



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE GLOMERULOPATIA C3 EN EL  
SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Mirelba Quispe Singa**

**TUTOR:**

**Dra. Irma Esther Del Moral Espinosa**



**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

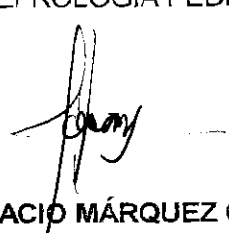


**DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA**

ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO  
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA



**DR. SAUL TEODORO VALVERDE ROSAS**  
ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO  
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA



**DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA.

## ***Dedicatoria***

El presente trabajo fue sostenido por el dador de vida y mi hacedor, quien conoce mis anhelos, pues nací de su corazón, mi Señor.

A mis ejemplos de vida, mi resguardo y cobertura, que día a día son apoyo y razón de persistir, mis padres.

A mis profesores de pediatría, que me impulsaron a seguir, que con cada acción, formaron en mí el deseo de superación, Dr. Jaime Rada, Dra. Elvira Álvarez, Dr. Nelson Ramirez.

A mis profesores de nefrología, Dra. Irma Del Moral, Dr. Saul Valverde, por la confianza depositada en mi persona, de forma diaria.

# INDICE

## PRIMERA PARTE

INTRODUCCION.....	6
DEFINICIÓN.....	7
CLASIFICACIÓN.....	8
EPIDEMIOLOGÍA.....	12
ETIOPATOGENIA.....	13
ACTIVACIÓN Y REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO.....	14
FORMAS GENÉTICAS.....	20
MORFOLOGÍA.....	21
INMUNOHISTOQUÍMICA/INMUNOFLUORESCENCIA.....	25
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	25
DIAGNÓSTICO.....	27
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	28
TRATAMIENTO.....	30
TRASPLANTE.....	33

## SEGUNDA PARTE

PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	35
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	35
JUSTIFICACIÓN.....	36
OBJETIVOS.....	38
METODOLOGÍA.....	39
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
RESULTADOS .....	42
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	46
RECOMENDACIONES.....	51
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	53

## Resumen

**Introducción:** La glomerulopatía C3 es una enfermedad renal descrita de forma relativamente reciente y considerada como una patología primaria del sistema del complemento, en la que existe una desregulación de la vía alterna de activación del complemento que resulta en una hiperactivación de esta. Su definición viene de la presencia de un depósito mayoritario de C3 en ausencia de depósitos importantes de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia directa. El patrón histológico en microscopia óptica, es glomerulonefritis membranoproliferativa, sin embargo en la reclasificación de acuerdo a tipo de depósito, hablamos de glomerulopatía C3 y glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, en la glomerulopatía C3 el predominante depósito es de fragmento C3 del complemento en ++ de intensidad determinado por inmunofluorescencia, representan cerca del 40% de causa de síndrome nefrótico, aunque la forma de presentación es muy variada y como su nombre lo denomina, existe alteración renal, con proteinuria en rango nefrótico, en asociación en muchos casos a hematuria, falla renal. El pronóstico de la enfermedad no es esperanzador, alcanzando ERC a 10 años de establecido el diagnóstico, el tratamiento será dirigido a la alteración en la cascada del complemento.

### Objetivo:

Describir la frecuencia, características clínicas de presentación, niveles séricos de fragmento C3 del complemento, características histopatológicas y tratamiento recibido en pacientes pediátricos con glomerulopatía C3.

### Metodología:

Esta es una serie de casos, retrospectiva, descriptiva, realizada en 9 pacientes de 0-18 años, de enero de 2010 a diciembre de 2020 del servicio de nefrología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con el diagnóstico clínico y patológico, por biopsia renal de glomerulopatía C3.

### Resultados:

Del total de los pacientes, 33% fueron mujeres y 67% hombres, edad media al momento de la biopsia fue de 7.11 años (+3.7) con un rango de 3 a 13 años. El 56% de los pacientes debutó con síndrome nefrítico – nefrótico, manifestando proteinuria en rango nefrótico, 78% manifestó hematuria, 71% fue microscópica. La media de eTFG fue de 103.7 ml/min/m<sup>2</sup> (+23.43) con rango de 50-123 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico. El 11%(1 paciente) debutó con falla renal y requirió de terapia de remplazo renal, y a lo largo del seguimiento 22% alcanzaron eTFG 90ml/min/1.73 a los 3 años del debut de la glomerulopatía C3, 11% desarrollo uremia a los 3 años y requirió de terapia de remplazo renal con hemodiálisis, ingresó a protocolo de trasplante de donador vivo relacionado con recidiva de la enfermedad y pérdida del injerto a los 6 meses del trasplante. El patrón de histológicos por microscopia óptica fue 90% proliferación mesangial o membranosa, seguidos por orden de frecuencia por asociación con cambios patognomónicos de glomerulonefritis rápidamente progresiva en 22% y 11% atrofia tubular y proliferación intersticial. El tipo de depósitos, determinado como positivo con una intensidad mayor de ++, fue predominante C3 en todos los pacientes, sin embargo 56% de los pacientes tenían asociación con depósitos de C1q. El 90% de nuestros pacientes recibió corticoides, de los que solo 22% (2) alcanzaron remisión completa solo con corticoides, el 44% Micofenolato de Mofetilo previo a corticoides, solo el 22% alcanzó la remisión completa.

### Conclusiones:

La presentación clínica es muy variada, se requiere más investigación para diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz de esta patología, la evolución clínica es incierta nuestra baja casuística no permite establecer alguna definición clínica o de tratamiento, Sin embargo es una patología que debe tomarse en cuenta en la evaluación diaria de pacientes por su complejidad y pronóstico.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la era de la terapia dirigida, se ha producido un cambio de tendencia del diagnóstico puramente morfológico al diagnóstico etiopatogénico y genéticamente relevante. El mejor ejemplo de esto en la última década de las lesiones glomerulares agrupadas en la glomerulopatía C3. (4)

El depósito de inmunocomplejos y/o proteínas del complemento en el mesangio y/o a lo largo de las paredes capilares del glomérulo da lugar a proliferación mesangial/endocapilar y remodelación de las paredes capilares con la formación de dobles contornos. Estas características basadas en la microscopía óptica se utilizaban como de diagnóstico de la glomerulonefritis membranoproliferativa. (2,5) La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) causa hasta el 4% de todos los síndromes nefróticos primarios en niños y hasta el 7% en adultos (1,7). El diagnóstico se basa principalmente en el reporte de histopatología e inmunohistoquímica. Durante décadas, la GNMP se clasificaba en GNMP I-III según la microscopía electrónica. En los últimos años, se ha propuesto una reclasificación. Esta clasificación distingue entre la GNMP mediada por inmunocomplejos (GNMP-CI) y la glomerulopatía mediada por complemento C3 (C3G), basada en inmunoglobulina (Ig) o los depósitos de complemento en los glomérulos respectivamente (2,4).

Este nuevo enfoque está impulsado por la desregulación o activación de la vía alterna del complemento subyacente como papel importante. En esta patogénesis también está involucrada alteraciones genéticas, que también subyacen en la activación irregular de la vía

alterna del complemento (1), más que las características histomorfológicas, en el nuevo consenso se resaltan el mecanismo fisiopatológico subyacente como clave para la activación de vía alterna del complemento, para la determinación del tipo de glomerulopatía. (3) En la glomerulopatía C3, la pérdida de la regulación de la activación de la vía alterna de complemento conduce a un depósito glomerular predominante de C3, lo que distingue la glomerulopatía C3 de la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos predominante de inmunoglobulina G. (2)

Las mutaciones o autoanticuerpos que afectan a la función de los activadores o reguladores, en particular la descomposición de la convertasa C3 (C3 nefrítico), se han detectado hasta en el 80 % de los pacientes con glomerulopatía C3. El resultado natural de glomerulopatía C3 es heterogéneo, pero el 50 % de los pacientes progresa lentamente y alcanza la fase final de la enfermedad renal en un plazo de 10 a 15 años. La nueva clasificación no sólo supone un avance significativo de esta enfermedad rara, sino que también abre las puertas a un tratamiento más dirigido. (2,5,7,8)

## **2. DEFINICIÓN.**

Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es el término anatómo-patológico utilizado para describir un patrón de lesión glomerular observada en la biopsia renal, basados en la microscopía óptica, en la que se describe como depósito de inmunocomplejos y proteínas del complemento, en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares del glomérulo, con la consiguiente proliferación mesangial/endocapilar y remodelación de las paredes de los capilares glomerulares conformando el patrón de presentación de doble contorno descritos por microscopía óptica o de luz. (3) Cuando las anomalías ultra estructurales que



caracterizan la glomerulonefritis membrano proliferativa están en la biopsia renal en ausencia de depósitos inmunitarios a menudo se prefiere el término de patrón membranoproliferativo, en lugar de glomerulonefritis membranoproliferativa.(1)

El patrón de glomerulonefritis membrano proliferativa suele observarse en la fase tardía de la microangiopatía trombótica, el rechazo crónico del aloinjerto y la glomerulonefritis inducida por la radiación. El término GNMP secundaria se aplica cuando los hallazgos patológicos característicos se observan en la biopsia renal en asociación con un proceso de enfermedad definido (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, hepatitis B o hepatitis C). La GNMP se denomina idiopática (o simplemente GNMP) cuando no hay evidencia de una enfermedad subyacente. Las formas secundarias de la GNMP son más comunes en los adultos, y las formas idiopáticas de la GNMP son más comunes en los niños. (3) es considerada como una de las enfermedades glomerulares con alto riesgo de insuficiencia renal progresiva. (5)

