

La implicación de la vía del complemento en la anemia falciforme y la glomerulonefritis C3: dos caras de un mecanismo poliédrico

Daniela Medina García¹, Fayna González Cabrera¹, Rafael Camacho Galán², Elena Oliva Dámaso¹, Yuliana Daruiz D'Orazio¹, Patricia Fernández Navarro¹, Miriam Valcárcel Herrera¹, Antonio Fernández Gómez², Adonay Santana Quintana¹, Raquel Santana Estupiñán¹, Juan Carlos Quevedo Reina¹, Tania Raquel Monzón Vázquez¹, Manuel L. Macía Heras³, Patricia Pérez Borges¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2024;16(2):66-74

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Presentamos un varón guineano de 17 años con drepanocitosis y síndrome nefrótico, con biopsia renal compatible con glomerulonefritis C3 (GNC3). Durante el seguimiento en consultas ha presentado varios brotes tanto de su drepanocitosis como renales con aumento de proteinuria, por lo que se plantea mejor estrategia terapéutica para el tratamiento combinado de ambas entidades basadas en el bloqueo de la vía del complemento.

Palabras clave: Glomerulonefritis C3. Drepanocitosis. Síndrome nefrótico. Vía alternativa del complemento. Inhibidores del complemento. Patrón membranoproliferativo. Biopsia renal.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es una compleja red de proteínas y un componente crucial del sistema inmunológico innato, que desempeña un papel fundamental en la defensa frente a las infecciones y en la regulación de la inflamación. Sin embargo, su activación descontrolada o inapropiada puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades. En el caso que se presenta se observa cómo la implicación de la vía alternativa del complemento se manifiesta en dos condiciones clínicas *a priori* distintas, pero que pudieran tener un mecanismo etiopatogénico subyacente común: la anemia falciforme y la glomerulone-

fritis C3. A día de hoy, numerosos trabajos ahondan en el conocimiento de la vía alternativa del complemento, así como nuevas dianas para su tratamiento que brinden mejores alternativas para el manejo de estas enfermedades. Nuestro caso subraya la importancia de las biopsias renales y las distintas técnicas histopatológicas para ayudarnos en el diagnóstico, así como nuestra convicción por abogar por el manejo multidisciplinario de algunos pacientes.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 17 años de raza negra procedente de Guinea. Como antecedentes, el paciente está diagnosticado de drepanocitosis desde la infancia con crisis vasooclusivas de repetición, pero niega afectación renal. No tiene antecedentes familiares de enfermedad renal conocidos. Sus padres y hermanos también están afectados por anemia falciforme y su padre ha fallecido por causa cardiológica. Desde su llegada a nuestro país en noviembre de 2022 se encuentra en seguimiento por Hematología, en tratamiento con hidroxiurea, además de transfusiones de concentrados de hematíes y sesiones de eritroaféresis en las crisis drepanocíticas. Nos consultan desde el Servicio de Urgencias en enero de 2023 cuando el

Corresponding: Daniela Medina García

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. C. Pl. Barranco de la Ballena, s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas
danielamega95@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

paciente acude por edematización de miembros inferiores, priapismo, alteración analítica (proteinuria) y dolores óseos (más intensos en miembro inferior izquierdo). No refiere otra manifestación clínica, incidencias o toma de nuevos fármacos.

Exploración física

Peso de 60 kg, talla de 172 cm, TA de 120/50 mmHg, FC de 87 lpm, SatO₂ del 100% basal y temperatura de 36 °C. Presenta buen estado general, está consciente y orientado, es colaborador, eupneico sin trabajo respiratorio, tolera el decúbito y está afebril.

En la exploración física destaca un soplo cardíaco pansistólico-panfocal con ruidos cardíacos rítmicos. No hay hallazgos en la auscultación pulmonar. En el área abdominal, se encuentra hepatomegalia no dolorosa sin otras masas ni megalias. Presenta priapismo y edematización con fóvea de ambos miembros inferiores hasta rodillas con dolor a la palpación y movilización de la extremidad izquierda.

Hallazgos analíticos

Entre las pruebas de laboratorio realizadas tanto en Urgencias como durante el ingreso destacan (fig. 1):

- Función renal sin alteraciones, datos de hemólisis, proteinuria de 4,68 g/24 h con albúmina plasmática disminuida, sin alteración del perfil lipídico. Presenta hipocomplementemia a expensas de C3, con C3 nefrítico negativo, C5b-9 y C4 en rango.
- Es valorado por Reumatología por presentar ANA+ (título 1/160), pero con el resto del estudio negativo (FR, antiDNA, antiRO, antiLA, cardiolipina, β_2 -glucoproteína, anticuerpos antimembrana basal glomerular, ANCA PR3 y MPO) y sin manifestaciones clínicas no se le da valor a dicho hallazgo.
- Se le realiza estudio de anemia, que es compatible con el diagnóstico de anemia falciforme (Hb: 5,6 N-N. HbF: 4,6%, HbS: 81,6%, HbA: 7,7% y HbA2: 3,3%) con predominio de HbS en lugar de la HbA y persistencia de Hb fetal. La prueba

de Coombs directa es negativa y el frotis de sangre periférica no presenta esquistocitos.

