos, se producen frecuentemente recaídas.

Si no funcionan tras 6 meses, algunos expertos aconsejan suspender los anticalcineurínicos e iniciar IECA o ARA II. Algunos especialistas lo

añaden al inicio de la terapia con inmunosupresores, pero aumenta el efecto tóxico de los anticalcineurínicos en el riñón.

No se recomienda el uso de alquilantes por sus efectos secundarios y su escaso beneficio. El uso de micofenolato y de rituximab aún no se recomienda de forma habitual, aunque existen casos en que se ha visto beneficio.

Algunos autores recomiendan micofenolato si existe una respuesta parcial al anticalcineurínico y debe ser discontinuado por su efecto tóxico o bien el FG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 3.9. Pronóstico

La eficacia del tratamiento varía en función de la historia natural de la enfermedad. Las formas primarias y las genéticas suelen evolucionar progresivamente a ERC. Los casos con proteinuria no nefrótica tienen un curso más favorable, con una preservación de la función renal del 85% a los 10 años. Si el debut es en forma de proteinuria masiva, la probabilidad de ERC a los 10 años es del 50%. Se estima que el porcentaje de remisión en las formas que debutan con síndrome nefrótico es <10%.

## 4. NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa (NM), una de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos, es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica. Posiblemente esté infradiagnosticada, dada la pauta habitual en Pediatría de tratar el síndrome nefrótico empíricamente con corticoides, lo que puede enmascarar casos corticosensibles de NM. Constituye en la mayoría de las series pediátricas

menos del 5% del total de biopsias renales, y es responsable del 1,5-2,5% de los síndromes nefróticos infantiles (hasta el 4-5% de los síndromes nefróticos corticorresistentes). Algunos estudios que incluyen población adolescente sugieren mayor prevalencia (hasta el 10% de las biopsias por síndrome nefrótico en esta edad).

El mecanismo etiopatogénico de la enfermedad es inmunológico, caracterizado por la presencia de depósitos subepiteliales de inmunocomplejos, formados *in situ* por la reactividad de anticuerpos circulantes frente a antígenos expresados por el podocito (NM primaria) o antígenos circulantes depositados en la membrana basal glomerular (NM secundaria a enfermedades sistémicas). Mientras en el adulto la mayoría de las NM son primarias, en la infancia predominan las formas secundarias (35-75% según series y áreas geográficas), destacando la relación con la infección por virus de hepatitis B (VHB) en áreas endémicas (Tabla 3).

En los últimos años ha habido importantes avances, al identificarse varios autoantígenos podocitarios implicados en la NM idiopática (primaria). El más relevante es el receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R): se hallan anticuerpos circulantes anti-PLA2R hasta en el 70-75% de las NM primarias en adultos, y sus títulos parecen correlacionarse directamente con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Es posible, también, demostrar la existencia de anticuerpos anti-PLA2R en las muestras histológicas mediante inmunofluorescencia. Su presencia en niños, aún no completamente establecida, parece ser mucho menor, aunque estudios en adolescentes sugieren una elevada prevalencia de anticuerpos anti-PLA2R en esta edad, con cifras similares a las vistas en población adulta. Se han identificado

**Tabla 3.** Etiología de la nefropatía membranosa

Nefropatía membranosa primaria	Nefropatía membranosa secundaria
Asociada a anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 (PLA2R)	<b>Infecciones:</b> hepatitis B y C, sífilis congénita, malaria, VIH, TBC, virus de Epstein-Barr
Anticuerpos frente a trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7. <sup>º</sup> (THSD7A)	<b>Enfermedades sistémicas:</b> LES, AR, Sjögren, tiroiditis autoinmune, síndrome antifosfolípido
Asociada a anticuerpos antialbúmina sérica bovina	<b>Fármacos:</b> penicilamina, sales de oro, AINE, intoxicación por mercurio...
NM neonatal aloinmune por anticuerpos frente a la endopeptidasa neutra	<b>Otros:</b> neoplasias, sarcoidosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos, NM postrasplante renal, NM asociada a nefritis intersticial y anticuerpos antimembrana basal tubular...