### **3. CLASIFICACIÓN**

Históricamente, la glomerulonefritis membranoproliferativa se ha clasificado en tres tipos morfológicos, basada en la localización de los depósitos inmunes observados en la microscopía electrónica de la muestra de biopsia renal.(3,4,5)

La de tipo 1a menudo denominado glomerulonefritis membranoproliferativa GNMP (sin la designación en números romanos), es la variante más común y se caracteriza predominantemente por la presencia de depósitos de inmunocomplejos subendoteliales. Los complejos inmunes identificados por inmunofluorescencia pueden incluir inmunoglobulina,

complemento o una combinación de ambos. (3,2) La presencia de depósitos inmunes ha llevado a suponer que un aspecto importante de la patogénesis de la GNMP 1 es la inflamación mediada por complejos con la subsiguiente activación del complemento por la estimulación crónica de antígenos. (2,3)

El rasgo patológico característico de la GNMP II es la presencia de depósitos intramembranosos, densos, osmiófilos y en forma de salchicha depósitos intramembranosos en la microscopía electrónica. El término histórico de GNMP II como entidad de la enfermedad es un término erróneo porque sólo el 25% de los pacientes con este trastorno muestran los cambios proliferativos glomerulares de la GNMP, en consonancia con este cuadro patológico distintivo, se considera la enfermedad de depósitos densos, incluyen la presencia de depósitos, predominantes del complemento 3 (C3) en la tinción de inmunofluorescencia de la biopsia renal. (1)

La GNMP de tipo III, considerada por algunos como una variante morfológica del tipo I y por otros como una categoría distinta, tiene una distribución más compleja de los depósitos inmunes. La microscopía electrónica de la GNMP III no sólo demuestra subendotelial y ocasionalmente depósitos intramembranosos, sino también depósitos subepiteliales (3).

Avances recientes en el conocimiento de la patogénesis de la glomerulonefritis membranoproliferativa ha dado lugar a su reclasificación como glomerulopatía por complemento C3 y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes. (2,3)

Este nuevo consenso se basa en el mecanismo fisiopatológico subyacente, como es la desregulación de la activación de la vía alterna del complemento, más que en las características histomorfológicas. (2) de ahí que la glomerulopatía por complemento C3, la pérdida de la regulación de la activación de la vía alterna del complemento, conduce a depósito glomerular predominante de C3 a lo largo de mesangio, en la membrana basal o depósitos sub endoteliales o sub epiteliales.(4,6) Lo que distingue la glomerulopatía C3 de la glomerulonefritis proliferativa mediada por inmunocomplejos es básicamente el tipo de predominio de depósitos, diferenciados por la tinción predominante de inmunoglobulina G en el caso de la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. (1,4)

La microscopía electrónica subdivide además la glomerulopatía C3 en: glomerulonefritis C3 y enfermedad de depósitos densos, dependiendo de la presencia y el patrón de distribución de depósitos densos de electrones dentro del filtro glomerular. (2,6). En la biopsia renal la glomerulonefritis C3 y la enfermedad de depósitos densos se presentan como una glomerulonefritis membranoproliferativa. Los patrones más comunes en la microscopía óptica son los de una GN membranoproliferativa, una GN proliferativa difusa GN proliferativa mesangial o incluso una GN necrotizante y semilunar. (2)

En la nueva clasificación, un diagnóstico previo de GNMP refleja una GN mediada por C3G o por IgG/IC, según la tinción de C3. (2)

Los pacientes con GNMP II o enfermedad de depósitos densos (DDD) son reclasificados como glomerulopatía por C3. Este nuevo enfoque también permite clasificar los

casos con depósito de C3 independientemente de las lesiones glomerulares en la microscopía óptica. (2)

La tinción predominante de C3 se define como una intensidad de tinción de C3 de  $\geq 2$  órdenes de magnitud más que cualquier otro reactivo inmunitario (por ejemplo, IgG/ IgA, C1q) utilizando una escala que va de 0, rastro, 1+ a 3+. (3) El proceso es un control anormal de la activación del complemento, deposición o degradación que conduce a la deposición de fragmentos de C3 en glomérulos. Los fragmentos C3 pueden detectarse mediante inmunohistoquímica (IHC) / inmunofluorescencia (IF) y están asociados con depósitos densos en electrones en electrones microscopía (EM). Los fragmentos C3 se detectan de forma rutinaria IHC / IF por un anticuerpo dirigido contra C3c y positividad con este anticuerpo se dice por convención. (5)

La inmunohistoquímica muestra una tinción predominante de C3 en ambos subtipos, por lo que la microscopía electrónica es necesaria para diferenciar la glomerulonefritis C3, de la enfermedad de depósitos densos. En glomerulonefritis por C3, los depósitos discretos de C3 se localizan en el mesangio y a lo largo de la pared capilar, mientras que en la enfermedad de depósitos densos, los depósitos de C3 son más intensos y se localizan en el mesangio y dentro de las membranas basales glomerulares, donde forman una banda única en forma de cinta. (4,6)

#### 4. EPIDEMIOLOGÍA

Las glomerulonefritis membranoproliferativas o glomerulopatía C3 son enfermedades raras con una incidencia estimada de 1-2 por millón por población total. (2,5) La verdadera incidencia de la GNMP sigue siendo desconocida. Las estimaciones de la prevalencia se han extrapolado a partir de datos de pacientes que se sometieron a una biopsia renal por indicios de función renal anormal, proteinuria, hematuria o una combinación de ellas. El diagnóstico de la GNMP se ha notificado en el 5% al 10% de los de los pacientes estadounidenses y en el 9,6% de los pacientes británicos que se someten a una biopsia renal para la evaluación de enfermedades glomerulares. (3)

El riñón es el principal objetivo, posiblemente debido a las especificidades morfológicas de los capilares glomerulares, en particular el endotelio fenestrado, con exposición de la membrana basal glomerular al suero (complemento). Aunque los niveles bajos de C3 se consideran una característica distintiva de la glomerulopatía C3, en un estudio sólo se detectaron niveles bajos de C3 en aproximadamente el 50% de los pacientes. Por lo tanto, un nivel normal de C3 no descarta la en la glomerulonefritis C3. (4,7)

La presentación clínica no permite una diferenciación entre glomerulonefritis C3y enfermedad de depósitos densos, aunque se han descrito algunas diferencias. (2)

Por ejemplo, los pacientes con enfermedad de depósitos densos muestran una presentación más temprana, más precoz (59 % <16 años de edad en el momento del diagnóstico) en comparación de los pacientes con glomerulopatía C3, en los que sólo el 25% se presenta en la infancia y la adolescencia. Varios estudios han informado de un ligero

predominio de pacientes varones tanto en la enfermedad de depósitos densos como en la glomerulonefritis membranoproliferativa por C3. (3,5)

Pickering M et al, detecto niveles bajos de C3 en el 59 % de pacientes con enfermedad de depósitos densos, pero sólo en el 40 % de los pacientes con glomerulonefritis C3. Los niveles más bajos de C3 se asociaron con el hallazgo de un C3NeF(factor nefrítico). En el mismo estudio, los niveles bajos de C4, comúnmente observados en pacientes con LES, se registraron en el 4,5% de los pacientes con enfermedad de depósitos densos (3,5)

Los pacientes con glomerulonefritis C3, presentan una variedad de síntomas, que van desde una enfermedad leve con microhematuria y/o proteinuria asintomática hasta una enfermedad grave con síndrome nefrítico o nefrótico en un 40 a 60%y deterioro renal al momento del debut o a largo plazo en la evolución cerca del 50% se encuentra en terapia de remplazo de renal a los 10 años del seguimiento.(4,6)

## **5. ETIOPATOGENIA**

El depósito de inmunocomplejos en el riñón es muy probablemente el resultado de una causa identificable (GNMP secundaria), como infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores malignos y gammapatía monoclonal. La glomerulopatía C3 se considera una enfermedad primaria del complemento, en la que el depósito del complemento es el resultado de la desregulación de la activación de la vía alterna del complemento. Se debe resaltar que la activación del complemento principalmente por la vía clásica, también se produce en la GN mediada por inmunocomplejos. (2)

## 6. ACTIVACIÓN Y REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es una parte integral de la inmunidad innata. Su objetivo principal es complementar los anticuerpos y las células fagocíticas en la limpieza antimicrobiana. Una regulación defectuosa en la activación o la sobreactivación causada por mutaciones o autoanticuerpos se han relacionado con una variedad de enfermedades renales, incluida la microangiopatía trombótica, especialmente el síndrome hemolítico urémico atípico, el lupus eritematoso sistémico, el rechazo mediado por anticuerpos, vasculitis asociada a ANCA y nefropatía membranosa. La activación del sistema del complemento puede inducirse a través de tres vías, cada una de las cuales induce una cascada de activación proteolítica que conduce, entre otras funciones, a la formación de anafilatoxinas (C3a, C5a) y el potencial complejo lítico de ataque a la membrana (MAC; C5b-9). El Complemento es activado por las inmunoglobulinas, o complejos inmunes (vía clásica) y, por lo tanto, está especialmente en las enfermedades autoinmunes y en la forma mediada por inmunocomplejos de la GNMP. (3,4) La lectina de unión a manosa y las ficolinas expresadas en la superficie de los microorganismos son ahora reconocidas como responsables de la activación de la vía de la lectina. Por el contrario, la vía alterna de la activación del complemento es constitutivamente activa y, por tanto, está para mantener un equilibrio entre la activación indispensable y la sobreactivación perjudicial.(3,5)