Otras pruebas complementarias

- Ac antifactor H, FD, FI, FH y C5Nef: se envían muestras a centro de referencia, pendiente de resultado.
- Fondo de ojo: sin alteraciones, sin evidencia de drusas.
- Serología: VHB pasada (HBcAc positivo, HBsAc y carga viral VHB negativos).
- QuantiFERON TB gold negativo. Poblaciones linfocitarias sin alteraciones.
- Valorado por Medicina Preventiva en julio de 2023, donde se actualiza calendario vacunal.
- Teniendo en cuenta la procedencia del paciente, a pesar de negar manifestaciones clínicas infecciosas, se decide realizar amplio estudio infeccioso tanto bacteriano como viral, micótico y parasitario con resultado negativo (HTLV-III, *Plasmodium falciparum*, *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma*, *Strongyloides*, *Histoplasma*, *Mycoplasma*, *Plasmodium* spp AC (EIA) positivo, pero con gota gruesa negativa).
- Estudio genético del complemento: no hay alteraciones en el factor H ni en los genes de la vía alternativa del complemento. Únicamente presenta una mutación en heterocigosis en el gen *DNA-SE1*. Dicha mutación de significado incierto puede predisponer, en algunos casos, a lupus eritematoso sistémico y anemia hemolítica.

Pruebas de diagnóstico por la imagen

- Ecografía abdominal: riñones con signos de nefropatía médica crónica y hepatomegalia (transaminasas en rango a nivel analítico).
- Ecocardiograma transtorácico: buena función sistólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular ligera con disfunción diastólica de grado II e insuficiencia mitral de grado III. Aurícula izquierda limítrofe para dilatación.
- Gammagrafía ósea del miembro inferior izquierdo: hallazgos compatibles con necrosis avascular de la cadera izquierda en relación con la anemia drepanocítica.

FR conservada: Crp 0.8-1.06mg/dL	Sd nefrítico: Ptu 4.68g/24h Albúmina(p) 2.2g/dL, PTp 5g/dL, No DLP (Col 150, TG 75) U/S hemat 10-25.	Datos de hemólisis: LDH 1117mg/dL, Hb 6,1 g/dL, BbT 2,36 mg/dL con Bbi 1,55mg/dL, haptoglobina <8mg/dL, plaquetas normales (412000).	Hipocomplementemia a expensas de C3 <11 mg/dL, C3 nefrítico negativo, C5b-9 (límite alto 400ng/mL), Ch50 bajo 14.7 C4 normal.
Proteinograma: no CM.	25OHVitD 6.6, PTH 39, Ca y P normal, úrico 9.6 Coagulación normal.	Autoinmunidad: negativo, excepto ANA +, nuclear moteado grueso 1/160.	Ig: Hipergammaglobulinemia G (1714 mg/dL).

Figura 1. Pruebas de laboratorio destacadas. 25OHVitD: 25 hidrox-vitamina D. Bbi: bilirrubina indirecta. BbT: bilirrubina total. Ca: calcio. CM: componente monoclonal. Col: colesterol. Crp: Creatinina plasmática. DLP: dislipemia. FR: Función renal. Hb: hemoglobina. Ig: inmunoglobulinas. LDH: lactato deshidrogenasa. P: fósforo. PTH: hormona paratiroidea. PTp: proteínas totales plasma. Ptu: proteinuria. Sd: síndrome. TG: triglicéridos. U/S: urianálisis y sedimento.

- RM cardíaca y hepática: se descarta hem siderosis (cardiomegalia). Vért ebras en H e infartos esplénicos en relación con la anemia falciforme.

Biopsia renal

Durante el ingreso hospitalario se decide realizar biopsia renal ecoguiada como parte del estudio y se lleva a cabo el procedimiento el 31 de enero de 2023 sobre polo inferior del riñón izquierdo. Se realizan 2 punciones con obtención de 2 cilindros de 16G de 0,6 y 1,3 cm aptos para estudio anatomopatológico, sin evidencia de complicaciones durante ni tras la prueba.

La biopsia renal muestra 14 glomérulos sin esclerosis global, patrón membranoproliferativo difuso (figs. 2 y 3), fibrosis intersticial y atrofia tubular del 10% e inflamación leve. Las arterias presentan leve ampliación intimal que afecta a la luz. La inmunofluorescencia (12 glomérulos) muestra positividad muy intensa para C3 en capilares y mesangios (figs. 4 y 5) y leve-moderada para IgG, IgA, kappa, lambda y C1q (figs. 6-10).

El 17 de octubre de 2023 se obtuvo el resultado del microscopio electrónico (ME) (figs. 11 y 12), donde se objetivan dobles contornos, podocitos con intensa fusión pedicular y abundantes

depósitos no estructurados mesangiales, subendoteliales y subepiteliales, algunos en forma de joroba, hallazgos compatibles con glomerulonefritis C3 (GN C3).

Una vez que se dispone del resultado ultraestructural, se aplica la puntuación para C3 propuesta por Andrew Bomback (tabla 1)¹ y se pone de manifiesto predominio de lesiones agudas frente a crónicas.

Evolución durante el ingreso

Inicialmente solo se pauta tratamiento depletivo intravenoso, con buena respuesta y paso a vía oral tras la desaparición de edemas. Durante su ingreso presenta una creatinina plasmática (Cr) acmé de 1,37 mg/dl y proteinuria de 4,68 g/24 h.

Precisa valoración por parte de otros servicios, como Hematología y Urología, debido a crisis vasooclusivas en el contexto de su

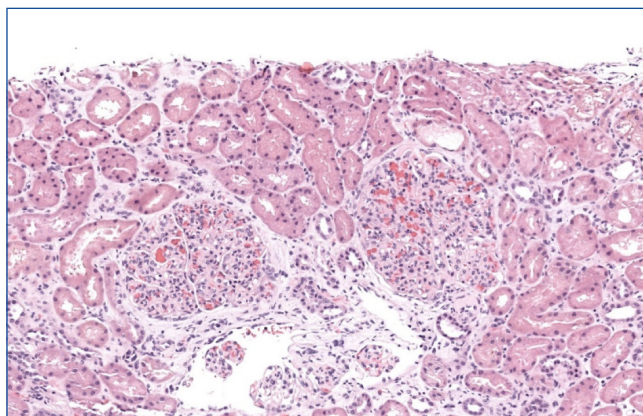


Figura 2. Microscopio óptico.