**NM:** nefropatía membranosa; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **TBC:** tuberculosis; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **AR:** artritis reumatoide.

algunos aloantígenos relacionados con casos excepcionales de NM neonatal (anticuerpos maternos frente a la endopeptidasa neutra fetal que pasan la barrera placentaria) o en los primeros meses de vida (anticuerpos frente a la seroalbúmina catiónica bovina).

#### 4.1. Anatomía patológica

El dato histológico fundamental es la presencia de depósitos múltiples, granulares finos, a nivel subepitelial, dando una imagen de engrosamiento de la membrana basal glomerular. En MO estos depósitos pueden ser evidenciados por tinción con tricrómico de Masson o por la aparición de proyecciones espiculares de la membrana basal glomerular (*spikes*) con tinción de plata. La ME revela la presencia de depósitos subepiteliales electrodensos y con IF se observa un patrón granular fino con reactividad frente a IgG y C3. Los datos de afectación tubulointersticial (atrofia tubular, fibrosis intersticial) indican cronicidad y mal pronóstico.

La presencia de depósitos subendoteliales y mesangiales y la positividad en la IF para otras

inmunoglobulinas o C1q son altamente sugestivas de NM secundaria (especialmente nefritis lúpica).

#### 4.2. Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual (40-70% de los casos) es el síndrome nefrótico. Un 15-40% de los casos presentan proteinuria asintomática, la microhematuria es frecuente al diagnóstico y tanto la TA como el FG suelen ser normales al inicio del cuadro.

El pronóstico de la NM es muy variable y en adultos es similar la proporción de pacientes que alcanzan la remisión completa entre los que presentan proteinuria persistente y los que desarrollan ERC. En niños la evolución parece ser mejor, con altas cifras de remisión completa (50-75%) y escasa evolución a la ERC. Los factores de mal pronóstico identificados en adultos incluyen la HTA, la cuantía de la proteinuria o la alteración del FG al diagnóstico, datos que no han sido claramente corroborados en series pediátricas. La presencia de datos de cronicidad en la biopsia

(esclerosis glomerular, daño tubulointersticial) sí parece conferir un mal pronóstico a cualquier edad.

### 4.3. Abordaje diagnóstico-terapéutico

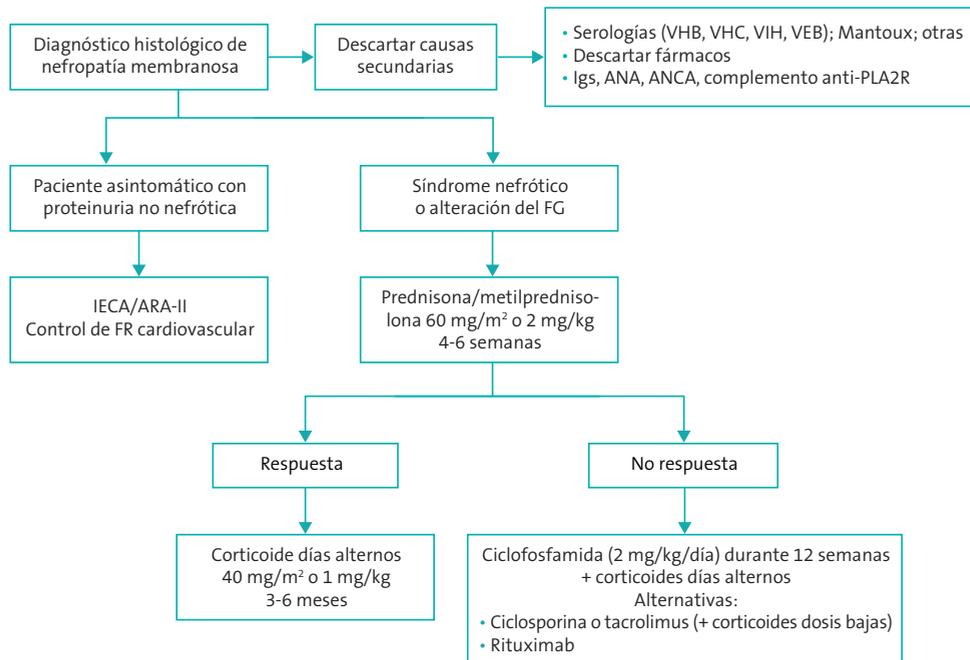
No existe un consenso basado en la evidencia para el tratamiento de la NM debido a las escasas series pediátricas. Las pautas se extrapolan de recomendaciones para adultos. Las guías recomiendan el seguimiento de los pacientes pediátricos con NM en unidades de Nefrología Pediátrica con experiencia.

