

Semana del Riñon 2025

Kidney Week 2025

Dra. Cristina Vallvé¹

La ASN Kidney Week, es considerada uno de los eventos científicos más importantes del año en Nefrología a nivel mundial.

La ASN Kidney Week 2025 se realizó del 5 al 9 de noviembre, reuniendo a más de 12.000 profesionales de la salud y la investigación renal de todo el mundo en el George R. Brown Convention Center en la Ciudad de Houston, Texas.

La edición 2025 se realizó de forma presencial y quedó grabada “on demand” para luego ser utilizada por los asistentes.

El programa ofrece Plenarios, Sesiones Científicas, Exposiciones Técnicas, Posters, además de rutas de aprendizaje y talleres.

El 5 de noviembre se realizaron los “Early Programs”, que abordaron temas claves como IA generativa en investigación renal, Trasplante, Diabetes y Tecnología, Genética Clínica, Enfermedades Glomerulares, Ecografía a pie de cama (POCUS) y Diálisis Domiciliaria.

Las sesiones acerca de enfermedad renal crónica y enfermedad metabólica contaron con una gran concurrencia de profesionales, en las cuales se confirmaron los beneficios de los SGLT2-inhibidores en pacientes con y sin diabetes.

Un meta análisis de 8 grandes ensayos mostró que los iSGLT2 reducen un 38% la progresión de la enfermedad renal crónica, con

beneficios consistentes en distinto niveles de eGFR y de albuminuria, así como menor riesgo de lesión renal aguda y hospitalizaciones en diabéticos y no diabéticos. Esto ha llevado a muchos nefrólogos a incorporarlos en pacientes no diabéticos con enfermedad renal progresiva.

Se dedicaron múltiples posters y presentaciones a los agonistas de GLP-1, destacando que estos medicamentos (originalmente usados para diabetes y control de peso) ahora muestran señales de protección renal además de cardiovascular.

Ensayos como FLOW (sema-glutida) demostraron reducciones significativas en eventos (aproximadamente 24 %) renales importantes, en pacientes con diabetes tipo 2 y CKD.

Los SGLT2-inhibidores más GLP-1 más bloqueadores del SRAA como un enfoque multimodal es una estrategia combinada para maximizar la protección renal y cardiovascular especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Sumado a lo anterior, otro fármaco clave es la finerenona, antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide lo que la convierte en otra pieza fundamental en el tratamiento integral de la enfermedad renal crónica asociada a la diabetes tipo 2, junto a los pilares terapéuticos mencionados en los

Correspondencia:
Cristina Vallvé
ORCID:
0000-0003-1605-7231
vallve_cris@yahoo.
com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-01-2026
Aceptado: 10-02-2026

1) *Medica Nefróloga, integrante del Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología.*

párrafos anteriores (“Los cuatro fantásticos”) reduciendo la inflamación y fibrosis renal.

Los principales conceptos que se abordaron acerca de diálisis domiciliaria (DP/HD) fueron:

En el mundo aún continúa siendo la hemodiálisis en unidades periféricas u hospitalarias el tratamiento más frecuente, ya que no todos tienen en la actualidad acceso a todas las posibilidades terapéuticas, entre ellas HDD (hemodiálisis en domicilio). Y la diálisis peritoneal en muchas oportunidades no es ofrecida o informada en el contexto del tratamiento sustitutivo renal.

De las presentaciones orales sobre diálisis peritoneal destaco: diálisis peritoneal en la insuficiencia renal aguda (con la presentación de sus guías), la diálisis peritoneal en las unidades de cuidados intensivos: tiempo para una evaluación crítica, diálisis peritoneal incremental, diálisis peritoneal en la falla cardíaca severa: ¿tratamiento óptimo?, también se debatió sobre la equidad en el ingreso a terapias domiciliarias.

La muestra comercial es una forma de difusión de las distintas moléculas desarrolladas para uso en patología renal:

-Nefropatía por IgA: Iptacopam, atrasentan y sparsentan: para la reducción de la proteinuria

con riesgo rápido de deterioro de la función renal.

-Vaculitis ANCA +: El avacopan para el tratamiento de las vaculitis ANCA + (Granulomatosis con Poliangeítis Microscópica en combinación con las terapias estándar incluyendo a los glucocorticoides).

-Otras drogas: El pegloticase, molécula indicada en el tratamiento de la gota crónica en pacientes adultos, que fracasan en normalizar el ácido úrico sérico y que presentan signos y síntomas no controlados, con inhibidores de la xantina oxidasa en dosis máximas.

El belimumab, indicado en pacientes con diagnóstico de lupus de larga data ó nefritis lúpica activa que estén recibiendo la terapia convencional.

Por último, algunos comentarios acerca de la ciudad de Houston, Texas:

Es una metrópoli diversa y extensa ubicada en el sudeste de Estados Unidos, siendo la cuarta ciudad más grande de dicho país y hogar de la NASA y del Texas Medical Center (el más grande del mundo). Conocida también por su economía energética, médica y su rica escena cultural (distritos de museos y teatros), con un alto número de sedes de Empresas Fortune.

The Association Between Hematological Indices and Prognosis in Crescentic Glomerulonephritis

Asociación entre Índices Hematológicos y Pronóstico en Glomerulonefritis Semilunar

Gamze Ergun¹, Arzu Ozdemir²

RESUMEN

Objetivo: La glomerulonefritis con semilunas (GNc) es una enfermedad muy agresiva que puede progresar rápidamente la enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad renal terminal (ERT). Debido al limitado número de estudios sobre este tema, esta trabajo tuvo como objetivo investigar la relación entre el índice neutrófilos-linfocitos (INL), el índice plaquetas-linfocitos (IPL) y el índice inmunoinflamatorio sistémico (SII) con el pronóstico de la glomerulonefritis con semilunas. **Métodos:** Este estudio retrospectivo observacional incluyó 127 pacientes diagnosticados con glomerulonefritis semilunar mediante biopsia renal. De estos casos, el 1,6 % (n = 2) se clasificaron como GN con semilunas tipo 1, el 51,2 % (n = 65) como tipo 2 y el 47,2 % (n = 60) como tipo 3. Se analizaron los valores basales de SII, INL y IPL, y el SII se calculó mediante la fórmula (recuento de plaquetas × recuento de neutrófilos) / recuento de linfocitos. Evaluamos la asociación de estos indicadores específicamente, una disminución superior al 50% en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) con el desarrollo de insuficiencia renal terminal (IRT) y la mortalidad. **Resultados:** Al comparar los grupos según los cambios en la TFGe, no se encontró

una diferencia estadísticamente significativa en los valores de INL, IPL y SII. Sin embargo, los pacientes con IRT mostraron valores significativamente más altos de estos índices en comparación con aquellos sin IRT. Además, no se observó asociación entre estos índices y la mortalidad. **Conclusión:** Este estudio sugiere que los niveles elevados de SII, INL y IPL pueden indicar la gravedad del daño renal en pacientes con GN semilunar. Se necesitan más investigaciones con poblaciones de pacientes más amplias para confirmar estos hallazgos.

Palabras Clave: Índice de inmunoinflamación sistémica; índice neutrófilos/linfocitos; índice plaquetas/linfocitos; glomerulonefritis en semilunas.

ABSTRACT

Objective: Crescentic glomerulonephritis (cGN) is a highly aggressive condition that can quickly progress to chronic kidney disease (CKD) or end-stage renal disease (ESRD). Due to the limited number of studies on this topic, this research aimed to investigate the relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammatory index (SII) with the

Correspondencia:
Gamze Ergun
ORCID:
0000-0003-1605-7231
dgamze.ege@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-08-2025
Corregido: 20-01-2026
Aceptado: 10 -02-2026

1) Bartın State Hospital

2) Department of Nephrology, University of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

prognosis of crescentic glomerulonephritis.

Methods: This observational retrospective study included 127 patients diagnosed with crescentic glomerulonephritis by renal biopsy. Among these cases, 1.6% (n=2) were classified as type 1 crescentic GN, 51.2% (n=65) as type 2, and 47.2% (n=60) as type 3. We analyzed baseline values for SII, NLR, and PLR, with SII calculated as (platelet count $\times$ neutrophil count) / lymphocyte count. We evaluated the association of these indicators, specifically a greater than 50% decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR), with the development of end-stage kidney failure (ESKD) and mortality. **Results:** When comparing groups based on changes in eGFR, we did not find a statistically significant difference in NLR, PLR, or SII. However, patients with ESKD exhibited significantly higher values of these indices compared to those without ESKD. Additionally, no association was observed between these indices and mortality. **Conclusion:** This study suggests that elevated SII, NLR, and PLR levels may indicate the severity of renal damage in patients with crescentic GN. Further research with larger patient populations is necessary to confirm these findings.

Keywords: Systemic immune-inflammation index; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; crescentic glomerulonephritis

INTRODUCTION

Crescentic glomerulonephritis (cGN) is a very aggressive condition that can quickly progress to chronic kidney disease (CKD) or end-stage kidney disease (ESKD) ⁽¹⁾. The condition is characterized by extensive, destructive cellular crescents in the glomeruli, leading to a rapid, progressive decline in renal function. The pathological definition of crescents may vary depending on the specific disease; however, cellular crescents are generally defined as having two or more layers of proliferating cells within Bowman's space. Previous research has shown that parietal epithelial cells (PECs) are the primary cell type found in these crescents ⁽²⁾. These cells undergo an activation process that enhances their ability to increase, migrate, and produce extracellular matrix components ⁽³⁾.

Thus, three groups of patients with cGN are currently recognized: approximately 20% have anti-GBM nephritis; 40% have immune complex-induced RPGN; and the remaining 40% have RPGN without immune deposits ⁽⁴⁾.

Hematological indices have recently gained recognition as valuable biomarkers of inflammation due to their ease of availability and cost-effectiveness ^(5, 6, 7, 8). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are commonly used as indicators for differential diagnosis and prognostic prediction of various diseases, including cancers and inflammatory conditions ^(6, 7, 8, 9, 10, 11). Additionally, the systemic immune-inflammation index (SII), which is calculated from lymphocyte, neutrophil, and platelet counts, has been included in studies as a poor prognostic indicator in various cancers, autoimmune diseases, and even coronary artery disease. ^(5, 12, 13, 14, 15, 16)

We aimed to investigate the relationship of NLR, PLR, and SII with prognosis in crescentic glomerulonephritis.

METHODS

This study received approval from the local clinical research ethics committee at Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (approval no: 2024-08-06). Due to the study's retrospective nature, informed consent was waived.

All patients diagnosed with crescentic glomerulonephritis via biopsy at the Nephrology Department of Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital between January 2014 and July 2024 were retrospectively analyzed. The following conditions led to patient exclusion:

- Being under 18 years of age,
- The use of drugs that could affect blood count parameters,
- Infections, autoimmune systemic diseases (including rheumatoid arthritis and autoimmune liver diseases), multiple sclerosis, malignancies, hematologic diseases,
- A history of blood transfusion within the last three months,
- Insufficient data on laboratory results.

Data on age, sex, and laboratory results at the time of kidney biopsy were collected from the hospital's electronic medical records. These

results included glucose, uric acid, total protein, albumin, urea, creatinine, neutrophils, leukocytes, platelets, hemoglobin, estimated glomerular filtration rate (eGFR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), routine urine analysis, and the 24-hour urinary protein excretion rate.

The eGFR was calculated by the CKD-EPI equation.

The SII was calculated as platelet count divided by neutrophil count/lymphocyte count.

The NLR was calculated as neutrophil/lymphocyte count, and the PLR as platelet/lymphocyte count.

Crescentic glomerulonephritis is divided into 3 types. Type 1 crescentic glomerulonephritis is an antiglomerular basement membrane disease; type 2 crescentic glomerulonephritis is a diffuse proliferative glomerulonephritis, IgA nephritis, lupus nephritis, Immune complex related MPGN, nonlupus full-house nephropathy, and shunt nephritis; type 3 crescentic glomerulonephritis is classified as related vasculitis.

In evaluating the study’s findings, the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) was utilized for statistical analysis. For the study data, quantitative variables were presented as mean ± standard deviation, median, minimum, and maximum. Qualitative variables

were summarized using descriptive statistics, such as frequencies and percentages. The Shapiro-Wilk test and box plots were used to assess the normality of the data distribution.

The Mann-Whitney U test was applied to evaluate variables that did not follow a normal distribution across two groups. Additionally, Fisher’s exact test was used for comparing qualitative data.

Kaplan-Meier survival analysis was conducted, and the results were assessed at a 95% confidence interval, with statistical significance set at $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic data and histopathological diagnoses for 127 patients with crescentic GN are presented in Table 1. It was observed that 1.6 % (n=2) of the cases were crescentic GN type 1, 51.2 % (n=65) type 2 crescentic GN, and 47.2 % (n=60) were type 3.

Of the cases, 29.1% (n=37) had biopsies due to nephrotic syndrome/nephrotic proteinuria, 29.9% (n=38) had nephritic syndrome/persistent proteinuria, 7.1% (n=9) had rapidly progressive glomerular diseases, 14.2% (n=18) had unexplained acute kidney injury, and 19.7% (n=25) had systemic diseases with renal involvement.(Table 1)

Table 1: Demographic data and Histopathological Diagnosis of crescentic GN patients

		n (%)
Gender	Female	54 (42.5)
	Male	73 (57.5)
Age	Mean ±SD	49.43±16.90
	Median (Min-Max)	48 (19-89)
Biopsy indication	Nephrotic syndrome/nephrotic proteinuria	37 (29.1)
	Nephritic syndrome/persistent proteinuria	38 (29.9)
	Rapidly progressive glomerular diseases	9 (7.1)
	Unexplained acute kidney injury	18 (14.2)
	Systemic diseases with renal involvement	25 (19.7)
Follow-up period (month)	Mean ±SD	18.74±16.61
	Median (Min-Max)	15 (0 -72)
Crescentic GN subtype	Type 1	2 (1.6)
	Type 2	65 (51.2)
	Type 3	60 (47.2)

GN glomerulonephritis

Of the cases, 22.8% (n=29) had IgA nephropathy, 48.1% (n=61) had AAV (Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis), 9.4% (n=12) had lupus nephritis, 9.4% (n=12) had IgA vasculitis, 6.3% (n=8) had immune complex related MPGN, 0.8% (n=1) had Anti-GBM, 0.8% (n=1) had anti-glomerular basement membrane antibodies with pulmonary

involvement, 0.8% (n=1) had diffuse proliferative glomerulonephritis due to hepatitis C, 0.8% (n=1) had nonlupus fullhouse nephropathy, and 0.8% (n=1) shunt nephritis were detected. (**Table 2**)

Changes in laboratory values over time during patients' follow-up are shown in **Table 3**. eGFR values ranged from 3 to 144, with an average eGFR of 46.25 ± 38.21 .

