



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**El corpúsculo renal: estructura, función y
patología asociada más frecuente.**

**The renal corpuscle: structure, function and
the most frequent associated pathology.**

Autor/a: Dña. Julia Gutiérrez Llaguno

Director/es: D. Juan Carlos Villegas Sordo

Santander, junio 2022

ÍNDICE

1	RESUMEN/ ABSTRACT	1
2	OBJETIVOS.....	2
3	METODOLOGÍA.....	2
4	ANATOMÍA RENAL.....	2
4.1	ESTRUCTURA MACROSCÓPICA	3
4.2	VASCULARIZACIÓN RENAL	4
5	HISTOLOGÍA RENAL	5
5.1	CORPÚSCULO RENAL.....	6
5.2	APARATO YUXTAGLOMERULAR	8
6	FISIOLOGÍA RENAL.....	8
6.1	CORPÚSCULO RENAL.....	9
6.1.1	SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.....	11
7	PATOLOGÍA DEL CORPÚSCULO RENAL: GLOMERULONEFRITIS	13
7.1	NEFROPATÍA IgA	16
7.1.1	DEFINICIÓN.....	16
7.1.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	16
7.1.3	ETIOPATOGENIA	17
7.1.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.....	18
7.1.5	DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO	19
7.1.6	TRATAMIENTO.....	21
7.2	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	22
7.2.1	DEFINICIÓN.....	22
7.2.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	22
7.2.3	ETIOPATOGENIA	23
7.2.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.....	24
7.2.5	DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO	24
7.2.6	TRATAMIENTO.....	26
7.3	ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS	28
7.3.1	DEFINICIÓN.....	28
7.3.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	28
7.3.3	ETIOPATOGENIA	29
7.3.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.....	30
7.3.5	DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO	31

7.3.6	TRATAMIENTO.....	32
8	BIBLIOGRAFÍA.....	34
9	AGRADECIMIENTOS.....	39

1 RESUMEN/ ABSTRACT

RESUMEN: El corpúsculo renal es una estructura morfológica, encargada de la ultrafiltración del plasma, que se encuentra localizada en el interior de la corteza renal. Por ello, primero realizaremos una introducción, con especial énfasis en este componente nefronal, sobre la situación anatómica, la histología y la fisiología del riñón. Aquí explicamos que este órgano constituye una figura clave para el mantenimiento del equilibrio homeostático del organismo, desempeñando múltiples funciones, entre las que destacan la detoxificación de la sangre con la consiguiente formación de la orina, el balance hidroelectrolítico y la regulación de la presión arterial mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por otro lado, trataremos a continuación la patología asociada al corpúsculo renal, que se corresponde con las glomerulonefritis. En concreto, vamos a centrarnos en tres tipos: la nefropatía IgA, la nefropatía membranosa y la enfermedad de cambios mínimos. Por último, procederemos a describir la epidemiología, la etiopatogenia, las manifestaciones clínicas y analíticas, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento específico de cada una de ellas.

PALABRAS CLAVE: corpúsculo renal, glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos.

ABSTRACT: The renal corpuscle is a morphological structure, responsible for plasma ultrafiltration, which is located inside the renal cortex. Therefore, we will first make an introduction, with special emphasis on this nephron component, on the anatomical situation, histology and physiology of the kidney. In this part we explain that this organ constitutes a key figure for the maintenance of the homeostatic balance of the organism, performing multiple functions, among which stand out the detoxification of blood with the consequent formation of urine, the hydroelectrolytic balance and the regulation of blood pressure by activating the renin-angiotensin-aldosterone system.

On the other hand we will deal with the renal corpuscle associated pathology, which corresponds to glomerulonephritis. Specifically, we are going to focus on three types: IgA nephropathy, membranous nephropathy and minimal change disease. Finally, we will proceed to describe the epidemiology, the etiopathogenesis, the clinical and laboratory manifestations, the diagnosis, the prognosis and the specific treatment for each of them.

KEYWORDS: renal corpuscle, glomerulonephritis, IgA nephropathy, membranous nephropathy, minimal change disease.

2 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de fin de grado consiste en la realización de una revisión bibliográfica sobre la estructura, la histofisiología y las enfermedades más frecuentes asociadas al glomérulo renal, en particular, las glomerulonefritis. Al ser un tema muy amplio, hemos escogido tres de ellas para explicarlas en profundidad: la nefropatía IgA, la nefropatía membranosa y la enfermedad de cambios mínimos.

3 METODOLOGÍA

Para alcanzar el objetivo anterior, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos, especialmente en Pubmed, al igual que se han usado herramientas como UpToDate, Clinical Key o STATdx. La información seleccionada proviene, en su gran mayoría, de libros y publicaciones de revistas de alto impacto en el campo de la nefrología como son *Nature reviews*, *Journal of the American Society of Nephrology* (JASM), etc, así como de guías internacionales (KDIGO) de referencia en la materia.

4 ANATOMÍA RENAL

Los riñones, que junto con las vías urinarias constituyen el aparato urinario, son los órganos encargados de la producción de la orina. A su vez, las vías urinarias se encargan de transportar la orina recién formada desde cada riñón a través de los cálices, la pelvis y el uréter para almacenarla en la vejiga urinaria y posteriormente expulsarla hacia el exterior a través de su última porción, denominada uretra (1).

El riñón es un órgano par de localización retroperitoneal, situado entre las vértebras D12 y L3 a cada lado de la columna vertebral. Se distinguen un riñón izquierdo y otro derecho, estando este último levemente más descendido al ser desplazado por el hígado caudalmente. Los grandes vasos abdominales están flanqueados por ellos, el derecho se coloca al lado de la vena cava inferior mientras que el izquierdo está en relación con la aorta abdominal (Figura 1). Dada la gran convexidad de la cúpula diafragmática, la zona superior de ambos riñones se relaciona por su parte posterior con la porción lumbar del diafragma (1).

La morfología renal es similar a una alubia, cuyas medidas son aproximadamente 3 cm de espesor, 5 cm de ancho y 11 cm de longitud (2). Consta de dos caras (una anterior y otra posterior), dos polos (superior e inferior) y dos bordes (medial y lateral). Sobre el polo superior descansa la glándula suprarrenal ipsilateral. El eje mayor, llamado así por atravesar el riñón uniendo sus dos polos, es ligeramente oblicuo debido a que este órgano se encuentra apoyado sobre el psoas, siguiendo su mismo recorrido. El borde lateral es especialmente convexo, mientras que el borde medial, a lo largo de su concavidad, tiene una hendidura que forma el hilio renal, a través del cual penetra el pedículo renal, así como se asoma la pelvis renal. El hilio renal se continúa con el seno renal, un espacio de reducidas dimensiones (3cm) que contiene el pedículo, los cálices renales y tejido adiposo blanco. En las paredes del seno se encuentran de 7 a 14 sobreelevaciones, llamadas papilas renales, que están perforadas con multitud de

orificios dando a la zona una apariencia de criba, por lo que recibe el nombre de *área cribosa* (1) (ver Figura 1).

En cuanto a los medios de fijación, los riñones se encuentran recubiertos por una serie de estructuras que les proporcionan soporte y evitan que se deslicen. De profundo a superficial, se observa la cápsula fibrosa que recubre toda la superficie renal, la cápsula adiposa, la fascia renal y el cuerpo adiposo pararrenal que proporciona un lecho mullido al riñón al tiempo que actúa previniendo su descenso (1).

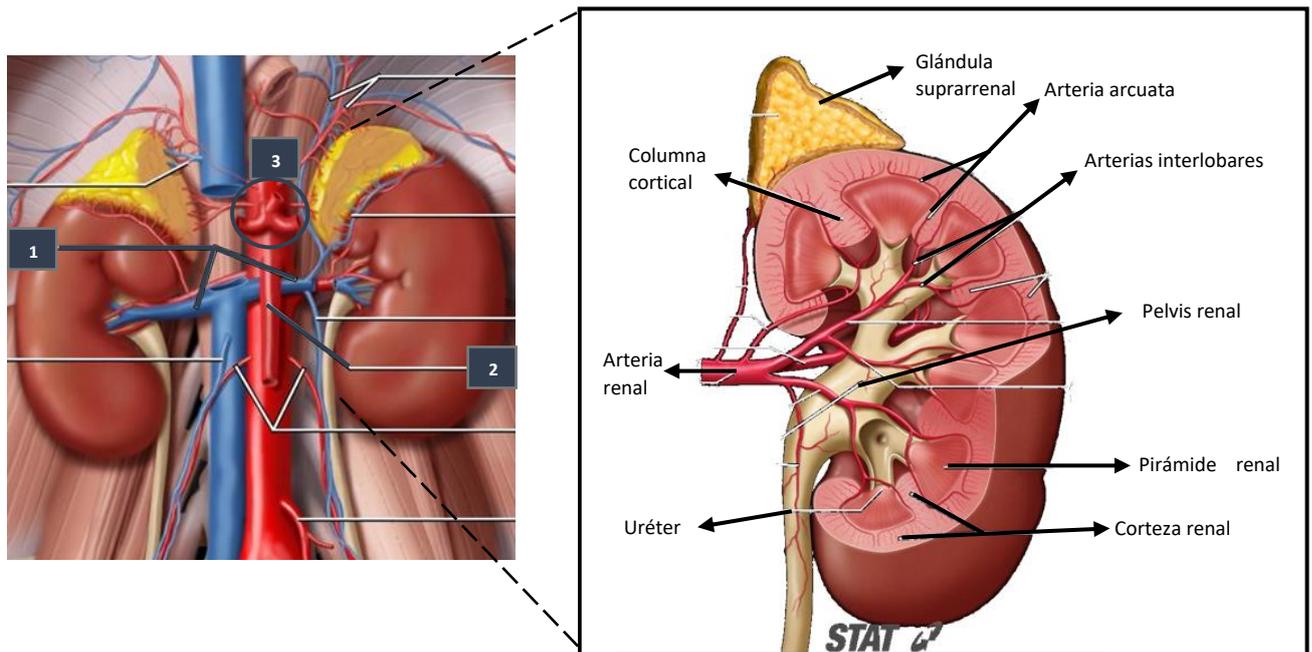


Figura 1 Estructura renal y principales relaciones anatómicas. Imágenes modificadas de STATdx. 1. Venas renales, 2. Arteria mesentérica superior, 3. Tronco celiaco. Disponible en: <https://app.statdx.com/document/kidney/104a18eb-2ce1-4262-bf8d-c016b6d56afb>

4.1 ESTRUCTURA MACROSCÓPICA

En un corte frontal del riñón se reconocen las dos partes características de su estructura macroscópica: la corteza y la médula (1) (ver Figura 1).

La médula renal está compuesta por las *pirámides renales* que, al contrario que lo que indica su nombre, no tienen forma piramidal sino cónica y cuya base es la unión corticomédular. Su espesor es prácticamente el doble que el de la corteza. Cada pirámide, cuyo vértice es una papila renal, está recorrida por múltiples estriaciones que se continúan con la corteza dando lugar a los *rayos medulares* (1,3,4).

La corteza, de aspecto granular y pálido, es la zona más externa y se divide a su vez en dos zonas, una rodeando a la base de las pirámides (arco cortical o porción arqueada) y otra con forma de columna que las rodea lateralmente hasta llegar al seno (*columna renal de Bertin*). Dentro de la porción arqueada está la porción radiada, que contiene las radiaciones o rayos medulares (*columnas de Ferrein*), y la porción contorneada (*laberinto cortical*) compuesta por el territorio cortical comprendido entre dichas

radiaciones. Cada rayo medular actúa de eje de un *lobulillo renal*, estructura cortical circunscrita entre dos arterias interlobulillares (1,3) (ver Figura 2).

Por otra parte, el *lóbulo renal* está formado por una pirámide medular junto con la corteza que la recubre, siendo su base la cápsula renal. En cada riñón se estima que hay entre 5 y 11 lóbulos renales, coincidiendo con el número de pirámides renales (1,3).

4.2 VASCULARIZACIÓN RENAL

La *arteria renal* y sus ramas son las encargadas de irrigar el riñón. La arteria renal se divide tempranamente en 5 *arterias segmentarias* que atraviesan el hilio renal para ramificarse en *arterias lobulares*, subdividiéndose a su vez en *arterias interlobulares*. Las arterias segmentarias carecen de anastomosis entre ellas, de forma que establecen 5 segmentos vasculares con circulación terminal. Las arterias interlobulares penetran en el parénquima para recorrer las columnas renales hasta llegar a la unión corticomedular, donde surgen dos ramas con dirección horizontal, enfrentadas entre sí, llamadas *arterias arciformes*. Finalmente, las *arterias interlobulillares*, derivadas de las anteriores, penetran en la corteza originando múltiples *arteriolas aferentes* renales. Cada arteriola aferente se continúa con un lecho capilar peculiar, denominado *glomérulo*, dado que finaliza en la *arteriola eferente* en lugar de una vénula. De manera que esta red capilar, interpuesta entre dos arteriolas, forma un sistema porta arterial (1,3) (ver Figura 2).

De la arteriola eferente de las zonas corticales más superficiales parte una *red capilar peritubular* que bordea las porciones tubulares que se encuentran en la corteza (túbulos proximal y distal), mientras que de las arteriolas cercanas a la unión corticomedular derivan los *vasos rectos* (o arteriolas rectas) que se distribuyen por la médula. Ambas redes capilares drenan en el *sistema venoso renal* (1,3).