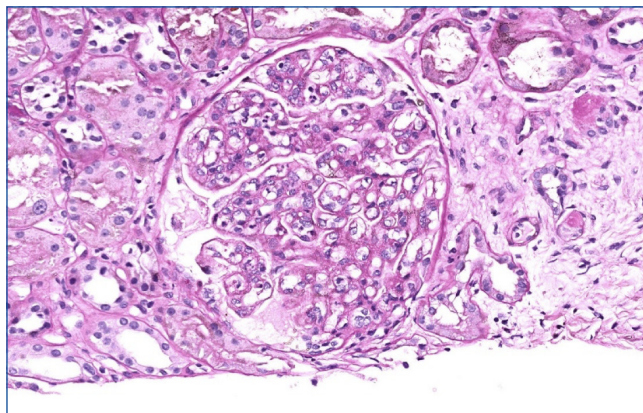


Figura 3. Microscopio óptico.

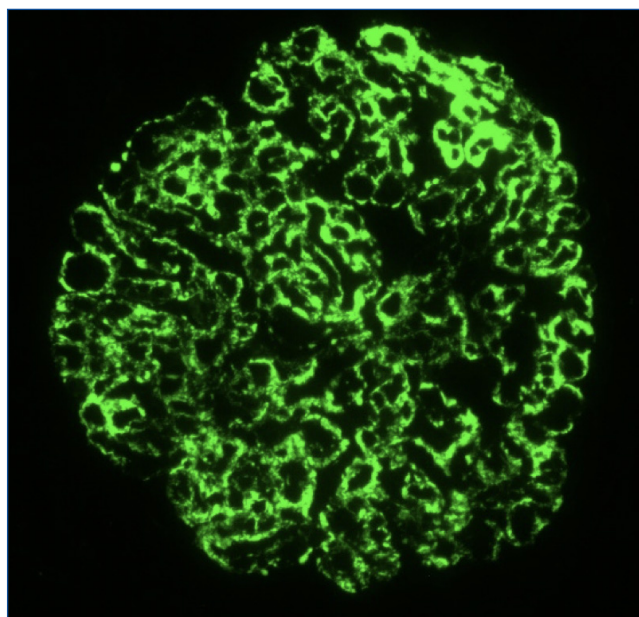


Figura 4. Inmunofluorescencia.

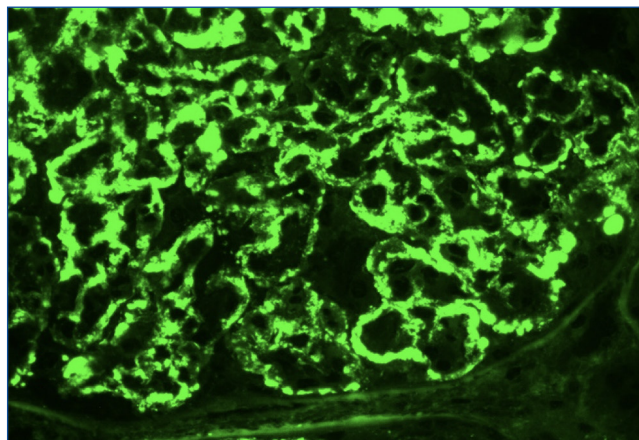


Figura 5. Inmunofluorescencia (detalle).

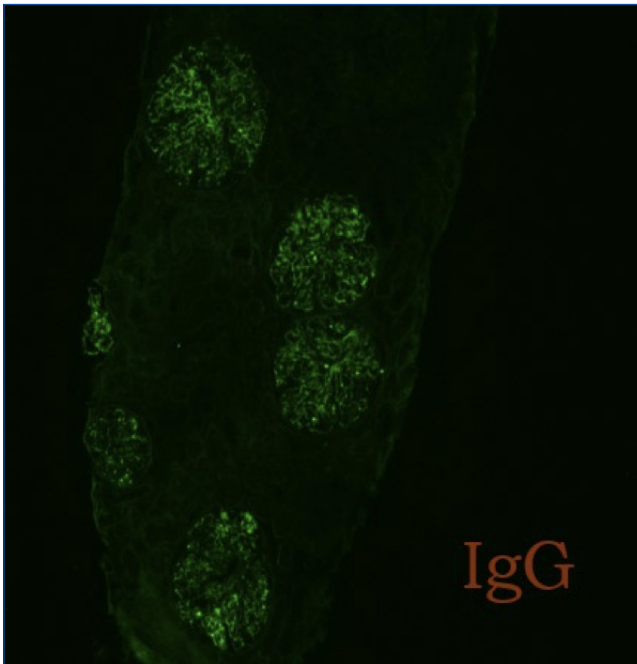


Figura 6. Inmunofluorescencia (IgG).