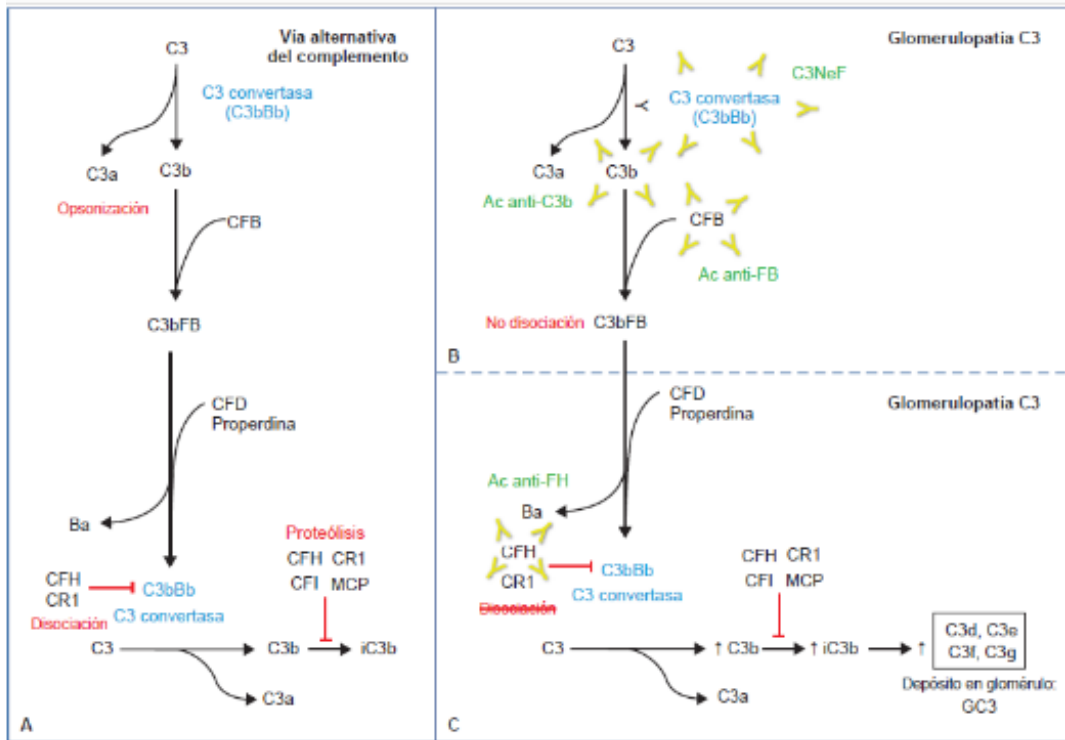


Fig 1. Vía alterna del complemento, Cavero T, Praga M.

Una vez encendida, todas las vías se fusionan en la activación de C3 a C3b, C3b, se deposita rápidamente en la superficie de la víctima (opsonización), C3b tiene el potencial de movilizar la formación de C5b-9, que está con la citotoxicidad celular pero también con la generación de un fenotipo pro inflamatorio y pro coagulante. La vía alterna del complemento es un proceso denominado hidrólisis de la garrapata activa el C3 que se une al factor B del complemento activado (CFB) para formar el complejo de la convertasa del C3 de iniciación, C3(H2O)Bb. La activación de CFB en Bb es el resultado de la escisión del factor D del complemento (CFD). (4,5)

La convertasa de la vía alterna C3 de iniciación puede entonces potenciar la activación posterior de C3 (C3a, C3b) y formar la amplificación de la vía alterna de C3 convertasa



(C3bBb), que sirve como bucle de amplificación para el sistema del complemento al aumentar aún más la conversión de C3b. La properdina (CFP) estabiliza la convertasa AP C3 convertasa. Para evitar otros pasos de activación, como la formación de la convertasa C5 y, en última instancia, de C5b-9, los reguladores promueven la inactivación de C3b o la descomposición de la AP C3 convertasa. (4,6)

La inactivación de C3b a iC3b y otros fragmentos, como C3dg y C3d, se denomina escisión mediada por cofactor. La inactivación de la C3b a través de la proteólisis se consigue mediante la proteasa plasmática Serina proteasa del plasma, el factor I del complemento (CFI) y sus cofactores, el factor H del complemento (CFH) en fase líquida y la proteína cofactoractivador de membrana (MCP) y el receptor del complemento 1 (CR1) en la superficie celular. Los reguladores con actividad aceleradora de la desintegración, lograda acelerando la disociación de C3b y Bb dentro de la vía alterna C3 convertasa, son el CFH en fase fluida y el factor acelerador de la desintegración (DAF) y el CR1 en la superficie de las células. (7,9)

El factor H del complemento es el regulador clave del vía alternativa. Además de su función reguladora en la fase líquida (es decir, cofactor para la inactivación de C3b y la decadencia de la convertasa de C3), el CFH es el principal factor que impide la activación del complemento en las superficies celulares. La región C-terminal del CFH es responsable del reconocimiento de la superficie, mientras que la región N-terminal promueve la actividad aceleradora del cofactor y de la desintegración de la decadencia. No es de extrañar que el SHU a enfermedad con una activación incontrolada del complemento en las células endoteliales se asocie a mutaciones en la región C-terminal de la CFH, mientras que en la

C3G, una enfermedad asociada a un control defectuoso de la fase líquida de C3, las mutaciones se detectan en la región N-terminal de la CFH. (4,6)

Hay cinco proteínas que muestran homología estructural y de secuencia con la CFH, por lo que se denominan proteínas relacionadas con el factor H del complemento (CFHR). La función de estas proteínas aún no se conoce del todo. Sin embargo, se ha identificado recientemente que la CFHR1 participa en el control de la activación de C5 y se ha descubierto que las CFHR1, CFHR2 y CFHR5 descubiertos que actúan como antagonistas de la CFH. Estas proteínas comparten un motivo de dimerización que les permite formar dímeros y competir con la unión de CFH y la regulación mediada por CFH a concentraciones fisiológicas. Lecciones aprendidas de los modelos animales han sido muy útiles para facilitar una mejor comprensión del papel del complemento en la C3G. (3,5)

La detección que los cerdos noruegos con una enfermedad renal similar a la DDD son portadores de una mutación homocigótica en la CFH. La Activación incontrolada del complemento en la C3G y fue el primer modelo animal natural de la DDD. Un fenotipo similar fenotipo similar en ratones modificados genéticamente para la deficiencia de CFH (cfh<sup>-/-</sup>). Las biopsias revelaron depósitos dentro de la membrana basal glomerular acompañados de depósitos de C3 y C9, hipocomplementemia sistémica y una alta tasa de mortalidad. Se identificó un papel clave del PA cuando los ratones genéticamente deficientes en CFB fueron rescatados del fenotipo DDD. El depósito del componente del complemento 3 en el riñón y el consumo sistémico de C3. (2,5)

El consumo de C3 es una característica distintiva de la C3G. Los resultados de estudios genéticos y autoinmunes detallados han reforzado la noción de que el PA del complemento desempeña un papel en la C3G, donde las mutaciones o los autoanticuerpos circulantes de la convertasa C3 del AP del complemento. Los mecanismos implicados incluyen Autoanticuerpos que estabilizan el decaimiento de la convertasa vía alterna C3 convertasa [factor nefrítico C3 (C3NeF)] y mutaciones de CFH o autoanticuerpos de CFH que provocan la pérdida de función y, por lo tanto, una regulación deficiente de la descomposición de la la convertasa de la vía alterna de C3 del complemento y mutaciones de C3 y CFB que dan lugar a una convertasa de la vía alterna C3 del complemento extremadamente estable y resistente a la convertasa de la vía alterna de C3 del complemento, resistente a su desintegración. (3,5)

La consecuencia de todos estos mecanismos es una mayor activación de C3, aunque una mayor formación de la vía terminal del complemento también se ha detectado en pacientes con C3G . Este aumento del recambio de C3 da lugar al consumo de C3 y la hipocomplementemia sistémica, así como la generación de productos de inactivación de C3b, depositados en los riñones. Aunque las mismas proteínas están afectadas en el SHUa, sus consecuencias funcionales pueden variar. En el SHUa, las mutaciones resultan predominantemente en la activación de la vía terminal, con la formación del complejo C5b-9/MAC causando lesiones en las células endoteliales (2)

El papel del complemento fue apoyado por el reciente trabajo de Sethi et al. que pudieron confirmar la presencia de proteínas de la vía alternativa y terminal del complemento en el glomérulo de pacientes con C3G mediante espectrometría de masas. No se detectó la

presencia de CFB, por lo que los autores concluyeron que la activación de la vía alterna del complemento se producía sistémicamente (en fase líquida) pero no localmente (en las superficies). Formas autoinmunes. (2)

En 1965 Spitzer et al. Describieron una sustancia en el suero de pacientes con GN que escindía el C3. (5) Este anticuerpo se denominó posteriormente factor nefrítico C3 (C3NeF) y se caracterizó como la unión y la estabilización de la convertasa C3 de la AP, por lo que aumenta la producción de C3b a través del bucle de amplificación en dos estudios distintos, el C3NeF se detectó en el 86% de los pacientes con DDD y en el 46% de los pacientes con C3GN y se asoció con niveles de C3 más bajos. El C3NeF puede fluctuar durante la curso clínico sin ninguna correspondencia con la actividad de la enfermedad y el tratamiento. En un caso, se informó que el C3NeF desaparece después de un trasplante renal. Como el C3NeF es heterogéneo una detección fiable es un reto, y los esfuerzos están encaminados a establecer un método dirigido y un consenso para la detección de C3NeF. (4,5)