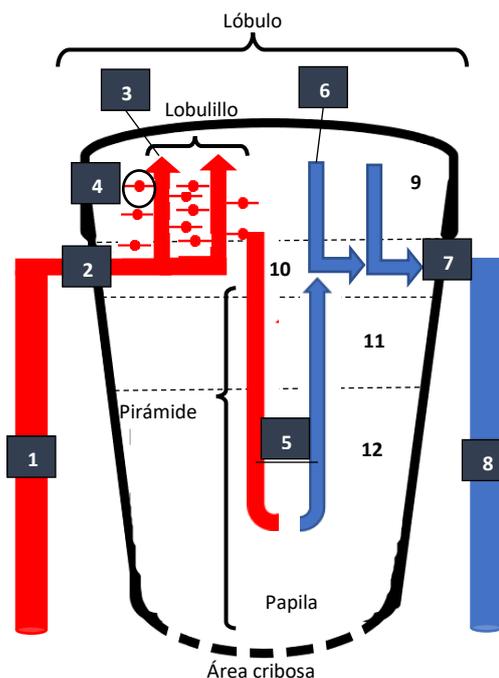


Figura 2 Vascularización renal. 1. Arteria interlobular, 2. Arteria arciforme, 3. Arteria interlobulillar, 4. Arteriola aferente/Glomérulo/Arteriola eferente, 5. Vasos rectos, 6. Vena interlobulillar, 7. Vena arciforme, 8. Vena interlobulillar, 9. Corteza externa, 10. Corteza yuxtamedular, 11. Médula externa, 12. Médula interna. Se aprecia, característicamente en la corteza, el glomérulo con las arteriolas aferente y eferente. Elaboración propia basado en (3,4).

5 HISTOLOGÍA RENAL

Existen aproximadamente 1,3 millones de *túbulos uriníferos* en cada riñón. El *túbulo urinífero* consta de una *nefrona* y un *conducto colector* que recoge y vehiculiza la orina recién formada hacia la pelvis renal (3).

La *nefrona*, que es la unidad funcional del riñón, está integrada por *el corpúsculo y el túbulo renal* (5). En función de las diferentes características histológicas de cada segmento, el *túbulo renal* se divide en una porción inicial llamada *túbulo proximal*, en continuación con el *asa de Henle* (rama ascendente y descendente) y, por último, en el *túbulo contorneado distal* que se comunica con el conducto colector por medio del *túbulo colector* (3,5) (ver Figuras 3-5).

Todos los corpúsculos renales se localizan exclusivamente en la corteza renal confiriéndole su aspecto globuloso característico. Según la disposición de los corpúsculos renales, las nefronas se clasifican en corticales o yuxtaglomerulares. Las *nefronas corticales*, situadas en la región cortical externa, presentan un asa de Henle corta que apenas atraviesa la médula externa. Por el contrario, el asa de las *nefronas yuxtaglomerulares*, ubicadas cercanas a la médula, se dispone hasta la parte más profunda de la médula interna (4,5).

Cabe decir que los rayos medulares, además de ser el eje del lobulillo renal, se corresponden histológicamente con el conjunto de los segmentos tubulares rectos junto con el conducto colector en el que confluyen, debido a lo que se disponen paralelamente en la corteza (3,4).

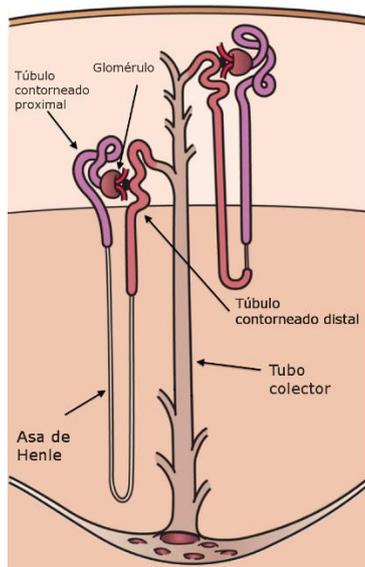


Figura 3. Nefrona cortical (derecha) y yuxtaglomerular (izquierda) con sus partes detalladas. Modificado de "Kidney Nephron.png" en Wikimedia Commons realizado por Holly Fischer, marcado con CC BY-SA 3.0. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56187470>

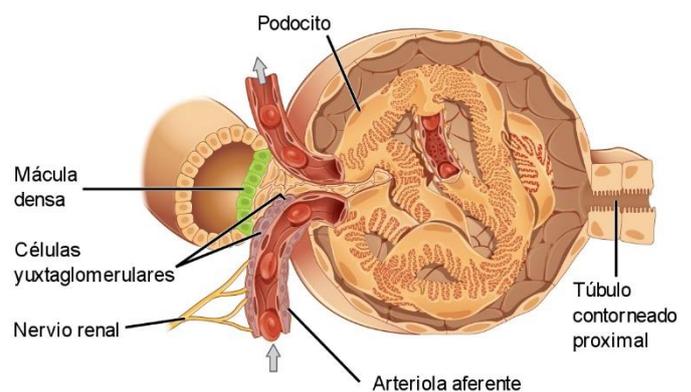


Figura 4. Aparato yuxtaglomerular, glomérulo y túbulo proximal. "Juxtaglomerular Apparatus and Glomerulus esp.jpg" en Wikimedia commons realizado por OpenStax College, marcado con CC BY-SA 4.0. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=72241073>

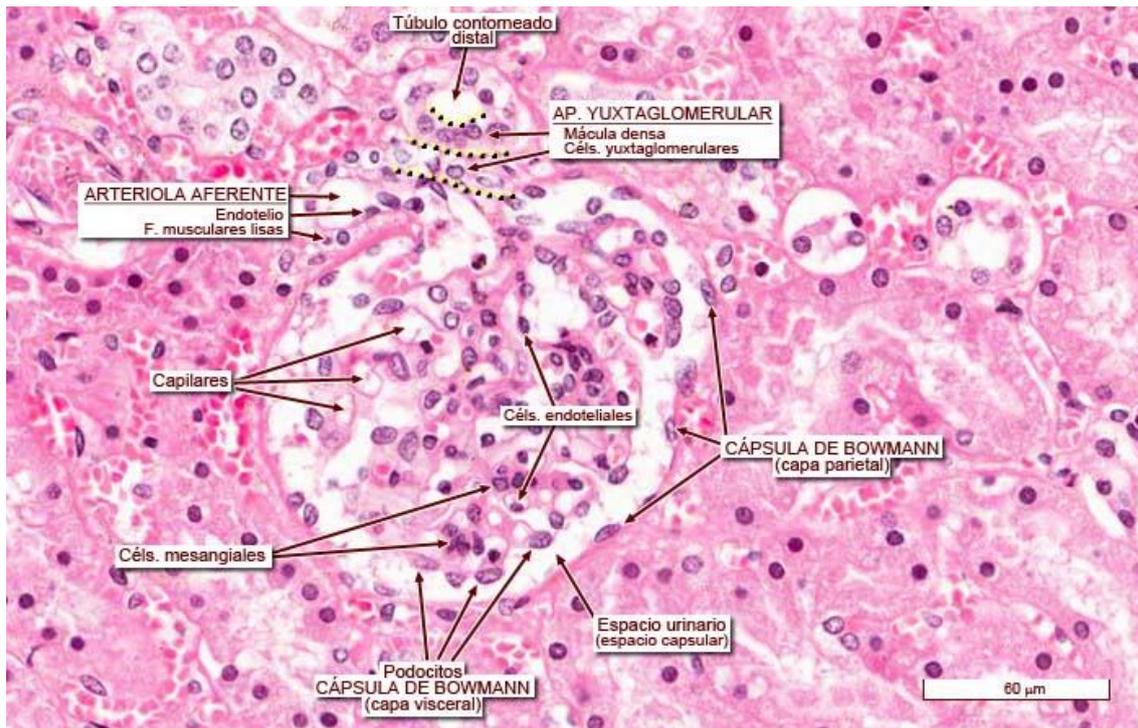


Figura 5. Corte histológico de la corteza renal en el que se observa un corpúsculo renal con las estructuras señaladas en la imagen. x40. Tomado de "Atlas de histología de la Universidad de Zaragoza" desarrollado por el doctor P.Contamina. Disponible online en: <http://wzar.unizar.es/acad/histologia/>

5.1 CORPÚSCULO RENAL

El corpúsculo renal (*corpúsculo de Malpighi*), porción inicial de la nefrona, tiene forma redondeada y un diámetro aproximado de 200 μm . Está compuesto por la cápsula de Bowman con el espacio de Bowman y el glomérulo renal con la región mesangial que cumple la función de soporte (3,4) (ver Figuras 4 y 5).

La *cápsula de Bowman* está formada por una *capa visceral*, que envuelve al glomérulo, y otra *capa parietal*, que sirve de límite externo. Entre ambas capas se delimita el *espacio capsular de Bowman* (o urinario), donde se recoge la orina primaria recién formada (3,4).

La capa parietal está integrada por un epitelio escamoso simple, con su correspondiente lámina basal, vinculado al tejido conjuntivo. En cambio, la capa visceral, aunque también apoye sobre una membrana basal, es más compleja al componerse en su totalidad por células altamente especializadas, *los podocitos*, que engloban a los capilares glomerulares mediante ramificaciones citoplasmáticas distinguiéndose, según su grado de ramificación, prolongaciones primarias, secundarias o terciarias. De estas prolongaciones parten múltiples apéndices de pequeño tamaño semejantes a "pies" que reciben el nombre de *pedicelos*. Los pedicelos adyacentes están separados entre sí por medio de hendiduras de filtración, de unos 35 nm de media, que comunican con el espacio de Bowman, interponiéndose en medio de ellos tan solo el diafragma de hendidura, integrado por moléculas de adhesión denominadas nefrinas, que actúan a modo de anclaje estructural. Igualmente

se anclan a la membrana basal subyacente mediante integrinas $\alpha_3\beta_1$ (3–5) (ver Figura 6).

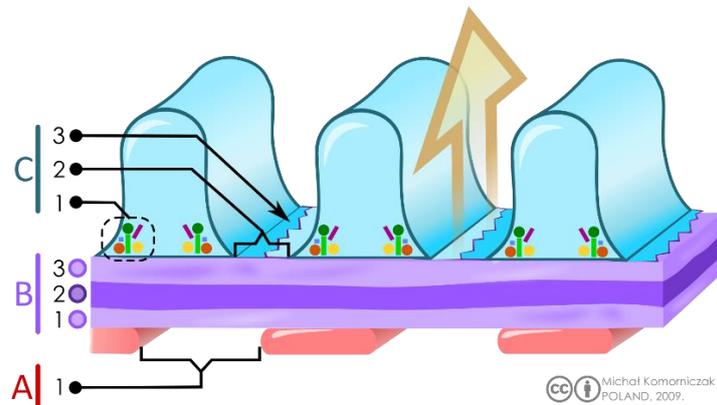


Figura 6. Barrera de filtración glomerular. A) Células endoteliales con fenestraciones (1). B) Membrana basal glomerular compuesta por la lámina rara interna (1), la lámina densa (2) y la lámina rara externa (3). C) Podocitos, se ven las integrinas $\alpha_3\beta_1$ (1), la hendidura de filtración (2) y el diafragma de hendidura (3). “Filtration barrier.svg” en Wikimedia Commons realizado por Michal Komorniczak (Poland) mediante Inkscape, marcado con CC BY-SA 3.0. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5743097>

La zona del corpúsculo donde entra la arteriola aferente y sale la eferente es conocida como el *polo vascular*, mientras que en la zona diametralmente opuesta se emplaza el denominado *polo urinario* que establece la continuación entre la capa parietal capsular y el túbulo contorneado proximal (3).

La división de la arteriola aferente en unas cinco asas capilares da lugar a la formación del glomérulo, cuyo *endotelio* contiene múltiples *fenestraciones* de 70 nm de calibre obturadas por un diafragma. El endotelio glomerular apoya sobre su membrana basal, que se funde con la lámina producida por los podocitos generando la *membrana basal glomerular*, una gruesa lámina PAS positiva que engloba otras tres capas diferenciables utilizando el microscopio electrónico. De superficial a profundo son: la *lámina rara externa*, la *lámina densa* y la *lámina rara interna*. Tanto las células endoteliales como los podocitos se encargan de la síntesis y recambio continuo de la membrana basal glomerular (4).

El conjunto del endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y los pedicelos de los podocitos junto al diafragma de la hendidura de filtración, conforman la *barrera de filtración glomerular*. Esta estructura es responsable del ultrafiltrado del plasma (3,4).

La *región mesangial* se ubica en el tallo glomerular, en una zona comprendida entre la mácula densa del túbulo contorneado distal, el polo vascular y las asas capilares. Característicamente, las células mesangiales poseen núcleos más grandes y oscuros que las células endoteliales vecinas, y filamentos contráctiles en su citoplasma. Igualmente, están inmersas en una matriz mesangial PAS positiva sintetizada por ellas mismas, aportan estabilidad al glomérulo y están dotadas de capacidad contráctil y fagocítica con el fin de eliminar de la membrana basal distintas macromoléculas que pudieran interferir en su función de filtración (3,4,6).

No todo el mesangio se encuentra englobado por el glomérulo (*mesangio intraglomerular*), existen células *mesangiales extraglomerulares*, que forman parte del aparato yuxtaglomerular, si bien ambas porciones se encuentran en continuidad (3,6).