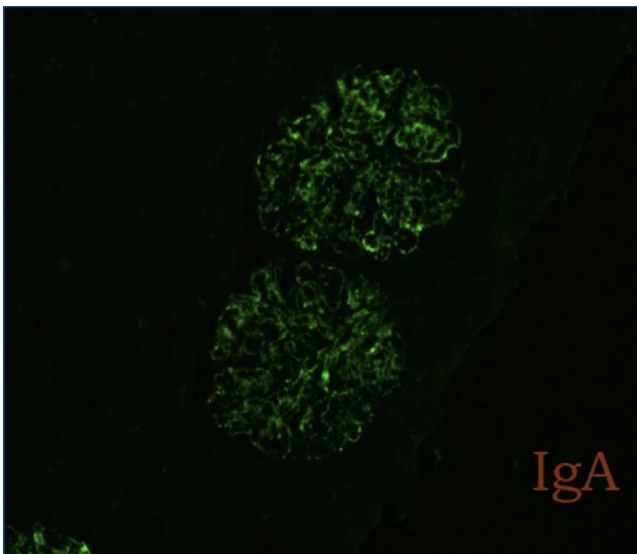


Figura 7. Inmunofluorescencia (IgA).

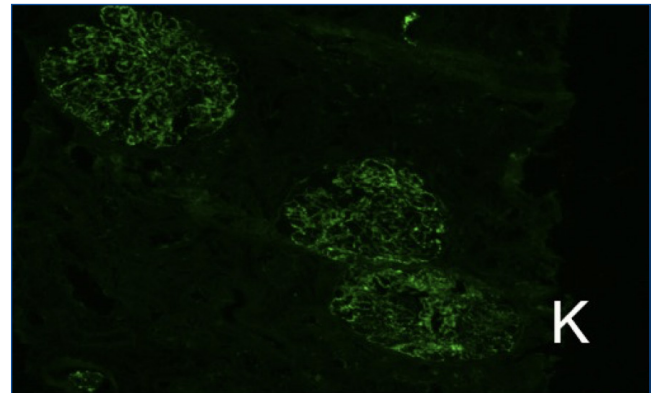


Figura 8. Inmunofluorescencia (K).

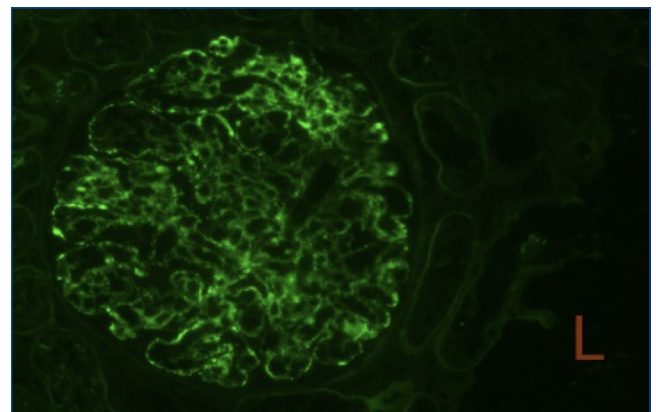


Figura 9. Inmunofluorescencia (L).

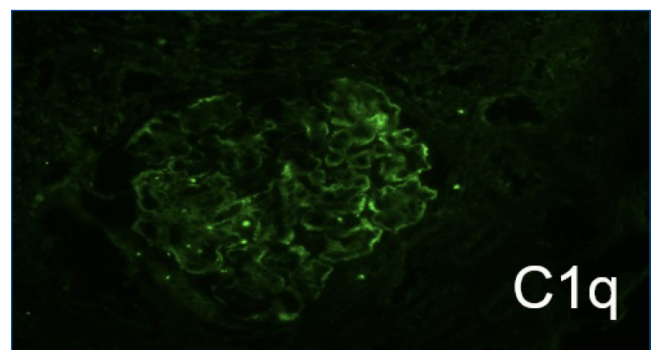


Figura 10. Inmunofluorescencia (C1q).

anemia falciforme. El priapismo mejora con analgesia y benzodiazepinas; se transfunden 4 concentrados de hemáties para hemoglobina objetivo de 9 mg/dl y recibe un recambio eritrocitario. Medicina Preventiva actualiza su calendario vacunal. Reumatología valora al paciente y completa el estudio, y descarta la presencia de enfermedad autoinmune subyacente. Por último, se realiza interconsulta a Traumatología tras el resultado de la gammagrafía ósea (necrosis avascular de la cadera izquierda), donde se decide realizar intervención quirúrgica para colocación de prótesis total en cadera izquierda en julio de 2023.

Con el diagnóstico inicial del paciente (sin resultado del ME) de patrón membranoproliferativo, se añade tratamiento de soporte con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (losartán, 25 mg/24 h), además de torasemida (10 mg/24 h), alopurinol, ácido fólico y se decide continuar con la hidroxiurea. Además, para eludir tratamiento esteroideo dado los antecedentes de patología ósea (necrosis avascular de cadera) y presencia de síndrome nefrótico con función renal preservada, se inicia tratamiento en monoterapia con tacrolimus de liberación inmediata (IRT) (Adoport, 2 mg/12 h) con buena evo-

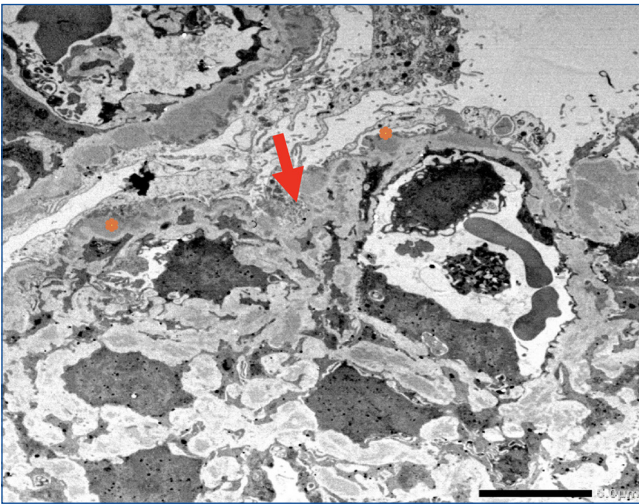


Figura 11. Microscopio electrónico.