Dada la alta frecuencia de NM secundaria en Pediatría, se debe descartar y corregir una posible patología de base. El estudio diagnóstico se ha de hacer guiado por la clínica: anamnesis

(fármacos, infecciones, estudio tiroideo, antecedente de trasplante, síntomas de enfermedad sistémica), estudio infeccioso (serología VHB, VHC, VEB, Mantoux y otras pruebas como serología VIH, sífilis, malaria, etc., en función de sospecha clínica) y estudio inmunológico básico (ANA, ANCA, complemento y, según disponibilidad, determinación de anticuerpos anti-PLA2R, especialmente recomendado en adolescentes).

El tratamiento de las formas secundarias es el de la enfermedad de base. Una vez descartadas causas secundarias, podemos esquematizar el tratamiento diferenciando dos grupos de pacientes (Figura 2). En pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica y FG normal, dado el porcentaje alto de remisiones espontáneas

Figura 2. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico en nefropatía membranosa



y la baja incidencia de ERC, se recomienda tratamiento conservador, con antiproteinúricos IECA o ARA-II.

En los pacientes con síndrome nefrótico o alteración del FG, además de las medidas expuestas en el apartado anterior, se recomienda tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

Los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, en la práctica, ya han recibido tratamiento con corticoides al diagnóstico de la NM, dada la indicación empírica de tratamiento esteroideo en el síndrome nefrótico pediátrico antes de realizar una biopsia. Algunas series pediátricas describen hasta 30-40% de remisiones con tratamiento con corticoides.

En pacientes corticorresistentes es necesario asociar otros fármacos inmunosupresores. El tratamiento con el que existe mayor experiencia es con ciclofosfamida (2 mg/kg/día durante 8-12 semanas) asociado a prednisona en días alternos. No se debe exceder la dosis total acumulada de ciclofosfamida de 200 mg/kg para evitar toxicidad gonadal. En una serie pediátrica se ha descrito hasta un 80% de remisión del síndrome nefrótico con tratamiento con ciclofosfamida.

Las recomendaciones actuales en adultos presentan como alternativas de similar eficacia el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus, asociados a dosis bajas de esteroides, durante 12 meses) o de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20, entre 2 y 4 dosis semanales). El uso de micofenolato mofetilo se desaconseja actualmente porque se ha observado un mayor riesgo de recaídas.

En los pacientes con anticuerpos anti-PLA2R, su monitorización periódica puede ser de mucho

interés, ya que se ha observado en adultos que el descenso del título de estos se correlaciona con la respuesta al tratamiento y que su elevación suele preceder a las recaídas clínicas.

## 5. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Y GLOMERULOPATÍAS C3

El término **glomerulonefritis membranoproliferativa** (GNMP) o **mesangiocapilar** define un patrón histológico de lesión glomerular caracterizado por proliferación mesangial con engrosamiento de la membrana basal glomerular. Esta lesión no obedece a una entidad única, sino que puede producirse por múltiples causas que comparten una patogenia común en la que juega un papel central la activación del sistema inmunológico y del complemento. En la última edición de las guías KDIGO de 2021 recomiendan, de hecho, el término “enfermedades glomerulares mediadas por inmunoglobulinas y complemento con patrón de lesión GNMP” para destacar la heterogeneidad en su etiopatogenia.