5.2 APARATO YUXTAGLOMERULAR

El aparato yuxtaglomerular está estrechamente relacionado con el corpúsculo renal al situarse en el polo vascular. Permite establecer una comunicación eficaz entre los túbulos y el polo vascular corpuscular, de manera que establecen una “conversación bioquímica” que permite al riñón autorregular su flujo sanguíneo y con ello mantener un filtrado glomerular adecuado (3,4).

Se compone de tres elementos: la *mácula densa*, las *células yuxtaglomerulares* y las *células mesangiales extraglomerulares* (ver Figuras 4 y 5). La *mácula densa*, correspondiente a la zona de unión entre el segmento grueso ascendente del asa de Henle y la porción inicial del túbulo contorneado distal que está en contacto con el polo vascular glomerular, se encarga de sensar los niveles de cloruro de sodio del ultrafiltrado del plasma (3–5).

Las células yuxtaglomerulares (o granulares) son células musculares lisas modificadas que producen *renina*. Principalmente forman parte de la arteriola aferente, sin embargo, también están presentes en menor medida en la eferente. Formando un espacio triangular entre ambas arteriolas, se localizan las células mesangiales extraglomerulares, también conocidas como *células del lacis* al formar una red de conexión con las células yuxtaglomerulares (3,4).

En su conjunto, el aparato yuxtaglomerular conforma una unidad endocrina secretora de renina en respuesta a la disminución de la concentración de cloruro de sodio en la *mácula densa*, al ser el principal componente del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que el riñón interpreta como una situación de hipovolemia, ejerciendo un papel clave en la regulación de la presión arterial sistémica (3–5). Se abordará más detalladamente en el siguiente apartado.

6 FISIOLÓGÍA RENAL

Aunque la formación de la orina a partir de un ultrafiltrado del plasma, como ya se ha indicado anteriormente, sea probablemente una de sus funciones más conocidas, el riñón también interviene en otros procesos fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo, tales como la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, la excreción de productos desecho y sustancias tóxicas, el control del equilibrio ácido-base y la realización de la gluconeogénesis durante el ayuno prolongado (7,8).

Asimismo, este órgano participa en una importante función endocrina tomando parte de la regulación de la presión arterial por medio de la secreción de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona), la estimulación de la formación de eritrocitos en la médula ósea roja mediante la *eritropoyetina*, y su participación en la segunda hidroxilación del 25-hidroxicolecalciferol para conseguir vitamina D en su forma activa (1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol) (3,7).

Una vez se obtiene el ultrafiltrado del plasma en los corpúsculos renales, este pasa a la porción tubular de la nefrona, donde se producen complejos procesos de reabsorción y secreción que darán lugar a la composición final de la orina (7).

6.1 CORPÚSCULO RENAL

El corpúsculo renal es la unidad de filtración renal, iniciando la producción de orina. La filtración glomerular consiste en el paso de líquido, acompañado por determinadas moléculas de bajo peso molecular, desde los capilares glomerulares al espacio capsular de Bowman. La barrera de filtración establece una permeabilidad selectiva, precisando qué moléculas son filtrables en función de su tamaño y su carga eléctrica. En concreto, el tránsito está determinado por un rango de tamaños que comprende desde moléculas menores de 3,5 nm, equivalentes a un peso molecular menor de 7000 Daltons, que pasan libremente; hasta una dimensión máxima de 8 nm que dificulta enormemente su difusión, equiparable a pesos moleculares de hasta 10000 Daltons si tienen carga neutra; y por las glucoproteínas con carga negativa presentes tanto en el endotelio, como en la membrana basal y el glucocáliz de los pedicelos podocitarios. Así, las moléculas pequeñas y cargadas positivamente son filtradas con mayor facilidad que las moléculas de mayor tamaño y carga negativa, lo que permite la libre difusión de iones y gran parte de moléculas orgánicas como glucosa, urea y aminoácidos. No obstante, excluye a los elementos formes de la sangre, incluyendo los eritrocitos, y a la mayoría de las proteínas plasmáticas como la albúmina. Como consecuencia, la composición del ultrafiltrado es muy parecida al plasma, a excepción del escaso contenido en proteínas (3,4,7,8).

El riñón es un órgano intensamente vascularizado cuya fracción de filtración (filtrado glomerular/ flujo plasmático renal) es 0,2 de promedio, lo que significa que el 20% del flujo sanguíneo que recibe el riñón termina siendo filtrado. El volumen filtrado generado por unidad de tiempo corresponde al filtrado glomerular, que llega a alcanzar los 180 l/día (125ml/min) en el adulto, es decir, el plasma atraviesa la barrera de filtración unas 60 veces al día. La cantidad de orina únicamente alcanza alrededor de 1,5 l/día (1ml/min). El filtrado glomerular está establecido por la presión de filtración neta multiplicada por un coeficiente de filtración, específico del capilar glomerular, que agrupa el área y la permeabilidad (7,8).

La presión de filtración neta resulta de la suma de presiones que favorecen el filtrado, concretamente la elevada presión hidrostática glomerular, que es en torno a tres veces el valor previsto para una red capilar estándar, y las que se oponen al mismo, la presión oncótica glomerular y la presión hidrostática de la cápsula de Bowman. La totalidad de las fuerzas anteriores se conoce bajo el nombre de fuerzas de Starling. Es conveniente aclarar que la presión oncótica de la cápsula de Bowman no se considera que favorezca el filtrado porque su valor se estima cercano a cero debido a la ausencia de proteínas en condiciones de normalidad (7,8) (ver Figura 7).

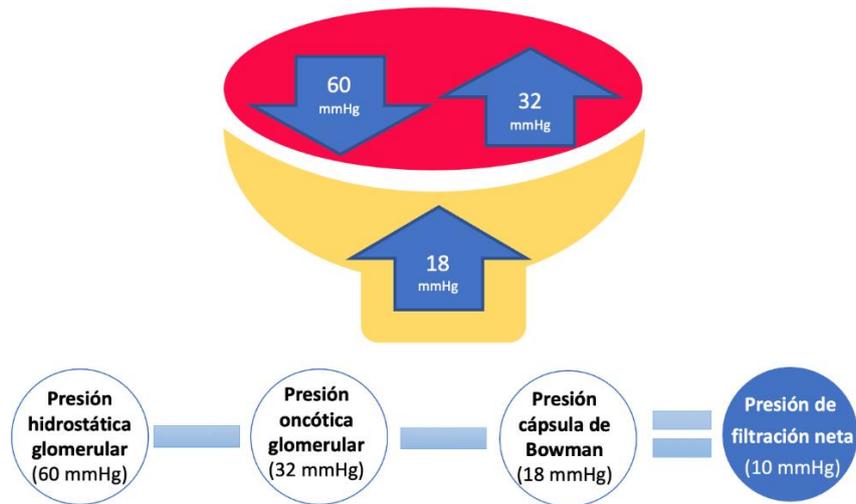


Figura 7. Esquema de las fuerzas de Starling que determinan la filtración glomerular. En rojo se representa el capilar glomerular y en amarillo la cápsula de Bowman. Elaboración propia basado en (7).

A medida que la diferencia de presiones impulsa el plasma hacia la cápsula de Bowman, va incrementando la concentración de proteínas plasmáticas y, con ello, la presión oncótica glomerular es mayor conforme nos acercamos a la arteriola eferente, originando una reducción del filtrado glomerular. Este fenómeno demuestra que la presión oncótica varía a lo largo de todo el glomérulo (7).

La regulación principal de la cantidad de plasma filtrado se establece en función de la variación en la presión hidrostática glomerular, modulada por la presión arterial y la resistencia vascular de las arteriolas aferente y eferente (7).

La elevación de la presión arterial aumenta la presión hidrostática, por lo tanto, teóricamente se incrementa el filtrado glomerular. En realidad, los mecanismos fisiológicos de regulación renal mantienen el filtrado estable en un amplio rango de presiones e impiden el daño renal (7,8).

A nivel arteriolar, la vasoconstricción desemboca en resultados diferentes según afecte a la arteriola aferente o eferente. Cuando la arteriola aferente disminuye de calibre, reduce el flujo sanguíneo y la producción de filtrado, obteniéndose el efecto contrario con su dilatación. Por el contrario, el aumento de resistencia en la arteriola eferente genera un efecto bifásico. Si la vasoconstricción es moderada, retiene mayor volumen sanguíneo en el interior glomerular aumentando su presión y favoreciendo el proceso de filtración. Sin embargo, si la arteriola es sometida a vasoconstricción intensa, se estimula el fenómeno similar al anteriormente expuesto relativo a la influencia de la concentración de proteínas sobre la presión oncótica, provocando menores tasas de filtrado (7).

Paralelamente a esos procesos, el riñón controla de forma estrecha el flujo sanguíneo renal con el fin de conseguir un filtrado glomerular estable frente a oscilaciones de la presión arterial sistémica, puesto que la presión hidrostática glomerular es un factor primordial del que depende el filtrado. De esta forma, la perfusión renal permanece constante sin sufrir las alteraciones proporcionales esperables frente a las

modificaciones de la presión arterial. Intervienen dos tipos de mecanismos reguladores, que atendiendo a su naturaleza se clasifican en exógenos e intrínsecos (autorregulación) (7–9).

Dentro de la regulación exógena se encuentra la activación del sistema nervioso simpático, cuya actuación induce vasoconstricción arteriolar para reducir el filtrado y únicamente tiene particular interés en situaciones agudas y graves como la hemorragia masiva, y el control hormonal. Las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, tienen relevancia en circunstancias de hemorragia grave debido a la contracción de ambas arteriolas, por lo demás, al igual que las señales simpáticas, ejercen poca influencia en condiciones normales. Lo contrario ocurre con los autacoides, sustancias vasoactivas originadas en el riñón con acción local entre las que se distinguen el óxido nítrico, las prostaglandinas y la bradicinina, que tienen propiedades vasodilatadoras, en particular, tienen un considerable efecto nefroprotector contrarrestando la vasoconstricción sobre la arteriola aferente mediada por angiotensina II. Consecuentemente, la angiotensina II, que puede considerarse simultáneamente una hormona y un autacoide, realiza su acción vasoconstrictora preferentemente sobre la arteriola eferente (7,8).

Respecto a la autorregulación renal destacan el mecanismo miógeno y el sistema de retroalimentación tubuloglomerular. Ambos mecanismos no dependen de influencias externas, sino que pertenecen al ámbito intrínseco renal, incluso perduran tras la extracción de dichos órganos del cuerpo siempre que se asegure su perfusión sanguínea. Esta propiedad de autorregularse es operativa dentro de amplios márgenes de presión arterial fijados entre valores cercanos a 80 y 140 mmHg. (7,9).

El mecanismo miógeno, fundamentado en la resistencia al estiramiento de la pared vascular durante el aumento de la presión arterial, en el contexto de las arteriolas renales evita el excesivo aporte sanguíneo renal y, consiguientemente, el aumento de filtrado glomerular, aunque sea una respuesta menos precisa que el ajuste fino mediado por la retroalimentación tubuloglomerular. Además, juega un papel importante en la prevención de lesiones por hipertensión (7,9).

Por último, el sistema de retroalimentación tubuloglomerular integra el funcionamiento coordinado de la mácula densa con el resto de los diversos componentes del aparato yuxttaglomerular, logrando la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, que se detalla a continuación (3,7–9).

6.1.1 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El aparato yuxttaglomerular se encarga de regular la presión arterial mediante la producción de *renina*, que pone en funcionamiento al sistema renina-angiotensina-aldosterona (3).

En la Figura 8 podemos observar el mecanismo de acción de este eje. Las células yuxttaglomerulares funcionan a modo de barorreceptores intrarrenales detectando la disminución de la presión de la arteriola aferente que finaliza con la secreción de los gránulos de renina contenidos en su citoplasma. La liberación de renina también se ve regulada por la inervación simpática de estas células, desencadenada por estímulos

transmitidos desde del centro vasomotor en respuesta a una bajada de la presión arterial sistémica con el fin de favorecer su secreción, y por el grado de tumefacción osmótica de la mácula densa (8).

Más en detalle, la mácula densa detecta alteraciones en la concentración de cloruro de sodio (NaCl) gracias a transportadores específicos, situados en la membrana celular, que internalizan mayoritariamente sodio y cloro (8). La disminución de la presión arterial se traduce en una hipoperfusión renal y una disminución de las concentraciones de NaCl en el túbulo contorneado distal, de manera que esta alteración es captada por las células de la mácula densa. Esto provoca la estimulación de la secreción por las células yuxtaglomerulares de renina, que tal como detallaremos seguidamente, termina aumentando los niveles de angiotensina II, un potente vasoconstrictor, capaz de disminuir el calibre de las arteriolas eferentes sin afectar a las arteriolas aferentes por el mecanismo anteriormente descrito. Así la constricción de la arteriola eferente contribuye a aumentar la presión hidrostática capilar y con ello el FG (7).

En el caso opuesto, si se produce un exceso de perfusión renal, la mácula densa detecta una elevación en los niveles de NaCl que genera la tumefacción osmótica de sus células. Como consecuencia, libera mediadores que actúan inhibiendo la liberación de renina (7,8).

Continuando con la explicación de la Figura 8, la renina liberada al torrente sanguíneo ante una situación de hipotensión, cataliza la conversión de angiotensinógeno, producido por el hígado, a angiotensina I. Posteriormente es transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), presente en su mayor parte en el endotelio pulmonar. La angiotensina II cuenta con múltiples acciones para normalizar la presión arterial, por ejemplo, aumenta las resistencias vasculares periféricas y contrae predominantemente la arteriola eferente (como ya se acaba de comentar) (7,8).