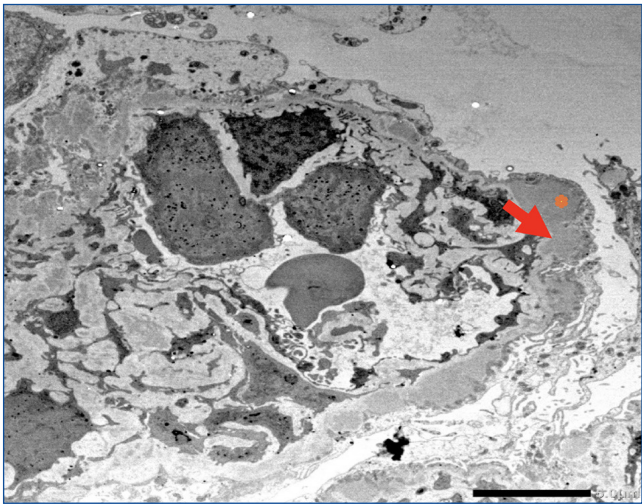


Figura 12. Microscopio electrónico.

Tabla 1. Puntuación de actividad y cronicidad de GNC3

ACTIVIDAD (0-21)			CRONICIDAD (0-10)		
Hipercelularidad mesangial	9g	3	Glomeruloesclerosis	0g	0
Prolif endocapilar	13g	3	Atrofia tubular	<10%	0
Morfología MP	14g	3	Fibrosis intersticial	<10%	0
Infiltración leucocitaria	6g	2	Arterioesclerosis	+	1
Semilunas	0g	0			
Necrosis fibrinoide	0g	0			
Inflamación intersticial	<10%	0			
TOTAL		11/21			1/10

lución inicial, con una proteinuria de 0,76 g/24 h al alta (febrero de 2023).

Seguimiento en consulta

Durante el seguimiento en consulta, ha precisado varios ingresos en el Servicio de Hematología por crisis vasooclusivas y priapismo, ha recibido cinco sesiones de eritroaféresis en este contexto y ha mantenido hemoglobina en objetivo en torno a 9 mg/dl, pero con datos de hemólisis. Desde el punto de vista nefrológico, permanece con función renal estable con Cr de 0,9-1 mg/dl, sin nuevos episodios de edematización y proteinuria de 0,6-2 g/24 h desde febrero hasta agosto de 2023 (0,58 g/24 h). Durante estos meses únicamente precisa en agosto aumento de

dosis de tacrolimus a 2,5 mg/12 h, por niveles infraterapéuticos sin otros cambios.

Tras los hallazgos ultraestructurales (resultado en octubre de 2023 de GNC3), que coinciden con un nuevo brote de síndrome nefrótico en el contexto de nueva crisis de hemólisis en noviembre de 2023 (edemas, aumento de proteinuria a 6,9 g/24 h y albúmina plasmática de 3,8 g/dl) se decide cambiar la estrategia terapéutica. Se añade segundo bloqueo del SRAA (espironolactona, 25 mg/24 h), se inicia micofenolato (MMF) 500 mg/12 h y se cambia el IRT por tacrolimus de liberación prolongada (LRT) (Conferoport, 5 mg/24 h), para obtener niveles más estables. Tras estos ajustes en la medicación, se evidencia franca mejoría de la proteinuria (0,64 g/24 h en febrero de 2024; previo: 6,9

g/24 h en noviembre de 2023), función renal conservada, pero con C3 persistentemente bajo desde el inicio del seguimiento. En febrero de 2024 se aumenta el MMF 500-0-750 mg y se mantiene LRT con 5 mg al día; en junio se desciende el Conferoport a 3 mg y aumenta el MMF 1.000-750 mg, manteniendo en todo momento niveles bajos de tacrolimus. La proteinuria permanece controlada con bloqueadores del SRAA, sin iniciar inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 por cifras tensionales en el límite bajo. Dado que el paciente ha persistido durante todo el seguimiento con consumo de la fracción C3c del complemento, nos planteamos el uso compasivo de inhibidores de la vía alternativa del complemento como iptacopán (fig. 13).

Continúa en seguimiento por Traumatología con varias visitas al Servicio de Urgencias por artralgias, Urología con 2-3 crisis de

priapismo en contexto vasooclusivo semanales, en estudio por Cardiología por insuficiencia cardiaca estadio B de la AHA/ACC con cardiopatía valvular y cardiomegalia, Nefrología y Hematología con transfusiones y recambios eritrocitarios.

Diagnóstico diferencial

Una vez que se establece el diagnóstico con el microscopio óptico de patrón membranoproliferativo, debemos establecer un diagnóstico diferencial según los hallazgos obtenidos en la inmunofluorescencia como se aprecia en la figura 14.