En niños y jóvenes predominan las GNMP idiopáticas y en la edad adulta son más frecuentes las formas secundarias (**Tabla 4**). Se trata de una glomerulopatía infrecuente en nuestro medio (4-7% de las biopsias renales).

### 5.1. Anatomía patológica

El patrón histológico de la GNMP con MO se caracteriza por la hiper celularidad y el aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal y la presencia de depósitos electrodensos. Es típica la imagen de la membrana basal glomerular desdoblada en “dobles

**Tabla 4.** Causas de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria

<b>Infecciones crónicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterianas: endocarditis infecciosa, <i>shunt</i> ventrículo-auricular, abscesos viscerales</li> <li>• Víricas: hepatitis C, hepatitis B, VIH</li> <li>• Parásitos: esquistosomiasis, malaria, <i>Mycoplasma</i>, leishmaniasis</li> </ul>
<b>Enfermedades del sistema inmune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinmunidad: LES, síndrome de Sjögren, vasculitis; crioglobulinemia mixta, síndrome antifosfolípido</li> <li>• Déficits congénitos o adquiridos de reguladores del complemento, SHU atípico</li> </ul>
<b>Neoplasias</b>	Gammopatías monoclonales (enfermedad depósito cadenas ligeras), leucemias, linfomas
<b>Otras</b>	Hepatopatía crónica, lipodistrofia parcial, anemia falciforme, glomerulopatía postrasplante...

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **SHU:** síndrome hemolítico-urémico.

**Tabla 5.** Clasificación morfológica clásica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Tipo	I	II	III
<b>Patrón histológico</b>	Proliferación mesangial. Dobles contornos	Variable, solo 25% tiene patrón típico	Parecido a tipo I, pero menos celularidad y depósitos subepiteliales
<b>Localización de depósitos</b>	Mesangiales y subendoteliales	Intramembranosos y mesangiales	Mesangiales, subendoteliales, subepiteliales
<b>Complemento sérico</b>	C3: N/↓ C4: ↓	C3: ↓ C4: N	C3: ↓ C4: N C5-9: ↓
<b>Anticuerpos circulantes</b>	ICC 50%	C3NeF 80%	
<b>Inmunofluorescencia</b>	C3 +/- IgG, C1, C4...	C3 aislado	C3 +/- IgG, C1...

**ICC:** inmunocomplejos circulantes.

contornos” con tinción de plata, debido a la interposición de material mesangial y células. Existe una clasificación clásica (cada vez más en desuso) de la GNMP en función de la localización de los depósitos inmunológicos por ME (**Tabla 5**).

La GNMP tipo II se denomina **enfermedad por depósitos densos** (EDD) por la presencia de depósitos electrodensos intramembranosos en la ME de numerosos componentes del complemento, pero no de inmunoglobulinas. Su etiopatogenia es diferente, por medio de la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento. Se caracteriza por la pre-

sencia frecuente del factor nefrítico C3NeF (anticuerpo que estabiliza la convertasa C3bBb impidiendo su degradación y perpetuando la activación de la vía alternativa) o por déficits congénitos o adquiridos del factor H u otros reguladores de dicha vía.

Recientemente ha habido importantes avances en el conocimiento sobre la patogenia de estas enfermedades, lo que ha llevado a una nueva clasificación de las GNMP según la naturaleza de los depósitos inmunes (**Tabla 6**).

Los casos en los que hay depósitos exclusivos de C3 se caracterizan por la activación de la vía

**Tabla 6.** Clasificación inmunohistoquímica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Depósitos aislados de C3		Depósitos mixtos (C3, IgG, otras...)	
<b>Nefropatías C3</b> Activación vía alternativa del complemento		<b>Glomerulonefritis membranoproliferativa</b> Activación complemento mediada por Igs (vía clásica)	
Depósitos intramembranosos	Patrón GNMP Otros patrones	Patrón GNMP típico	Patrón típico + depósitos subepiteliales
EDD	GNC3	GNMP tipo I	GNMP tipo III