Adicionalmente a su acción vasoconstrictora, la angiotensina II promueve la liberación en la neurohipófisis de ADH, y la secreción de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal, que incrementan, respectivamente, la reabsorción de agua en el túbulo colector y la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector; de forma que contribuye todavía más a la reabsorción de líquido en una situación teórica de disminución de volumen (3).

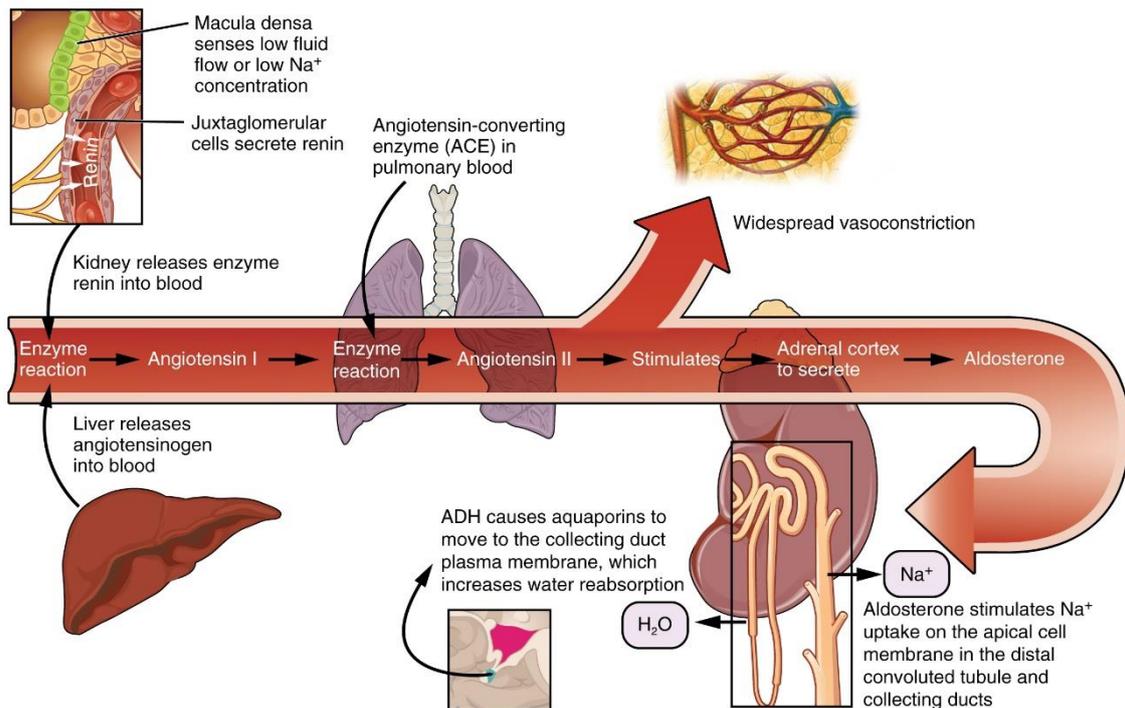


Figura 8. Sistema renina angiotensina aldosterona. Se muestran los procesos que tienen lugar desde la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular hasta la acción de la aldosterona en el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector. "2626 Renin Aldosterone Angiotensin.jpg" realizado por OpenStax College, está marcado con CC BY 3.0. Disponible en: <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>

7 PATOLOGÍA DEL CORPÚSCULO RENAL: GLOMERULONEFRITIS

De acuerdo con la RANM (Real Academia Nacional de Medicina de España), el término glomerulonefritis (GN) comprende un conjunto de enfermedades renales que cursan con inflamación glomerular, tanto parcial como difusa, normalmente debido al depósito de inmunocomplejos ya sean circulantes o formados *in situ*. Su forma de presentación y su etiología son muy variables, por lo que el diagnóstico de certeza se establece normalmente mediante la biopsia renal (10,11).

Al ser un grupo muy heterogéneo de enfermedades se han establecido múltiples clasificaciones atendiendo a diversos aspectos, sin poder conseguir una única clasificación que permita una subdivisión sistemática. Así, según el tiempo de evolución de la enfermedad (clasificación clínica) se distinguen GN agudas, rápidamente progresivas y crónicas. Según la etiología se diferencia entre GN primarias, si son idiopáticas y de afectación exclusivamente renal (sin asociación con otras manifestaciones extrarrenales), o GN secundarias si se desarrollan en el contexto de una enfermedad sistémica. La clasificación más utilizada es la histológica, a partir de la cual toman el nombre la mayoría de las GN primarias. Por último, todas las clasificaciones anteriores se pueden combinar, alcanzando una visión más detallada y completa (9) (Tabla 1).

GN PRIMARIAS	GN SECUNDARIAS
<ul style="list-style-type: none"> • GN agudas: <ul style="list-style-type: none"> ○ GN proliferativa endocapilar (aguda postinfecciosa) • GN rápidamente progresiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ GN proliferativa extracapilar • GN crónicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ GN mesangiocapilar (membranoproliferativa) ○ GN proliferativas mesangiales: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Nefropatía IgA</u> ▪ Nefropatía IgM ○ <u>Enfermedad de cambios mínimos</u> ○ GN focal y segmentaria ○ <u>Nefropatía membranosa</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis sistémicas • Enfermedad de Goodpasture • Disproteinemias • Nefropatía diabética • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Enfermedades infecciosas • Neoplasias

Tabla 1. Clasificación de las glomerulonefritis según sus características clínicas, etiológicas e histológicas (9). Se muestran **en negrita** y subrayadas las que se desarrollarán a continuación.

Reparando en que la patología corpuscular es una materia de gran amplitud e inabarcable para su desarrollo con profundidad en esta revisión, hemos analizado los datos publicados más recientes del Registro Español de Glomerulonefritis (REGN) sobre patología renal biopsiada desde 1994 hasta 2019 (12) para seleccionar tres tipos de GN: la **nefropatía IgA**, la **nefropatía membranosa** y la **enfermedad de cambios mínimos**.

Esta elección se justifica en que las dos primeras son, por ese mismo orden, las que tienen una mayor prevalencia si observamos los datos totales (ver Figura 9), siendo además la nefropatía IgA la más prevalente en el grupo de edad de 15-65 años (12) (ver Figura 10).

Por otro lado, también hemos incluido la enfermedad de cambios mínimos por ser una entidad con especial relevancia en la infancia, correspondiendo con el resultado de la mayoría de las biopsias realizadas a esta edad (12) (ver Figura 11).

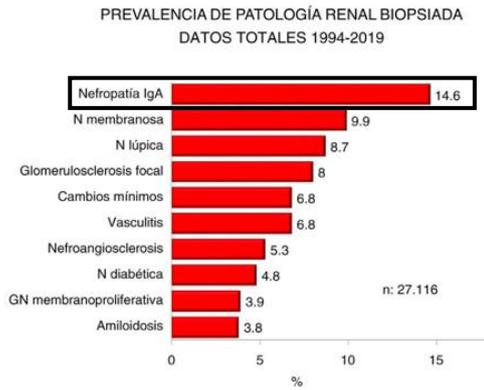


Figura 9. Prevalencia de nefropatías biopsiadas (12).

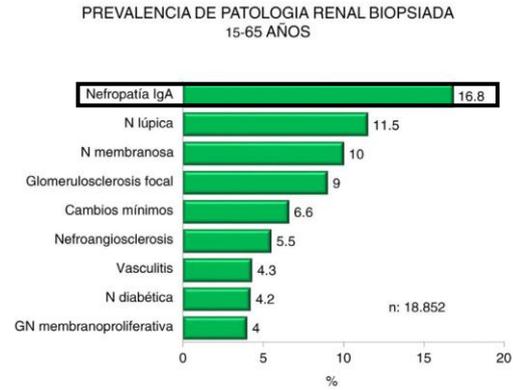


Figura 10. Prevalencia de nefropatías de 15-65 años (12).

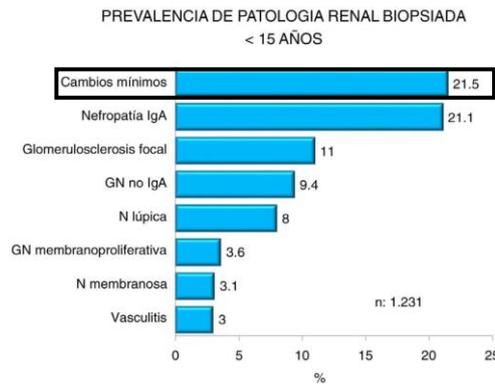


Figura 11. Prevalencia de nefropatías en < 15 años (12).

Me parece conveniente añadir, aunque no sea objeto de este trabajo, que en los demás intervalos de edad que contempla el estudio, de 65-80 años y mayores de 80 años, las vasculitis son la causa más frecuente de biopsia renal, refiriéndonos, al igual que en los casos anteriores, a los datos de prevalencia por edades concretas (12) (ver Figura 12 y 13).

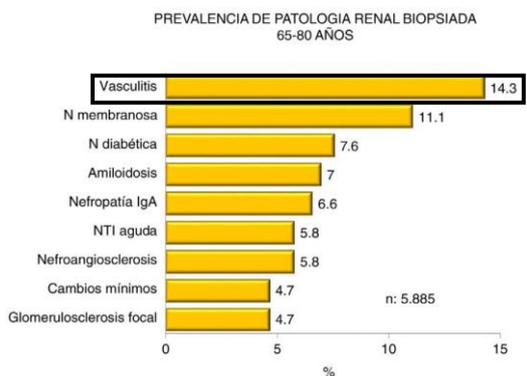


Figura 12. Prevalencia de nefropatías de 65-80 años (12).

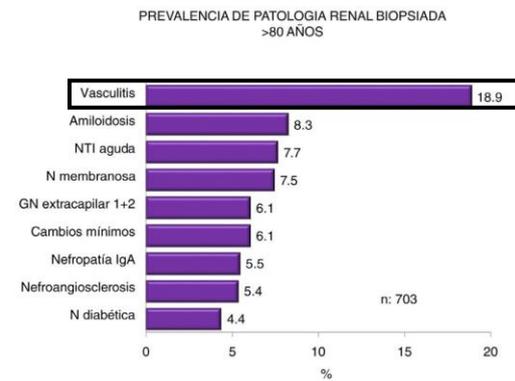


Figura 13. Prevalencia de nefropatías en > 80 años (12).

7.1 NEFROPATÍA IgA

7.1.1 DEFINICIÓN

La nefropatía IgA (NIgA) es una glomerulonefritis proliferativa mesangial con la presencia característica de depósitos difusos de IgA distribuidos por el mesangio (13). También recibe el nombre de *enfermedad de Berger*, en honor del nefrólogo francés Jean Berger, que junto a la microscopista Nicole Hinglais, fueron los primeros en visualizar estos depósitos en 1968 (14,15). Además, tiene la particularidad de ser la única de todas las enfermedades glomerulares que se caracteriza por la presencia de un tipo de anticuerpo, más que por cualquier otro hallazgo al microscopio o dato clínico (13,16).

7.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La NIgA constituye la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo, sobre todo en los países desarrollados al estar el uso de la biopsia renal ampliamente extendido (16,17). Hay que tener en cuenta que los datos aportados por la biopsia renal infraestiman la enfermedad, dado que pacientes con formas leves pueden no ser sometidos a este procedimiento, al igual que ocurre en los países donde no está disponible (18).

A pesar de ello, la menor detección de depósitos de IgA en autopsias de víctimas de accidentes en Finlandia en comparación con los encontrados en donantes de órganos japoneses (19,20), sugiere que existen variaciones geográficas en la incidencia, no siendo atribuibles a las diferentes indicaciones de biopsia dependiendo del lugar. En la misma línea van las evidencias reveladas por los estudios de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), encontrando un mayor número de alelos de riesgo en la población asiática y del Pacífico, y el menor en población africana (21,22). Estos datos encajan con las diferencias de prevalencia de la NIgA (17). Incluso la predisposición racial se mantiene en una misma área geográfica, por ejemplo, en Estados Unidos es menos frecuente en afroamericanos frente a individuos de origen europeo (13).

En España, la NIgA es la primera causa de patología renal biopsiada, conforme a los datos del REGN, suponiendo casi el 15% de todas las biopsias renales realizadas hasta la fecha (12). La incidencia anual se corresponde con 6,2 casos por millón de habitantes (23).

Aunque puede debutar a cualquier edad, se aprecia un pico de incidencia en la segunda y tercera década de la vida, encontrándose el 80% de los enfermos con edades comprendidas entre 16 y 35 años (16).

En cuanto a las diferencias por sexos, no se han encontrado en población asiática, solamente se encuentra predominio en varones caucásicos frente a mujeres en proporción aproximada 2:1 (16,17).

7.1.3 ETIOPATOGENIA

La elevación de los niveles séricos de IgA no determina la existencia de depósitos mesangiales ni la aparición de la enfermedad. Lo que sí está en relación es la producción de IgA con alteraciones en su glucosilación (16).

La IgA está involucrada en la inmunidad de las mucosas, en concreto, la IgA polimérica (pIgA1) generada por el tejido linfoide asociado a ellas. También existe la IgA monomérica (mIgA1), que es producida en la médula ósea para verse a la circulación sanguínea y posteriormente ser degradada por el hígado, pero tiene menor relevancia en el desarrollo de la enfermedad (13).