En el caso de nuestro paciente, al tener predominancia de C3 en inmunofluorescencia (> 2++), debemos descartar varias entidades, como la glomerulonefritis postinfecciosa o la asociada

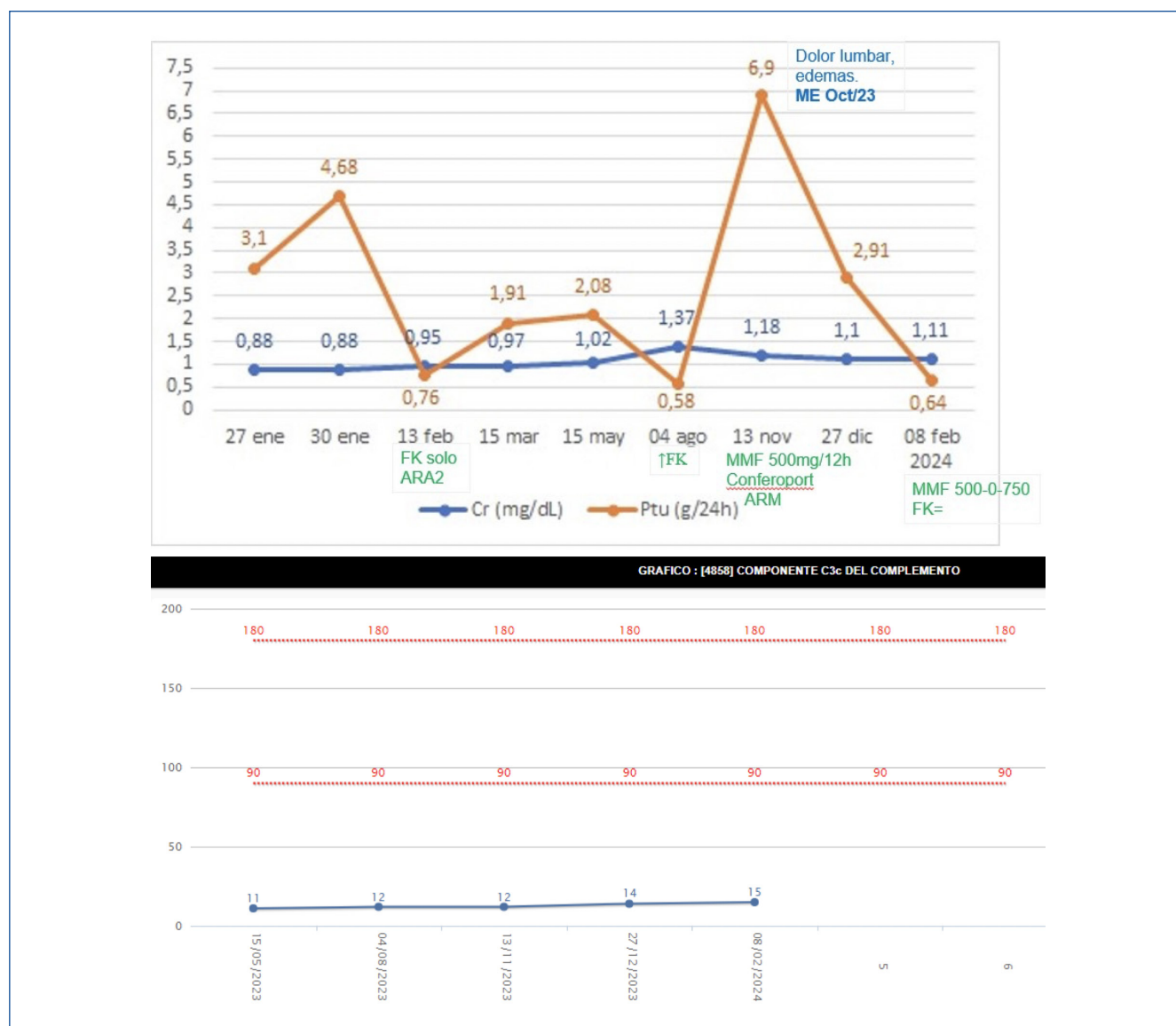


Figura 13. Evolución analítica de la función renal, proteinuria y fracción C3c del complemento. ARA2: antagonista de receptor de angiotensina II. Cr: creatinina. FK: tacrolimus. ME: microscopio electrónico. MMF: micofenolato de mofetilo. Pt: proteinuria.