Table 2: GN subtypes

GN	n (%)
AAV	61(48.1)
Anti-GBM	1 (0.8)
Anti-glomerular basement membrane antibodies with pulmonary involvement	1 (0.8)
Diffuse proliferative GN due to hepatitis C	1 (0.8)
IgA nephritis	29 (22.8)
IgA vasculitis	12 (9.4)
Lupus nephritis	12 (9.4)
Immune complex related MPGN	8 (6.3)
Non lupus fullhouse nephropathy	1 (0.8)
Shunt nephritis	1 (0.8)

GN Glomerulonephritis, AAV Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, **IgA** Immunoglobulin A, **MPGN** membranoproliferative glomerulonephritis

Table 3: Course of laboratory parameters of patients during follow-up

Test	n (%)
Urea	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Last urea	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Creatinine	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Last creatinine	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Albumin	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Last albumin	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Proteinuria	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Last proteinuria	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
eGFR	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
Last eGFR	Mean±Sd
	Median (Min-Max)
GFR % change	Mean±Sd
	Median (Min-Max)

eGFR estimated glomerular filtration rate. Last eGFR values ranged from 6 to 143, with an average last eGFR of 57.76 ± 39.22 . GFR % change rate ranged from 0.2 to 7.8, with an average eGFR % change of 1.71 ± 1.35

NLR, PLR, and SII do not show statistically significant differences according to eGFR change groups ($p>0.05$). (Table 4, 5, 6)

Table 4: Comparison of NLR, PLR, SII and LMR according to eGFR Groups

		eGFR change		P
		<%50 decrease (n=6)	>%50 decrease (n=121)	
NLR	Mean±Sd	4.94±3.74	5.26±5.15	0.955
	Median (Min-Max)	3.6 (1.5-12.1)	4,1 (1,1-36,7)	
PLR	Mean±Sd	222.85±89.41	182,63±117,81	0.187
	Median (Min-Max)	218.3 (122.1-344.8)	157,8 (45,3-824,3)	
SII	Mean±Sd	1615.37±1256.51	1441,2±1635,72	0.400
	Median (Min-Max)	1388.9 (377.8-4006.5)	987 (186,5-13974,4)	

NLR, **PLR**, and **SII** values do not show statistically significant differences according to mortality ($p>0.05$).

Table 5: Comparison of NLR, PLR, and SII Values According to Renal Replacement Therapy Groups

		Renal Replacement Therapy		P
		Yes (n=109)	No(n=18)	
NLR	Mean±Sd	4,74±4,23	8,29±8,14	0,003**
	Median (Min-Max)	3,5 (1,1-35,2)	5,5 (2,2-36,7)	
PLR	Mean±Sd	178,7±119,15	219,82±95,58	0,044*
	Median (Min-Max)	156,7 (45,3-824,3)	173,7 (87,1-389,7)	
SII	Mean±Sd	1348,67±1578,44	2059,55±1753,21	0,026*
	Median (Min-Max)	966,2 (186,5-13974,4)	1573,2 (379,2-6893,3)	

Mann Whitney U Test, ** $p<0,01$, * $p<0,05$, **NLR** neutrophil-to-lymphocyte ratio, **PLR** platelet-to-lymphocyte ratio, **SII** systemic immune-inflammation index

Table 6: Comparison of NLR, PLR, and SII Values According to Mortality

		Mortality		P
		Alive (n=103)	Ex (n=24)	
NLR	Mean±Sd	5,33±5,50	4,86±2,63	0,427
	Median (Min-Max)	3,7 (1,1-36,7)	4,2 (1,5-12)	
PLR	Mean±Sd	182,58±108,66	192,87±148,65	0,956
	Median (Min-Max)	162,7 (45,3-794)	146,5 (65,8-824,3)	
SII	Mean±Sd	1465,76±1719,21	1379,31±1093,72	0,534
	Median (Min-Max)	977,5 (186,5-13974,4)	1038,7 (377,8-5605,1)	

NLR neutrophil-to-lymphocyte ratio, **PLR** platelet-to-lymphocyte ratio, **SII** systemic immune-inflammation index

NLR, PLR, and SII values in those receiving renal replacement therapy were statistically significantly higher than in those not receiving ($p=0.003$; $p<0.01$; $p=0.044$; $p<0.05$; and $p=0.026$; $p<0.05$, respectively)

Among the risk factors whose effects on

ESKD were to be investigated, NLR, PLR, and SII, which were significant in the univariate comparison ($p<0.200$), were evaluated using Backward Logistic regression analysis. The model resulting from the 4th step for the risk factors affecting ESKD is shown in **Table 7**.

Table 7: Logistic Regression Analysis of Risk Factors Affecting ESKD

	p	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Constant	0,001**	0,093		
NLR	0,025*	1,100	1,012	1,197
PLR	0,551	1,000	0,995	1,009
SII	0,302	1,000	0,999	1,000

Of the 126 cases, 102 survived (81.0%), and 11 died. The mean survival time was 50.659±3.599 months. The last death occurred in the 65th month; the cumulative survival rate in this month was 29.6%, with a standard error of 21.4%.

The variables included in the study were evaluated using backward stepwise logistic regression. At the end of the 4th step in the study; It is seen that NLR, PLR, and SII values, which are risk factors affecting ESKD, form a significant model ($p=0.019$; $p<0.05$). The model's explanatory coefficient is 7.6%. According to the model, a unit increase in NLR increases the risk of ESKD by 1.100 times (95% CI: 1.012-1.197). NLR values are independent risk factors for ESKD.

DISCUSSION

To our knowledge, few studies have investigated the impact of NLR, PLR, and SII on the prognosis of crescentic glomerulonephritis and its progression to ESKD. Our findings indicate that these hematologic indices do not affect changes in the eGFR. However, they were found to be directly associated with ESKD, especially NLR values, which were also associated with ESKD. No statistically significant differences in mortality rates were observed.

Crescentic GN is a severe form of kidney disease characterized by glomerular and systemic inflammation. This condition involves the activation of systemic inflammatory markers and shows inflammatory findings on renal biopsy (17, 18). Factors such as immune complexes, anti-GBM antibodies, and ANCA can trigger glomerular inflammation, leading to crescentic glomerular injury (19).

Both the innate and adaptive immune systems play roles in the development of crescentic GN. Proinflammatory cytokines and chemokines increase neutrophil numbers and activity and induce lymphocyte apoptosis. Consequently, neutrophils and lymphocytes are involved in type 1, type 2, and type 3 crescentic

GN. In cases of lupus nephritis, the deposition of subendothelial immune complexes triggers neutrophil infiltration, leading to glomerular damage. In contrast, IgA vasculitis predominantly features neutrophils in the inflammatory infiltrate. ANCA antibodies are produced against the granules of neutrophils and the lysosomes of monocytes, primarily in the IgG structure.

Additionally, platelets actively participate in inflammation by regulating immune system cells. As a result, parameters derived from complete blood cell counts have become useful and cost-effective tools for diagnosing, assessing current disease activity, and predicting prognosis in various inflammatory diseases (19). NLR, PLR, and SII have been studied in many diseases recently.

SII has emerged as a significant novel inflammatory marker lately. This index is calculated using three blood components: neutrophils, platelets, and lymphocytes. Its relevance has increased due to demonstrated correlations with the prognosis of various diseases (12, 13, 14).

A 2024 study involving 374 patients with IgA nephropathy (IgAN) found that a high SII was associated with more severe clinical and pathological features at baseline. Additionally, the SII was identified as an independent risk factor for progression to ESKD in these patients (20). Similarly, in our study, SII were significantly higher in individuals receiving renal replacement therapy compared to those who were not. Furthermore, NLR values were associated with progression to ESKD.

Kim et al. conducted a study involving 160 AAV patients and found that the SII is directly proportional to disease severity. Additionally, SII can predict poor outcomes in these patients

⁽¹⁵⁾. However, Chen et al. suggested that AAV patients with high SII values have a lower risk of developing end-stage renal disease (ESRD). This discrepancy may arise from several factors, including the relatively short follow-up period in their study and the non-standardized immunosuppressive treatments administered to patients, given the research's retrospective design ⁽²¹⁾.

A 2024 study involving 88 patients with crescentic glomerulonephritis found that a high SII may reflect the severity of kidney injury ⁽²²⁾. This correlation was determined based on baseline values; a limitation of this study is that prognosis was not analysed, unlike in our study.

As seen in many studies of glomerulonephritis, high SII indicates poor renal prognosis. Our study also supports this.

In a study involving 196 patients with IgA nephritis and 138 with membranous glomerulonephritis, NLR was a significant predictor of ESKD in IgAN, whereas PLR was associated with increased mortality. In MN, NLR and PLR are predictors of mortality but not kidney survival ⁽²³⁾. Qianqian Li et al. showed that NLR levels were associated with clinical and pathological phenotypes, and that NLR may serve as an independent risk factor for poor renal outcome in adult IgAV-N patients, as in our study ⁽²⁴⁾.

In contrast to our work, a study of 44 patients with rapidly progressive glomerulonephritis examined the effects of NLR and PLR on renal survival, finding that renal survival was better in patients with high NLR and PLR ⁽²⁵⁾. When we examined the reasons for the contradiction, we observed that the study population was smaller than ours and the follow-up period was shorter. A common limitation of our study and this study is that they are retrospective.

54 patients with RPGN were followed for at least 6 months, and NLR and PLR were found to be positively correlated with mortality ⁽²⁶⁾. Although the mortality rate of this study was similar to ours, we did not observe any correlation between hematological indices and mortality.

We aimed to investigate the association between NLR, PLR, and SII and the prognosis of crescentic glomerulonephritis. We followed 127 patients with biopsy-proven crescentic glomerulonephritis for an average of 18 months,

with a maximum follow-up period of 72 months. When analyzing the changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) among the patients, we found that 95.3% (n=121) experienced a decrease of more than 50%. This suggests that crescentic glomerulonephritis generally has a poor prognosis. However, we did not find any correlation between these eGFR changes and our hematological indices. On the other hand, we did observe a positive correlation between end-stage kidney disease (ESKD) and all three hematological indices.

At the conclusion of Backward Stepwise Logistic Regression, it was found that the NLR, PLR, and SII values, which are risk factors impacting ESKD, create a significant predictive model ($p=0.019$; $p<0.05$). According to this model, a one-unit increase in NLR raises the risk of renal replacement by 1.100 times (95% Confidence Interval: 1.012-1.197). NLR values have been identified as associated with ESKD.

The limitations of this study include the retrospective design and the single-center setting. Another limitation is that we did not assess systemic involvement in the diseases studied. Conditions such as ANCA vasculitis, lupus nephritis, and crescentic IgA nephropathy can all present with systemic manifestations that may influence inflammatory markers, including hematological indices. Another issue is that the inclusion of various pathologies, ranging from nephrotic proteinuria to pulmonary involvement with anti-glomerular basement membrane antibodies, can confound the analysis of results. Despite these limitations, this study provides valuable information regarding the use of hematological indices in clinical practice for prognostic purposes in glomerulonephritis.

In conclusion, high NLR, PLR, and SII are associated with the severity of kidney injury in patients with crescentic GN, as these hematologic indices are readily available and can be assessed non-invasively. Further studies with large series are needed to confirm the above results.

BIBLIOGRAPHY

- 1) Wong MN, Tharaux PL, Grahammer F, Puelles VG. Parietal epithelial cell dysfunction in crescentic glomerulonephritis. *Cell Tissue Res*. 2021 Aug; 385(2):345-354. doi: 10.1007/s00441-021-03513-9.

- Epub 2021 Aug 28. PMID: 34453566; PMCID: PMC8523405.
- 2) Smeets B, Uhlig S, Fuss A, Mooren F, Wetzels JF, Floege J, et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2604–2615. doi: 10.1681/ASN.2009010122.
 - 3) Ohse T, Chang AM, Pippin JW, Jarad G, Hudkins KL, et al. A new function for parietal epithelial cells: a second glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(6):F1566–F1574. doi: 10.1152/ajprenal.00214.2009.
 - 4) Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis.* 1988 Jun;11(6):449-64. doi: 10.1016/s0272-6386(88)80079-9.
 - 5) Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:6212–6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>.
 - 6) Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via an inflammatory microenvironment. *J Hepatol.* 2013; 58:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>.
 - 7) Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014; 12:<https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-58>.
 - 8) Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Clin Biochem.* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.07.009>.
 - 9) Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *CutanOculToxicol.* 2014; 33:223-227. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.834498>.
 - 10) Hu G, Liu G, Ma JY, Hu RJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta.* 2018 Nov;486:44-48. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.029. Epub 2018 Jul 17.
 - 11) Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018 Jun;481:142-146. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.008. Epub 2018 Mar 12.
 - 12) Ruonan Y, Qian C, Xianchun M, et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018; 9(18):3295- 3302.
 - 13) Jian-Hui C, Er-Tao Z, Yu-Jie Y, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017 September 14; 23(34):6261-6272.
 - 14) Ya LY, Cheng HW, Pai FH, et al. The systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *Wiley Apr.* 2020 9-11. <https://doi.org/10.1111/eci.13230>.
 - 15) Kim Y, Choi H, Jung SM, et al. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton).* 2019. Epub 2019Apr29.Jul; 24 (7):711-717.<https://doi.org/10.1111/nep.13491>.
 - 16) Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, et al. A cutoff value for the systemic immune-inflammation index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol.* 2021; 46(2):286-291. <https://doi.org/10.1111/ced.14432>.
 - 17) Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1164. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843>.
 - 18) Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2001 Feb; 18(1):3-13. PMID: 11296991.
 - 19) Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr Physiol.* 2013 Apr. 3(2):957-76. doi: 10.1002/cphy.c120028.
 - 20) Zhai Y, Sun S, Zhang W, Tian H. The prognostic value of the systemic immune inflammation index in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail.* 2024 Dec; 46(2):2381613. doi: 10.1080/0886022X.2024.2381613. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039867.
 - 21) Chen JB, Tang R, Zhong Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts a reduced risk of end-stage renal disease in Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Exp Ther Med.* 2021 Sep; 22(3):989.
 - 22) Sezer GE, Ozdemir A, Kansu AD, Yilmaz, M (2024). La utilidad diagnóstica del índice de

- inflamación inmune sistémica para diferenciar los subtipos de glomerulonefritis con semilunas. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 44(3), 142-150.
- 23) Pană N, Ștefan G, Popa T, Ciurea O, Stancu SH, Căpușă C. Prognostic Value of Inflammation Scores and Hematological Indices in IgA and Membranous Nephropathies: An Exploratory Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jul 23;60(8):1191. doi: 10.3390/medicina60081191. PMID: 39202473; PMCID: PMC11356348.
- 24) Li Q, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, Zhang H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator for poor renal prognosis in adult IgA vasculitis with nephritis. *Int Immunopharmacol*. 2022 Oct;111:109178. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109178. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36027850.
- 25) Mae Y, Takata T, Ida A, Ogawa M, Taniguchi S, Yamamoto M, et al. Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio for Renal Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *J Clin Med*. 2020 Apr 15;9(4):1128. doi: 10.3390/jcm9041128. PMID: 32326552; PMCID: PMC7230792.
- 26) Toraman A, Neşe N, Özyurt BC, Kürşat S. Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis. *Indian J Med Res*. 2019 Oct;150(4):399-406. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1234_17. PMID: 31823922; PMCID: PMC6902366.