Se piensa que el aumento de la IgA1 deficiente en galactosa circulante es provocado por la trasposición de linfocitos procedentes de áreas mucosas a la médula ósea. Sin embargo, todavía este proceso no es del todo comprendido ni aceptado (13).

Dificultades para la adición de monosacáridos a los aminoácidos de la región bisagra de la cadena pesada de la IgA1, desembocan en la síntesis de IgA deficiente en galactosa. Puede ser por anomalías genéticas resultantes en la sustitución de alanina por serina en la región CDR3 de las cadenas pesadas, o por el contrario pueden ser adquiridas en relación con alteraciones enzimáticas o con el microambiente creado por la liberación de citocinas por linfocitos T, sin que esté bien esclarecida su patogénesis en la actualidad. Bajo todo ello, subyace un defecto de la inmunidad de mucosas que favorecerá la hiperreactividad frente a antígenos alimentarios (13,16,17).

La deficiencia en galactosa provoca la exposición de N-acetilgalactosamina, creando un epítipo que originará la formación de anticuerpos IgG contra él (16).

Una vez explicada la formación de IgA deficientes en galactosa, paso a resumir la teoría más ampliamente aceptada sobre la patogenia de la NIgA, la teoría de los 4 “hits” (“pasos” en español). El primero consiste en la formación de anticuerpos deficientes en galactosa, que ya hemos comentado. A pesar de ello, es conocida la elevación de IgA deficiente en galactosa plasmática en familiares sanos de pacientes, sugiriendo que la presencia de la IgA aberrante es un factor necesario, pero no suficiente para desarrollar la enfermedad, se necesita un segundo “hit”. Este segundo “hit” consiste en la formación de anticuerpos IgG contra la IgA deficiente en galactosa, formando complejos inmunes (tercer “hit”) que se depositarán en el mesangio (cuarto “hit”), derivando en la proliferación de las células mesangiales y asociando frecuentemente la activación del complemento (13,16,17). Contrariamente, una minoría de autores proponen la posibilidad de la formación *in situ* de los complejos antígeno-anticuerpo tras haberse depositado previamente la IgA deficiente en galactosa (24).

Por otro lado, no se ha implicado a ningún microorganismo en la etiopatogenia de la NIgA, pese a que hay algunos casos asociados a infecciones bacterianas o virales, al no encontrarse en las biopsias renales ningún antígeno microbiológico (13). Si bien es cierto que, en relación con el COVID-19 y su vacunación, se han encontrado casos de nuevo inicio y recaídas de esta glomerulopatía (25–27).

La NIgA es posible que aparezca, en sus formas secundarias, asociada a enfermedades autoinmunes o inflamatorias, por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad celiaca y vasculitis IgA (13,28).

A modo de síntesis, parece que la NIgA, lejos de formar una entidad aislada, es la vía final de varios mecanismos patogénicos (13).

7.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La NIgA engloba varias formas de presentación, sin ser ninguna patognomónica (13), entre las que destacan:

- **Hematuria macroscópica:** es la forma clásica de la enfermedad. Sucede en el 40-50% de los pacientes, más frecuentemente en adultos jóvenes durante la segunda década de la vida, siendo excepcional a partir de los 40 años. Asimismo, puede aparecer en niños, aunque en esta edad predomina la vasculitis IgA. Si se inflama la cápsula renal cursa con dolor lumbar. El rasgo característico es la hematuria macroscópica recurrente de reciente aparición, dentro de las primeras 24 horas, tras una infección respiratoria de vías altas, incluyendo amigdalitis y faringitis, de ahí que haya recibido el nombre de nefritis sinfaringítica, o menos habitual, una infección del tracto digestivo, diferenciándose al carecer de periodo de latencia de la GN postestreptocócica. El cuadro de hematuria macroscópica se resuelve de forma espontánea en pocos días, persistiendo hematuria microscópica entre los brotes. Puede aparecer proteinuria asociada, sobre todo durante el cuadro infeccioso. Tiene un pronóstico favorable a corto plazo, pero la persistencia de proteinuria se asocia a progreso de la enfermedad. Puede darse el caso de la formación de cilindros hemáticos que obstruyan los túbulos condicionando la aparición de insuficiencia renal aguda que, al igual que la hematuria macroscópica, revierte repentinamente (13,16–18).
- **Hematuria y proteinuria asintomática:** es la segunda forma en frecuencia (30-40%), detectándose la mayoría de las veces gracias a un análisis rutinario de orina. La proteinuria normalmente es menor de 2g/24h. Aparece típicamente en adultos hasta los 60 años (13,16).
- **Otras formas menos frecuentes:**
 - **Síndrome nefrótico:** aunque la aparición de proteinuria en rango nefrótico suele acontecer en pacientes hipertensos mal controlados, el desarrollo de un síndrome nefrótico completo es raro. Si sucede desde el principio del cuadro principalmente se debe a una enfermedad de cambios mínimos sobreañadida. Por el contrario, si es una manifestación tardía es compatible con daño renal crónico (13,17).
 - **Síndrome nefrítico:** asociado a la formación de semilunas en el contexto de una GN rápidamente progresiva tipo II. El hallazgo anatomopatológico propio es la detección de semilunas en más del 50% de los glomérulos. En este caso, el pronóstico es peor, con un importante porcentaje de pacientes (42,5%) que evoluciona a enfermedad renal terminal a pesar del tratamiento (13,18).

Globalmente, menos de un 5% de los casos de NIgA presentan insuficiencia renal aguda. No obstante, hay estudios nacionales (29) que muestran que se manifiesta hasta en el 27% de los pacientes mayores de 65 años, y europeos (30) que sugieren que la progresión a insuficiencia renal crónica se da en el 20-30% de los pacientes durante los 20 años siguientes al inicio del cuadro. Aparte de los mecanismos ya mencionados que pueden provocar insuficiencia renal aguda, los pacientes ancianos con NIgA crónica están predispuestos a desarrollarla (13,16).

Algunos pacientes tienen hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en el momento del diagnóstico, una excepción en nuestro medio, pero sigue siendo común en lugares con dificultad para acceder a la atención sanitaria. Suelen ser pacientes de edad avanzada y se piensa que probablemente hayan tenido la enfermedad durante largo tiempo sin diagnosticar debido a no presentar hematuria franca ni realizarse análisis de orina (13,17).

7.1.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Las nuevas guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre glomerulonefritis determinan, respecto a la NIgA, las siguientes consideraciones (31):

- El diagnóstico de certeza sólo se puede definir mediante biopsia renal.
- Establecer la clasificación de Oxford MEST-C.
- No hay biomarcadores en orina o suero diagnósticos.
- Descartar en todos en todos los pacientes que la enfermedad pueda ser debida a causas secundarias.

Es fundamental que la inmunofluorescencia demuestre depósitos mesangiales de IgA deficientes en galactosa, dado que son definitorios de esta glomerulonefritis (ver Figura 14). Adicionalmente, se detecta en el 70% de las muestras depósito de C3 y en menor proporción C4, C4d (derivado de la fragmentación de C4), lectina de unión a manosa y el complejo C5b-C9, lo que apunta a que se produce activación del complemento por la vía alternativa y de las lectinas (23,32,33).

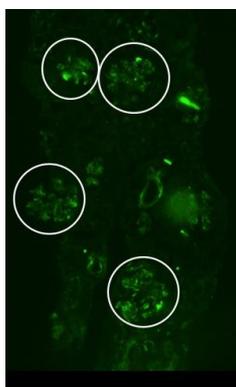


Figura 14. Inmunofluorescencia exhibiendo un patrón mesangial difuso por depósito de IgA (cortesía Dra Ortega) (23).

En la microscopía óptica las alteraciones histológicas son muy variables, sin mantener ninguna correlación topográfica con los depósitos de IgA, llegando a decirse que casi cualquier lesión histológica puede encontrarse. El espectro de hallazgos es muy

amplio, observando típicamente hiper celularidad mesangial focal o difusa, con menos frecuencia se ven GN focal y segmentaria, o la aparición de semilunas en formas agresivas. Incluso el glomérulo tiene aspecto normal cuando la NlgA coincide con la enfermedad de cambios mínimos (13,23). Para clasificar las lesiones microscópicas la clasificación más utilizada es la MEST-C de Oxford, valorando los ítems que se muestran en la Tabla 2 (ver Figura 15) (18) . Igualmente, varios estudios confirmaron la contribución independiente de cada una de las variables MEST-C al pronóstico, uno de cuales es el estudio VALIGA (34). Así un mayor grado en las alteraciones de cada una de las características evaluadas, se asoció fuertemente con progresión del deterioro funcional renal (16,18).

M. Hiper celularidad Mesangial 0= <50%; 1=>50% glomérulos afectados.
E. Proliferación Endocapilar 0= Ausente, 1= Presente
S. GlomeluroeSclerosis Segmentaria 0= Ausente; 1=Presente
T. Fibrosis Túbulo-intersticial. 0= <25%; 1= 25-50%; 2= >50%
C. Semilunas (en %). C0, 0%, C1, 1-25%, C2, >25% de los glomérulos

Tabla 2. Clasificación MEST-C de Oxford (23).

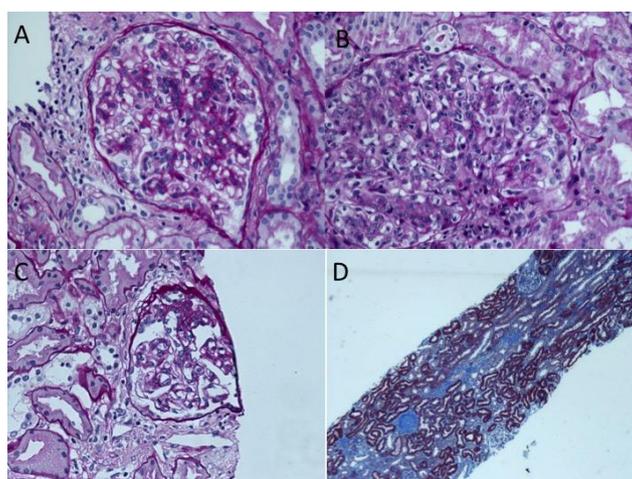


Figura 15. Imágenes vistas al microscopio óptico que ejemplifican lesiones valoradas en la clasificación de Oxford (cortesía Dra Ortega) (23).

A nivel de la microscopia electrónica resaltan las acumulaciones mesangiales en forma de depósitos electro densos (16).

En cuanto al pronóstico, además de atendiendo a los predictores histológicos, se establece en relación con proteinuria superior a 1g/día, hipertensión arterial presente al diagnóstico y disminución del filtrado glomerular, que apuntan hacia un peor pronóstico (35).

Al principio de este apartado decíamos que no hay marcadores diagnósticos, pero la detección de algunas sustancias ayuda a valorar la necesidad de biopsia renal, tales como los niveles plasmáticos de IgA deficientes en galactosa, la normalidad de la concentración de C3 y C4 en sangre, la hematuria de origen glomerular y la proteinuria (16,17).

En la actualidad, no se considera de utilidad diagnóstica la biopsia cutánea, con el fin de detectar acúmulos de IgA en los capilares, pues oscilan significativamente la sensibilidad y la especificidad de dicha prueba (16).

7.1.6 TRATAMIENTO

El acercamiento inicial, recogido por las guías KDIGO (31), comienza por evaluar el riesgo de progresión del paciente utilizando la “herramienta internacional de predicción de la NIgA”, que calcula el riesgo a 5 años de perder el 50% del filtrado glomerular estimado o de progresión a enfermedad renal en fase terminal basándose en los factores pronósticos histológicos y clínicos medidos en el momento de la biopsia. Esta evaluación del riesgo permite informar al paciente acerca de su pronóstico (35).

Lo primero es empezar con la terapia de soporte, centrada en controlar la presión arterial, reducir la proteinuria por medio de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona e introducir cambios en el estilo de vida (dieta pobre en sodio, abandonar el hábito tabáquico, peso apropiado y practicar ejercicio regularmente). Los inhibidores de la angiotensina se administran siempre que la proteinuria sea mayor de 500 mg/día, pudiendo usar bien inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Todavía no se ha demostrado de forma fehaciente que los inhibidores de SGLT2 aporten beneficios en la NIgA, por lo que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no ha aprobado aún su uso para este fin. Desconocemos si el aceite de pescado es verdaderamente beneficioso, no obstante, se suele administrar en pacientes de alto riesgo dado que no es dañino. Se aconseja mantener este manejo general durante 3-6 meses, controlando la proteinuria en orina de 24 horas, los niveles de creatinina plasmática y efectuando análisis de orina cada mes o tres meses dependiendo de la severidad de la clínica al inicio (35).

Pasados de 3 a 6 meses, disponemos a los pacientes en las siguientes categorías de riesgo de progresión, tomando como referencia la proteinuria (35):

- **Alto riesgo:** pacientes con proteinuria ≥ 1 g/día. Se aconseja incluir al paciente en un ensayo clínico, si existe la posibilidad y está dispuesto a participar, o contemplar el uso de terapia inmunosupresora, priorizando el tratamiento con glucocorticoides durante un periodo de 6 meses frente a otros tipos de inmunosupresores. Varias pautas han sido propuestas, de las cuales una sería metilprednisolona oral con dosis inicial de 0,6-0,8 mg/kg/día durante 2 meses y en los 4 meses restantes reducir la dosis 8 mg cada mes. Como alternativa se recomienda la utilización de micofenolato de mofetilo.
- **Bajo riesgo:** si la proteinuria es < 1 g/día no deben recibir tratamiento inmunosupresor, solamente se optimizará la terapia de soporte, ya instaurada, con controles rutinarios.