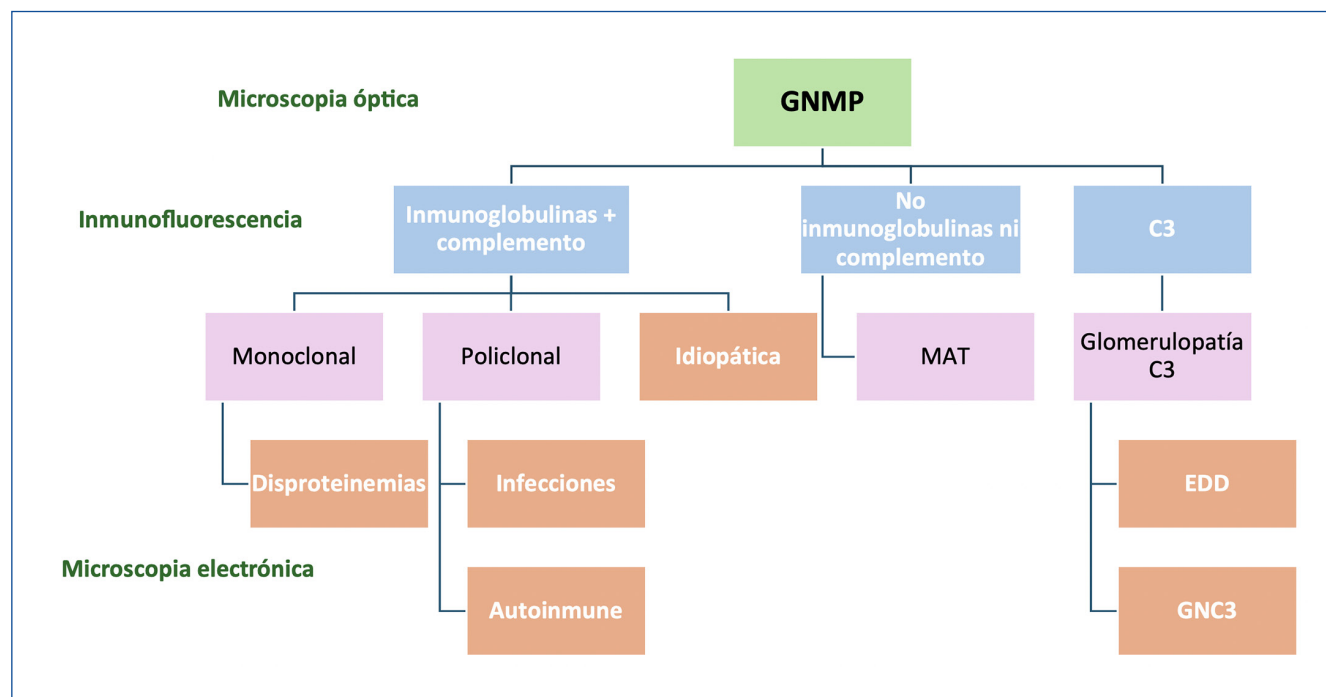


Figura 14. Diagnóstico diferencial según patrón membranoproliferativo en microscopia óptica. EDD: enfermedad de depósitos densos. GNC3: glomerulonefritis C3. GNMP: Glomerulonefritis membrano-proliferativa. MAT: microangiopatía trombótica.

a gammapatías monoclonales, enfermedad por depósitos densos o mediadas por inmunocomplejos donde en algunas de ellas también se objetiva una desregulación en la vía del complemento. La microscopia electrónica es imprescindible para un diagnóstico certero de las glomerulopatías C3 (GP C3).

Con las pruebas realizadas a nuestro paciente, tras obtener el resultado de ME, se cambia el diagnóstico inicial a GNC3.

DISCUSIÓN

El sistema del complemento, integrante de la inmunidad innata, desempeña un papel fundamental tanto en la defensa contra patógenos como en la eliminación de inmunocomplejos circulantes. Los avances en la investigación y conocimiento del sistema del complemento y su desregulación en la patogenia de diferentes enfermedades autoinmunes con afectación renal ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje de dichas entidades².

La desregulación de la vía alterna, que incrementa las moléculas de proteólisis de C3 en su fase líquida, el depósito glomerular de los productos de su degradación y la reacción inflamatoria subsiguiente son los mecanismos fundamentales en la patogenia de la GNC3^{3,4}.

Asimismo, la drepanocitosis es una hemoglobinopatía ampliamente extendida y prevalente en África subsahariana, Arabia, India y países del Mediterráneo, que incluye un grupo de anemias hemolíticas congénitas caracterizadas por la presencia

dominante de HbS⁵. Esta enfermedad multisistémica, cuyas manifestaciones clínicas derivan de la mutación del gen de la β -hemoglobina que causa polimerización de la hemoglobina, desencadena tanto hemólisis como eventos venooclusivos^{6,7}. Aunque el mecanismo patogénico principal es la interacción de las células drepanocíticas, los neutrófilos, las plaquetas y las células endoteliales de los pequeños vasos que desencadena la hemólisis, la presencia en algunos casos de elevación de C5b-9 y la presencia de fragmentos de C3 en las superficies de los eritrocitos, la piel y los riñones, ocasionada por la hiperestimulación del complemento, ha subrayado el papel que el complemento desempeña en esta entidad^{6,7}. Basándonos en el mecanismo anteriormente descrito, existen algunos trabajos que hacen hincapié en la posibilidad de emplear, además de las terapias habituales (aféresis, hidroxiurea o terapia génica, entre otros), fármacos bloqueadores del complemento tanto en casos agresivos de drepanocitosis como en alguna de sus complicaciones, como el síndrome de hiperhemólisis ocasionado por mecanismos de aloinmunización, que tienen lugar en algunos pacientes que han precisado la transfusión de hemoderivados⁸.

En cuanto a la GNC3, a la luz de los estudios disponibles, las guías de tratamiento recomiendan el abordaje con esteroides y micofenolato en primera instancia y reservar eculizumab para casos resistentes⁹. No obstante, dadas las discrepancias obtenidas en los ensayos con estas dos estrategias, otros agentes anticomplemento están siendo estudiados en la actualidad. Avacopán (inhibidor selectivo del C5a) demuestra capacidad para atenuar los hallazgos de cronicidad histológicas, pero no de la

actividad¹⁰. Pegcetacoplán, un inhibidor de la activación de las tres vías del C3¹¹, descende la proteinuria y estabiliza la función renal. Iptacopán (inhibidor selectivo del factor B), con resultados prometedores, redujo el 45% la proteinuria, los depósitos de C3 en la biopsia renal de trasplante, mejoría de caída de filtrado glomerular y normalización de los niveles de C3¹².

En nuestro caso, el inicio con necrosis avascular de cadera, el hallazgo inicial de una glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos, el filtrado glomerular preservado y la presencia de brotes fundamentalmente proteinúricos, nos hizo decantarnos —de acuerdo con las recomendaciones del último documento de consenso de las guías KDIGO⁹— por el uso de tacrolimus en monoterapia para niveles entre 5 y 8 ng/ml, combinado con fármacos bloqueadores del SRAA. Tras los resultados de la ultraestructura, que coincidieron con un nuevo brote en el contexto de una crisis drepanocítica, decidimos asociar micofenolato mofetilo, a la luz de los buenos resultados publicados con esta molécula, así como nuestra propia experiencia previa^{13,14}.