**GNMP:** glomerulonefritis membranoproliferativa; **EDD:** enfermedad de depósitos densos; **GNC3:** glomerulonefritis C3.

alternativa de la cascada del complemento y se denominan globalmente **nefropatías o glomerulopatías C3**, según la morfología de las lesiones la EDD, y la **glomerulonefritis C3** (GNC3). Es importante destacar que el diagnóstico de glomerulonefritis C3 se basa por completo en la IF, que debe mostrar depósitos exclusivos o claramente predominantes de C3. En MO se puede observar un patrón típico de GNMP o, con frecuencia, otros patrones histológicos inespecíficos como proliferación mesangial, glomerulonefritis proliferativa endocapilar o glomerulonefritis extracapilar con semilunas. Esta clasificación moderna, más basada en la patogenia, parece más precisa desde el punto de vista clínico. Las GNMP “clásicas” resultarían de la interacción antígeno-anticuerpo mantenida (infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes...) y las glomerulopatías C3 se basarían en la activación inadecuada de la cascada del complemento (defectos congénitos o, más frecuentemente, adquiridos de los factores reguladores). Las nefropatías C3 (especialmente EDD) parecen tener una progresión más rápida a ERC y una mayor probabilidad de recidiva postrasplante renal. Recientemente se han descrito glomerulopatías con un patrón histológico similar y depósitos exclusivos de C4d, que reciben el nombre de glomerulonefritis C4 y cuya causa y pronóstico aún no han sido bien esclarecidos.

## 5.2. Cuadro clínico

La GNMP es típica de niños y adultos jóvenes, y su presentación clínica es muy variable. Un 40-60% de los casos debutan con un síndrome nefrótico con hematuria y puede asociarse a insuficiencia renal. El 30% presentan únicamente proteinuria moderada o microhematuria. Es frecuente HTA al diagnóstico y, en la mitad de los casos, deterioro del FG. Suele asociar una anemia desproporcionada para el grado de disfunción renal. Algunos síntomas extrarrenales se pueden asociar a la EDD idiopática, como degeneración macular retiniana o lipodistrofia parcial, que incluso pueden preceder al cuadro renal en el tiempo. En el 80-90% de los casos existe hipocomplementemia persistente (con disminución de C3 o C4 en función de la vía de activación del complemento afecta).

El curso evolutivo es progresivo hacia la ERC (50% a los 10 años), influenciada por la presencia de insuficiencia renal al inicio del cuadro, la hipoalbuminemia o la HTA. La evolución a IRT parece ser más rápida en las glomerulopatías C3, especialmente en la EDD. La probabilidad de recidiva postrasplante renal es alta, se estima en el 20-30% de las GNMP tipo I y hasta en el 80% en las glomerulopatías C3.

### 5.3. Evaluación diagnóstica

Deberá incluir un despistaje de causas secundarias según clínica (más frecuentes en adultos):

- Estudios microbiológicos y serológicos: VHB, VHC, VIH, esquistosomiasis, *Plasmodium*.
- Autoinmunidad: ANA, anti-ADN, antiSS-Ro, ANCA, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes.
- Estudio del complemento: C3, C4, C3NeF. En caso de nefropatía C3, incluir niveles de factor H, factor I, anticuerpos anti-FH y anti-FI, factor B, MCP. Pueden ser útiles marcadores de laboratorio de actividad del complemento como el CH50 o la determinación de sC5b-C9 (complejo de ataque de membrana soluble). Se recomienda ampliar con estudio genético de los reguladores de la vía alternativa (CFH, CFI, MCP/CD46, CFHR1-5, CFB, C3, properdina) especialmente en caso de evolución a IRT y trasplante posterior (establecer el riesgo de recidiva).
- Otros estudios (proteínograma, HbS, biopsia médula ósea...), en función de sospecha clínica; examen oftalmológico en la EDD para descartar afectación retiniana.