En determinadas situaciones especiales, el tratamiento es diferente a lo anteriormente expuesto (35):

- **Coexistencia de NlgA con enfermedad de cambios mínimos:** terapia con glucocorticoides de forma similar al tratamiento de la enfermedad de cambios mínimos.
- **NlgA con insuficiencia renal aguda (IRA):** el tratamiento está basado en la terapia de soporte de la IRA. Si no revierte en un plazo máximo de una semana se debe realizar una biopsia renal para descartar la posibilidad de una GN con semilunas.
- **NlgA con GN rápidamente progresiva (o con semilunas):** definida por la disminución $\geq 50\%$ del filtrado glomerular estimado en menos de 3 meses, en ausencia de otras causas (tóxicos, insuficiencia prerrenal u obstrucción urinaria) y la presencia de semilunas en la biopsia. Se correspondería con una GN rápidamente progresiva tipo II. El tratamiento indicado consistiría en ciclofosfamida y glucocorticoides.
- **NlgA de causa secundaria:** el acercamiento terapéutico es el de la enfermedad de base.

7.2 NEFROPATÍA MEMBRANOSA

7.2.1 DEFINICIÓN

La nefropatía membranosa (NM) es una glomerulonefritis no proliferativa, en la cual los depósitos inmunes están localizados en la zona externa de la membrana basal glomerular, o lo que es lo mismo, subepiteliales. El daño podocitario que esto ocasiona desemboca en un síndrome nefrótico. Asimismo, el 80% de los casos son de origen primario (16,36).

El engrosamiento de la membrana basal glomerular, visible con el microscopio óptico, aporta a la enfermedad el calificativo de “membranosa”, pese a que hoy en día está definida por la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (13).

7.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La NM constituye la primera causa de síndrome nefrótico en adultos no diabéticos, suponiendo un 15-50% del total de casos de síndrome nefrótico según la edad. Es muy rara su aparición en niños, sin embargo, su frecuencia aumenta considerablemente a partir de los 40 años. Independientemente del grupo de edad, afecta el doble a varones que a mujeres. En los países occidentales, su incidencia está estimada de 8 a 10 casos por millón de habitantes, pudiendo reflejarse cambios coincidiendo con diferencias socioeconómicas, étnicas o ambientales. El grupo étnico en el que predomina es la raza caucásica, seguida de asiáticos, afroamericanos y, en último lugar, hispanos (13,36).

En nuestro país, es la segunda causa de biopsia renal en datos totales según el REGN, alcanzando casi el 10% de este procedimiento invasivo (12).

7.2.3 ETIOPATOGENIA

Clásicamente se desconocía el antígeno responsable de las formas primarias por lo que se las denominó idiopáticas. Ahora esta situación ha cambiado radicalmente gracias a los nuevos descubrimientos efectuados durante las últimas décadas que han demostrado la participación decisiva de anticuerpos concretos frente a proteínas podocitarias, llegándose a considerar una enfermedad autoinmune. Es conocida la asociación entre la NM primaria y los anticuerpos contra el receptor de la fosfolipasa A2 del tipo M (anti-PLA2R) en un 70% de los casos. Con menor frecuencia (5%), se identifican anticuerpos contra la trombospondina tipo 1 con dominio 7A (anti-THSD7A) (16,36,37). Recientemente se han descubierto nuevos anticuerpos involucrados como los anti- EXT1 y EXT2 (“exotosin 1 y 2”) en 2019, los anti-NELL1 (“neural EGF-like-1 protein”), que son los segundos en frecuencia tras los anti-PLA2R (16,1%), y los anti-SEMA3B (“semaphorin 3B”) en 2020, y los anti-PCDH7 (“protocadherin 7”), anti-HTRA1 (serina proteasa “High-temperature requirement A1”) y anti-NCAM1 (“neural cell adhesion molecule 1”) en el 2021 (36,38). Sorprendentemente algunos tienen tendencia a vincularse con causas secundarias como los anti-NELL1 con neoplasias. Ciertos alelos de HLA de clase II (HLA-DR3, HLA-DQA1) también predisponen a desarrollar una NM (36).

Aunque habitualmente la mayoría de NM sean formas primarias, hay que contemplar la posibilidad de que sea secundaria, principalmente por su asociación con patología tumoral. Los procesos responsables de estas formas son, esencialmente, infecciones (hepatitis B), enfermedades autoinmunes (nefritis lúpica clase V, sarcoidosis, tiroiditis, Sjögren), fármacos (AINES, metales pesados, penicilamina, fluconazol) y tumores sólidos (colon, estómago, pulmón y próstata), más raramente hematológicos (linfoma no Hodgkin, leucemia linfoide crónica y melanoma) (13). También se ha descrito el debut y recaídas de NM asociadas al COVID-19 y a la vacunación contra el SARS-COV-2, en especial vacunas de RNA mensajero (27,39,40).

Dos teorías explican la patogenia de esta glomerulopatía, según sea el antígeno intrínseco o extrínseco. La primera teoría contempla los antígenos presentes en los podocitos de forma innata (antígenos intrínsecos). Fue descubierta por Heymman experimentando con ratas (41). Los anticuerpos circulantes, que hemos nombrado más arriba, migran hacia la membrana basal para unirse “*in situ*” a sus antígenos diana, originando los depósitos subepiteliales (13,16).

La segunda teoría parte de antígenos extrínsecos o “plantados”, por ejemplo, la albúmina catiónica bovina o derivados del virus de la hepatitis B, que difunden en un primer momento a la membrana basal para que más adelante se fijen sobre ellos los anticuerpos específicos (13,16,36).

Estos complejos inmunes facilitan la activación de la vía alternativa del complemento, así como el ensamblaje del complejo de ataque de membrana C5b-C9, alterando el diafragma de hendidura y desprendiendo los procesos podocitarios. La integridad de la barrera de filtración queda comprometida, promoviendo la pérdida de proteínas en orina. La lesión podocitaria conduce a la producción de nuevas proteínas de la matriz extracelular que se depositarán alrededor de los acúmulos inmunes, engrosando la

membrana basal y creando las distintivas prolongaciones espiculadas llamadas “spikes” (púas) (13,16).

7.2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

Hasta un 80% de los pacientes cursan con síndrome nefrótico completo con proteinuria en rango nefrótico (> 3,5 g/ día), hipoalbuminemia, dislipemia y edemas periféricos (16). El otro 20% debuta con proteinuria asintomática en rango no nefrótico. La proteinuria que presentan es no selectiva y es común, en un 30-40%, la aparición de hematuria microscópica, en ausencia de cilindros hemáticos y hematuria macroscópica que sugerirían la existencia de una trombosis de venas renales o tumores urológicos (13,37). Excepcionalmente se han descrito casos de NM con semilunas (36).

La función renal suele estar conservada y es frecuente la hipertensión arterial desde el inicio del cuadro (42).

El complemento se encuentra dentro del rango de la normalidad en sangre, a pesar de su activación intraglomerular. De la misma forma, es característica la normalidad de marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), factor reumatoide) (13,36).

Los anticuerpos anti-PLA2R son típicos de la NM primaria, y ante los anti-NELL1 hay que hacer un correcto despistaje de los tumores más frecuentes mencionados en el apartado anterior, especialmente si el paciente es mayor de 57 años (36,42).

La NM, al cursar con síndrome nefrótico, ocasiona una elevada tendencia a padecer eventos tromboembólicos, existiendo un mayor riesgo de trombosis venosa renal, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (13,36). El aumento de la viscosidad sanguínea, unido al incremento de los factores de la coagulación por la elevada síntesis hepática y la pérdida urinaria de factores anticoagulantes (antitrombina III), que ocurren en este síndrome, explican el estado de hipercoagulabilidad (16).

7.2.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Las guías KDIGO establecen en cuanto al diagnóstico de la NM (31):

- No es requerida biopsia renal para confirmar el diagnóstico en pacientes con síndrome nefrótico y serología de anticuerpos anti-PLA2R positivos.
- Debe evaluarse la posibilidad de padecer enfermedades subyacentes, independientemente de que los anticuerpos anti-PLA2R y/o los anti-THSD7A estén presentes o ausentes. Se realizarán una historia clínica y una exploración física detallada (evaluando si hay patología sistémica, uso de fármacos, etc), una placa de tórax (para descartar sarcoidosis), serologías de infecciones (hepatitis B, hepatitis C, HIV y sífilis), pruebas de alteraciones inmunológicas (determinación de ANA para lupus eritematoso sistémico), una ecografía renal para valorar su aspecto y hacer un cribado de cáncer exhaustivo conforme a la edad y sexo (mama, colon, próstata) (16).

El microscopio óptico permite observar cuatro estadios. En el primero apenas se visualizan desviaciones de la normalidad, pudiendo ser confundido con una enfermedad de cambios mínimos si no tenemos ninguna otra tinción en cuenta. El estadio II se caracteriza por el engrosamiento de la membrana basal y la formación de “spikes” que se ponen de relieve bajo tinciones argénticas (ver Figura 16), mientras que en el estadio III y IV los depósitos inmunes están inmersos en la membrana basal (depósitos intramembranosos) con la diferencia que en el último estadio se desvanecen y adquieren una apariencia menos densa (36,43). No se produce proliferación celular, salvo en las formas secundarias, como en la nefritis lúpica clase V (13). En contadas ocasiones, puede debutar con un brote de proliferación extracapilar (semilunas) que deteriore más rápidamente la función renal (16).

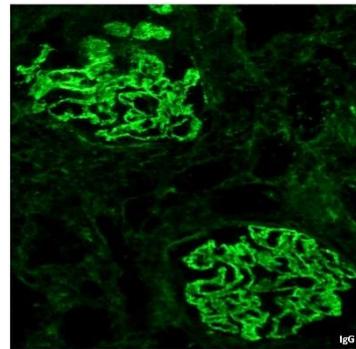
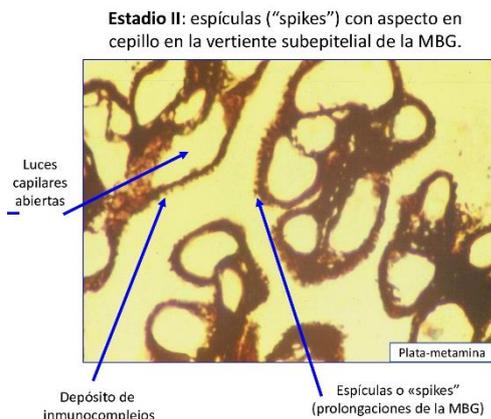


Figura 16. Estadio II al microscopio óptico con tinción de plata. Se observan los depósitos y los “spikes” (43).

Figura 17. Depósitos granulares de IgG vistos a la inmunofluorescencia (43).

Las técnicas de inmunofluorescencia muestran depósitos granulares de IgG, siendo predominante IgG4, C3 y cadenas ligeras kappa y lambda en las entidades primarias (ver Figura 17). Otra inmunotinción bien distinta poseen las NM secundarias con patrón “full house” (“casa llena” en español), definido así por su amplia positividad para IgA, IgG (principalmente IgG1, IgG2 e IgG3), IgM, C1q, C3 y las cadenas ligeras kappa y lambda, cuyo máximo exponente es la nefritis lúpica (36). Las diferentes alteraciones histológicas entre las formas primarias y secundarias se especifican en la Tabla 3 (37).

Membranosas Primarias ó idiopáticas	Membranosas Secundarias
Depósitos de C3 en la inmunofluorescencia, ausencia de C1q y otros marcadores de activación de la vía clásica del Complemento	Depósitos de C1q y otros marcadores de activación de la vía clásica del Complemento
Depósitos de inmunocomplejos exclusivamente en localización subepitelial	Depósitos de inmunocomplejos en mesangio y subendotelio además de subepitelio
Predominancia de IgG4	Predominancia de IgG 1,2 y 3
Ausencia de proliferación celular en glomérulo	Puede existir proliferación celular mesangial y endotelial
	Presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales (sobre todo en la membranosa lúpica)

Tabla 3. Diferencias histológicas entre la NM primaria y secundaria (37).

El borramiento de los procesos podocitarios solo se pone de manifiesto bajo el microscopio electrónico, que también visibiliza los depósitos electrodensos siguiendo la misma distribución que las IgG aglomeradas (13,42).

Acerca del pronóstico, un tercio de los pacientes manifestarán remisión espontánea a los 5 años, siendo el mejor predictor la disminución superior al 50% de la proteinuria durante el primer año de seguimiento (16,44). La enfermedad renal terminal se presenta en un 41% a los 15 años, considerándose factores clínicos que confieren un mayor riesgo el sexo masculino, proteinuria en rango nefrótico (sobre todo si excede 8 g/día) y creatinina elevada al inicio. Por otra parte, la ausencia de hallazgos histológicos que denoten lesión tubulointersticial severa (el grado de lesión glomerular no se relaciona tan estrechamente), añadida a un título bajo de anticuerpos, concretamente anti-PLA2R o anti-THSD7A al inicio o durante los 6 meses posteriores pronostican una buena evolución. Asimismo, los anticuerpos circulantes, fundamentalmente anti-PLA2R, son de utilidad en la monitorización de la actividad de la enfermedad puesto que se elevan mucho antes de que la lesión histológica tenga lugar (16,36,42,45).