Prognostic Implications of Serum C3 Levels in Primary Membranous Nephropathy: A Retrospective Cohort Analysis

Implicaciones Pronósticas de los Niveles Séricos de C3 en la Nefropatía Membranosa Primaria: Un Análisis de Cohorte Retrospectivo

Engin Onan¹, Ayşe Serra Artan², Ayşegül Oruç³, Müge Doksan², Necmi Eren⁴, Serhat Karadağ⁵, Gülizar Şahin⁶, Kenan Turgutalp⁷, Nurhan Seyahi⁸, Sim Kutlay⁹, Şimal Köksal Cevher¹⁰, Belda Dursun¹¹, Musa Pinar¹², Mehmet Deniz Ayli¹³, Taner Baştürk¹⁴, Garip Şahin Sedat Ustundag¹⁵, Zülfükar Yılmaz¹⁶, Serap Yadigar¹⁷, Özkan Güngör¹⁸, Erhan Tatar¹⁹, Feyza Bora²⁰, Mürvet Yılmaz²¹, Murat Hayri Sipahioğlu²², Sena Ulu²³, Ramazan Öztürk²⁴, Meltem Gürsu²⁵, Bülent Kaya²⁶, Ömer Faruk Akçay²⁷, Yelda Deligöz Bildacı²⁸, Cuma Bülent Gül²⁹, Hakkı Arıkan³⁰, Şebnem Karakan³¹, Dilek Torun³², Hacı Hasan Yeter³³, Mansur Kayataş³⁴, Can Sevinç³⁵, Yavuz Ayar³⁶, Kültigin Türkmen³⁷, Saide Elif Güllülü Boz³⁸, Sevinç Püren Yücel Karakaya³⁹, Nazlı Totik Doğan⁴⁰, Gulsah Seydaoglu⁴⁰, Savaş Öztürk⁴⁰

RESUMEN

Antecedentes: El sistema del complemento desempeña un papel crucial en la patogénesis de la nefropatía membranosa (NM). Los niveles séricos de complemento 3 (C3) pueden ser un marcador pronóstico. Este estudio investiga la importancia pronóstica de los niveles séricos de C3 en pacientes con NM primaria. **Métodos:** Este estudio tiene como objetivo evaluar el valor pronóstico de los niveles séricos de C3 en la NM primaria mediante el análisis de su asociación con las características demográficas, clínicas e histopatológicas, así como con los resultados del tratamiento. Se utilizaron datos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Turca

de Nefrología (TSN-GOLD), un registro nacional. **Resultados:** Se incluyó a un total de 1259 pacientes con NM primaria diagnosticada mediante biopsia. Los niveles séricos de C3 fueron bajos en 45 (3,6%) pacientes. Los pacientes con niveles bajos de C3 sérico demostraron creatinina sérica basal más alta ($1,3 \pm 1,1$ mg/dl frente a $0,9 \pm 0,8$ mg/dl, $p = 0,006$) y proteinuria (9714 ± 6329 mg/24 h frente a 7052 ± 4463 mg/24 h, $p = 0,002$), y niveles de albúmina más bajos ($2,3 \pm 0,8$ g/dl frente a $2,7 \pm 0,8$ g/dl, $p = 0,007$) en comparación con aquellos con C3 sérico normal. Durante un año de seguimiento, ambos grupos mostraron una disminución significativa de la proteinuria y un aumento de los

Correspondencia:

Engin Onan

ORCID:

0000-0003-1299-229X
onanmd@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar

Recibido: 12-10-2025

Corregido: 09-02-2026

Aceptado: 12-02-2026

1) University, Faculty of Medicine, Adana Dr. Turgut Noyan Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Adana, Türkiye.

2) Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

3) Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Bursa, Türkiye.

4) University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Kocaeli, Türkiye

5) University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

6) University of Health Sciences Sultan Abdulhamid Research and Training Hospital, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

7) Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Mersin, Türkiye.

8) Istanbul Cerrahpasa University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

9) Istanbul Cerrahpasa University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

niveles de albúmina. En medidas repetidas, la creatinina y la proteinuria mostraron una diferencia significativa a lo largo del tiempo entre los grupos de C3; la albúmina no mostró dicha diferencia (p: 0,029, 0,013 y 0,705 respectivamente). Las tasas de remisión no fueron diferentes entre los grupos de C3, 10 casos (62,5%) en el grupo Bajo y 432 casos (76,1%) en el grupo Normal, p: 0,237]. Las tasas de recaída fueron notablemente más altas en pacientes con niveles séricos bajos de C3 en comparación con aquellos con C3 sérico normal (62,5% frente a 38,0%, p = 0,049). El análisis multivariado mostró que la edad (HR: 1,017; IC del 95%: 1,002-1,032; p = 0,025) y los niveles séricos de albúmina (HR: 0,759; IC del 95%: 0,568-1,015; p = 0,063) fueron predictores significativos de remisión, mientras que los niveles séricos de C3 no lo fueron. **Conclusión:** Los niveles séricos bajos de C3 en MN primario se asocian con peores parámetros clínicos e histopatológicos basales y tasas de recaída más altas, pero no son predictivos independientes de remisión. El C3 sérico puede ser un marcador pronóstico útil para el riesgo de recaída.

Palabras Clave: Nefropatía membranosa; Complemento sérico 3; pronóstico; Grupo de Trabajo TSN-GOLD; Turquía.

ABSTRACT

Background: The complement system plays a crucial role in the pathogenesis of membranous nephropathy (MN). Serum complement 3 (C3) levels may be a prognostic marker. This study investigates the prognostic significance of serum C3 levels in patients with primary MN. **Methods:** This study aims to evaluate the prognostic value of serum C3 levels in primary

MN by analyzing their associations with demographic, clinical, and histopathological features, as well as treatment outcomes. We used data from the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group, a nationwide registry. **Results:** A total of 1,259 biopsy-proven primary MN patients were included. Serum C3 levels were low in 45 (3.6%) patients. Patients with low serum C3 levels demonstrated higher baseline serum creatinine (1.3 ± 1.1 mg/dL vs. 0.9 ± 0.8 mg/dL, $p=0.006$) and proteinuria (9714 ± 6329 mg/24h vs. 7052 ± 4463 mg/24h, $p=0.002$), and lower albumin levels (2.3 ± 0.8 g/dL vs. 2.7 ± 0.8 g/dL, $p=0.007$) compared to those with normal serum C3. At one-year follow-up, both groups showed significant decreases in proteinuria and increases in albumin levels. In repeated-measures analyses, creatinine and proteinuria showed significant differences over time between the C3 groups; albumin did not (p: 0.029, 0.013, and 0.705, respectively). The remission rates were not different between C3 groups, 10 cases (62.5%) in the Low group, and 432 cases (76.1%) in the Normal group, p: 0.237. Relapse rates were notably higher in patients with low serum C3 levels compared to those with normal serum C3 (62.5% vs. 38.0%, $p=0.049$). Multivariate analysis showed that age (HR: 1.017, 95% CI: 1.002–1.032, $p=0.025$) and serum albumin levels (HR: 0.759, 95% CI: 0.568–1.015, $p=0.063$) were significant predictors of remission, while serum C3 levels were not. **Conclusion:** Low serum C3 levels in primary MN are associated with worse baseline clinical and histopathological parameters and higher relapse rates, but are not independently predictive of remission. Serum C3 may be a useful prognostic marker for relapse risk.

10) Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

11) Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Denizli, Türkiye.

12) Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Türkiye

13) Etlik City Hospital, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye.

14) Health Sciences University, Sıhhi Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Istanbul, Türkiye.

15) Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Eskisehir, Türkiye.

16) Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Edirne, Türkiye.

17) Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Diyarbakır, Türkiye.

18) Kartal Training and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

19) Maras Sutcu imam University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Kahramanmaraş, Türkiye.

20) Training and Research Hospital, Department of Nephrology, İzmir, Türkiye.

21) Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Antalya, Türkiye.

Keywords: Membranous Nephropathy; Serum Complement 3; Prognosis; TSN-GOLD Working Group; Türkiye.

INTRODUCTION

Membranous nephropathy (MN) is a leading cause of idiopathic nephrotic syndrome in adults and is characterized by immune-mediated injury to the glomerular basement membrane ⁽¹⁾. Globally, MN constitutes a substantial proportion of primary glomerulonephritis cases and is associated with significant morbidity ⁽²⁾. The identification of phospholipase A2 receptor (PLA2R) as a major target antigen has markedly advanced the understanding of MN pathogenesis ⁽³⁾.

Increasing evidence highlights the pivotal role of the complement system in MN. Immune complexes formed by autoantibodies against podocyte antigens activate the complement cascade, leading to glomerular injury by generating inflammatory mediators and forming the membrane attack complex ⁽⁴⁾. Glomerular deposition of complement components such as C3 and C4d further supports the involvement of complement activation in disease pathophysiology ⁽⁵⁾. Reduced serum C3 levels may reflect systemic complement consumption and have been proposed as a marker of disease activity.

Previous studies have shown that intense glomerular C3 deposition is associated with worse renal outcomes, including higher proteinuria, lower eGFR, and an increased risk of progression to end-stage kidney disease ^(6,8). In contrast, the prognostic significance of serum C3 levels in primary MN has been less extensively investigated. Limited data suggest potential associations between serum C3 levels and

specific disease phenotypes, but the relationship with clinical outcomes, particularly relapse, remains unclear ^(3,4,7). In this context, the present study aimed to evaluate the prognostic value of serum C3 levels in primary MN by examining their associations with baseline clinical, laboratory, and histopathological features, as well as treatment outcomes, using data from a large nationwide registry.

METHODS

Study Design and Data Collection

This retrospective study used data from the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group database. This nationwide registry includes demographic, histopathological, clinical, treatment, and outcome data from 56 centers across Türkiye. Patients with primary MN were identified, and available data were analyzed to evaluate the association between baseline serum C3 levels and clinical outcomes.

Patient Selection

Eligible patients were aged ≥ 18 years, had MN confirmed on kidney biopsy, and a serum C3 measurement obtained at the time of, or within a short interval around, the index biopsy (index date). Follow-up clinical records were required for outcome ascertainment.

Patients were excluded if there was clinical, serologic, or pathologic evidence of secondary MN, including lupus nephritis class V, hepatitis B virus-associated MN, malignancy-associated MN (per age-appropriate screening and directed evaluations), drug-induced MN, or other systemic autoimmune diseases. In cases of diagnostic uncertainty, anti-PLA2R and/or anti-THSD7A serology or tissue staining was used to

22) University of Health Sciences Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

23) Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Kayseri, Türkiye.

24) Bahcesehir University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

25) Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye.

26) Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

27) Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Adana, Türkiye.

28) Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye.

29) Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İzmir, Türkiye.

30) Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Bursa, Türkiye.

31) Marmara University, Faculty of Medicine Department of Nephrology, İstanbul, Türkiye.

32) Ankara City Hospital, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye.

support a diagnosis of primary MN. Patients without baseline C3 data or with <6 months of follow-up were also excluded.

Laboratory Measurements and C3 Classification

Serum C3 levels were measured in each center's routine clinical laboratory using standard platforms (e.g., nephelometry or turbidimetry) and reported in the units used locally. To account for inter-laboratory variability, C3 values were classified relative to the lower limit of normal (LLN) defined by each center. Patients with C3 levels below the LLN were categorized as having low C3; those with levels at or above the LLN were categorized as having normal C3. Anti-PLA2R antibody status was recorded in the TSN-GOLD registry as a binary variable (positive/negative). Quantitative titers were unavailable due to the absence of standardized measurement protocols across participating centers.

Variables and Clinical Definitions

Data collected at or near the index date included age, sex, serum creatinine and/or eGFR, serum albumin, proteinuria, comorbidities (hypertension, diabetes), and the use and type of immunosuppression. Proteinuria was analyzed using a single unit within each analysis (either g/24 h or g/g creatinine, depending on data availability), without conversion between units across datasets. Serum creatinine was used as the primary measure of kidney function in longitudinal and multivariate analyses, whereas eGFR was used only for defining stable kidney function within remission criteria.

Definitions followed KDIGO 2021 guidance. Remission and relapse status were assessed at

each participating center according to these predefined criteria and recorded by the treating physician; no central adjudication process was used.

-Partial remission: proteinuria between 0.3 and 3.5 g/24 h with at least a 50% reduction from baseline and stable kidney function.

-Complete remission: proteinuria <0.3 g/24 h and stable kidney function, defined as a $\leq 15\%$ decline in eGFR.

-Any remission: the composite of complete or partial remission, used for primary analyses.

-Relapse: proteinuria >3.5 g/24 h after remission.

Where available, remission and relapse dates were recorded to describe time to remission and time to relapse.

Study Groups

Patients were divided into two groups according to baseline C3 classification:

1) Low C3 group: serum C3 below the center-specific LLN.

2) Normal C3 group: serum C3 at or above the center-specific LLN.

Histopathology

Adequate biopsy material required ≥ 8 glomeruli on light microscopy. Immunofluorescence for IgG, IgA, IgM, C3, κ , and λ was graded semi-quantitatively (0–3+), considered positive at $\geq 1+$, and evaluated by local pathologists at each center without central review. Interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) and interstitial inflammation were reported as the percentage of cortical area involved and dichotomized as $\leq 25\%$ versus $>25\%$ for uniformity across centers.

33) Baskent University, Faculty of Medicine, Adana Dr. Turgut Noyan Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Adana, Türkiye.

34) Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye.

35) Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Sivas, Türkiye.

36) Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Erzurum, Türkiye.

37) University of Health Sciences, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Bursa, Türkiye.

38) Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Konya, Türkiye.

39) Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Türkiye.

40) Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Türkiye.

Endpoints

- Primary endpoint (remission): achievement of any remission during follow-up, based on treating-physician documentation per center practice. When available, remission dates were used for descriptive analyses only.
- Secondary endpoint (relapse): occurrence of the first relapse among patients who achieved remission, as documented by the treating physician (increase in proteinuria and/or decline in serum albumin consistent with MN activity). When available, relapse dates were used to describe the time from remission to relapse.

Data Analyses

Categorical variables were summarized as counts and percentages, and continuous variables as mean $\pm$ standard deviation or median with minimum–maximum values, as appropriate. Between-group comparisons for categorical variables (low vs normal C3) were performed using the chi-square test. The distribution of continuous variables was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. For continuous variables, the Student's t-test was used when normally distributed; otherwise, the Mann–Whitney U test was applied. Changes in serum creatinine, proteinuria, and albumin from baseline to 3,

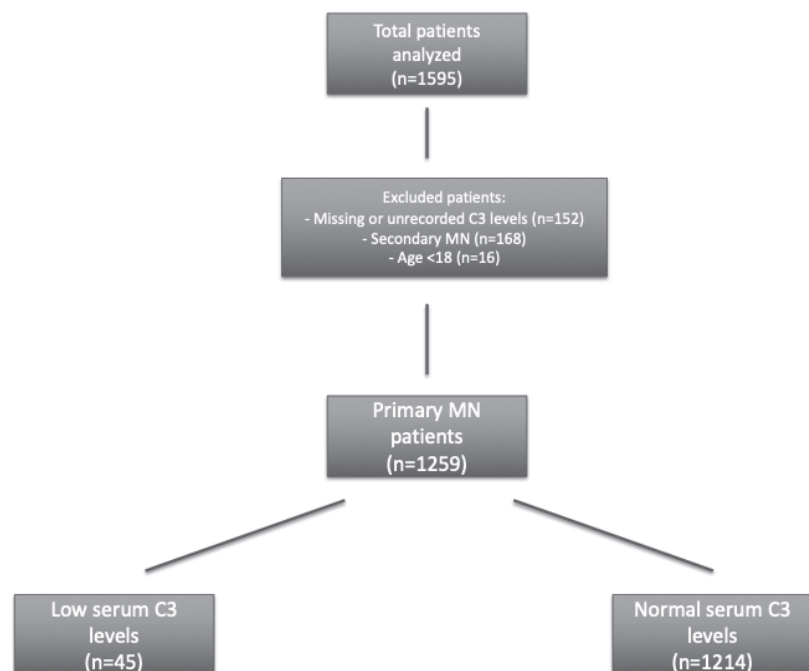
6, and 12 months were analyzed using repeated-measures methods. Sphericity was assessed with Mauchly's test; when the assumption was violated, the Greenhouse–Geisser correction was applied in repeated-measures ANOVA. Univariate Cox regression analyses were performed to identify predictors of remission among variables showing statistically significant between-group differences in univariate comparisons. Variables with $p < 0.05$ in univariate analysis were included in a multivariate Cox regression model. All analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A two-sided p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 1595 patients were analyzed. Patients with missing or unrecorded C3 levels ($n:152$), secondary MN patients ($n:168$), and patients younger than 18 years of age ($n:16$) were excluded from the analysis.