El C3NeF también se ha descubierto en otras enfermedades renales como el Lupus Eritematoso Sistémico, la meningitis meningocócica y en individuos sanos. El hallazgo de C3NeF no excluye la coexistencia de mutaciones del complemento, y a pesar de la positividad de C3NeF, debe realizarse una investigación completa de C3G. (5,6)

Otros auto anticuerpos que provocan la pérdida del control de la convertasa del complemento control de la convertasa C3 del complemento, como los anticuerpos anti-CFB y anti-C3b. Strobel et al. Informaron de una unión de anticuerpos a CFB y Bb en un paciente con DDD, que además presentaba una disminución de la activación de la vía terminal

mediante la inhibición de la convertasa C5. Los anticuerpos del factor H se asocian con frecuencia (hasta un 25%) al SHUa, donde actúan bloqueando la unión de C3b a CFH, y en raros casos raros se asocian a la GNMP, en la que actúan inhibiendo la función de la CFH. (4,6)

Sethi et al. Describe una niña con GN proliferativa GN proliferativa y depósitos densos sin tinción de C3 pero con tinción intensa de C4d intensa. Los autores confirmaron que los depósitos eran positivos para C4. Un factor nefrítico C4 (C4NeF) ya ha sido ya se había descrito anteriormente en pacientes con GNMP, también en combinación con un C3NeF [48]; los pacientes con ambos autoanticuerpos tuvieron el peor resultado clínico [48]. Sin embargo, las cohortes recientes han sido examinadas para C4NeF, y su papel e implicaciones funcionales aún no están claros. (6,7)

## **7. FORMAS GENÉTICAS**

Riedl, M et al. detectaron mutaciones del complemento y variantes raras en pacientes con GNMP I (17 %), C3G (17 %) y DDD (20 %), respectivamente. Varios estudios han informado de mutaciones del complemento en los siguientes genes del complemento: CFH, CFI, MCP, CFB y C3. (5,6)Otras mutaciones o duplicaciones internas en los CFHR o la formación de genes híbridos también se han asociado con MPGN, y se han identificado haplotipos de riesgo en CFH, C3 y MCP. En dos estudios, la presencia de dos o más haplotipos del complemento aumentó las probabilidades de desarrollar la enfermedad. (2,7)

Varias mutaciones se habían descrito previamente en pacientes con SHU atípico. En comparación con el SHU atípico, las mutaciones en la CFH asociadas con C3G se localizan más bien en la región N-terminal de la CFH y representan una deficiencia cuantitativa hasta el fenotipo CFH nulo. Se han descubierto deleciones de CFHR3/CFHR1, pero a diferencia del SHU, no se asocian a los anticuerpos contra la CFH. La mayoría de las mutaciones de CFI asociadas a la GNMP ya se habían descrito en pacientes con SHU atípico, y las consecuencias funcionales en la fase líquida siguen sin estar claras. (5)

En 2009 Gale et al. Describieron una mutación en CFHR5 en pacientes de origen cipriota con enfermedad renal inexplicable. Sin embargo, el papel de los CFHR en C3G seguía sin estar claro hasta que Goicoechea de Jorge et al. Informaron de que en forma de dímero CFHR1, CFHR2 y CFHR5 compiten con CFH por la unión de C3b protegiendo así a C3b de la inactivación y a la convertasa C3 del complemento AP C3 de la desintegración. Este proceso, denominado desregulación, se ha informado de que está aumentado en pacientes con un gen híbrido CFHR1-3 y una mutación CFHR5 compuesta por una duplicación en el dominio de dimerización. (4)

## **8. MORFOLOGÍA**

La glomerulopatía C3 puede mostrar una variedad de características en la microscopía de luz y microscopía electrónica. Las apariencias microscópicas de luz incluyen proliferación mesangial, membranoproliferativa y proliferación endocapilar; en cada caso, las medias lunas pueden estar presentes. En casos raros, los glomérulos pueden ser normales a la microscopía de luz. (5)

En muchos casos, estos tienen un distintivo de alta densidad de electrones, apariencia osmiófila y esto ha sido designado como denso enfermedad de depósito. No se sabe por qué los depósitos desarrollan esta particular apariencia morfológica. En otros casos, los depósitos no tienen esta densidad característica. Sin embargo, en un diagnóstico de enfermedad de depósitos densos, puede haber casos donde la decisión de llamar al depósito "denso" no es clara. (8)

Además, la apariencia densa típica solo puede estar presente en algunos segmentos de glomérulos y por lo tanto el diagnóstico puede verse afectado por el muestreo de la microscopía electrónica (ME). (7)

En la enfermedad de depósitos densos se encuentran típicamente dentro de la membrana basal glomerular, como depósitos redondeados en el mesangio y, en muchos casos, en la cápsula de Bowman y membranas tubulares de basamento. (5,6) Los depósitos glomerulares a menudo forman formas en forma de banda o de salchicha marcadas con saltos áreas de basamento glomerular de apariencia más normal membrana. Estos depósitos tienden a espesarse y transformarse la lámina densa, pero también puede afectar el subendotelial región y producen depósitos subepiteliales en forma de joroba que se asemejan a los observados en glomerulonefritis aguda postinfecciosa. (6,7)

Aparte de la diferencia en la morfología de los depósitos en ME, con diagnóstico bien establecido también puede dar lugar a apariciones características en microscopía óptica, no existen otros datos histopatológicos específicos o características clínicas que permitan

distinguir entre casos de Glomerulopatía C3 con apariencia de depósito denso y las que no. (5) Por microscopía óptica, los casos pueden mostrar una variedad de apariencias: algunos con un patrón membranoproliferativo típico, mientras que otros muestran una proliferación predominantemente mesangial. Allí puede ser una proliferación endocapilar prominente, leucocitos infiltración, y / o semilunas. (4)

Los depósitos de la membrana basal glomerular y tubular son a menudo visibles a la microscopía de luz, con la ayuda de tinciones tricrómicas y plateadas. Glomerulopatías C3 en las que los depósitos no se cumplen los criterios para la enfermedad de depósitos densos se han designado como "Glomerulonefritis C3". (5)

Por definición, los depósitos de glomerulonefritis C3 son menos densos en electrones que los observados en la enfermedad clásica de depósitos densos. En ME, hay una variedad de presentaciones. Los cambios que se han designado como MPGN tipo III de Strife y Anders a menudo representan glomerulonefritis C3. En estos casos, hay un patrón complejo de aumento mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular con combinaciones variables de depósitos subendoteliales, intramembranosos y subepiteliales asociados con el deshilachado de la lámina densa. (5)

En general, los depósitos de la membrana basal glomerular de estos ejemplos de glomerulonefritis C3 tienden a ser menos discretos, mal definidos, más confluentes y más propensos a mezclarse con la matriz extracelular que aquellos en densos enfermedad de depósito. Otros ejemplos de glomerulonefritis C3 tienen depósitos subendoteliales más



discretos similar a MPGN tipo I. Los depósitos en el mesangio, son redondeados en apariencia.

(4)

Algunos patólogos han propuesto que las apariencias de los depósitos en ME son altamente sugestivos de glomerulonefritis C3 e incluso las de defecto genético subyacente, como, por ejemplo, en nefropatía CFHR5. Sin embargo, en ausencia de mayor sesgo estudios, queda por ver si estos depósitos las características apoyan un defecto genético dado o desencadenante de una enfermedad específica. Como se describe para la enfermedad por depósitos densos. (5)

La glomerulonefritis C3 puede presentar un gran tamaño subepitelial, depósitos en forma de joroba, similares a los que se ven en glomerulonefritis post infecciosa. El significado de estas jorobas y su relación a infecciones intercurrentes debe definirse en estudios con una mayor población. (4)

La microscopía óptica en la glomerulonefritis C3 es variable y la morfología glomerular corresponde ampliamente a las características vistas en ME. Algunos muestran un patrón de proliferación mesangial y otros muestran un patrón membranoproliferativo. Puede haber proliferación endocapilar variable, infiltración leucocitaria y formación de medias lunas. (6)

La capacidad de detectar los depósitos por microscopía óptica varía de un caso a otro. Hay alguna evidencia de que los patrones morfológicos pueden relacionarse con patogénesis y anomalías genéticas subyacentes, pero esto requiere confirmación en estudios más amplios. (5)

## **9. INMUNOHISTOQUÍMICA / INMUNOFLUORESCENCIA**

Por definición, los riñones con glomerulopatía C3 muestran tinción para el complemento C3 en glomérulos. En la mayoría de los laboratorios, C3 es detectado utilizando un anticuerpo de C3c, uno de los fisiológicos productos de degradación del C3 activado (denominado C3b). (5)

Los productos que se conocen colectivamente como los fragmentos C3 y comprenden iC3b, C3c y C3dg. Estos fragmentos pueden mediardistintas respuestas biológicas a través de sus interacciones conreceptores del complemento. En consecuencia, puede ser útil en el futuro para usar anticuerpos específicos para diferentes fragmentos C3 para determinar su presencia y ubicación relativa englomérulos porque estas distinciones pueden reflejar diferentes. (5)

## **10. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los pacientes con glomerulonefritis C3, presentan una variedad de síntomas, que van desde una enfermedad leve con microhematuria y/o proteinuria asintomática hasta una enfermedad grave con síndrome nefrítico o nefrótico en un 40 a 60% y deterioro renal al momento del debut o a largo plazo en la evolución cerca del 50% se encuentra en terapia de remplazo de renal a los 10 años del seguimiento. (4,6)