7.2.6 TRATAMIENTO

Es esencial establecer qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento más agresivo y cuáles son únicamente subsidiarios de medidas generales. Por consiguiente, evaluar el riesgo de progresión permite clasificar a los enfermos en varios grupos de riesgo que requerirán diferente tratamiento (31,45):

- **Muy alto riesgo:** el paciente tiene que cumplir dos o más de las siguientes condiciones:
 - Creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dl, siendo esta elevación provocada por la NM y no otra causa.
 - Reducción del filtrado glomerular estimado $\geq 25\%$ de su función basal los 2 años anteriores.
 - Síndrome nefrótico severo definido por hipoalbuminemia $< 2,5$ g/dl, edemas refractarios o eventos tromboembólicos.

Si el paciente no presenta ninguna de las características anteriores al comienzo, se instauran medidas generales, que se explicarán a continuación, durante un máximo de 3 a 6 meses. Posteriormente, se reevalúa la situación clasificándose en (31,45):

- **Alto riesgo:** si dos o más de las siguientes características están presentes:
 - Reducción del filtrado glomerular estimado $\geq 25\%$, durante cualquier punto del seguimiento, no explicado por otras causas.
 - Proteinuria > 8 g/día o síndrome nefrótico persistente al final del periodo de observación.
 - Pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos con títulos estables ≥ 150 RU/ml o si van incrementando paulatinamente hasta superar la cifra anterior.

- **Riesgo moderado:** si cumplen dos o más de las sucesivas circunstancias:
 - Filtrado glomerular estimado estable o con disminución < 25% durante todo el periodo.
 - Proteinuria de 4-8 g/día persistente hasta finalizar la observación.
 - En caso de positividad para anticuerpos anti-PLA2R, títulos estables <150 RU/ml o si disminuyen <25% a los 6 meses.
- **Bajo riesgo:** si están presentes dos o más de las próximas afirmaciones:
 - Filtrado glomerular estimado estable o con disminución < 25% durante todo el periodo.
 - Proteinuria <4g/día al finalizar el seguimiento.
 - Los anticuerpos anti-PLA2R deberán ser bajos <50 RU/ml o reducirse ≥25% del valor inicial a los 6 meses.

En todos los pacientes se dispondrán las medidas generales, que abarcan la dieta pobre en sodio, los fármacos inhibidores del eje sistema renina-angiotensina-aldosterona, fármacos hipolipemiantes, tratamiento diurético (comúnmente utilizados diuréticos de asa como furosemida) y, en pacientes seleccionados, anticoagulación. Esta última medida está fundamentada principalmente en el balance entre el riesgo de hemorragia, estimado mediante escalas como HAS-BLED, y el alto riesgo de trombosis, utilizando como principal predictor la albuminemia. Cuando el riesgo de sangrado es intermedio-bajo y los niveles de albúmina < 3 g/dl, está recomendado iniciar la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular o acenocumarol (45).

Ahora que están definidos los grupos en función del riesgo, el tratamiento apropiado acorde a las guías KDIGO, además de las medidas generales, es (31,45):

- **Muy alto riesgo:** pauta compleja de ciclofosfamida en alternancia con glucocorticoides durante 6 meses.
- **Alto riesgo:** pautar preferiblemente rituximab (no existe un régimen claramente superior, un ejemplo sería una dosis inicial de 1g repetida a las 2 semanas), o ciclofosfamida más glucocorticoides, o un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) alternando con terapia glucocorticoidea durante 6 meses.
- **Riesgo moderado:** según el grado de afectación se puede optar por terapia expectante, o administrar rituximab, o un inhibidor de la calcineurina alternando con terapia glucocorticoidea durante 6 meses.
- **Bajo riesgo:** tratamiento expectante basado únicamente en medidas generales de 3 a 6 meses con monitorización, por si progresa la enfermedad, cada 3 meses durante los dos primeros años y luego cada 6 meses. Este control periódico constará de cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas, determinación de creatinina y albúmina plasmática. Tienen un pronóstico excelente a largo plazo con alta probabilidad de remisión completa.

En cambio, en ciertas circunstancias especiales el tratamiento es distinto (45):

- **NM con brote extracapilar (o con semilunas):** es muy infrecuente y no está claro cuál es el tratamiento óptimo. Si presenta ANCA positivos se trata con régimen inmunosupresor como si fuera una GN asociada a vasculitis ANCA +. Si

hay ausencia de estos marcadores se trata con rituximab, o con terapia combinada de ciclofosfamida y glucocorticoides.

- **NM secundarias:** suministrar el tratamiento de la enfermedad de base normalmente es suficiente para resolver el síndrome nefrótico.

7.3 ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

7.3.1 DEFINICIÓN

La enfermedad de cambios mínimos (ECM) es una entidad típica de la infancia, llamada así porque la apariencia de la muestra biopsiada al microscopio óptico es estrictamente normal. La alteración característica que presenta es el borramiento de los pedicelos podocitarios, sólo observables con microscopía electrónica (13,46).

Sin embargo, no siempre fue conocida por el nombre actual, ya que cuando Munk la describió por primera vez en 1913, la designó “nefrosis lipoidea” con motivo de la presencia de lípidos en la orina y en las células epiteliales tubulares (16).

Algunos autores apuntan a que la ECM y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) representan un continuo de la misma entidad. En lo que sí hay consenso, es que ambas forman parte de las podocitopatías, enfermedades cuya diana es el podocito y que derivan en la aparición de síndrome nefrótico (46,47).

7.3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La ECM es la principal causa de síndrome nefrótico en población pediátrica, implicando del 70 al 90% de los casos en menores de 10 años. Esta cifra se reduce hasta un 50% al alcanzar la pubertad, cuando aumenta la frecuencia de otras GN como la NM. Domina en niños con una proporción de 2:1, igualándose en la adolescencia y, por lo tanto, tampoco se aprecia en la edad adulta (13,16,46).

Del mismo modo, se aprecian diferencias entre poblaciones, siendo más frecuente en el Sudeste Asiático y en los indios americanos, mientras que en afroamericanos es una causa poco común de síndrome nefrótico prevaleciendo la GEFS (13).

La incidencia es de 2-7 nuevos casos por cada 100000 niños y muestra predominio estacional al ser más elevada durante el invierno. Este mismo grupo de población tiene una prevalencia estimada de 10-50 casos por cada 100000 niños (13,48).

De acuerdo con el REGN, la ECM es la primera causa de biopsias renales en menores de 15 años, suponiendo un 21,5% del total, mientras que en el grupo de edad entre 15 y 65 años ocupa el quinto puesto con un porcentaje del 6,6% de todas las biopsias llevadas a cabo (12).

No hay que olvidar que esta enfermedad también puede verse en adultos, aunque en una proporción mucho más reducida, originando el 10-15% de los síndromes nefróticos (16).

7.3.3 ETIOPATOGENIA

No está completamente esclarecida la etiopatogenia de la ECM. La teoría más reconocida señala hacia una disfunción de los linfocitos T que aumenta la producción de un “factor de permeabilidad circulante”, para el que se han propuesto múltiples candidatos (13,48):

- **Citoquinas:** experimentos realizados administrando citoquinas, IL-8 o IL-13, a roedores han demostrado que, aunque ambas induzcan proteinuria, tan sólo la inducida por IL-13 alcanzaba el rango nefrótico. De todas formas, el papel de la IL-13 sigue siendo controvertido, ya que en la mayoría de los pacientes no está elevada, tan sólo en una minoría se eleva durante recaídas.
- **Hemopexina:** también se ha sugerido que la hemopexina, una proteína de síntesis hepática encargada del transporte del grupo hemo en sangre (49), puede ser este misterioso factor. Pese a que la hemopexina es capaz de provocar proteinuria en experimentos con ratas, su relevancia es debatida porque se encuentra en valores normales en los enfermos y no se ha identificado ningún rastro suyo en las biopsias renales.
- **Productos microbiológicos:** se han postulado debido a que el 70% de las recaídas tienen lugar en el contexto de infecciones respiratorias, bien virales o bacterianas. Experimentos en animales han revelado que componentes microbiológicos como el lipopolisacárido (LPS), integrante de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, actúa como ligando del receptor TLR-4 (Toll-like receptor) de los podocitos, induciendo la expresión podocitaria de la molécula CD80 (o B7.1) y provocando proteinuria, reproduciendo así los hallazgos encontrados durante las recaídas de ECM.
Han sido descritos casos de desarrollo y reactivaciones de ECM en relación con el COVID-19 y la primera dosis de vacunación frente al mismo, tanto con la vacuna de Pfizer-BioNTech como la de Oxford-AstraZeneca (27,50–52).

El papel clave de los linfocitos T en la patogenia viene corroborado por la eficacia de los corticoides, la asociación con el linfoma de Hodgkin y la remisión originada por la infección por el sarampión, que inhibe la inmunidad celular (13,16).

Los factores anteriores desembocan en la pérdida de proteoglicanos de heparán sulfato, los cuales aportan la carga negativa a la barrera de filtración glomerular, lo que conlleva que se altere la permeabilidad y sean capaces de atravesarla proteínas que antes quedaban retenidas, por ejemplo, la albúmina. Igualmente, genera disfunción podocitaria, dicha condición aumenta la síntesis de moléculas como la CD80, que altera la fosforilación de la nefrina, comprometiendo la integridad del diafragma de hendidura y alterando el citoesqueleto podocitario de actina, contribuyendo también a la proteinuria (13,48).

Además, diferentes variantes de alelos de HLA-DQ y HLA-DR aumentan la susceptibilidad de padecer ECM, lo que puede explicar, al menos en parte, la distinta incidencia en diferentes etnias (53).

Por último, la ECM puede ser desencadenada por causas secundarias como alergia (polen, polvo, picadura de abeja, alimentarios), fármacos (AINES, en particular el fenoprofeno, interferón α , menos común en litio y sales de oro), enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus, miastenia gravis, enfermedad celiaca), y las causas tumorales e infecciosas ya mencionadas (13,16,46).

7.3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

Siempre se sospecha ECM en niños que presenten síndrome nefrótico de comienzo brusco, habitualmente precedido de una infección respiratoria. De hecho, el intenso edema que se instaura (provoca un incremento del peso del 5-7%), que es la razón que lleva a los padres a buscar asistencia sanitaria, afecta preferiblemente a la región periorbitaria (a menudo confundido con causas alérgicas), labial y a los miembros inferiores por ser las partes más declives. Incluso el edema puede presentarse en formas más graves, desarrollándose derrame pleural, pericárdico y anasarca con ascitis, con el consecuente dolor abdominal originado por la distensión y la hipoperfusión intestinal que se acompaña en ocasiones de diarrea (13,16,48).

En niños también es frecuente la concomitancia con infecciones severas tales como sepsis, neumonía y peritonitis originadas por la pérdida de inmunoglobulinas con motivo del síndrome nefrótico (48).

En adultos es menos frecuente el síndrome nefrótico puro como forma de presentación, en su lugar presentan hematuria microscópica e insuficiencia renal, esta última relacionada con la menor perfusión renal por la depleción del volumen intravascular asociado a la aparición de edemas. Igual ocurre con la hipertensión arterial puesto que las raras veces que aparece son mayoritariamente en adultos, debidas al aumento de liberación de renina en circunstancias de hipoperfusión renal. Los xantomas y xantelasmas se observan especialmente en este grupo de edad (13,48).

De manera característica, las uñas adquieren unas bandas blanquecinas transversales, llamadas líneas de Muehrcke, producidas durante los periodos de actividad de la enfermedad (13).

Los análisis de laboratorio muestran hipoalbuminemia ($<3\text{g/dl}$) e hiperlipemia, alteraciones típicas del síndrome nefrótico, junto con proteinuria en rango nefrótico, equivalente a $>40\text{mg/h/m}^2$ en niños y a $>3,5\text{g/día}$ en adultos (46), en el análisis de orina. De forma rutinaria se aprecia hematuria microscópica en el sedimento en adultos, y de forma extraordinaria la presentación es en forma de hematuria macroscópica, tan solo cuando existen complicaciones derivadas de la hipercoagulabilidad del síndrome nefrótico, a modo de ejemplo, una trombosis de la vena renal (13,48).

7.3.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Las guías KDIGO establecen, de cara al diagnóstico de la ECM en adultos, que sólo es posible realizarle mediante una biopsia renal (31).

La Asociación Española de Pediatría (AEP) recoge en sus protocolos, que el síndrome nefrótico en niños menores de 10 años sin hematuria, ni hipertensión y con función renal conservada, se trata de forma empírica con prednisona oral sin necesidad de un diagnóstico de certeza obtenido por biopsia que confirme la ECM, ya que por suponer un alto porcentaje de los casos de síndrome nefrótico en población pediátrica se restringe el uso de esta prueba invasiva y se utiliza el nombre de síndrome nefrótico corticosenible, si responde a corticoides, al carecer de diagnóstico histológico (54).

Únicamente está indicado biopsiar en niños siguiendo las siguientes recomendaciones generales (54):

- Al debut presentan:
 - Insuficiencia renal, hematuria macroscópica o hipertensión.
 - Edad <1 año o >10 años.
 - Síndrome nefrótico familiar.
 - Síndrome nefrótico corticorresistente.
- Durante la evolución:
 - Respuesta al tratamiento desfavorable por corticorresistencia tardía.
 - Antes de pautar tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos o si el tratamiento es prolongado (18-24 meses).
- Recaídas frecuentes y casos de corticodependencia, si bien cada caso se valorará individualmente.