En el momento de la redacción de caso clínico, nuestro paciente se mantiene estable, con función renal preservada y proteinuria de 0,64 g/día. Recibe una dosis de micofenolato de 1.750 mg al día y Conferoport 3 mg al día, junto a espironolactona 25 mg/día y losartán 25 mg cada 12 horas, como agentes antiproteinúricos. Si bien, tanto por la evolución satisfactoria desde el punto de vista renal, como por la escasa experiencia práctica de la utilidad del empleo de fármacos bloqueadores del complemento para el control de las complicaciones derivadas de la drepanocitosis, se ha postergado por el momento el empleo de estrategias dirigidas al blo-

queo de la hiperactivación de la vía del complemento. La coexistencia de dos entidades en que el complemento desempeña un papel patogénico decisivo plantea que un tratamiento inhibidor de dicha vía pudiera ser una estrategia acertada en caso de curso insatisfactorio de la enfermedad de nuestro paciente y sus complicaciones futuras (tabla 2).

CONCLUSIONES

El avance en el conocimiento del sistema del complemento y su desregulación en la patogenia de diferentes enfermedades glomerulares están suponiendo un cambio en su abordaje.

El mecanismo fundamental en la patogenia de la GNC3 es la desregulación de la vía alternativa del complemento en la fase fluida.

Asimismo, además de los mecanismos patogénicos clásicos de la drepanocitosis, varios trabajos subrayan el papel que el complemento tiene en esta patología, estableciéndose como una posible diana terapéutica.

La coexistencia en nuestro paciente de dos entidades en que el complemento pudiera desempeñar un papel decisivo, el hecho de no alcanzar la remisión completa, el persistente consumo del C3 y la frecuencia de las crisis drepanocíticas nos anima a plantear un abordaje global con esquemas terapéuticos que incluyan bloqueadores de la vía alternativa del complemento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de este caso clínico.

Tabla 2. Nuevos fármacos inhibidores del complemento

Inhibidor del Complemento	Mecanismo	Tipo de Estudio	Resultado	Referencia
Pegcetacoplan	Inhibe C3 y C3b	n=8, fase II 48 semanas	- Reducción de Ptú 50% - Incremento C3 - Estabilización FR	Dixon BP. KI Reports 2023 ¹¹
Iptacopan	Inhibe Factor B	n=27 (nativos y Tx) 12 semanas	- Reducción Ptú 45% - Normaliza C3	Wong E. KI Reports 2023 ¹⁵
Eculizumab	Inhibe C5	Series de casos	- Resultados <u>contradictorios</u> - Útil casos agresivos (GNRP) sobre todo de EDD y elevación de C5b-9 - La mayoría de los pacientes tenían C3Nef +	Bomback A. Nephron Clin Pract 2014 ¹⁶ Le Quintrect M AJKD 2018 ¹⁷
CR1 soluble	Inhibe C3	Modelo murino similar a EDD	- Normaliza niveles de C3 - Disminución de C5b-9	Wang X JASN 2018 ¹⁸
Danicopan	Factor D	Modelo Murino	Resultados desalentadores	Zhang Y C3 (H2O) JCI Insight 2020 ¹⁹
Avacopan	Inhibidor C5ar	n=57 n=28 (placebo) n=29 (avacopan)	Reduce lesiones crónicas y progresión No logra reducir actividad enf	Bomback A. Kidney Int Reports 2022 ¹²

EDD: Enfermedad por depósitos densos. FR: función renal. GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ptú: proteinuria. Tx: trasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977-85.
2. Thurman JM, Nester CM. All things complement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1856-66.
3. Caravaca-Fontán F, Goicoechea Jorge E, Praga M. Membranoproliferative Glomerulonephritis and complement-mediated kidney diseases. <http://era.virtual-society.net/ebook/chaper-4membranoproliferative-glomerulonephritis-and-compliment-mediated.kidney-diseases>; [consultada el 5 de agosto de 2024].
4. Wooden B, Tarragon B, Navarro-Torres M, Bomback AS. Complement inhibitors for kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1129-39.
5. Kato G J, Piel F B, Reid C D, Gaston M H, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4: 18010.
6. Varelas C, Tampaki A, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Gavrilaki E, Vlachaki E. Complement in sickle cell disease: Are we ready for prime time? *J Blood Med.* 2021;12:177-87.
7. Roumenina LT, Chadebecq P, Bodivit G, Vieira-Martins P, Grunenwald A, Boudhabhay I, et al. Complement activation in sickle cell disease: Dependence on cell density, hemolysis and modulation by hydroxyurea therapy. *Am J Hematol.* 2020;95:456-64.
8. Dumas G, Habibi A, Onimus T, Merle J C, Razazi K, Dessap AM, et al. Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients. *Blood* 2016;127:1062-4.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100: S1-S276.
10. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:202-14.
11. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, Rajan S, Ke C, Zhang Y, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023;8:2284-93.
12. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb N J A, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7:2150-9.
13. Rabasco C, Caverio T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153-60.
14. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Caverio T, Cabello V, Ariceta G, et al. Mycophenolate mofetil in c3 glomerulopathy and pathogenic drivers of the disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1287-98.
15. Wong E, Nester C, Caverio T, Karras A, le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8:2754-64.
16. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977-85.
17. Le Quintrec M, Lapeyrou AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients with C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72: 84-92.
18. Wang X, Van Lookeren Campagne M, Katschke KJ, Gullipalli D, Miwa T, Ueda Y, et al. Prevention of Fatal C3 Glomerulopathy by Recombinant Complement Receptor of the Ig Superfamily. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2053-9.
19. Zhang Y, Keenan A, Dai DF, May KS, Anderson EE, Lindorfer MA, et al. C3(H2O) prevents rescue of complement mediated C3 glomerulopathy in Cfh^{-/-} Cfd^{-/-} mice. *JCI Insight.* 2020;5:e135758.