A total of 1259 primary MN patients were included in the study. 45 (3.6%) patients had low baseline serum C3 levels, and 1214 (96.4%) had normal baseline serum C3 levels. (**Figure 1**)

Figure 1: Flowchart of Patient Selection and Classification Based on Baseline Serum C3 Levels



Baseline Data of the Patients

The median age of patients in the low C3 group was 50 years (range: 19-76), compared to 55 years (range: 4-99) in the normal C3 group ($p=0.121$). The proportion of males was comparable between groups (53.3% vs. 59.0%, $p=0.450$). There were no significant differences in symptom duration, prior hypertension, or diabetes rates between the study groups (Table 1). Patients in the low C3 group had significantly

higher baseline BUN levels (21.0 mg/dL vs. 14.0 mg/dL, $p<0.001$) and lower hemoglobin (11.2 g/dL vs. 13.2 g/dL, $p<0.001$) and hematocrit levels (34.0% vs. 39.0%, $p<0.001$). Pyuria and hematuria were more common in the low C3 group (27.3% vs. 12.7%, $p=0.010$; 50.0% vs. 34.4%, $p=0.034$, respectively). There was no significant difference in glucose, uric acid, total protein, or antiphospholipase A2 receptor antibody positivity between the groups. (Table 1)

Table 1: Baseline Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of the Study Groups

Variables	Low C3 Group (n=45)	Normal C3 Group (n=1214)	p
Age (year)	47(26-57)	48(37-57)	0.121
Gender (Male)	24(53.3)	716(59.0)	0.450
Symptom duration(year)	39.0(1.0-73.0)	46.0(0.0-86.0)	0.060
Hypertension before kidney disease	12(27.3)	417(34.6)	0.313
Diabetes Mellitus before kidney disease	3(6.7)	141(11.8)	0.295
Smoking	7(30.4)	181(23.6)	0.660
Systolic Blood Pressure (mmHg)	125(120-140)	130(120-140)	0.475
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	80(70-80)	80(70-90)	0.228
Laboratory characteristics			
Glucose (mg/dL)	94(85-111)	92(85-103)	0.222
Blood urea nitrogen (mg/dL)	21(14-33)	14(11-20)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.9(0.5-1.2)	0.8(0.5-1.2)	<0.001
Uric acid (mg/dL)	5.6(5-7)	5.8(5-7)	0.633
Hemoglobin (g/dL)	11.2(10-14)	13.2(12-15)	<0.001
Total protein (g/dL)	5.0(4-6)	5.2(5-6)	0.154
Albumin (mg/dL)	2.4(2-3)	2.6(2-3)	0.007
Pyuria-leukocyte count (>5)	12(27.3)	149(12.7)	0.010
Hematuria- erythrocyte count (>5)	22(50.0)	405(34.4)	0.034
Proteinuria (g/g)	8.6(5.3-10.4)	6.0(3.6-9.1)	0.002
Anti-PLA2R (+)	5/8 (62.5)	204/335(60.9)	0.927
Outcomes			
Immunosuppressive treatment	21 (72.4)	638(72.6)	0.984
Remission	10(62.5)	432(76.1)	0.237
Relapse	10(62.5)	150(38.0)	0.049
Time from treatment to remission (month)	6(3-11)	6(3-8)	0.513
Duration of stay in first remission (month)	17(12-36)	13(6-36)	0.792
Total follow-up time since biopsy (month)	31(26-36)	24(10-66)	0.744

Data were expressed as median (IQR) or n (%), Abbreviations: **Anti-PLA2R**: phospholipase A2 receptor antibody.

Histopathological Characteristics

The histopathological characteristics of the study groups are detailed in **Supplementary Table 1**. A comparison between the low-C3 and normal-C3 groups revealed several significant

differences. Both groups had a notably lower total number of glomeruli in the low C3 and normal C3 groups [medians: 11 (IQR 9–17) and 16 (IQR 10–24), respectively; $p=0.021$]. Similarly, the global sclerotic count was reduced

in both groups; the low C3 group and the normal C3 group [medians: 0 (IQR 0–2) and 1 (IQR 0–2), respectively, $p=0.019$].

Interstitial inflammation was significantly more common in the low C3 group, occurring in 75.6% of cases. In the normal C3 group, it was presented in 57.2% of cases ($p=0.022$). However, no statistically significant differences were observed for segmental sclerotic glomeruli, interstitial fibrosis, vascular changes, or tubular atrophy between the groups.

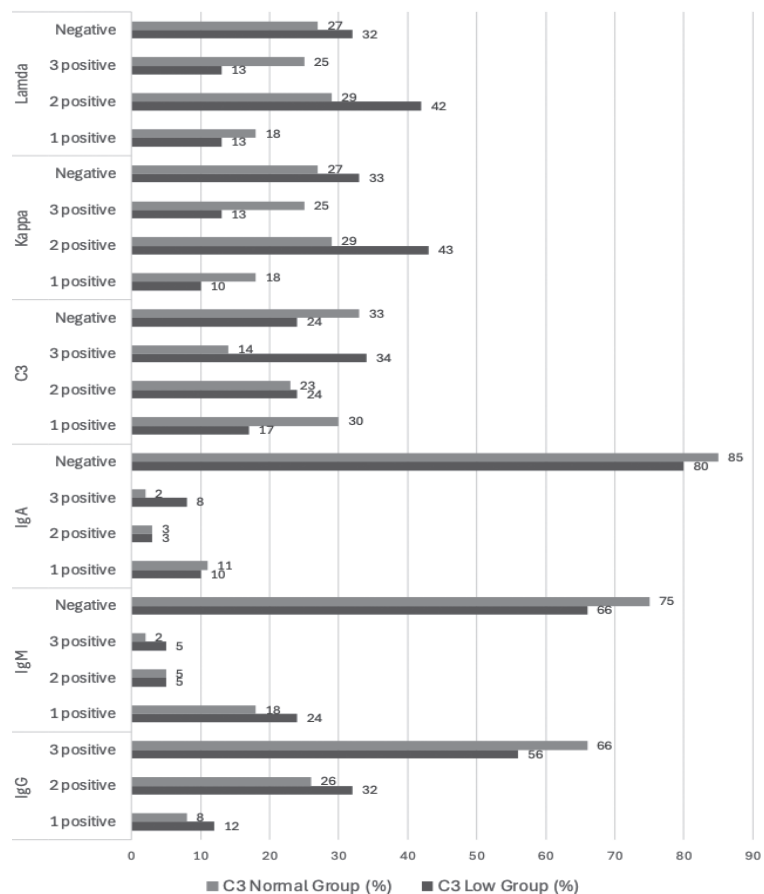
Comparison of immunofluorescence findings between the C3 low and C3 normal groups revealed significant differences in C3 deposition (C3 low: 34% +3 positivity; C3 normal: 14%, $p = 0.004$) (**Supplementary Figure 1**). IgA deposition showed a near-significant trend (C3 low: 8% +3 positivity; C3 normal: 2%, $p = 0.063$). Other parameters, including IgG, IgM, kappa, and lambda chains, did not show significant differences.

Supplementary Table 1: Histopathological Characteristics of the Study Groups

Variables	Low C3 Group (n=45)	Normal C3 Group (n=1214)	p
Total number of glomeruli	11(9-17)	16(10-24)	0.021
Global sclerotic count	0(0-2)	1(0-2)	0.019
Number of segmental sclerotic glomeruli	0(0-0)	0(0-0)	0.240
Interstitial inflammation	34(75.6)	677(57.2)	0.022
Endocapillary proliferation	6(17.1)	65(6.4)	0.013
Interstitial fibrosis	18(40.9)	556(46.8)	0.538
Vascular changes	19(42.2)	444(37.6)	0.640
Tubular atrophy	25(56.0)	558(46.0)	0.205

Data were expressed as median (IQR) or n(%)

Supplementary Figure 1: Comparison of Immunofluorescence Parameters Between C3 Low and Normal Groups in Primary Membranous Nephropathy



Treatment data were extracted from the TSN-GOLD registry, which records immunosuppressive and supportive therapies at the time of biopsy and follow-up. Treatment protocols were not pre-specified and varied across centers. Among patients with available data (n=1086), 72% received immunosuppressive therapy and 28% were managed conservatively. Most centers applied conventional regimens

such as corticosteroids combined with calcineurin inhibitors, the Ponticelli protocol (cyclophosphamide plus corticosteroids), or rituximab-based therapy. A minority received mycophenolate mofetil, azathioprine, or other agents. Median treatment duration was 12 months (IQR 6–24). These findings are summarized in **Supplementary Table 2**.

Supplementary Table 2: Changes in Serum Creatinine, Proteinuria, and Albumin Levels Over Time Based on Serum C3 Levels

Variables	Low C3 Group (n=45)	Normal C3 Group (n=1214)	p*	p†
Creatinine (mg/dl)				
Baseline	1.3±1.1	0.9±0.8	0.006	p=0.072 (time) p=0.029 (time×group)
3rd month	0.9±0.3	0.9±0.5	0.131	
6th month	0.9±0.4	0.9±0.5	0.328	
12th month	0.9±0.3	1.0±0.5	0.567	
Proteinuria (mg/day)				
Baseline	9714.1±6329	7052.5±4463.6	0.002	
3rd month	5610.4±5363.1	4431.5±3702.4	0.131	
6th month	3456.1±2940.6	3190.4±3195.9	0.786	
12th month	1951.7±2065.1	2265.3±3243.0	0.584	
Serum albumin (g/dl)				
Baseline	2.3±0.8	2.7±0.8	0.007	
3rd month	2.8±0.7	3.1±0.7	0.040	
6th month	3.1±0.8	3.5±0.7	0.039	
12th month	3.3±0.9	3.8±0.7	0.002	

p*: Comparison between Low C3 and Normal C3 groups at each time point.

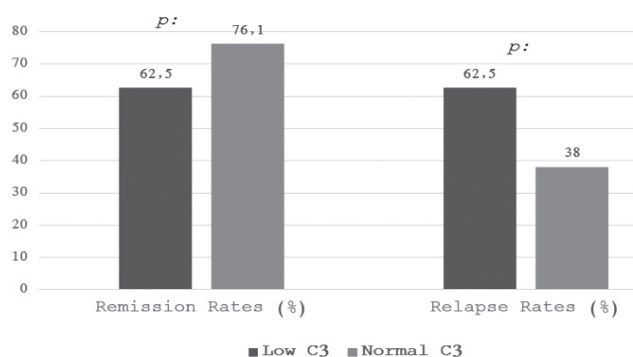
pt: Interaction effect over time using repeated measures ANOVA.

Data presented as mean±standard deviation

Comparison of immunofluorescence findings between the C3 low and C3 normal groups revealed significant differences in C3 deposition (C3 low: 34% +3 positivity; C3 normal: 14%, p = 0.004. While IgA showed a near-significant trend (C3 low: 8% +3 positivity; C3 normal: 2%, p = 0.063), no significant differences were

observed in other parameters, including IgG (C3 low: 56% +3 positivity; C3 normal: 66%, p = 0.459), IgM (C3 low: 5%; C3 normal: 5%, p = 0.313), kappa (C3 low: 13%; C3 normal: 25%, p = 0.177), and lambda (C3 low: 13%; C3 normal: 25%, p = 0.225). **Figure 2**

Figure 2: Comparison of Remission and Relapse Rates Between Low and Normal Serum C3 Levels in Primary Membranous Nephropathy



Outcome Data

Remission rates were slightly lower in the low C3 group (62.5% vs. 76.1%, $p=0.237$), while relapse rates were significantly higher compared to the normal C3 group (62.5% vs. 38.0%, $p=0.049$) (**Figure 1**). Patients with low serum C3 levels had a shorter remission duration, with a median of 17 months compared to 24 months in the normal C3 group, though this difference was not statistically significant ($p=0.792$) (**Table 1**).

Patients who achieved remission were compared with those who did not, based on demographic, laboratory, and histopathological variables (**Table 2**). There were no significant differences in age (median 44 years vs. 49 years, $p=0.097$) or gender distribution (37.5% female in the remission group vs. 29.1% in the no-remission group, $p=0.450$). Similarly, low C3 levels were rare and comparable between the groups (2.5% in remission vs. 3.5% in no-remission, $p=0.501$). Patients with remission had significantly better baseline kidney function, as indicated by lower creatinine levels (median 0.8 mg/dL vs. 1.0 mg/dL, $p=0.003$), higher serum albumin levels (median 2.5 g/dL vs. 2.3 g/dL, $p=0.007$), and higher hemoglobin levels (median 13.4 g/dL vs. 13.0 g/dL, $p<0.001$). Although proteinuria was slightly higher in the remission group (median 7.2 g/g vs. 6.9 g/g, $p=0.002$), this difference was statistically significant. Histopathological features revealed that interstitial fibrosis (42.2% vs. 54.6%, $p=0.01$) and interstitial inflammation (53.5% vs. 70.8%, $p<0.001$) were significantly lower in patients with remission, indicating less severe tissue damage. Tubular atrophy was similar between the groups (45.4% in remission vs. 49.6% in no-remission, $p=0.376$).

Changes in creatinine, proteinuria, and serum albumin values over time were presented in **Supplementary Table 2** and **Supplementary Figure 1**. Baseline creatinine levels were higher in the low serum C3 group (1.3 ± 1.1 mg/dL) compared to the normal serum C3 group (0.9 ± 0.8 mg/dL, $p=0.006$). No significant differences were observed between the groups at subsequent time points (3rd, 6th, and 12th months). However, a significant interaction between time and

group was noted ($p=0.029$), indicating differing trends over time.

At baseline, proteinuria was significantly higher in the low serum C3 group (9714.1 ± 6329 mg/day) compared to the normal serum C3 group (7052.5 ± 4463.6 mg/day, $p=0.002$). This difference decreased over time, with no significant differences at 3rd, 6th, and 12th months. Significant effects of time ($p<0.001$) and the time $\times$ group interaction ($p=0.013$) indicate improvements in both groups, with varying rates of change.

Baseline serum albumin levels were lower in the low serum C3 group (2.3 ± 0.8 g/dL) than in the normal serum C3 group (2.7 ± 0.8 g/dL, $p=0.007$). Serum albumin levels increased significantly over time in both groups, with persistent differences at 3rd ($p=0.040$), 6th ($p=0.039$), and 12th months ($p=0.002$). Time had a significant overall effect ($p<0.001$), but there was no significant interaction between time and group ($p=0.705$).

Treatment protocols were not pre-specified and varied across centers. Among patients with available data ($n=1086$), 72% received immunosuppressive therapy and 28% were managed conservatively. Most centers applied conventional regimens such as corticosteroids combined with calcineurin inhibitors, the Ponticelli protocol (cyclophosphamide plus corticosteroids), or rituximab-based therapy. A minority received mycophenolate mofetil, azathioprine, or other agents. Median treatment duration was 12 months (IQR 6–24). These findings are summarized in **Supplementary Table 3**.

Table 3 presents the predictors of remission in both univariate and multivariate Cox models of patients who used immunosuppressive treatment. The significant predictors in the univariate analysis include age (HR: 1.014, 95% CI: 1.001-1.028, $p=0.035$) and serum albumin (HR: 0.728, 95% CI: 0.562-0.943, $p=0.016$). In the multivariate analysis, age (HR: 1.017, 95% CI: 1.002-1.032, $p=0.025$) remains a significant predictor, while serum albumin shows a trend towards significance (HR: 0.759, 95% CI: 0.568-1.015, $p=0.063$). Other variables, including gender, C3 level, hemoglobin, creatinine, proteinuria, interstitial fibrosis,

tubular atrophy, and interstitial inflammation, did not show significant associations with

remission in either univariate or multivariate analyses.