La proteinuria, la hematuria, la hipertensión arterial y el bajo nivel de C3 son posibles síntomas clínicos indicativos de glomerulopatía C3; sin embargo, el diagnóstico final se basa únicamente en la biopsia renal. (2)

Las manifestaciones extrarrenales, como la lipodistrofia parcial adquirida y los depósitos oculares de C3 son infrecuentes en la glomerulopatía C3. Los depósitos oculares son similares a las drusas blandas observadas en la degeneración macular asociada a la edad. (2,3)

Los polimorfismos en los genes del complemento también se asocian con el riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad.(5,6,7) Estas drusas consisten en productos de desdoblamiento de C3 y CFH. La lipodistrofia adquirida, suele preceder al diagnóstico de la GNMP y puede presentarse con niveles bajos de C3 y C3NeF. Se presume que es causada por la desregulación del complemento en los adipocitos. (6)

La microangiopatía trombótica (MAT) se ha descrito en pacientes con GNMP y puede ocurrir antes y después del diagnóstico de la GNMP, antes y después del trasplante debido a la GNMP y también dentro de un pedigrí de miembros afectados por el SHU atípico. En una cohorte francesa se observó una MAT en el 17% de los pacientes con GNMP I después tras el trasplante. Este solapamiento dio lugar a la creación del término de un espectro de enfermedades renales mediadas por el complemento. (9)

## 11. DIAGNÓSTICO

Depende especialmente de los resultados de la inmunohistoquímica en combinación con los resultados de la ME. El diagnóstico de glomerulopatía C3 debe considerarse en pacientes con: (1) síndrome nefrítico, (2) síndrome nefrótico y (3) proteinuria y/o hematuria o (4) deterioro poco claro de la función renal. Un nivel bajo de C3 es muy indicativo de C3G, especialmente si no hay evidencia de glomerulonefritis post infecciosa. (3)

Consiste en un enfoque gradual que tiene como objetivo: 1) excluir los diagnósticos diferenciales, (2) excluir la GNMP secundaria y (3) detectar las causas de activación del complemento. Una historia detallada debe incluir una posible historia familiar de glomerulopatía C3 y glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, SHU atípico o insuficiencia renal, episodios previos de hematuria no clara y/o proteinuria y causas secundarias, como infecciones, enfermedades autoinmunes y paraproteinemias.(5,6)

La glomerulopatía C3 se asocia con activación incontrolada de la vía alterna del complemento y complemento serológico puede ser informativo en estos pacientes. Entonces se incluyen marcadores que demuestren activación específica de la vía alterna del complemento (C3 reducido, C4 normal, reducido factor B), rotación de C3 (C3 bajo, mayor ruptura de C3 producto, por ejemplo, C3d) y rotación de C5 (C5 bajo, aumento soluble C5b-9 y C5a). (6,7) Estas anomalías pueden variar a lo largo del curso de la enfermedad. Las causas adquiridas notificadas de glomerulopatía C3 incluyen factores nefríticos C3 (C3NeF, auto anticuerpos que estabiliza la vía alternativa C3 convertasa, C3bBb), auto anticuerpos anti-factor B y auto anticuerpos anti-factor H. (2)

La detección de C3NeF se puede realizar en muchos casos. Algunos ensayos utilizan inmunoglobulinas purificadas por el paciente para detectar auto anticuerpos que estabilizan la vía alterna (convertasa C3). Otros ensayos infieren la presencia de autoanticuerpos estabilizadores de convertasa C3 mediante detección de C3 productos de degradación. Es posible que los pacientes positivos en algunos de estos ensayos, pero no en todos. Se requieren estudios más profundos para definir importancia de C3NeF tanto en la fisiopatología de C3 (6,7)

## **12. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La glomerulonefritis postinfecciosa (PIGN), es un importante diagnóstico diferencial de la glomerulopatía C3, y se caracteriza por la presencia de C3 mesangial, junto con un intenso depósito de IgG y una joroba subendotelial y subepitelial. Aunque todos los pacientes de un estudio tenían niveles séricos de C4 normales, la tinción de C4d sirvió bien para diferenciar a los pacientes con C3G y pacientes con GN proliferativa, incluida la PIGN. (2)

Riedl M et al. manifestó que un subgrupo de pacientes clínicamente diagnosticados con PIGN mostraron sólo la combinación de depósito de C3 y joroba. (5,6) Como los niveles de C3 son bajos, la hematuria/ proteinuria o deterioro de la función renal eran persistentes, y se identificaron defectos en la activación de la vía alterna del complemento, estos pacientes recibieron el diagnóstico de PIGN atípica, que posiblemente represente a los pacientes con C3G. (3,4)

Las infecciones incluidas las infecciones estreptocócicas son un desencadenante común de la C3G, y también se descubren jorobas en las biopsias de pacientes con C3G, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Es necesario un estrecho seguimiento clínico de la evaluación, y cualquier característica atípica (mencionada anteriormente) debe hacer sospechar que se trata de una C3G. Reevaluación del riñón biopsias de nuestra propia cohorte de pacientes PIGN dio como resultado que el 25 % de los pacientes fueron reclasificados a C3G. La falta de recuperación de síntomas clínicos y niveles de C3 persistentemente bajos después de 6 meses fueron rasgos característicos de estos pacientes reclasificados. (4,5)

La proteinuria/hematuria o el síndrome nefrótico y nefrítico se asocian a una variedad de otras enfermedades renales, como como la PIGN, la neuropatía IgA (IgAN) y la nefritis lúpica. (3,4)

Esta última ocurre preferentemente en mujeres adolescentes con el hallazgo concomitante de un C4 bajo. La aparición de infecciones precedentes y niveles bajos de C3 tanto en C3G como en PIGN hace el diagnóstico diferencial, e incluso una biopsia renal podría no ser suficiente para distinguir estas entidades, riñón podría no ser suficiente para distinguir estas entidades, ya que las jorobas también se producen en la C3G. (4,5)

Sin embargo, los pacientes con C3G presentan que tienen niveles de C3 más bajos que los pacientes con nefritis lúpica, y en la PIGN se espera que los niveles de C3 se normalicen en 8-12 semanas. Una historia familiar positiva y la falta de normalización de C3 en 12 semanas favorece el diagnóstico de C3G. Para cada paciente con glomerulonefritis post infecciosa atípica, el seguimiento a largo plazo con cribado de orina para detectar proteinuria y hematuria, para identificar la progresión y/o la recurrencia de la enfermedad. (3,4)

La hematuria macroscópica recurrente se produce durante las infecciones intercurrentes banales, infecciones intercurrentes y puede estar relacionada con la NlgA, que puede diferenciarse en la biopsia (2)

### 13. TRATAMIENTO

La inmunosupresión convencional (corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo (MMF) y rituximab) en generalmente se considera ineficaz en glomerulopatía C3, pero esta afirmación es basada en un número limitado de informes de casos y series cortas de pacientes. (5) Por la heterogeneidad clínica, junto con la escasez de estudios publicados, dificulta una evaluación de intentos de tratamiento para la enfermedad. Eculizumab un anticuerpo monoclonal dirigido contra el complemento componente C5 y cuya eficacia en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico, ha sido demostrado por estudios prospectivos, se han probado en una serie de pacientes con glomerulopatía C3, con resultados discordantes. (7)

La terapia, especialmente en niños, se basa en series de casos y opiniones de expertos y, a menudo influenciado por el grado de proteinuria o disfunción renal, la Inmunosupresión con esteroides, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, inhibidor de calcineurina y rituximab no muestra un beneficio constante, la plasmaféresis se ha utilizado de forma anecdótica. (8)

Para proporcionar información más valiosa sobre el papel de tratamientos inmunosupresores en glomerulopatía C3, se diseñó un estudio colaborativo del Grupo

Español para el Estudio de Enfermedades Glomerulares (GLOSEN) para reclutar pacientes con C3GN probado por biopsia. (12)

Sesenta pacientes, que habían sido visitados regularmente después del diagnóstico, fueron divididos en dos grupos, uno que incluye los casos que recibieron cualquier tipo de IST durante su seguimiento (IST, n = 40) y los que no habían recibido IST (no IST, n = 20). Los pacientes se subclasificaron en dos grupos, los que fueron tratados con IST basado en MMF (micofenolato de mofetilo) (MMF-IST, n = 22) y aquellos que habían recibido IST distintos de MMF (otros IST, n = 18). (12)

La remisión completa se definió como ausencia de proteinuria ( $<100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$  o  $U_p / U_c < 0,2 \text{ mg} / \text{mg}$ ), albúmina sérica  $> 3,0 \text{ g} / \text{dL}$  y  $eGFR_{cr} > 90 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ . Remisión parcial fue proteinuria  $100\text{-}1.000 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$  o  $U_p / U_c 0,2\text{-}2,0 \text{ mg} / \text{mg}$ , albúmina sérica  $> 3,0 \text{ g} / \text{dl}$  y  $eGFR_{cr}$  mejorada o estable ( $\pm 15 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ ). La falta de respuesta se definió como la falta de remisión completa. (12)