### 5.4. Tratamiento

Existe muy poca evidencia disponible acerca del tratamiento de la GNMP primaria, aunque parece que el tratamiento inmunosupresor en los casos de síndrome nefrótico o insuficiencia renal progresiva retrasa la evolución de la enfermedad, mejorando el pronóstico a largo plazo. En las formas secundarias es prioritario tratar la enfermedad de base.

Al igual que en otras glomerulopatías, en las formas leves con proteinuria moderada y FG estable se recomienda tratamiento hipotensor y antiproteinúrico con IECA o ARA-II.

En los pacientes con síndrome nefrótico o insuficiencia renal se han publicado buenos resultados con tratamiento con corticoides a días alternos durante periodos prolongados (prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> en días alternos durante 6-12 meses), pero los resultados no son concluyentes al carecer de ensayos clínicos. El tratamiento combinado con ciclofosfamida oral, MMF o ciclosporina, asociados a dosis baja (0,15-0,2 mg/kg) de corticoides en días alternos, puede utilizarse como alternativa en estos pacientes.

No se conoce la pauta de tratamiento idóneo de las glomerulopatías C3. En las formas leves se emplean igualmente antiproteinúricos. En casos con deterioro del FG o síndrome nefrótico se han encontrado buenas tasas de respuesta en algunas series de adultos con tratamiento combinado de corticoides y MMF. En caso de mala respuesta, nos podemos plantear el bloqueo de la vía terminal del complemento con eculizumab (anticuerpo monoclonal frente al complejo de ataque a la membrana C5-C9), aunque su eficacia aún no ha sido bien demostrada.

En el caso de GNMP asociada a infección crónica por VHC, la actitud dependerá del grado de afectación renal. En los casos más leves la prioridad ha de ser el tratamiento de la infección. En los casos de afectación renal grave se debe iniciar tratamiento inmunosupresor similar a lo descrito para las formas idiopáticas y, una vez estabilizado el cuadro renal, tratar la infección.

## 6. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

El término **glomerulonefritis rápidamente progresiva** (GNRP) hace referencia al síndrome clínico producido por una grave agresión glomerular, caracterizado por un deterioro agudo del FG que, sin tratamiento, evoluciona en pocas semanas o meses a la insuficiencia renal terminal. No es una entidad específica o aislada, sino que representa el estadio más agresivo de lesión glomerular, y puede corresponder a la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria.

Se trata de una presentación rara en la edad pediátrica. Según datos del Registro Español de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, se diagnosticó GNRP en el 3,6% de las 831 biopsias renales practicadas a pacientes <15 años en el periodo 1994-2008. Hay una clasificación clásica en función de los posibles mecanismos inmunológicos implicados (**Tabla 7**).

### 6.1. Anatomía patológica

Dada la agresividad del cuadro, la biopsia renal resulta fundamental para el diagnóstico preciso y para guiar el tratamiento, por lo que se debe realizar precozmente. El hallazgo histológico principal es la presencia de fibrina y células rellenas del espacio de Bowman, dando la característica imagen en semilunas (*crescents*, en inglés). Para el diagnóstico se precisa la presencia de semilunas en al menos el 50% de los glomérulos observados. A mayor número de semilunas observadas y mayor tamaño (circunferenciales si engloban todo el glomérulo), peor pronóstico. También pueden verse datos de necrosis vascular.

El patrón en la IF orientará hacia la etiología del proceso. Así, depósitos lineales de IgG en la membrana basal indican GN por anticuerpos anti-MBG, los depósitos granulares de varias inmunoglobulinas o fracciones del complemento orientan hacia una patogenia mediada por inmunocomplejos y la escasez de depósitos inmunológicos significativos nos indica un patrón pauciinmune típico de las GNRP asociadas a ANCA.