Table 2: Comparative Data of Remission in the Patients Used Immunosuppressive Treatment

	Remission present	No remission	p
Age	44 (37-57)	49 (39-62)	0.097
Gender (female)	166(37.5)	41(29.1)	0.450
Serum C3 level (low)	11(2.5)	5(3.5)	0.501
Creatinine (mg/dl)	0.8(0.5-1.1)	0.8(0.5-1.1)	0.003
Serum albumin (g/dL)	2.5(2-3)	2.3(2-3)	0.007
Proteinuria (g/g)	7.2(5-10)	6.9(5-10)	0.002
Hemoglobin (gr/dl)	13.4(12-15)	13(12-15)	<0.001
Interstitial fibrosis	187(42.2)	77(54.6)	0.01
Tubular atrophy	201(45.4)	70(49.6)	0.376
Interstitial inflammation	234(53.5)	97(70.8)	<0.001

Data were expressed as median (IQR) or n (%)

Supplementary Table 3: Distribution of Immunosuppressive Treatment Regimens Among Patients with Available Therapy Data in the TSN-GOLD Primary MN Registry

Treatment Category	n (%) or Median (IQR)
Patients with treatment data available	1,086 (68.1%)
Only conservative (non-immunosuppressive) management	304 (19.1%)
Immunosuppressive therapy	782 (49.0%) of total / 72.0% of treated
Corticosteroid + Calcineurin inhibitor (CsA/ Tacrolimus)	41%
Ponticelli-type regimen (Cyclophosphamide + Steroid)	27%
Rituximab-based therapy	18%
Mycophenolate mofetil (MMF)-based therapy	8%
Other regimens (Azathioprine, Chlorambucil, etc.)	6%
Median duration of immunosuppressive therapy (months)	12 (6–24)

Table 3: Predictors of Remission in Univariate and Multivariate Cox models

Variable	Univariate Analyses				Multivariate analyses			
	HR	95.0% CI for HR		Sig.	HR	95.0% CI for HR		Sig.
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Age	1.014	1.001	1.028	0.035	1.017	1.002	1.032	0.025
Gender male/female	0.800	0.551	1.160	0.238	0.663	0.408	1.077	0.097
Serum C3 level (normal/low)	1.158	0.161	8.354	0.884	1.868	0.239	14.570	0.551
Hemoglobin (gr/dl)	0.937	0.849	1.034	0.196	0.981	0.862	1.116	0.771
Creatinine (mg/dl)	0.925	0.666	1.285	0.643	0.899	0.619	1.306	0.576
Serum albumin (g/dl)	0.728	0.562	0.943	0.016	0.759	0.568	1.015	0.063
Proteinuria(g/g)	1.017	0.981	1.055	0.364	1.003	0.961	1.047	0.893
Interstitial fibrosis	1.064	0.737	1.536	0.741	1.212	0.689	2.134	0.504
Tubular atrophy	1.049	0.724	1.520	0.802	0.812	0.466	1.416	0.463
Interstitial inflammation	1.151	0.798	1.662	0.452	1.020	0.664	1.565	0.929

Supplementary Table 1:
Histopathological characteristics
of the study groups

Variables	Low C3 Group (n=45)	Normal C3 Group (n=1214)	p
Total number of glomeruli	11(9-17)	16(10-24)	0.021
Global sclerotic count	0(0-2)	1(0-2)	0.019
Number of segmental sclerotic glomeruli	0(0-0)	0(0-0)	0.240
Interstitial inflammation	34(75.6)	677(57.2)	0.022
Endocapillary proliferation	6(17.1)	65(6.4)	0.013
Interstitial fibrosis	18(40.9)	556(46.8)	0.538
Vascular changes	19(42.2)	444(37.6)	0.640
Tubular atrophy	25(56.0)	558(46.0)	0.205

Data were expressed as median (IQR) or n (%)

DISCUSSION

This study evaluated the role of serum C3 in the characteristics of primary MN and in predicting disease activity. Our findings showed that patients with lower baseline serum C3 levels had higher baseline serum creatinine and proteinuria, and lower baseline serum albumin levels, all of which are associated with more severe renal disease. Despite these differences, both groups (low and normal serum C3) showed improvements in proteinuria and albumin levels during follow-up. However, patients with lower serum C3 levels had a significantly higher recurrence rate. These results suggest that although lower serum C3 levels are associated with more severe disease, they may also serve as a useful prognostic marker for the risk of recurrence in primary MN, consistent with and expanding on existing literature pointing to the critical role of the complement system in MN pathophysiology ^(4,5).

Nevertheless, the consistency of this finding with the observed worse baseline clinical and histopathological features in the low C3 group supports the biological plausibility of an association between complement activation and relapse risk. The observed association between lower C3 levels and heightened disease severity, as indicated by higher creatinine and proteinuria, and lower albumin levels, resonates with recent studies highlighting the clinical significance of the complement system in MN ⁽⁵⁾. The correlation between low serum C3 levels and adverse clinical outcomes underscores the role of complement activation in the disease course, suggesting that serum C3 may be a potential

biomarker of disease progression. There is literature supporting the correlation between low serum C3 levels and adverse clinical outcomes in primary membranous nephropathy (PMN) ⁽⁸⁾. This association underscores the role of complement activation in disease progression and suggests that serum C3 may be a potential biomarker for monitoring PMN ^(9,10).

Our findings support the concept that complement activation plays a relevant role in disease activity in primary membranous nephropathy. In this context, emerging complement-targeted therapies warrant further investigation. However, no conclusions regarding therapeutic efficacy can be drawn due to the observational nature of the present study. Future prospective and interventional studies are needed to clarify whether modulation of the complement pathway may have a role in the management of selected patients with MN.

The findings of the present study support the concept that complement activation is involved in disease activity and relapse risk in primary membranous nephropathy. From a clinical perspective, serum C3 may serve as a marker for risk stratification and closer monitoring. However, given the observational design of this study, as we said, no conclusions regarding therapeutic efficacy can be drawn. Further prospective and interventional studies are required to determine whether modulation of the complement pathway may have a role in the management of selected patients with MN. In this context, emerging complement-targeted therapies, such as C3 or factor B inhibition, which have been explored in other complement-

mediated kidney diseases, including lupus nephritis, warrant further investigation in appropriately designed clinical trials ^(4,11).

Comparing our results with global data reveals both consistencies and unique patterns in the Turkish cohort. The frequency of low serum C3 levels and their association with poor outcomes align with international studies. However, the specific demographic and clinical characteristics of our cohort highlight the need for region-specific data to fully understand the disease. Such comparative analyses can inform both local and global treatment strategies, fostering a more personalized approach to MN management.

It is noteworthy that in our study, the prevalence of endocapillary proliferation and interstitial inflammation increased in patients with low serum C3 levels. This finding suggests that these patients have a more active or severe disease process. Endocapillary proliferation, often indicative of an active inflammatory response in the glomeruli, may indicate that immune-mediated damage is more pronounced in patients with lower serum C3 levels ⁽²⁾. Similarly, the higher interstitial inflammation observed is consistent with a more aggressive disease phenotype and potentially contributes to worse renal outcomes. The relationship between low serum C3 levels and these histopathological features underscores the role of the complement system in MN pathogenesis and strengthens the hypothesis that complement activation significantly contributes to disease activity and progression ⁽¹²⁾. Interestingly, the low C3 group showed fewer globally sclerosed glomeruli, a finding that may reflect sampling variability inherent to multicenter registry biopsies rather than true disease attenuation. One possible explanation is that patients with lower serum C3 levels may have undergone kidney biopsy earlier in the disease course, when active inflammatory lesions predominate and chronic scarring is less established. This interpretation should be considered hypothesis-generating and requires confirmation in prospective studies with standardized biopsy timing.

Although IgG deposition is central to MN pathogenesis, no significant difference in IgG staining intensity was observed between the low and normal serum C3 groups. This finding

suggests that the extent of IgG deposition may not solely explain differences in complement activation and clinical outcomes.

The presence of C3 staining in the tissue, especially the statistical difference observed in 3+ staining between groups, emphasizes the local activation of the complement system in the kidney ⁽¹³⁾. This finding is consistent with the idea that local complement activation, resulting in C3 deposition in the glomeruli, plays an important role in the pathophysiology of MN. Differential staining between serum C3 groups (low and normal) may reflect the systemic and local dynamics of complement activation and its relationship to disease severity. Although our study did not directly investigate the relationship between low hemoglobin, high fibrinogen staining, and low serum C3 levels, we hypothesize that the activation of the inflammatory cascade may contribute to these findings. Further studies are needed to explore the role of fibrinogen and complement activation in the pathogenesis and prognosis of primary MN.

The study has several limitations that should be noted. The retrospective design and the use of data from multicenter studies introduce variability in laboratory measurements and in data recording. The small size of the low-C3 group limits statistical power to detect differences in certain outcomes, particularly in multivariate analyses. This increases the risk of type II error, and therefore, the absence of an independent association between serum C3 levels and remission should be interpreted with caution. Importantly, this finding does not exclude a potential biological or clinical effect of low serum C3, but may reflect insufficient power to detect such an effect after adjustment for multiple covariates.

Although remission and relapse were defined according to KDIGO 2021 criteria, outcome ascertainment relied on treating physicians' documentation at individual centers, without central adjudication. This may have introduced inter-observer variability. In addition, exact remission and relapse dates were not available for all patients, and analyses involving both should therefore be interpreted cautiously.

Another significant limitation is the lack of long-term renal outcome data, such as progression to end-stage kidney disease or doubling of serum

creatinine levels, which are critical for understanding the full impact of serum C3 levels on kidney prognosis. Besides, this study is limited by the lack of standardized anti-PLA₂R titer data, as the registry recorded only qualitative results across centers. Hence, we could not assess correlations between C3 and anti-PLA₂R titers. Nevertheless, similar positivity rates between groups suggest that complement activation, reflected by low serum C3, is not solely explained by PLA₂R antibody status.

Treatment heterogeneity represents another limitation of this registry-based analysis. Protocols were not standardized across the centers. The multivariate analyses were limited by treatment heterogeneity and the absence of standardized immunosuppressive protocols across centers, which precluded robust adjustment for treatment type and increased the risk of instability in the models. Therefore, large prospective studies with standardized treatment protocols will be needed in the future to confirm the present findings and further investigate the dynamic changes in serum C3 throughout the disease course.

In summary, low serum C3 levels are associated with worse baseline clinical and histopathological features and higher relapse rates in primary MN. Serum C3 levels are not independently predictive of remission, but their measurement provides significant insight into disease activity and relapse risk. These findings point to the potential benefit of incorporating serum C3 testing into clinical practice to enhance risk stratification and personalize treatment in MN.

Authors' contributions

Concept and Design of the Study: Engin Onan, Savas Ozturk, Ayse Serra Artan, Aysegul Oruc, Muge Doksan, Kenan Turgutalp, Nurhan Seyahi, Sim Kutlay, Serap Yadigar, Simal Koksall Cevher, Belda Dursun, Musa Pinar, Mehmet Deniz Ayli, Taner Basturk, Garip Sahin, Sedat Ustundag, Zulfukar Yilmaz, Ozkan Gungor, Erhan Tatar, Feyza Bora, Murvet Yilmaz, Murat Hayri Sipahioglu, Sena Ulu, Ramazan Ozturk, Meltem Gursu, Bulent Kaya, Omer Faruk Akcay, Yelda Deligoz Bildaci, Cuma Bulent Gul, Hakki Arikan, Sebnem Karakan, Dilek Torun, Haci Hasan Yeter, Mansur Kayatas, Can Sevinc,

Yavuz Ayar, Kultigin Turkmen, Saide Elif Gullulu Boz.

Data Analysis: Savas Ozturk, Engin Onan, Sevinc Puren Yucel Karakaya, Nazli Totik Dogan, Gulsah Seydaoglu.

Manuscript Drafting: Engin Onan, Aysegul Oruc, Muge Doksan, Ayse Serra Artan, Savas Ozturk, Necmi Eren, Serhat Karadag, Gulizar Sahin.

Data Acquisition: All authors contributed to data acquisition through the TSN-GOLD Working Group.

Critical Revision of the Manuscript: Savas Ozturk, Nurhan Seyahi, Sim Kutlay, Serap Yadigar, Sedat Ustundag, Engin Onan, Kenan Turgutalp, Dilek Torun, Musa Pinar, Hakki Arikan.

Data Interpretation: Engin Onan, Savas Ozturk, Ayse Serra Artan, Kenan Turgutalp, Belda Dursun, Serap Yadigar, Taner Basturk, Sebnem Karakan.

Literature Review: Engin Onan, Ayse Serra Artan, Aysegul Oruc, Muge Doksan, Serhat Karadag, Simal Koksall Cevher.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

We express our sincere thanks to the Turkish Society of Nephrology for organizing the study's background and to the pathologists in each center for their invaluable contributions to patient care and providing data.

Statements and declarations

Ethics statement: This study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki as revised in 2024. Ethical approval was obtained from the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Ethics Committee (Chairperson: Prof. Dr. A. Yagiz Üresin; Approval No: 2011/1131-614; Approval date: 08 July 2011). Informed consent was waived due to the study's retrospective nature; all patient data were anonymized and

de-identified before analysis to ensure confidentiality.

Informed Consent to Participate: Since the study involved retrospective analysis of existing data, patient consent was waived. However, all patient data were anonymized and de-identified before analysis to ensure confidentiality.

Competing Interests: The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available but can be requested from the corresponding author upon reasonable request.

Funding Acknowledgement: None

BIBLIOGRAPHY

- 1) Liu W, Gao C, Dai H, Zheng Y, Dong Z, et al. Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. *Front Immunol*. 2019 Aug 6;10:1809.
- 2) Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 30;7(1):69.
- 3) Liu Z, Wan C, Cao Y, Liu S, Xu Z, Zhang C, et al. Distribution spectrum and clinical significance of glomerular exostosin (EXT1) deposits in PLA2R-positive membranous nephropathy. *J Nephrol*. 2024 Jan;37(1):149-158.
- 4) 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 Aug 25;8(11):2284-2293.
- 5) Li J, Zhang J, Wang X, Zheng X, Gao H, Jiang S, et al. Lectin Complement Pathway Activation is Associated with Massive Proteinuria in PLA2R-Positive Membranous Nephropathy: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2023 May 17;16:1879-1889.
- 6) Oto OA, Demir E, Mirioglu S, Dirim AB, Ozluk Y, Cebeci E, et al. Clinical significance of glomerular C3 deposition in primary membranous nephropathy. *J Nephrol*. 2021 Apr;34(2):581-587.
- 7) Chebotareva N, Vinogradov A, Tsoy L, Varshavskiy V, Stoljarevich E, Bugrova A, et al. CD44 Expression in Renal Tissue Is Associated with an Increase in Urinary Levels of Complement Components in Chronic Glomerulopathies. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 13;24(8):7190.
- 8) Ronco P, Debiec H. "Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient care." *Lancet*. 2015;385(9981):1983-92.
- 9) Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):983-997.
- 10) Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2307-14.
- 11) Chen, K., Deng, Y., Shang, S et al. Complement factor B inhibitor LNP023 improves lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022;153:113433.
- 12) Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2013; Nov;33(6):531-42.
- 13) Jiao Y, Jiang S, Wang Y, Yu T, Zou G, Zhuo L, et al. Activation of complement C1q and C3 in glomeruli might accelerate the progression of diabetic nephropathy: Evidence from transcriptomic data and renal histopathology. *J Diabetes Investig*. 2022 May;15(5):839-849.

Staphylococcus Aureus Bacteremia with Thyroid Involvement in a Patient on Hemodialysis: Case Report

Bacteriemia por Staphylococcus Aureus con Compromiso Tiroideo en Paciente en Hemodiálisis: Reporte de Caso

Geydy Mayte Fuentes Medina¹, Noelia Lafuente Aguilar², María Elena Bruzzone³, Silvina Maltas⁴, Aaron Eduardo Carvajal Tapia⁵

ABSTRACT

Introduction: Infections in hemodialysis patients are an important cause of morbidity and mortality, with *Staphylococcus aureus* a frequent pathogen that can cause bacteremia and disseminate to organs such as the heart, joints, and soft tissues, and rarely to the thyroid.