La inmunosupresión consistió en prednisona ( $60 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$  durante 4 semanas, seguido de  $40 \text{ mg} / \text{m}^2$  en forma alterna días durante 4 semanas y disminuyó de  $0,1$  a  $0,2 \text{ mg} / \text{kg}$  cada 2 semanas a  $5 \text{ mg}$  en días alternos) con o sin micofenolato mofetil (MMF;  $800\text{-}1000 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{día}$  en divididos en dos dosis) o tacrolimus ( $0,12\text{-}0,15 \text{ mg} / \text{kg} / \text{día}$ ; niveles mínimos  $4\text{-}8 \text{ ng} / \text{dL}$ ). Pacientes con GN rápidamente progresiva, semilunas en biopsia, o función renal persistentemente alterada al inicio fueron tratados con metilprednisolona intravenosa (IV) (3 a 6 dosis de  $30 \text{ mg} / \text{kg}$ ) y ciclofosfamida IV (6 dosis de  $500 \text{ mg} / \text{m}^2$  cada 3-4 semanas), seguido de MMF y prednisolona. (12)



Los pacientes con (tasa de filtración glomerular) TFG > 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> recibieron un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II o receptor de angiotensina II, como antiproteinúrico. (12)

Los principales objetivos del estudio fueron evaluar la respuesta a IST (terapia inmunosupresora) con corticoides y analizar el largo plazo influencia del tratamiento en la supervivencia renal. (12) examinó el uso del micofenolato para el tratamiento de C3 GN fue del grupo GLOSEN en el que realizaron una revisión retrospectiva de 60 pacientes con C3 GN. De estos, 20 pacientes no recibieron inmunosupresión, 22 pacientes recibieron corticosteroides más MMF, y 18 recibieron corticosteroides solos o con ciclofosfamida. No se utilizó rituximab. Pacientes que no recibieron inmunosupresión fueron más probables desarrollar ESKD que los pacientes que recibieron alguna inmunosupresión. Además, ningún paciente tratado con MMF en la cohorte GLOSEN duplicó su nivel de creatinina sérica ni desarrolló enfermedad renal crónica terminal. La remisión clínica se logró en el 86% de los pacientes tratados con MMF, de los cuales el 32% fueron remisiones completas y el 68% fueron remisiones parciales. Recaída en la proteinuria ocurrió en seis de 16 pacientes después de la reducción de la dosis de MMF y, por lo tanto, se volvió a aumentar la dosis. Informaron que 20 de 22 pacientes todavía estaban recibiendo MMF en el último seguimiento disponible. Aunque no aleatorizado y retrospectivo, el estudio apoyó el hallazgo de que MMF, un fármaco inmunomodulador, podría ser beneficioso en C3 GN. (12)

## 14. TRASPLANTE

En la enfermedad de depósitos densos existe un riesgo de recurrencia en torno al 70 %, y hasta un 50 % pierde el injerto por este motivo en los 30 meses siguientes al diagnóstico. Parece que el riesgo de recurrencia de la glomerulonefritis C3 es similar al de la enfermedad de depósitos densos, aunque en menor porcentaje. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes con glomerulonefritis C3 presentan recidiva de la enfermedad a los 28 meses del trasplante, con una pérdida del injerto por este motivo similar a la enfermedad de depósitos densos (50 %), en una mediana de tiempo de 18 meses desde el diagnóstico de la recidiva. (8)

Los factores de riesgo de recidiva no son bien conocidos, aunque algunos autores apuntan que la agresividad de la enfermedad en los riñones nativos podría ser determinante. Otros factores como donantes de vivo frente a fallecido o el tipo de inmunosupresión en la inducción no tienen una clara asociación con el curso de la enfermedad postrasplante. (8)

Sin embargo, todos están de acuerdo en extremar la precaución si el donante de vivo está relacionado con el receptor, puesto que, extrapolando la experiencia con el SHU, la nefrectomía podría llevar al desarrollo de la enfermedad en el donante. Otro grupo de mayor riesgo de recidiva, así como de menor tiempo hasta esta, serían los pacientes con una GNC3 en el contexto de una paraproteína monoclonal. (9)

La forma de presentación es similar a la presentada en los riñones nativos con proteinuria, generalmente nefrótica, y microhematuria con mayor o menor grado de deterioro de la función renal. No hay ningún estudio que evalúe la asociación entre el tipo de alteración

en la vía alternativa del complemento, adquirida o genética, y el riesgo de recidiva. Tampoco se ha estudiado si existe un mayor riesgo de recidiva en los pacientes que presentan positividad de autoanticuerpos frente a las proteínas de la vía alternativa del complemento (anticuerpos anti-FH y C3NeF) en el momento del trasplante, comparados con los que pudieran conseguirlos negativos pretrasplante. Lo que sí parece prudente, más aún si el donante va a ser un donante vivo emparentado, es realizar un estudio genético y funcional del complemento, para determinar la causa de la hiperactividad en la vía alternativa del complemento que lleva al desarrollo de la enfermedad. En el caso de la presencia de autoanticuerpos, la intensificación del tratamiento inmunosupresor basado en micofenolato u otro agente frente a linfocitos T y B, como rituximab, podría retrasar o prevenir la recidiva.(9)

## **SEGUNDA PARTE**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La glomerulopatía C3, es una patología de descripción relativamente reciente, poco sabemos de su incidencia en Latinoamérica, debido a la reciente descripción, y reclasificación,

las características predominantes de la patología, datos demográficos, presentación predominante de la enfermedad, evolución natural de la enfermedad, tratamiento y por consecuencia sobrevida al tratamiento son poco claros y poco reflejados en países en vías de desarrollo, nos encontramos en la era de la terapia dirigida, más al no contar con la incidencia, las características demográficas, evolución natural de la enfermedad, características que reflejen la etiopatogenia subyacente, no podremos iniciar con la dirección del tratamiento, y por lo tanto no podremos intervenir en el pronóstico de sobrevida de la función renal durante la evolución de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál será la frecuencia, las características demográficas, características de clínicas y laboratoriales de presentación de glomerulopatía C3 en pacientes de 0 a 18 años en el servicio de nefrología pediátrica del Hospital infantil de México Federico Gómez, de enero de 2010 a diciembre de 2020.

## **JUSTIFICACIÓN**

La glomerulopatía C3 es una enfermedad renal descrita de forma relativamente reciente y considerada como una patología primaria del sistema del complemento, en la que existe una desregulación de la vía alterna de activación del complemento que resulta en una hiperactivación de esta. Su definición viene de la presencia de un depósito mayoritario de C3 en ausencia de depósitos importantes de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia directa. En cuanto al patrón histológico en la microscopia óptica, inicialmente la glomerulonefritis membranoproliferativa fue el patrón histológico aceptado, lo que llevó incluso a una reclasificación de esta entidad. Pero la aparición de casos de glomerulonefritis necrozantes, mesangiales o glomerulosclerosis focal y segmentaria con depósitos exclusivos de C3 en la inmunofluorescencia y una alteración en la vía alterna de activación del complemento como base fisiopatogénica, esta última es fundamental en el cambio de la definición. La forma de presentación es muy variada y como su nombre lo denomina, existe alteración renal, que se

traduce en 40 a 60% con proteinuria en rango nefrótico, en asociación en muchos casos a hematuria, con micro o macro hematuria aislada. (2)

La función renal en el momento del debut tampoco es constante, puesto que pueden presentar desde una función renal normal hasta un fracaso renal agudo grave en el contexto de un síndrome nefrítico. (3,4)

La identificación en la biopsia renal se convierte en el baluarte respecto del diagnóstico, al contar con Inmunofluorescencia directa al identificar el tipo de depósitos, además de la microscopia electrónica a determinar el sitio de la localización de los depósitos reclasificando la GMNP y dando una clasificación de la glomerulopatía C3, en enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3. (2)

La supervivencia de esta enfermedad no es muy esperanzadora, puesto que el 40% se encuentran en terapia de sustitución renal al tiempo de 10 años de seguimiento, varias series señalan la mejor supervivencia renal de acuerdo al tipo de inmunosupresión que reciben los pacientes, de ahí que la inmunosupresión con corticoide y micofenolato, muestra una mayor supervivencia respecto de la inmunosupresión en base solo a corticoide.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar la frecuencia de presentación de glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas en pacientes con Glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.
- Determinar las formas de presentación clínica de glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.
- Describir el tiempo de inicio de uremia desde el diagnóstico de glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

- Determinar los niveles séricos de C3 en pacientes con glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.
- Determinar la morfología y hallazgos en la microscopía óptica e inmunofluorescencia de la biopsia renal en pacientes con glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.
- Describir la respuesta al tratamiento empleado en pacientes con glomerulopatía C3 en el hospital infantil de México Federico Gómez, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

## **METODOLOGÍA**

### **Universo:**

Pacientes de 0 a 18 años, del servicio de nefrología pediátrica, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con el diagnóstico de glomerulopatía, desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

### **Tamaño de la muestra:**

Pacientes con el diagnóstico de glomerulopatía C3 en el servicio de nefrología pediátrica del hospital infantil de México Federico Gómez desde enero de 2010 a diciembre de 2020, la muestra es de caso consecutivo, no aleatorizado.