Se solicitará analítica sanguínea con función renal y coagulación, esperando encontrar las alteraciones anteriormente descritas. Además, de función tiroidea, coagulación, niveles de complemento e inmunoglobulinas y serología viral para excluir causas secundarias (48,54).

La microscopía óptica es completamente anodina, mostrando glomérulos completamente normales si bien pueden aparecer cambios inespecíficos como un leve incremento de la matriz o la celularidad mesangial, y la inmunofluorescencia es negativa, sin ningún tipo de depósito inmune, tan sólo de manera extraordinaria se visualizan depósitos de baja intensidad de IgM a veces acompañados por C3 o C1q (13,46,48). Estos depósitos son un factor de mal pronóstico (54).

En este contexto de ausencia de alteraciones el dato clave lo aporta el microscopio electrónico. La ECM es un diagnóstico de exclusión definida por ser la desaparición de los procesos podocitarios a la microscopia electrónica, el único hallazgo relevante encontrado (46) (ver Figura 18).

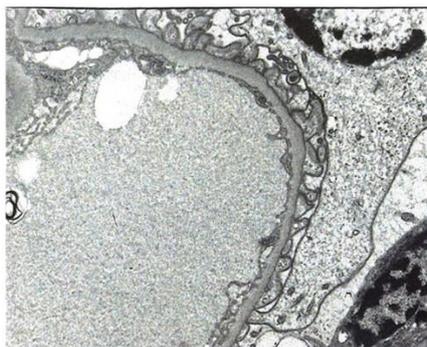


Figura 18. Imagen tomada con el microscopio electrónico que muestra los pedicelos borrados sin depósitos inmunes (53).

El pronóstico está íntimamente ligado al grado de respuesta a los glucocorticoides, siendo factores beneficiosos la corticosensibilidad y la ausencia de recaídas durante los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento. La edad del paciente es un factor influyente, ya que confiere mejor pronóstico los niños menores de 10 años (48,54). Igualmente, la remisión de la proteinuria es lograda por el 50% de los niños dentro de los 8 primeros días de tratamiento, mientras que para obtener el mismo resultado en adultos hay que esperar al menos 2 meses (46). Sin embargo, son frecuentes las recaídas en niños, puesto que hasta el 80% recae, generalmente dos terceras partes en los 2 primeros meses. Pese a las recaídas lo normal es que sigan siendo corticosensibles y que la función renal se conserve a largo plazo, mientras que el corticorresistente presenta datos menos esperanzadores, desarrollando la mitad de los niños fallo renal a los 5 años (54).

7.3.6 TRATAMIENTO

En niños el tratamiento difiere según el síndrome nefrótico (SN) sea corticosensible, corticodependiente o corticorresistente, los cuales se definen (54):

- **SN corticosensible:** gracias al tratamiento con esteroides se consigue la normalización de la albúmina plasmática y la desaparición de la proteinuria en un plazo de hasta un mes del inicio de la terapia.
- **SN corticodependiente:** son necesarias 2 o más recaídas al disminuir la dosis de prednisona a días alternos, o bien recaer dentro de las 2 semanas siguientes a la supresión corticoidea.
- **SN corticorresistente:** tras 8 semanas de tratamiento con glucocorticoides se mantiene el SN, pudiendo ser las manifestaciones clínicas o bioquímicas.

El pilar del tratamiento son los glucocorticoides, pautados en primera instancia a todos los pacientes. De igual manera, se implementa el tratamiento sintomático desde el inicio del cuadro, consistente en practicar actividad física diaria para reducir el riesgo de trombosis (la antiagregación con ácido acetilsalicílico o la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular únicamente se administran a pacientes con alto riesgo trombótico como en el caso de anasarca grave o corticorresistencia), dieta normoproteica (2g/kg/día), restricción de sodio y moderada de líquidos para reducir los edemas (los diuréticos sólo se utilizan en casos de edema muy severos). Pese al incremento del riesgo de infecciones no está recomendada la profilaxis antibiótica. Es

imprescindible realizar un seguimiento y controlar periódicamente la toxicidad de los fármacos (54).

El tratamiento del SN corticosensible consiste en prednisona oral 60 mg/m²/día de 4 a 6 semanas, continuando con 40 mg/m² a días alternos durante 4-6 semanas (54).

Solo se recurre al uso de inmunosupresores alternativos cuando la terapia con corticoides fracasa o cuando se quiere minimizar su toxicidad. Los fármacos de este grupo que tienen un mejor perfil son la ciclofosfamida, los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) y el micofenolato de mofetilo (54).

La pauta del SN corticodependiente puede realizarse con dosis bajas de prednisona (<0,5 mg/kg) a días alternos durante 12-18 meses. Pero normalmente se cambia a un inmunosupresor si hay recurrencias o aparecen efectos secundarios. De ellos, la ciclofosfamida es usada como primera alternativa al alcanzar una remisión más prolongada, administrándose un ciclo único de 8-12 semanas, por vía oral, sin sobrepasar la dosis máxima diaria (2,5 mg/kg) para evitar la mielotoxicidad y la toxicidad gonadal. Antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor hay que conseguir la remisión completa con prednisona (54).

El SN corticorresistente se trata con ciclosporina añadida a dosis 0.2 mg/kg de prednisona a días alternos durante un mínimo de 6 meses. Se asocia un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA II) como tratamiento antiproteínúrico, sirviendo de ejemplo el enalapril (54).

Al igual que ocurre en niños, el tratamiento inicial en adultos, si no existen contraindicaciones, es a expensas de glucocorticoides, esta vez con dosis de prednisona 1-2 mg/kg/día durante al menos 1 mes y durante un máximo de 4 meses. Si pasado este tiempo no se ha conseguido la remisión completa, los pacientes pasan a considerarse corticorresistentes y se aplican regímenes basados en fármacos ahorradores de corticoides, prefiriendo la ciclosporina (dosis iniciales 3-5 mg/kg/día), al tiempo que se retiran paulatinamente los corticoides (31,55).

8 BIBLIOGRAFÍA

1. García-Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía humana. 1.^a ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2005. 475–500 p.
2. Gartner Leslie. Textbook of Hystology. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. 459–486 p.
3. Kierszenbaum AL. Histología y biología celular. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008. 399–548 p.
4. Geneser F. Histología. 3.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. 556–577 p.
5. Young B, O`Down G, Woodford P. Wheater Histología funcional: texto y atlas en color. 6.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2014. 292–317 p.
6. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador [Internet]. [citado 11 abr 2022]. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=mesangio
7. Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiología médica. 12.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2011. 285–409 p.
8. Eaton DC, Pooler JP. Fisiología renal de Vander. 6.^a ed. Bravo Valdez A, editor. México D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006. 1–180 p.
9. Hernando Avendaño L, Aljama García P, Caramelo Díaz C, Lamas Peláez S, Arias Rodriguez M, Egido de los Ríos J. Nefrología clínica. 3.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. 9–391 p.
10. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador [Internet]. [citado 13 feb 2022]. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=glomerulonefritis
11. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, van Biesen W, D'Arrigo G, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. Am J Nephrol [Internet]. 2016 Mar 1 [citado 2 may 2022];43(1):1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444026>
12. López-Gómez JM, Rivera F. Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 revisited: past, current data and new challenges. Nefrología [Internet]. 2020 Jul [citado 29 dic 2021];40(4):371–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.012>
13. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive clinical nephrology. 6.^a ed. London: Elsevier; 2019. 184–280 p.

14. Tashakkorinia N, Muco E, Tudor ME. Berger Disease. StatPearls [Internet]. 2022 Feb 10 [citado 4 may 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499998/>
15. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc.* 1969 Dec;1(4):939–44.
16. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA. Brenner y Rector El Riñón. 11.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2021. 1007–1177 p.
17. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 Feb 11 [citado 4 may 2022];2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.1>
18. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [citado 4 may 2022];12(4):677–86. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>
19. Varis J, Rantala I, Pastemack A, Oksa H, Jäntti M, Paunu ES, et al. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol* [Internet]. 1993 [citado 4 may 2022];46(7):607–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.46.7.607>
20. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* [Internet]. 2003 Jun 1 [citado 4 may 2022];63(6):2286–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x>
21. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* [Internet]. 2014 Nov 5 [citado 4 may 2022];46(11):1187–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
22. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* [Internet]. 2012 Jun [citado 4 may 2022];8(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765>
23. Ortega R, Espinosa M. Nefropatía IgA [Internet]. *Nefrología al día*. [citado 5 may 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-iga-162>
24. Glassock RJ. The pathogenesis of IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2011 Mar [citado 5 may 2022];20(2):153–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e3283436f5c>

25. Watanabe S, Zheng S, Rashidi A. IgA nephropathy relapse following COVID-19 vaccination treated with corticosteroid therapy: case report. *BMC Nephrol* [Internet]. 2022 Dec 7 [citado 14 may 2022];23(1):135. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02769-9>
26. Plasse R, Nee R, Gao S, Olson S. Acute kidney injury with gross hematuria and IgA nephropathy after COVID-19 vaccination. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Oct 1 [citado 14 may 2022];100(4):944–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.020>
27. Fenoglio R, Lalloni S, Marchisio M, Oddone V, de Simone E, del Vecchio G, et al. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am J Nephrol* [Internet]. 2022 [citado 14 may 2022];53(4):325–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000523962>
28. Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 9 [citado 5 may 2022];12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.771619>
29. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* [Internet]. 2004 [citado 6 may 2022];66(3):898–904. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00833.x>
30. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Lomax-Smith JD, Aarons I. The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* [Internet]. 1984 [citado 6 may 2022];21(1):7–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231147/>
31. Disease K, Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group I, Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, et al. pages S1-S276 kidney I N T E R N A T I O N A L KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. *Kidney International* [Internet]. 2021 [citado 6 may 2022];100:S1–276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
32. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jun [citado 6 may 2022];17(6):1724–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/asn.2005090923>
33. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Mar [citado 6 may 2022];24(3):886–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn563>
34. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different

- presentations and treatments. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan 1 [citado 6 may 2022];86(4):828–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>
35. Cattran DC, Appel GB, Coppo Rosanna. IgA nephropathy: Treatment and prognosis [Internet]. UpToDate. [citado 6 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-treatment-and-prognosis#!%3Fmsclkid=ffe07bdacd5b11ec9186b6be0b7d91ea>
 36. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Dec 1 [citado 7 may 2022];7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>
 37. Praga M. Nefropatía Membranosa [Internet]. *Nefrología al día*. [citado 7 may 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-membranosa-167>
 38. Sethi S. New “Antigens” in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 Feb 1 [citado 7 may 2022];32(2):268–78. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/asn.2020071082>
 39. Aydın MF, Yıldız A, Oruç A, Sezen M, Dilek K, Güllülü M, et al. Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Aug 1 [citado 14 may 2022];100(2):464–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.001>
 40. Gueguen L, Loheac C, Saidani N, Khatchatourian L. Membranous nephropathy following anti-COVID-19 mRNA vaccination. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Nov 1 [citado 14 may 2022];100(5):1140–1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.006>
 41. Cavallo T. Membranous nephropathy. Insights from Heymann nephritis. *Am J Pathol* [Internet]. 1994 [citado 7 may 2022];144(4):651–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8160766/>
 42. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [citado 7 may 2022];12(6):983–97. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/cjn.11761116>
 43. Ballarín J, Arce Y. Atlas de histopatología renal [Internet]. *Nefrología al día*. [citado 6 may 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-atlas?msclkid=3ca338a1cd3211eca2db270b395b5335>
 44. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [citado 7 may 2022];77(3):440–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>
 45. de Vriese A, Wetzels J, Cattran D. Membranous nephropathy: Treatment and prognosis [Internet]. UpToDate. [citado 8 may 2022]. Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-treatment-and-prognosis/print#!%3Fmsckid=6bb3ae10cf0111ec91b189fd30f8972f>

46. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [citado 9 may 2022];12(2):332–45. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/cjn.05000516>
47. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Dec 1 [citado 9 may 2022];6(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0196-7>
48. Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal Change Disease. *StatPearls* [Internet]. 2022 [citado 9 may 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809474/>
49. Detsika MG, Lianos EA. Hemopexin Modulates Expression of Complement Regulatory Proteins in Rat Glomeruli. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2021 Sep 1 [citado 11 may 2022];43(2):1081–9. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cimb43020077>
50. Leclerc S, Royal V, Lamarche C, Laurin LP. Minimal Change Disease With Severe Acute Kidney Injury Following the Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine: A Case Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [citado 14 may 2022];78(4):607–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.008>
51. Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, Varadi-Levi R, Zamir D, Tobar A, et al. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Jul 1 [citado 14 may 2022];78(1):142–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.010>
52. Komaba H, Wada T, Fukagawa M. Relapse of Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Sep 1 [citado 14 may 2022];78(3):469–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.006>
53. Ballarín J, Arce Y, Marco H, da Silva I, Diaz M. Nefropatía por Cambios mínimos [Internet]. *Nefrología al día*. [citado 9 may 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-por-cambios-minimos-429>
54. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatri* 2022;1:317-37 [Internet]. [citado 13 may 2022]; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_nef.pdf
55. Meyrier A, Radhakrishnan J. Minimal change disease: Treatment in adults [Internet]. *UpToDate*. [citado 13 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/minimal-change-disease-treatment-in-adults>

9 AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Juan Carlos Villegas Sordo, por su apoyo y dedicación, sin su ayuda no hubiera sido posible este trabajo.

A mi familia y amigos por su cariño y apoyo incondicional a lo largo de todos estos años.