Clinical case: A 49-year-old male patient with a history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, end-stage CKD on thrice weekly dialysis, and chronic HBV infection. He presented with increased cervical volume, local pain, and odynophagia. Complementary studies showed severe leukocytosis, elevated nitrogen levels, and thyroid gland abnormalities. The diagnosis was MSSA bacteremia with thyroid involvement. The patient received multidisciplinary treatment. **Conclusion:** MSSA bacteremia in patients with CKD on hemodialysis with thyroid involvement is rare and is a complication with high mortality. Timely diagnosis and multidisciplinary management, with close monitoring, are key to favorable

outcomes in these cases.

Keywords: Suppurative thyroiditis; thyroid abscess.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones en pacientes en hemodiálisis son una causa importante de morbimortalidad, siendo *Staphylococcus aureus* un patógeno frecuente con potencial para generar bacteriemia con diseminación a órganos como corazón, articulaciones, tejidos blandos y rara vez tiroides. **Caso clínico:** Paciente masculino de 49 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, Enfermedad Renal Crónica Terminal en hemodiálisis trisemanal e infección crónica por Virus de Hepatitis B. Evolucionó con aumento de volumen cervical, dolor local y odinofagia. Los estudios complementarios evidenciaron leucocitosis severa, valores nitrogenados elevados y alteraciones en la glándula tiroides, con diagnóstico de bacteriemia por SAMS con compromiso tiroideo, recibiendo

Correspondencia:
G.M. Fuentes-Medina
ORCID:
0000-0002-8516-4420
geydymaytefuentes@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-06-2025
Corregido: 22-10-2025
Aceptado: 10-02-2026

- 1) Médico residente de Nefrología. Servicio de Nefrología y hemodiálisis. Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín de La Plata. Buenos Aires, Argentina
- 2) Médico Nefrólogo. Jefe de residentes. Servicio de Nefrología y hemodiálisis. Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín de La Plata. Buenos Aires, Argentina
- 3) Médico Nefrólogo. Jefe de Sala de Crónicos. Servicio de Nefrología y hemodiálisis. Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín de La Plata. Buenos Aires, Argentina
- 4) Médico Nefrólogo. Jefe de Servicio de Nefrología. Servicio de Nefrología y hemodiálisis. Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín de La Plata. Buenos Aires, Argentina
- 5) Médico Pediatra Neonatólogo. Hospital de la Mujer "Dr. Percy Boland Rodríguez". Santa Cruz, Bolivia

tratamiento por un equipo multidisciplinario.

Conclusión: La bacteriemia por SAMS en pacientes con ERC en hemodiálisis con compromiso tiroideo es poco frecuente y es una complicación con alta mortalidad. El diagnóstico oportuno y el manejo multidisciplinario asociado a la vigilancia estrecha son claves en la evolución favorable de estos casos.

Palabras Clave: Tiroiditis supurativa; absceso tiroideo.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una de las principales complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en hemodiálisis, con tasas de mortalidad que varían desde 10 al 30% en casos de bacteriemia ⁽¹⁾. El principal agente causal es *Staphylococcus aureus*, se asocia a infecciones del torrente sanguíneo, endocarditis, osteomielitis y abscesos profundos ^(2,3). La incidencia de la bacteriemia por *S. aureus* y sus complicaciones ha aumentado drásticamente en los últimos años, debido a la mayor frecuencia de procedimientos invasivos, el mayor número de pacientes inmunodeprimidos y la mayor resistencia de este patógeno a los antibióticos disponibles ⁽⁴⁾.

Esta epidemiología cambiante de la bacteriemia por *S. aureus*, en combinación con la virulencia inherente del patógeno está impulsando una necesidad urgente de mejores estrategias y antibióticos para prevenir y tratar la bacteriemia por este microorganismo y sus complicaciones.

Una característica particular en el reporte de casos es la afectación de la tiroides, que cuenta con una alta resistencia a las infecciones, debido a sus características anatómicas y fisiológicas tales como encapsulación, flujo sanguíneo abundante y efecto bacteriostático del yodo. Sin embargo, en estado de inmunosupresión relativa (diabetes, ERC avanzada, infección crónica por VHB), puede verse afectada, llevando a cuadros de tiroiditis infecciosa o abscesos tiroideos ⁽⁵⁾. Este compromiso puede tener una variedad de complicaciones, que incluyen: tormenta tiroidea, trombosis de la vena yugular interna, obstrucción de las vías respiratorias, perforación traqueal o esofágica, mediastinitis necrosante, sepsis e

incluso la muerte ⁽⁶⁾.

La casuística de infecciones con compromiso tiroideo es poco frecuente, representando menos del 1% de las patologías que afectan a la glándula tiroides. Su baja incidencia se sitúa como motivo de estudio y consideración frente a casos con clínica similar y/o atípica ⁽⁷⁾.

La tiroiditis supurativa aguda se sitúa como una forma muy grave con riesgo de vida; suele presentar clínicamente presencia de fiebre, dolor y aumento de volumen del cuello. Los valores de las hormonas tiroideas no necesariamente manifiestan datos directos de compromiso, por lo que su análisis no permite diagnóstico ^(8,9).

La importancia del presente caso radica en su complejidad, debido a que resulta una patología poco frecuente, cuyo diagnóstico debe ser oportuno para evitar complicaciones severas asociadas. Asimismo, no se encontraron publicaciones de esta patología en nuestra región y pocos son los casos reportados en la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 49 años, oriundo en La Plata (Buenos Aires, Argentina), dedicado a la venta ambulante. Consulta al Servicio de Nefrología por mal estado general con síndrome urémico. Refiere náuseas, vómitos, hiporexia, odinofagia y fiebre de 5 días de evolución, por lo que inició tratamiento hemodialítico por catéter transitorio yugular derecho, con esquema trisemanal.

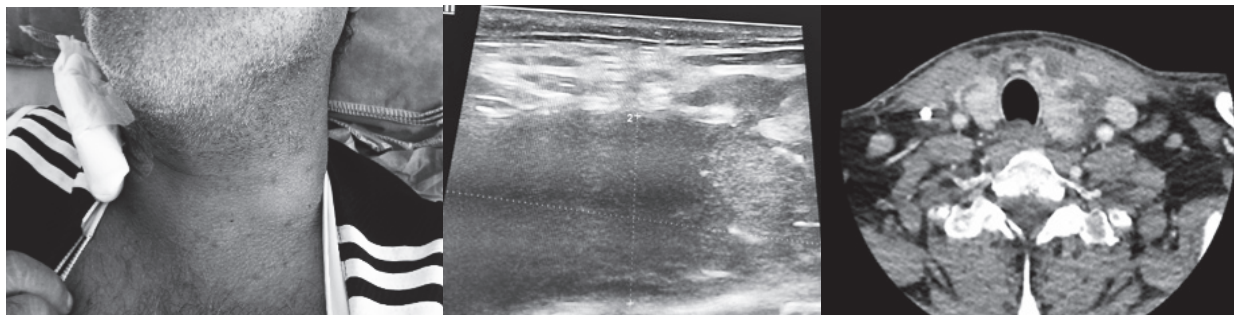
Antecedentes personales patológicos: infección crónica por virus hepatitis B, diagnosticada en 2012 (sin tratamiento específico de inicio), actualmente en tratamiento con Entecavir; diabetes mellitus tipo 2 diagnosticado en 2013, con abandono de tratamiento hace 11 años; Hipertensión arterial en tratamiento con Amlodipina; Enfermedad Renal Crónica de reciente diagnóstico en programa de hemodiálisis trisemanal desde hace 6 meses inicialmente a través de catéter transitorio yugular derecho. Presentó trombosis de la vena yugular derecha, atribuida al uso de catéter venoso central.

Al examen físico de ingreso se registraron los siguientes signos vitales: presión arterial 113/66 mmHg, frecuencia respiratoria 24/min, frecuencia cardíaca 100 /min, saturación de oxígeno 96% con aire ambiente y temperatura axilar 36.7°C.

Piel y mucosas: hipocoloreadas, levemente deshidratadas. En la región cervical se observó edema anterior y lateral, el cual borraba pliegues

anatómicos y resultaba doloroso a la movilización y palpación. No se observaron adenomegalias cervicales, supraclaviculares ni axilares **Figura 1**.

Figura N°1: Ecografía, Tomografía de Región Tiroidea



Aparato Cardiovascular: a la auscultación se objetivaron ruidos cardíacos normofonéticos, de adecuada intensidad, sin soplos, desdoblamientos ni agregados patológicos. Los pulsos periféricos se hallaban presentes, simétricos y de buena amplitud. No se evidenciaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

El examen del aparato respiratorio y del abdomen no mostró hallazgos patológicos.

En la analítica sanguínea de ingreso se evidenció leucocitosis (35.600/103/ul), S: 95% (VA: 33820), L: 2% (VA: 712), M: 3% (VA: 1068), anemia normocítica (Hb 8.2g/dl), elevación de urea (2,40g/l) y creatinina (17.12 mg/dl), PCR elevada (465mg/l) y alteración de perfil tiroideo T3 (134,7 ng/dl), T4 (3,47 ng/dl) y THS 0.30 uUL/ml. La evolución de los parámetros de laboratorio se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Parámetro	Resultado	Referencia	Unidad
GB	35.600	4.1- 9.9	10 ³ /ul
HB	8.2	11.8-15.5	g/dl
Urea	2,40	0.10- 0.50	g/l
Creatinina	17,12	0.80- 1.40	mg%
PCR	467	<5	mg/l
T3	134,7	80-180	ng/dl
T4	3,47	0.58 – 1.64	ng/dl
TSH	0,30	0.30 - 4.00	uUL/ml

En la **Figura 1** se observa la Ecografía tiroidea, que muestra una Glándula tiroides asimétrica con aumento de tamaño, lóbulo tiroideo izquierdo con ecorrespuesta heterogénea, con múltiples áreas hipoeoicas bilaterales y de márgenes lobulados. En relación al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo se visualiza una colección hipoeoica que mide 73mm x 27mm. La Tomografía de cuello con contraste, demostró una colección líquida con realce parietal de aproximadamente 6 cm de extensión cráneo-caudal x 4.5 cm de diámetro transversal y 2.9 cm diámetro anteroposterior en espacio cervical visceral, en relación al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo y hacia posterior. La misma

impresionaba como loculada, contactando con otras aéreas líquidas tiroideas, hacia polo inferior de menor tamaño; dicha colección rodeaba sectores posteriores izquierdos del hueso hioides, cartílago tiroides y cricoides, comprimiendo y desplazando parcialmente la laringo-faringe hacia la derecha.

Otros estudios diagnósticos:

-Ecocardiograma transtorácico sin evidencia de vegetaciones.

-Fondo de ojo retinopatía diabética leve, sin otra alteración.

-Microbiología: Hemocultivos x 2 positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS).

-Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de la glándula tiroidea con obtención de material seropurulento. El cultivo posterior resulto positivo para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS).

El paciente fue internado con los diagnósticos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) complicada con compromiso tiroideo, tiroiditis aguda con respuesta inflamatoria sistémica, enfermedad renal crónica en hemodiálisis trisemanal, hipertensión arterial controlada y retinopatía diabética.

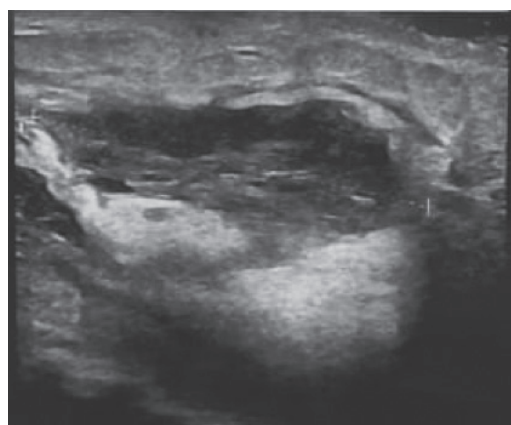
Se indicó antibioticoterapia dirigida con Cefazolina 1g/día, asociada a metilprednisolona 40 mg/día y propranolol 40 mg cada 12 horas (para inhibir la conversión periférica de T4 a T3).

En el control metabólico se realizó corrección de hiperglucemia con insulina NPH. Se mantuvo el esquema de hemodiálisis trisemanal. Los hemocultivos de control resultaron negativos. En la analítica persistía leucocitosis con neutrofilia y anemia moderada.

Tras la valoración de los estudios de imagen y ante la persistencia del aumento de volumen cervical, se realizó drenaje del absceso tiroideo mediante colocación de drenaje tubular obteniendo material purulento a predominio izquierdo, del cual se tomaron muestras para estudio bacteriológico.

En la **Figura 2** se muestra el aspecto clínico del cuello posterior al drenaje quirúrgico del absceso tiroideo.

Figura 2: Evolución Clínica y Ecografía de Región Tiroidea



En la Ecografía de control se evidenció una colección subcutánea heterogénea de aproximadamente 4 x 1 cm, con ecos lineales en su interior y ausencia de flujo en el Doppler color.

Se realizó evacuación de la colección, obteniéndose material hemático organizado compatible con hematoma.

El paciente evolucionó favorablemente, con reducción del edema cervical, mejoría del dolor y adecuada tolerancia a la ingesta oral. Completó seis semanas de tratamiento antibiótico dirigido, con cultivos de control negativos y evolución analítica favorable.

En el laboratorio al alta se registraron: Leucocitos 10.900/mm³ (S: 68.1%, L: 23.2%, M: 6.4%, E: 2.2% B: 0.1%) hemoglobina 10.3 g/dl, hematocrito 32.6% y plaquetas 224.000/mm³.

Se constató la resolución del cuadro infeccioso bajo seguimiento por clínica médica, nefrología, infectología y oftalmología. Desde endocrinología se documentaron TSH 0.11 uUL/ml (VN 0.30-4.00), T4 libre 0.60 ng/dl (VN 0.58-1.64) y T3 total 53,18 ng/dl (VN 80-180), en el contexto de enfermedad sistémica. Se indicó tratamiento sustitutivo con levotiroxina 50 ug/día, con ajuste progresivo y seguimiento ambulatorio mediante controles hormonales.

DISCUSIÓN

Este caso resalta la importancia del manejo y seguimiento de las infecciones en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

La bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Sensible (SAMS) constituye una infección clínicamente grave y que afecta con

mayor frecuencia a pacientes con factores predisponentes como diabetes mellitus, inmunosupresión, portadores de catéteres intravenosos, entre otros ⁽⁹⁾.

Las complicaciones de estas infecciones pueden ser graves, asociadas a una alta morbimortalidad como endocarditis, osteomielitis, abscesos profundos, y entre otras menos frecuentes asociadas a una elevada mortalidad como la tiroiditis infecciosa ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico oportuno, el manejo de antibióticos dirigidos, la remoción del acceso infectado y la hemodiálisis con medidas de asepsia estrictas por parte del equipo hacen parte del control, manejo y seguimiento de este cuadro.

La presentación clínica puede manifestarse con fiebre, dolor y aumento de volumen cervical ⁽¹²⁾. Entre los diagnósticos diferenciales se deberán considerar: absceso tiroideo, tiroiditis subaguda de Quervain ^(13,14). El examen microscópico, la tinción y el cultivo de una aspiración con aguja fina ayudan a determinar el agente causal.

Se considera imperativo el manejo multidisciplinario, clave para evitar complicaciones ulteriores. Cabe destacar la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento dirigido en infecciones graves y, en particular en pacientes en hemodiálisis, debido al alto riesgo de complicaciones asociadas y al número creciente de estos pacientes con mayor incidencia de infecciones en esta población. ⁽¹¹⁾.