**Lugar de estudio:** Servicio de nefrología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 0 a 17 años, con el diagnóstico de glomerulopatía C3, con biopsia renal por microscopía óptica e inmunofluorescencia, considerando la desregulación de la vía alterna del complemento como afectación primaria, con expediente clínico completo, en el hospital infantil de México Federico Gómez desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes de 0 a 17 años, con el diagnóstico de glomerulopatía, con biopsia renal por microscopía óptica e inmunofluorescencia con depósitos de C3, secundaria a patologías sistémicas (lupus eritematoso sistémico, microangiopatía trombótica, infección por Hepatitis C y Hepatitis B), en el hospital infantil de México Federico Gómez desde enero de 2010 a diciembre de 2020.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional
Edad	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de recolección de datos	Cuantitativa, independiente	Sujeto entre 1 año y 17 años 11 meses de edad
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa, independiente	Hombre Mujer
Presentación clínica	Forma de presentación clínica,	Cualitativa dependiente	-Hematuria (>10 GR/pc en EGO)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>-Proteinuria nefrótica (&gt;40mg/m2/h)</li> <li>-Síndrome nefrítico (HAS, edema, hematuria)</li> <li>-Síndrome nefrítico (proteinuria nefrótica, edema, hipoalbuminemia)</li> <li>-síndrome nefrítico-nefrítico</li> <li>-falla renal (eTFG &lt;90, oliguria, hiperazoemia)</li> </ul>
Progresión de enfermedad renal	Inicio de síndrome urémico desde el diagnóstico e inicio de terapia de remplazo renal	Catagórica dependiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Al debut de la enfermedad</li> <li>-Al año</li> <li>-A los 2 años</li> <li>- A los 5 años</li> <li>A los 10 años</li> </ul>
Niveles séricos de C3	Fragments de complemento C3 en el plasma como activación de la via alterna del complemento	Catagórica dependiente	Bajos =<90 Normales 90-180
Morfología histopatológica	Descripción por microscopia óptica e inmunofluorescencia de la biopsia renal	Catagórica dependiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMNP</li> <li>GMNP II</li> <li>GNMP III</li> <li>Depósitos C3</li> <li>C3, C1q,</li> </ul>
Tratamiento	Inmunosupresión utilizada	Catagórica dependiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>NO</li> <li>Coricoides</li> <li>Asociación de corticoides +MFM</li> <li>TRR</li> </ul>
Respuesta a tratamiento	Remisión de datos progresión renal, proteinuria rango nefrótica >40mg/m2/h, eTFG<90ml/min/1.73m2, Hematuria >10eritrocitos p/c	Cualitativa dependiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parcial</li> <li>Completa</li> </ul>

### **DESCRIPCIÓN INTERVENCIÓN**

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo de tipo serie de casos, sin intervención analítica, el análisis estadístico, se realizó por Excel 2018, SPSS 2017, con la determinación de medidas de tendencia central.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, como propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos y de información identificables, respetando el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprenderé las causas, evolución y efectos de la enfermedad, nos abala, para solicitar la revisión de expediente clínico, así mismo se solicitó a estancias correspondientes para dicha autorización.

## RESULTADOS

Nuestro estudio incluyo 9 pacientes, de entre ellos 3 mujeres (33%) y 6 hombres (67%), su edad media al momento de la biopsia fue de 7.11 años (+-3.7) con un rango de 3 a 13 años.

		VARIABLES	RESULTADOS	
SEXO		N° pacientes	9	100%
		Femenino	3	33%
		Masculino	6	67%
EDAD		media/DE	7,11	+ -3,7
PRESENTACIÓN CLÍNICA		Hematuria	2	22%
		Proteinuria	1	11%
		Síndrome nefritico-nefrótico	5	56%
		Falla renal	1	11%
PROTEINURIA		Proteinuria	8	89%
		Nefrótica	5	63%
		No nefrótica	3	38%
HEMATURIA		Hematuria	7	78%
		Macroscópica	2	29%
		Microscópica	5	71%
NIVELES DE C3		Bajos	6	67%
		Normales	3	33%
TFG AL DX		media/DE	103,7	+ -23,43
		ml/min/1.73m2		

Tabla 1. (DE: desvío estándar, TFG al Dx taza de filtrado glomerular al diagnóstico)

Al momento del diagnóstico la mayoría (56%) de los pacientes debutó con síndrome nefrítico – nefrótico, manifestando proteinuria en rango nefrótico, 7 del total de los pacientes de este estudio (78%) manifestó hematuria, de la 5 (71%) fue microscópica.

La media de eTFG fue de 103.7 ml/min/m<sup>2</sup> (+23.43) con rango de 50-123 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico.

El 11%(1 paciente) debutó con falla renal y requirió de terapia de remplazo renal, y a lo largo del seguimiento 2 pacientes (22%) alcanzaron eTFG 90ml/min/1.73 a los 3 años del debut de la glomerulopatía C3, 1 (11%) desarrollo uremia a los 3 años y requirió de terapia de remplazo renal con hemodiálisis, ingresó a protocolo de trasplante de donador vivo relacionado con recidiva de la enfermedad a los 6 meses del trasplante, con datos de uremia.

N°	SEXO	EDAD Años	PRESENTACIÓN CLÍNICA	C3 mgdL	eTFG ml/min/1.73m <sup>2</sup>		TU	RESPUESTA	TRATAMIENTO RECIBIDO				MICROSCOPIA	
					AL DX	AL SEG			IECA	CS	MFM	OTRO	LUZ	IFI
1	M	13	SN-N	18	123	50	3	PARCIAL	SI	SI	SI	HD	GNMP/GRP	C3,C1
2	F	4	HEMATURIA	131	111	102	2	COMPLETA	SI	NO	NO	NO	GNMP	C3,C1
3	F	3	PROTEINURIA	94	132	106	6	COMPLETA	SI	SI	NO	NO	GNMP	C3
4	M	4	SN-N	79	106	96	5	COMPLETA	SI	SI	NO	NO	GNMP	C3
5	M	5	SN-N	86	90	60	3	PARCIAL	SI	SI	SI	NO	ATROFGNM	C3
6	M	7	FALLA RENAL	26	50	30	2	PARCIAL	SI	SI	NO	HD	GNMP/GRP	C3,C1
7	F	8	SN-N	19	112	94	6	COMPLETA	SI	SI	SI	NO	GNMP	C3
8	M	9	HEMATURIA	93	102	97	2	PARCIAL	SI	SI	NO	NO	INTERTICIO	C3,C1
9	M	11	SN-N	88	108	112	2	COMPLETA	SI	SI	SI	NO	GNMP	C3,C1

**Tabla N 2.( SN-N síndrome nefrótico-nefrítico, HD hemodiálisis, GNMP glomerulonefritis membrano proliferativa, GEFatrofia tubular, afectación intersticial)**

En el seguimiento a los 2 años del diagnóstico la media de eTFG fue de 103 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, el seguimiento de los pacientes entre 5 a 6 años la media de eTFG fue de 98ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el momento del diagnóstico 6 pacientes (67%) presentaba niveles séricos de fragmento C3 del complemento bajos (<90mg/dL), en tanto que 33% presentaba niveles séricos de fragmento C3 del complemento en rango de normalidad.

		PATRÓN HISTOLÓGICO	N°	%
IFD	MICROSCOPIA DE LUZ	GNMP (Proliferación mesangial, endo y exocapilar)	5	56%
		ATROFIA TUBULAR	1	11%
		INFILTRADO INTERSTICIAL	1	11%
		GEFyS	2	22%
		C3 ++2	4	44%
		C3 ++2, C1q+	5	56%

**Tabla N3. (GNMP: glomerulonefritis membrano proliferativa, GRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva, IFD: inmunofluorescencia directa)**

En los hallazgos histológicos, la descripción por microscopia óptica o de microscopia de luz respecto de proliferación mesangial, este estudio describe GNMP (90%), seguidos por orden de frecuencia por asociación con cambios patognomónicos de glomerulonefritis rápidamente progresiva en 2 pacientes (22%) y en menor porcentaje (11%) con asociación de atrofia tubular y proliferación intersticial.

En la inmunofluorescencia la descripción de hallazgos del tipo de depósitos, determinado como positivo con una intensidad mayor de ++, fue predominante C3 en todos los pacientes, sin embargo 56% de los pacientes tenían asociación con depósitos de C1q.

No tratamos a nuestros pacientes de acuerdo con un protocolo. El uso de corticoides, su dosis y duración dependió de la clínica de los pacientes. Terapia inicial con corticoides se aplicó como terapia de pulso (tres veces metilprednisolona 1000 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, máximo total diario dosis 1000 mg) o prednisona oral a una dosis de 60 mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal (dosis máxima total 60 mg / día) y luego disminuyó gradualmente de acuerdo con la respuesta clínica varios meses. El 90%(9) de nuestro pacientes recibió corticoides, de los que solo 22% (2) alcanzaron remisión completa solo con corticoides, Se administraron terapias adicionales basadas en el curso clínico del paciente y respuesta al tratamiento. Se utilizó micofenolato de mofetilo (MMF) a 1000-1200 mg / m<sup>2</sup> / día dos veces al día (dosis máxima 1500 mg / día), en 4 pacientes (44%) que previamente recibieron corticoides, solo el 22% alcanzó la remisión completa. 2 pacientes alcanzaron ERC KDOQI V, recibieron terapia de remplazo renal con hemodiálisis, y 1 de ellos con fue trasplantado de donador vivo relacionado, con recidiva de la enfermedad a los 6 meses, actualmente en terapia de remplazo renal con hemodiálisis.

Así mismo los pacientes recibieron tratamiento antiproteinúrico (con renina - bloqueadores del sistema de angiotensina, como adyuvante, fue suficiente para llegar a la remisión completa en 11% (1 paciente).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### *Discusión*

La glomerulonefritis membrado proliferativa es causa de cerca del 4% al 7% de síndrome nefrótico en la edad pediátrica, por el tipo de depósito predominante, se trata de glomerulopatía C3, en la predomina Complemento C3 como depósito. Entre los 468 pacientes con un tipo de glomerulopatía, fueron estudiados 9 pacientes, con el diagnóstico de glomerulopatía C3, se presentó en más de 50% en el género femenino, lo que es discordante con Yalsin F, et al. en Bélgica, pues describen el predominio de presentación en el género femenino aunque no más al 55%, sin embargo no se ha descrito predominio constante en algún tipo de género.