**Tabla 7.** Clasificación patogénica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Tipo I	Tipo II	Tipo III
Depósitos lineales de Ac anti-MBG	Depósitos granulares de IC	Pauciinmune
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin/con hemorragia pulmonar asociada (síndrome de Goodpasture)</li> <li>• Asociada a NM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociada a infecciones (posinfecciosa, endocarditis bacteriana)</li> <li>• Asociada a enfermedades sistémicas (LES, vasculitis, PSH, AR, HTA maligna, neoplasias...)</li> <li>• Asociada a GN primarias (GNMP, nefropatía IgA)</li> <li>• Idiopáticas (excepcionales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANCA+: poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, vasculitis renal</li> <li>• Idiopáticas (ANCA-) &lt;5%</li> </ul>

**Ac anti-MBG:** anticuerpos anti-membrana basal glomerular; **NM:** nefropatía membranosa; **IC:** inmunocomplejos; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PSH:** púrpura de Schönlein-Henoch; **AR:** artritis reumatoide; **HTA:** hipertensión arterial; **GNMP:** glomerulonefritis membranoproliferativa; **ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

## 6.2. Cuadro clínico

Puede presentarse como síndrome nefrítico agudo (instauración brusca de hematuria macroscópica, oliguria, HTA y edemas) o, más frecuentemente, con un curso más larvado y progresivo. La hematuria macro o microscópica y la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento es un hallazgo casi constante. La gran mayoría de los pacientes presenta un claro deterioro del FG al diagnóstico. La proteinuria es frecuente, aunque es raro el síndrome nefrótico, posiblemente por la disminución concomitante del FG que limita la excreción de proteínas.

Es frecuente la aparición de síntomas sistémicos, expresión de la enfermedad de base (síndrome constitucional, exantema, síntomas respiratorios...). La coexistencia de GN y hemorragia pulmonar aguda se denomina síndrome pulmón-riñón y es muy rara en la edad pediátrica. Se asocia en general a la GN por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture), pero puede verse también en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Sin tratamiento, la evolución natural de la enfermedad progresa en pocas semanas o en meses a la insuficiencia renal terminal. La velocidad de esta progresión podría estar relacionada con el número de glomérulos con semilunas o la gravedad de insuficiencia renal al diagnóstico.

## 6.3. Evaluación diagnóstica

Dada la gravedad del cuadro, es necesario obtener un diagnóstico preciso lo antes posible. La constatación de un curso clínico agresivo junto a los posibles síntomas extrarrenales detecta-

dos nos debe alertar de la probabilidad de estar ante una GNRP.

Las pruebas complementarias, guiadas por la clínica, nos permitirán clasificarla en uno de los tres grupos etiológicos e iniciar tratamiento de forma precoz. Conviene recordar que puede existir solapamiento entre los distintos cuadros (un 20-30% de adultos con enfermedad por anticuerpos anti-MBG presentan simultáneamente ANCA+).

- Estudio inmunológico: C3, C4, inmunoglobulinas totales. ANA, ANCA, anti-MBG.
- Inmunocomplejos circulantes: C3NeF.
- Estudios microbiológicos: hemocultivo. ASLO, cultivo faríngeo para *S. pyogenes*.

## 6.4. Tratamiento

Su mal pronóstico justifica la urgencia de tratar precoz y agresivamente, en cuanto el diagnóstico de sospecha se haya establecido, sin esperar al resultado histológico de la biopsia.

- **Tratamiento de soporte** en la insuficiencia renal aguda (control de TA, del balance hídrico, corrección de alteraciones metabólicas). Si se requiere tratamiento sustitutivo, la hemodiálisis/hemodiafiltración es la técnica de elección, a través de acceso venoso central para poder llevar a cabo cambios plasmáticos.
- El **tratamiento inmunosupresor** está indicado, con la excepción de los pacientes con anticuerpos anti-MBG en diálisis, con 100% de glomérulos con semilunas concéntricas y sin síntomas extrarrenales, dada la prácticamente nula probabilidad de respuesta al tratamiento. Se divide en dos fases:

– **Fase de inducción:** se basa en el uso de corticoides y ciclofosfamida. Los corticoides a dosis de 1 mg/kg/día durante 3-4 meses, con descenso lento posterior. En los casos de mayor actividad de enfermedad (necesidad de diálisis, anticuerpos anti-MBG, síntomas graves extrarrenales...) se puede iniciar la pauta con 3 bolos de metilprednisolona IV (15 mg/kg) durante 3 días consecutivos, y posteriormente continuar con la pauta oral. La ciclofosfamida se asocia a los corticoides, a dosis de 2 mg/kg/día durante 12 semanas. Si existiera toxicidad por ciclofosfamida o con mala respuesta al tratamiento inductor, se puede optar por un ciclo de rituximab (4 dosis semanales a 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis). Durante esta fase se puede utilizar plasmaféresis con recambios plasmáticos en tres situaciones: necesidad inmediata de hemodiálisis, anticuerpos anti-MBG o hemorragia pulmonar activa.

– **Fase de mantenimiento:** necesaria en las GNRP asociadas a ANCA y en la tipo II, por el riesgo de potenciales recidivas que empeoren el pronóstico renal. No se recomienda en las GN con anticuerpos anti-MBG por la baja frecuencia de recidivas en esta entidad, así como en los pacientes dependientes de diálisis que no respondieron a la inducción y que no tienen manifestaciones extrarrenales. El tratamiento de mantenimiento se inicia una vez finalizadas las 12 semanas de ciclofosfamida, y se recomienda prolongarlo al menos 18 meses. El fármaco con el que existe mayor experiencia es la azatioprina; otras alternativas son el tratamiento con micofenolato y metotrexato.

## PUNTOS CLAVE

- Las **glomerulopatías crónicas** son un grupo heterogéneo de cuadros anatomoclínicos de pronóstico muy diverso. Suelen tener origen inmunológico y pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas (infecciones, autoinmunidad...). En la evaluación de un niño con patología glomerular crónica es fundamental la toma de la tensión arterial, el análisis del sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del FG. La biopsia renal es un método diagnóstico fundamental, aunque hay casos en los que no está indicada de entrada. Para un correcto diagnóstico se precisa un número adecuado de glomérulos y estudiar MO, ME e IF.
- La **nefropatía IgA** es la glomerulonefritis primaria más frecuente. La forma clínica de presentación es la hematuria recurrente con o sin proteinuria.
- La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** se manifiesta en el niño, en la mayoría de los casos, como **síndrome nefrótico corticorresistente**. Existen formas primarias (inmunológicas), secundarias a otras enfermedades y con base genética. A pesar de los diferentes tratamientos inmunosupresores, su pronóstico es malo y evoluciona a insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes.
- La **nefropatía membranosa** es rara en la edad pediátrica y está más frecuentemente asociada a infecciones o enfermedades autoinmunes. Clínicamente, se presenta con proteinuria (con o sin síndrome nefrótico), con alta incidencia de remisiones espontáneas.

- La **glomerulonefritis membranoproliferativa** y la **glomerulopatía C3** son poco frecuentes en nuestro medio. Presentan un cuadro clínico similar a otras glomerulopatías, pero con frecuencia asocian hipocomplementemia persistente. Frecuente evolución a largo plazo hacia IRT, con alta probabilidad de recidiva tras trasplante.
- La **glomerulonefritis rápidamente progresiva** constituye el estadio más agresivo de lesión glomerular, y puede ser la evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria. La clínica es extremadamente grave y evoluciona en poco tiempo a IRT, por lo que se recomienda diagnóstico y tratamiento precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1409-1418.
2. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP); Antón M, Rodríguez LM (coords.). *Nefrología pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Ayalon R, Beck L. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):31-39.
4. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):403-441.
5. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe F (eds.). *Nefrología Pediátrica.* 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006.
6. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:823-829.
7. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63:1164-1177.
8. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International* 2021;100:S1-S276.
9. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2437-2444.
10. Niaudet P, Appel G, Hunder G. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Kidney manifestations. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-kidney-manifestations>
11. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;82:840-856.
12. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:203-213.
13. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, *et al.* C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012; 82(4):465-473.
14. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, *et al.* C3 glomerulopathy – understanding a rare complement– driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143.
15. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, *et al.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014-1021.