La bacteriemia por SAMS puede generar complicaciones multisistémicas, y peores resultados destacando en nuestro caso la tiroiditis infecciosa como patología poco frecuente y grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infecciones por *Staphylococcus aureus* en hemodiálisis. 2023.
- Piraino B. *Staphylococcus aureus* infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J*. 2000 Nov-Dec;46(6):S13-7. doi: 10.1097/00002480-200011000-00031. PMID: 11110288.
- Piraino B. *Staphylococcus aureus* infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J*. 2000 Nov-Dec;46(6):S13-7. doi: 10.1097/00002480-200011000-00031. PMID: 11110288.
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: epidemiología, fisiopatología y estrategias de tratamiento páginas S231–S237, <https://doi.org/10.1086/598189>
- Marsiglia GI. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. *Gac Méd Caracas* [Internet]. 2005 Dic [citado 2025 Feb 13]; 113(4): 453-465. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622005000400002&lng=es.
- Majety P, Hennessey J: Tiroiditis aguda y subaguda, y tiroiditis de Riedel. *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA; 2000.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20:247-255 *NefroPlus*. Tiroiditis supurativa en pacientes inmunosuprimidos. 2019.
- Yedla N, Pirela D, Manzano A, Tuda C, Lo Presti S. Thyroid Abscess: Challenges in Diagnosis and Management. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018 May
- Syed-Ahmed M, Narayanan M: Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019, 26:8-15. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.004
- De Rosa FG, et al. Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Chemother*. 2016 Jun;28(3):187-90. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000076. Epub 2016 May 30. PMID: 26431371.
- Tong SYC, Fowler VG Jr, Skalla L, Holland TL. Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. *JAMA*. 2025 Apr 7. doi: 10.1001/jama.2025.4288. Epub ahead of print. PMID: 401932
- Kaeley N, Bairwa A, Kaushik B, M S SA, Jose JR. A Rare Case of Neck Swelling: Acute Suppurative Thyroiditis With End-Stage Renal Disease. *Cureus*. 2022 Oct 7;14(10):e30044. doi: 10.7759/cureus.30044. PMID: 36381738; PMCID: PMC9637548.
- Suppurative thyroiditis: systematic review and clinical guidance. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95:253–264. doi: 10.1111/cen.14440.
- Acute suppurative thyroiditis caused by an infected piriform sinus fistula with thyrotoxicosis. Fukata S, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. *Thyroid*. 2002;12:175–178. doi: 10.1089/105072502753522428

Successful Treatment of Post-Covid-19 Severe Anca-Associated Vasculitis: Case Report

Tratamiento Exitoso de Vasculitis Grave Asociada a Anca Post-Covid-19: Informe de un Caso

Zeynep Ural¹, Saliha Yıldırım¹, Osman Tamer Şahin², Veysel Baran Tomar³, Nail Zelyurt³, Handenur Koç³, Melda Türkoğlu², Gülbin Aygencel², Yasemin Erten¹

RESUMEN

Antecedentes: La pandemia de SARS-CoV-2 se ha convertido en un importante problema de salud mundial. La afectación renal en pacientes con COVID-19 es común y se asocia con una alta mortalidad. Si bien la necrosis tubular aguda por inestabilidad hemodinámica es la causa más frecuente, también se han descrito otros mecanismos complejos y destructivos relacionados con la tormenta de citocinas y la activación del sistema inmunitario. **Presentación del caso:** Se informa de un caso de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (PR3-ANCA) que se presentó con síndrome pulmonar-renal grave, una complicación rara y potencialmente mortal que se manifestó aproximadamente dos meses después de la infección por COVID-19. **Conclusiones:** Si bien no se puede establecer una relación causal definitiva, la desregulación inmunitaria desencadenada por la COVID-19 podría haber contribuido al desarrollo de vasculitis asociada a ANCA (VAA). La VAA es una enfermedad grave, y el tratamiento inmunosupresor inmediato condujo a la recuperación completa.

con secreciones; síndrome pulmonar-renal.

ABSTRACT

Background: The SARS-CoV-2 pandemic has become a major global health concern. Kidney involvement in COVID-19 patients is common and associated with high mortality. Although acute tubular necrosis due to hemodynamic instability is the most frequent cause, other complex and destructive mechanisms related to cytokine storm and immune system activation have also been reported. **Case presentation:** We report a case of proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA)-associated vasculitis presenting with severe pulmonary-renal syndrome, a rare and potentially fatal complication that occurred approximately two months after COVID-19 infection. **Conclusions:** While a causal relationship cannot be definitively established, immune dysregulation triggered by COVID-19 may have contributed to the development of ANCA-associated vasculitis (AAV). AAV is a serious disease, and prompt immunosuppressive therapy led to full recovery.

Keywords: ANCA, COVID-19, case

Correspondencia:

Zeynep Ural
ORCID:
0000-0002-3162-8760
zeynepkaracan14@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-09-2025

Corregido: 26-10-2025

Aceptado: 10-02-2026

1) Department of Nephrology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

2) Department of Critical Care Medicine, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

3) Department of Internal Medicine, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

report; crescentic glomerulonephritis; pulmonary-renal syndrome.

BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has led to significant morbidity and mortality worldwide since its emergence in late 2019. While most cases are asymptomatic or present with mild influenza-like symptoms, a substantial proportion develop severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, multi-organ failure, or death⁽¹⁾. COVID-19 can trigger an exaggerated immune response, particularly in susceptible individuals⁽²⁾. Epitope expansion and antigen mimicry are the first triggers for antibody production⁽³⁾. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a systemic disease affecting organs such as the kidneys, lungs, skin, and gastrointestinal tract. Although its exact pathogenesis remains unclear, infections have been implicated as triggers, particularly via cytokine storms^(4,5). AAV requires rapid diagnosis and treatment; any delay increases morbidity and mortality^(6,7). Severe organ involvement often complicates timely diagnosis and treatment. We present a previously healthy 51-year-old male who developed severe ANCA-associated vasculitis following mild COVID-19, presenting with both acute kidney injury (AKI) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH), and successfully treated prior to ANCA confirmation.

CASE PRESENTATION

A 51-year-old man without prior comorbidities presented with AKI, anuria, and hemoptysis. He had received two doses of the Biontech mRNA vaccine approximately 8 months earlier and had tested positive for COVID-19 via PCR approximately 2 months earlier due to symptoms of a runny nose, fever, and fatigue. He required neither hospitalization nor medical treatment during his COVID-19 infection and became PCR-negative.

However, fifteen days after recovery, he

developed weakness, anorexia, joint pain, nausea, and daily hemoptysis. Over the following ten days, his urine output progressively declined. At a local hospital, chest computed tomography (CT) revealed a cavitary lesion with central opacification in the right pulmonary apex and bilateral ground-glass opacities, suggestive of diffuse alveolar hemorrhage. (**Figure 1**) Bacterial and fungal lung infections were ruled out. Sputum tuberculosis cultures, acid-fast bacilli (AFB) stains, and immunological tests, including PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANA, and anti-GBM, were initially negative.

With worsening renal function and clinical deterioration, he was referred to our hospital for evaluation of pulmonary-renal syndrome and potential hemodialysis. Upon admission, laboratory tests showed serum creatinine 12.02 mg/dL, eGFR 4 mL/min/1.73 m², BUN 118.65 mg/dL, albumin 2.7 g/dL, and C-reactive protein 292 mg/dL. Urinalysis demonstrated proteinuria and hematuria. Severe anemia, leukocytosis, and normal platelet counts were noted. The patient was tachypneic and hypoxic at presentation. Within two hours, he developed a massive pulmonary hemorrhage requiring urgent intubation.

Due to the critical presentation, empirical treatment was initiated immediately with 1000mg intravenous pulse methylprednisolone and plasmapheresis, despite the absence of histological or serological confirmation. Subsequent serological re-evaluation revealed positive PR3-ANCA. Cyclophosphamide 500 mg IV was administered, and plasmapheresis continued for five sessions. Following three days of pulse steroids, maintenance therapy with 80 mg IV prednisolone was initiated. Hemodialysis was started due to uremia and anuria. Tracheostomy was performed on day 26 of intensive care. Gradual clinical improvement was observed, with increasing urine output and resolution of hypoxia. After 42 days, the tracheostomy was closed. The renal function recovered, and the patient was discharged after 50 days in intensive care. (**Figure 2b**, **Figure 3**). Maintenance therapy included 60 mg oral prednisolone daily and cyclophosphamide 500 mg IV every 15 days.

Figure 1: Thoracic CT showing widespread bilateral ground-glass opacities consistent with diffuse alveolar hemorrhage (C) and a cavitory lesion in the right pulmonary apex (D).

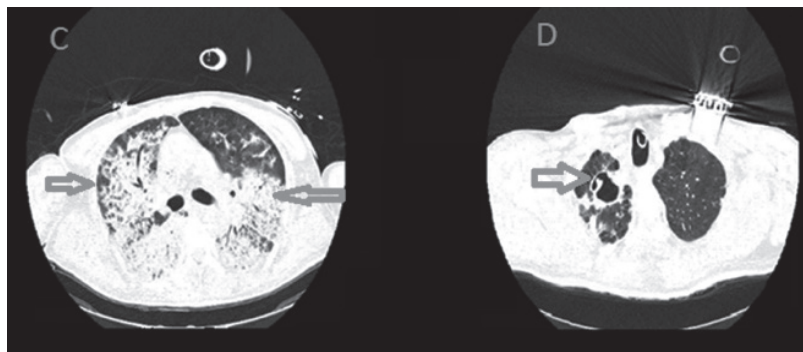


Figure 2: Chest X-ray (PA view) at presentation (A) and after 8 weeks (B).

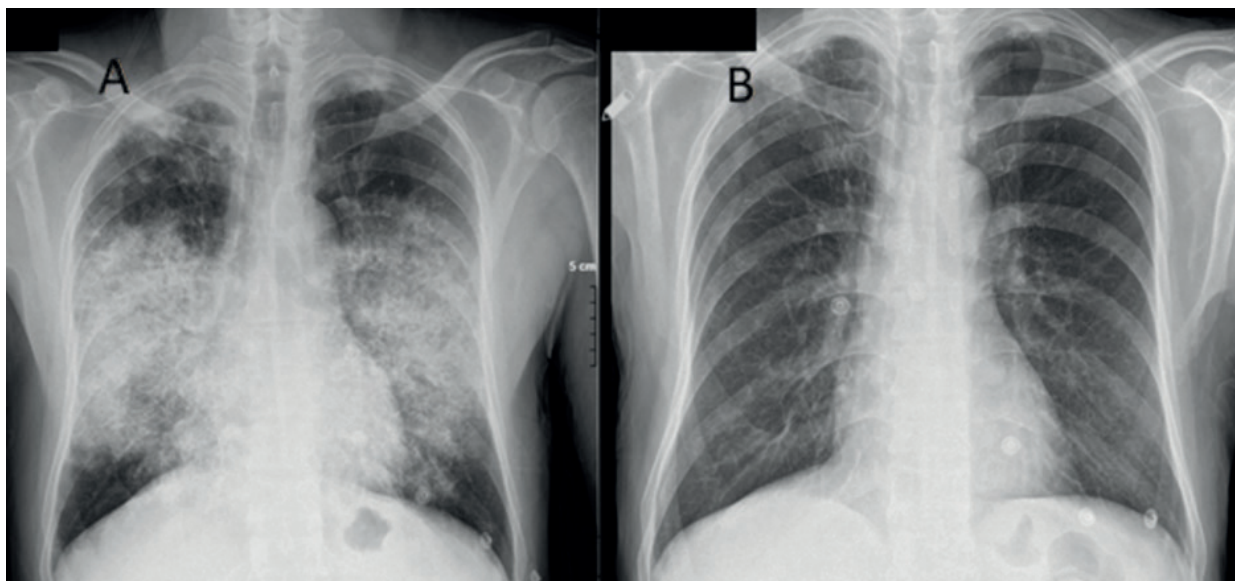
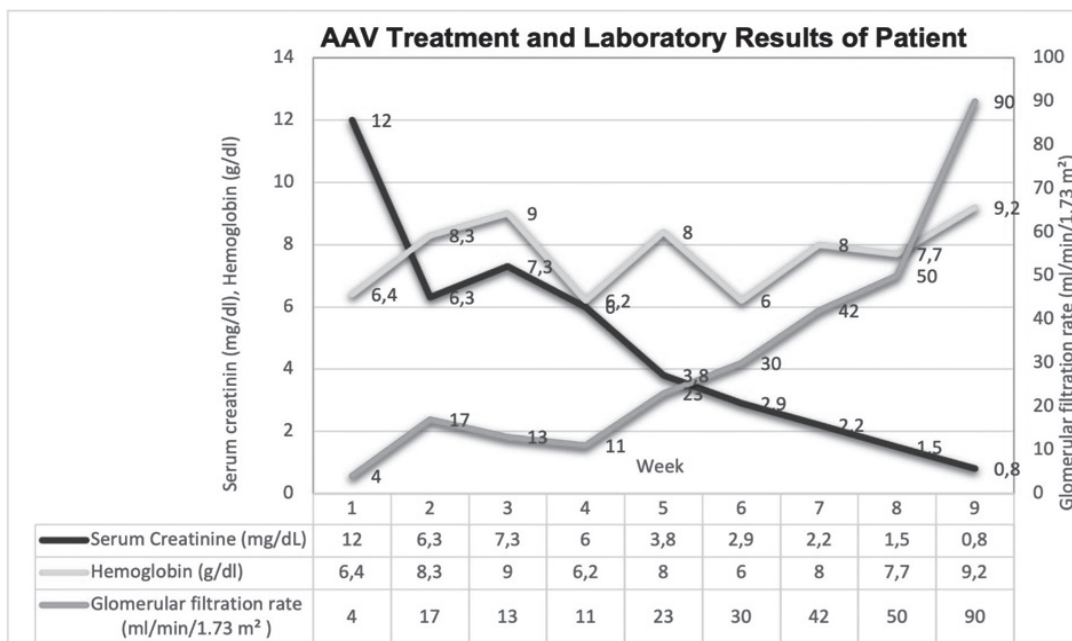


Figure 3: Treatment timeline showing initiation of pulse steroids and plasmapheresis, followed by cyclophosphamide, gradual renal recovery, and discontinuation of hemodialysis



DISCUSSION

Herein, we report a case of severe PR3-ANCA-associated vasculitis presenting with dialysis-requiring AKI and DAH following SARS-CoV-2 infection. Granulomatosis with polyangiitis, a small vessel vasculitis, manifests across a spectrum from mild disease to life-threatening massive alveolar hemorrhage. Immunosuppression remains the cornerstone of treatment; untreated cases carry high mortality⁽⁷⁾. Although causality cannot be definitively proven, accumulating evidence suggests that SARS-CoV-2 may trigger autoimmune vasculitis through mechanisms of immune dysregulation, molecular mimicry, and endothelial injury^(3,5).

COVID-19 induces a hyperinflammatory state characterized by elevated cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α) and activation of neutrophil extracellular traps (NETs), both of which have been implicated in the pathogenesis of AAV. NETs provide autoantigens, such as PR3 and MPO, thereby promoting ANCA formation in genetically predisposed individuals. Additionally, molecular mimicry between viral antigens and host neutrophil proteins may facilitate autoimmunity^(15,18).

Several case reports describe de novo ANCA-associated vasculitis following COVID-19^(8,14). Among these, Hussein et al. described a fatal case of PR3-ANCA vasculitis with massive hemoptysis in a COVID-positive patient. Maritati et al. and Morris et al. reported severe post-COVID AAV requiring dialysis; both had poor outcomes^(9,11,12). In contrast, our case represents a rare instance of full recovery despite dialysis-requiring renal failure and respiratory failure.