Pinarbasi A, et al en Turquía describieron en su serie de casos en pacientes pediátricos la media de edad de presentación de glomerulopatía C3 fue 10.3, (DE+/-2.8) en un rango de 5 a 17 años, este estudio determina la edad media de presentación de 7.11 años (+/-3.7) con un rango de 3 a 13 años, que es equiparable, la glomerulopatía C3, tiene presentación en la edad escolar y adolescencia, esto en la edad pediátrica, mucho se ha hablado de la asociación con eventos de infección previas, sobre todo cuadros virales, sin embargo se trata de una alteración primaria de la activación de la vía alterna del complemento, por lo que no se existiría activación de la vía clásica del complemento.



Kumar A, et al en Asia describió al momento del diagnóstico el 29% debutó con síndrome nefrítico-nefrótico, lo que es similar en nuestro estudio, en la que el 56% de los pacientes debutó con síndrome nefrítico – nefrótico, sin embargo discordante con la presentación con síndrome nefrótico que fue 29%, sin hallazgo de síndrome nefrótico en nuestro estudio, así mismo con concordante respecto de la presentación con hematuria de predominio microscópico en 54%, siendo que en nuestro estudio 71% manifiesta hematuria microscópica, al tratarse de afectación de la membrana glomerular, la clínica es manifiesta alteración en la filtración renal, traducidos con proteinuria en rango nefrótico, no nefrótico, HAS, hematuria glomerular, si cursa con la asociación de la clínica, se describe como síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, o síndrome nefrítico-nefrótico, si existe disminución de TFG, podría asociarse a azoemia.

Johannes Holle J. et al. en Belgica en su serie de casos determinó la presentación clínica con afectación de la función glomerular por medio de la estimación de TFG, con 30% con disminución de TFG menor de 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>, lo que es concordante en nuestro estudio la media de eTFG fue de 103.7 ml/min/m<sup>2</sup> (+-23.43) con rango de 50-123 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico.

En nuestro estudio el 67% de los pacientes presenta niveles séricos de fragmento C3 del complemento bajos (<90mg/dL) lo que es concordante con la revisión bibliográfica, además de otros estudios como la serie de casos descrita por Okuda Y, et al en Tokio,

consolidando así que los niveles séricos de fragmento C3 del complemento bajo no es un dato patognomónico de glomerulopatía C3.

Yalsin F, et al. en Bélgica describió que el patrón histológico por microscopía óptica de membranoproliferativa y/o mesangial representa el 86%, lo que es concordante con nuestro estudio en el que el patrón histológico es GNMP en 90%, seguidos por orden de frecuencia por asociación con hallazgos como semilunas, mismo que también fue considerado en otros estudios como Okuda Y, et al en Tokio que sostiene que la presencia de semilunas es posible encontrarla en los tipos de glomerulonefritis membrano proliferativa, lo que no es comúnmente descrito, es la asociación de atrofia tubular y proliferación intersticial, que en nuestro estudio se describe aunque en menor frecuencia.

La inmunofluorescencia es determinante para el diagnóstico de glomerulopatía C3, por la determinación del tipo de inmunocomplejos depositados en la membrana glomerular y/o mesangio, definiendo como glomerulopatía C3 con hallazgo de mayor intensidad ++ fragmento C3 del complemento, Ravindran A, et al en el estado de Iowa de E.E.U.U. determino que el 50% de los pacientes en su estudio tenían Complemento C3 +++, y 50% ++, nuestro estudio determino depósitos de fragmento C3 del complemento de intensidad ++ en el 100%, pero además fragmento de C1q del complemento en el 50%, que también está descrito como es el caso de F. Yelsin, en el que describió la presencia de C1q en 20%.

En la descripción de hallazgos del tipo de depósitos, determinado como positivo con una intensidad mayor de ++, fue predominante C3 en todos los pacientes, sin embargo 56% de los pacientes tenían asociación con depósitos de C1q.

El tratamiento dirigido hacia la base fisiopatológica de la glomerulopatía C3 en la edad pediátrica está poco descrita, están trabajos como GLOSEN y Avasare R, et al, realizados en grupos etarios diferentes, en los que describen terapia combinada con corticoides y micofenolato, en la que evidencian cerca del 60% remisión completa, en un tiempo promedio de 6 meses, en nuestro estudio es retrospectivo, y no se realizó un protocolo de tratamiento, se describe 50% de remisión completa en los pacientes que recibieron terapia combinada con corticoides y micofenolato, sin embargo no es estadísticamente significativo al tratarse de un estudio con muestra pequeña, de inferencia interna.

En nuestro estudio se reporta la recidiva de la enfermedad y pérdida del injerto renal en un tiempo de 6 meses, que es concordante con lo reportado por Cavero T, y cols, como el 70% de recidiva de la enfermedad con pérdida del injerto en 50% a los 18 meses como promedio.

Este estudio al ser una serie de casos, de inferencia interna, y por el tamaño de la muestra, utiliza indicadores que son medidas de tendencia central, tiene poca significancia estadística, surge en el afán de estimar, indicadores en nuestra población, al no existir estudios en edad pediátrica, en América latina y central. Es una limitante no contar con microscopía electrónica en todos los expedientes, por lo que no se puede clasificar en nuestros pacientes de acuerdo a consensos actuales.

## CONCLUSIONES

La glomerulopatía C3 es una entidad clínico patológica relativamente rara, sin embargo de mayor diagnóstico en el último tiempo.

El tipo de presentación clínica es muy variada, desde hematuria aislada, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico-nefrótico y falla renal.

La presentación clínica es muy variada, se requiere más investigación para diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz de esta patología, la evolución clínica es incierta nuestra baja casuística no permite establecer alguna definición clínica o de tratamiento, sin embargo es una patología que debe tomarse en cuenta en la evaluación diaria de pacientes por su complejidad y pronóstico.

No todos los pacientes con glomerulopatía C3 cursarán en el momento del diagnóstico con niveles séricos de fragmentos C3 del complemento disminuidos, por lo que no es patognomónico.

Por definición la glomerulopatía tiene un patrón con afectación glomerular, con proliferación mesangial como de la membrana glomerular a lo largo de las paredes capilar, originando un doble contorno, sin embargo también se puede observar lesiones como semilunas, atrofia tubular o proliferación intersticial. La presencia de depósito de fragmentos C3 del complemento es condición para el diagnóstico.

No podemos concluir respecto del tratamiento, pues este es un estudio descriptivo y observacional, no analítico y sin intervención.

La esperanza de un tratamiento esta fincada eneste momento en los medicamentos biológicos que pudieran actuar sobre la vía alterna del complemento, así como una mayor investigación para diagnóstico y tipificar la clínica

## **RECOMENDACIONES**

Realizar seguimiento dirigido de los pacientes con diagnóstico y sospecha de diagnóstico de glomerulopatía C3.

Solicitar inmunofluorescencia y microscopia electrónica en busca de clasificación actual.

Promover estudio de intervención respecto del tratamiento, siguiendo como guía estudios recientes en el tratamiento de glomerulopatía C3, con la intención de intervenir en el pronóstico de la evolución natural de la enfermedad.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MAYO-AGOSTO	SEPTIEMBRE OCTUBRE 2020	NOVIEMBRE DICIEMBRE 2020	ENERO FEBRERO 2021	MARZO ABRIL 2021	MAYO 2021	JUNIO 2021
Revisión bibliográfica						
	Presentación de protocolo					
		Revisión de Expedientes clínicos				
			Tabulación de datos			
				Análisis estadístico		
					Elaboración de informe	Entrega de informe

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Holle, J., Berenberg-Goßler, L., Wu, K. et al. Outcome of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 2018; 33: 2289–98
2. Riedl M, Thorner, P. & Licht, C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32: 43–57
3. Kher K, Schnaper W, Grrnbaum L. *Clinical Paediatric Nefrology*. Membranoproliferative glomerulonephritis, 2017:367-84.
4. Nada K, Ramachandran R, Rawat A, Tiewsoh A, Das R, Singh S, Lal K, Kumar R. Outcome of C3 glomerulopathy patients: largest single-centre experience from South Asia
5. Pickering M, D'Agati V, Nester C, Smith R, Haas M, Appel G, Alpers Ch. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney International*, 2013; 84:1079–89
6. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernández G, Juárez M. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney International*, 2015; 88: 1153– 60
7. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulonephritis with a severe crescentic phenotype. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32(9):1625-33
8. Khandelwal, P., Bhardwaj, S., Singh, G. et al. Therapy and outcomes of C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2021; 36: 591–600
9. Cavero T, Praga M. Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad? *NefroPlus*, 2016;8(2):95-107



10. Busutti M, Diomedi-Camassei F, Donadelli F, Mele K, Emma F, Vivarelli M. Efficacy of Eculizumab in Coexisting Complement C3 Glomerulopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep*, 2021; 6: 534–7
11. Yazılıtaş Z, Kargın E, Kurt E, Can G, Güngör T, Orhan D, Bülbül M. C3 glomerulopathy: experience of a pediatric nephrology center, *Acta Clinica Belgica*, 2020; 5: 1-5
12. Avasare R, Bomback A, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, Li Y, Appe G. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018; 13: 406–13