Although a direct causal link between SARS-CoV-2 infection and subsequent ANCA-associated vasculitis cannot be confirmed, several reports describe the delayed onset of autoimmune vasculitis weeks to months after infection, suggesting that SARS-CoV-2 infection may unmask latent autoimmunity^(15,16). In our patient, ANCA seroconversion occurred after recovery from mild COVID-19, suggesting a delayed post-infectious immune process rather than direct viral injury. Similar delayed vasculitic phenomena have been observed after influenza and hepatitis C infections, supporting the possibility that persistent immune dysregulation

following COVID-19 may precipitate autoimmunity^(19,20).

CLINICAL IMPLICATIONS

Clinicians should maintain a high index of suspicion for AAV in patients presenting with pulmonary-renal syndromes after COVID-19, even several weeks post-infection. Early initiation of immunosuppressive therapy before histological confirmation can be life-saving, as demonstrated in our case. Further research is needed to determine the true incidence and pathophysiological link between SARS-CoV-2 and AAV.

CONCLUSIONS

To our knowledge, this is the first reported case of post-COVID PR3-ANCA-positive vasculitis presenting with both massive hemoptysis and dialysis-dependent renal failure, who fully recovered. The key factor contributing to survival was the immediate initiation of immunosuppressive therapy, without waiting for histological confirmation.

Although the direct causal relationship between COVID-19 and ANCA-associated vasculitis remains unproven, our case supports the hypothesis that immune dysregulation triggered by SARS-CoV-2 infection may contribute to the onset of vasculitis. Awareness of this potential association is crucial for timely diagnosis and treatment. Our patient's full recovery underscores the importance of early aggressive immunosuppressive therapy.

ABBREVIATIONS

COVID-19: Coronavirus disease 2019.

PR3-ANCA: Proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.

ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody.

AAV: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

DAH: Diffuse alveolar hemorrhage.

AFB: Acid-fast bacilli.

MPO-ANCA: Myeloperoxidase-Antineutrophil cytoplasmic antibody.

ANA: Antinuclear Antibody.

anti-GBM: Anti-glomerular basement membrane.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

BUN: Blood urea nitrogen.

DECLARATIONS

Ethics Approval and Consent to Participate

The patient provided written consent to participate in the study.

Consent for Publication

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

availability of Data and Materials

Data are available from the corresponding author upon request.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding Statement

This research received no specific grant from any funding agency.

ACKNOWLEDGEMENT

None

BIBLIOGRAPHY

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialò F, et al. (2021). A transient increase in the serum ANCAs in patients with SARS-CoV-2 infection: A signal of subclinical vasculitis or an epiphenomenon with no clinical manifestations? A pilot study. *Viruses*, 13(9), 1718. <https://doi.org/10.3390/v13091718>
- Gupta M, Weaver DF. (2021). COVID-19 as a trigger of brain autoimmunity. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(14), 2558-2561. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00403>
- van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):416-23. doi: 10.1097/BOR.0000000000000068.
- Kakoullis L, Parperis K, Papachristodoulou E, Panos G. (2020). Infection-induced myeloperoxidase specific antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated vasculitis: A systematic review. *Clinical Immunology*, 220, 108595. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108595>
- Grygiel-Gorniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. (2018). Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgraduate Medicine*, 130(7), 581-596. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1503920>
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. (2021). ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 7146. <https://doi.org/10.3390/jcm10071446>
- Felzer JR, Fogwe DT, Samrah S, Michet CJ Jr, Specks U, Baqir M, et al. (2022). Association of COVID-19 antigenicity with the development of antineutrophilic cytoplasmic antibody vasculitis. *Respirology Case Reports*, 10, e0894. <https://doi.org/10.1002/rcr2.894>
- Hussein A, Al Khalil K, Bawazir YM. (2020). Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody (ANCA) Vasculitis Presented as Pulmonary Hemorrhage in a Positive COVID-19 Patient: A Case Report. *Cureus*, 12(8), e9643. <https://doi.org/10.7759/cureus.9643>
- Izci Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N. (2021). ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatology International*, 41(8), 1523-1529. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04914-3>
- Maritati F, Moretti MI, Nastasi V, Mazzucchelli R, Morroni M, et al. (2021). ANCA-Associated Glomerulonephritis and Anti-Phospholipid Syndrome in a Patient with SARS-CoV-2 Infection: Just a Coincidence Case Reports in Nephrology and Dialysis, (2), 214-220. <https://doi.org/10.1159/000517513>
- Morris D, Patel K, Rahimi O, Sanyurah O, Iardino A, Khan N. (2021). ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. *Respiratory Medicine Case Reports*, 34, 101549. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101549>
- Selvaraj V, Moustafa A, Dapaah-Afriyie K, Birkenbach MP. (2021). COVID-19-induced granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Reports*, 14(3), e242142. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242142>
- Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, et al. (2020). De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney International Reports*, 5(11), 2079-2083. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.012>
- Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. New-onset autoimmune disease after COVID-19. *Front Immunol*. 2024 Feb 8;15:1337406. doi: 10.3389/fimmu.2024.1337406. PMID: 38390319; PMCID: PMC10883027.
- Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A,

- Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35027728.
- 17) Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol.* 2022 Mar 2;13:838011. doi: 10.3389/fimmu.2022.838011. PMID: 35309344; PMCID: PMC8924116.
- 18) Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999. PMID: 32329756; PMCID: PMC7308057.
- 19) Revenga Arranz F, Díaz Díaz R, Iglesias Díez L, Cassis Herce B, Sánchez Gómez F, Fuertes Ortiz A. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. A report of eight cases. *Acta Derm Venereol.* 1995 May;75(3):234-6. doi: 10.2340/0001555575234236. PMID: 7653186.
- 20) Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762. PMID: 31430946; PMCID: PMC6723519

Recomendaciones para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad de Fabry en Argentina 2025

Recommendations for the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Fabry Disease in Argentina 2025

Fernando Perretta¹, Silvia Di Pietrantonio², Shunko Fernández³, Daiana García⁴, Silvia Mattausch⁵, Maximiliano Ramírez⁶, Diego Ripeau⁷, Sebastián Jaurretche⁸.

ABSTRACT

Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder caused by pathogenic variants in the GLA gene. This gene encodes the enzyme α -galactosidase A, the deficiency or absence of which leads to the progressive accumulation of globotriaosyl-ceramide and other complex glycosphingolipids in various cell types, including endothelial, renal, cardiac, and neuronal cells. The disease presents in two main clinical forms: a “classic” form, which manifests in childhood, and a “late-onset” form, characterized predominantly by cardiac and/or renal involvement in adulthood. Nephropathy is one of the most significant complications of the disease, which is why nephrologists play a central role in its diagnosis, monitoring, and treatment. Enzyme replacement therapy and pharmacological chaperones are currently available as treatment options. Early initiation of treatment is associated with better clinical outcomes and less progression of organ damage. This executive summary synthesizes the

recommendations developed by the Rare and Hereditary Kidney Diseases Group of the Argentine Society of Nephrology.

Keywords: Fabry disease; α -galactosidase A; Globotriaosyl-ceramide; Globotriaosylsphingosine; Enzyme replacement therapy; Pharmacological chaperones.

RESUMEN

La Enfermedad de Fabry es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA. Este gen codifica la enzima α -galactosidasa A, cuya deficiencia o ausencia conduce a la acumulación progresiva de globotriaosilceramida y otros glicoesfingolípidos complejos en diversos tipos celulares, incluyendo células endoteliales, renales, cardíacas y neuronales. La enfermedad presenta dos formas clínicas principales: una forma “clásica”, que se manifiesta desde la infancia, y una forma de “inicio tardío”, caracterizada predominantemente por compromiso cardíaco y/o renal en la edad adulta. La

Correspondencia:
Fernando Perretta
ORCID:
0000-0001-9383-6488
fernando.perretta@
genzyme.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 27-01-2026
Aceptación: 10-02-2025

- 1) Instituto de Nefrología, NEFRA Medical Care, Escobar, Provincia de Buenos Aires
- 2) Servicio de Nefrología, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires
- 3) Centro de Investigación, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca
- 4) Servicio de Nefrología, Hospital Central, Mendoza, Provincia de Mendoza
- 5) Instituto de Nefrología, NEFRA Medical Care, Córdoba, Provincia de Córdoba
- 6) Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Castro Rendón, Neuquén, Provincia de Neuquén
- 7) Departamento de Pediatría, Nefrología Infantil, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA
- 8) Unidad de Trasplante, Sanatorio Parque, Rosario, Provincia de Santa Fe.

nefropatía constituye una de las complicaciones más relevantes de la enfermedad, motivo por el cual los nefrólogos desempeñan un papel central en su diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Actualmente se dispone de terapia de reemplazo enzimático y de chaperonas farmacológicas como opciones terapéuticas. Se ha demostrado que el inicio precoz del tratamiento se asocia con mejores resultados clínicos y menor progresión del daño orgánico. El presente resumen ejecutivo sintetiza las recomendaciones elaboradas por el Grupo de Enfermedades Renales Raras y Hereditarias de la Sociedad Argentina de Nefrología.

Palabras Claves: Enfermedad de Fabry; α -galactosidasa A; Globotriaosilceramida; Globotriaosilesfingosina; Terapia de reemplazo enzimático; Chaperonas farmacológicas.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, causado por variantes en el gen GLA. Este gen codifica para la síntesis de la enzima α -galactosidasa A (α -GalA), cuya deficiencia o ausencia provoca la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3), su metabolito deacilado globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3) y otros glicoesfingolípidos complejos en fluidos y diversas células (incluyendo células endoteliales, renales, cardíacas, nerviosas, etc.)^(1,2). La EF se puede clasificar en formas “clásicas” y “no clásicas” o de “inicio tardío”, también llamada variante del adulto. Los pacientes varones con las formas “clásicas” tienen una actividad enzimática indetectable o muy baja (<3% del valor normal), y los primeros síntomas se expresan durante la niñez, con dolores neuropáticos en manos y pies, compromiso gastrointestinal, angioqueratomas, etc.

Llegada la adultez, se desarrollan complicaciones orgánicas mayores, incluyendo accidentes cerebrovasculares, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia renal. Las formas de expresión fenotípica de “inicio tardío” están asociadas a mayor actividad enzimática residual (entre el 3 y el 30%), con manifestaciones a edades adultas limitadas a un solo órgano como corazón o riñón^(2,3). En las mujeres, la enfermedad puede ser más variable, desde prácticamente

asintomáticas hasta tan severamente afectadas como los hombres, dependiendo en parte del tipo de variante genética, y del patrón de inactivación del cromosoma X. Factores epigenéticos pueden también contribuir a la variabilidad clínica observada en el sexo femenino^(4,5). La nefropatía asociada a la EF constituye una de sus complicaciones más frecuentes y de mayor impacto en términos de morbilidad, lo que posiciona al nefrólogo como un actor central en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados. En este contexto, el presente resumen ejecutivo sintetiza las recomendaciones elaboradas por el Grupo de Enfermedades Renales Raras y Hereditarias de la Sociedad Argentina de Nefrología, con el propósito de ofrecer lineamientos actualizados, prácticos y adaptados a la realidad sanitaria argentina para el abordaje integral de la Enfermedad de Fabry.

EPIDEMIOLOGÍA

La naturaleza inespecífica de los síntomas de la EF, su baja frecuencia y la posibilidad de diagnósticos iniciales erróneos dificultan su detección temprana, la cual puede llevar varios años, incluso décadas. Resultados internacionales de pesquisa neonatal muestran una frecuencia de 1 en 22.570 hombres con formas “clásicas” y de 1 en 1.390 hombres en formas de “inicio tardío”, lo que ubica a esta enfermedad como la patología de depósito lisosomal más frecuente⁽⁶⁾. Una comunicación reciente informó una de las mayores prevalencias a nivel mundial en la provincia de Catamarca, Argentina. La misma fue de 1:3.671 para la población general en el año 2023 (1:8.079 para hombres y 1:2.412 para mujeres)⁽⁷⁾. En otro estudio, se investigó a 9.604 pacientes masculinos en diálisis, pertenecientes a 264 centros distribuidos en 20 de las 23 provincias argentinas. Se confirmó el diagnóstico de EF en 22 casos, determinando una tasa de prevalencia de 0,23% en pacientes masculinos en diálisis. Se observó fenotipo “clásico” en el 73% de los pacientes, mientras que el 27% restante se presentó como variantes de “inicio tardío”. Es de destacar que este fue el estudio más grande realizado en pacientes en diálisis de un mismo país a nivel mundial y el primer estudio realizado en Argentina⁽⁸⁾. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cribado en pacientes con enfermedad renal crónica, que

incluyó 55 estudios (84.062 pacientes), demostró una baja prevalencia en enfermos renales: 0.10% en diálisis, 0.28% en trasplantados y 0.17% en pacientes en pre-diálisis. De los casos detectados, el 37,8 % presentaba variantes no patogénicas, el 31,7 % correspondía al fenotipo “clásico”, el 15,5 % al de “inicio tardío” y el 14,7 % a variantes de significado incierto ⁽⁹⁾. Aunque la prevalencia general de EF es baja en pacientes con afectación renal, el cribado, especialmente en pacientes que aún no han recibido terapia de reemplazo renal, es muy importante para proporcionar intervenciones tempranas y tratamientos oportunos.

ASPECTOS GENÉTICOS

El gen GLA, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1), consta de 7 exones que codifican para la enzima α -GalA, y se han descrito más de 1.000 variantes en este gen ⁽¹⁰⁾. El análisis del gen GLA permite identificar diversos tipos de variantes. Las duplicaciones, inserciones, deleciones, variantes frameshift y nonsense generan una enzima truncada y no funcional, con actividad enzimática muy baja o nula, asociada al fenotipo “clásico”. En cambio, algunas variantes missense producen enzimas con actividad residual, lo que se relaciona con fenotipos de “inicio tardío”, aunque ciertas variantes missense también pueden causar actividad nula y fenotipo “clásico” ^(2,11,12).

La EF se hereda de forma ligada al cromosoma X. Los hombres, al tener un solo cromosoma X, suelen presentar formas más graves. Las mujeres, generalmente heterocigotas, muestran una gran variabilidad clínica debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X (lionización), que puede favorecer la expresión del gen normal o del mutado. Esto explica desde ausencia de síntomas hasta cuadros graves similares a los hombres. Factores epigenéticos también contribuirían a esta heterogeneidad. La forma homocigota en mujeres es extremadamente rara ^(2,4,5,13). Hoy en día, aunque controvertido, es posible analizar el patrón de inactivación del cromosoma X, lo que brindaría información y pronóstico para cada paciente heterocigota. Una limitante de este estudio es que el patrón de inactivación puede diferir en los distintos tejidos de una misma paciente, dificultando su interpretación ^(4,13).

La mayoría de las variantes patogénicas del gen GLA son privadas, afectan a pocas familias y presentan alta variabilidad fenotípica, lo que dificulta la correlación genotipo-fenotipo. Solo algunas variantes, como p.N215S, muestran asociaciones clínicas claras, principalmente cardíacas. Además, existen variantes de significado incierto, cuya clasificación requiere una evaluación integral que considere el impacto funcional, la evidencia clínica y la historia familiar, así como los niveles de actividad enzimática, del biomarcador Lyso-Gb3 y los hallazgos anatomopatológicos ^(2,14,15). Es esencial que los médicos tratantes sean capaces de distinguir estas variantes de aquellas asociadas a la EF, para tomar decisiones clínicas adecuadas.

El asesoramiento genético es una parte esencial del manejo de la EF, dado su patrón de herencia. Al ser una enfermedad ligada al X, es conocido que los varones afectados transmiten la enfermedad al 100% de sus hijas mujeres y no la transmitirán a sus hijos varones. Por otro lado, las mujeres afectadas, tienen 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia, tanto a varones como a mujeres, en cada uno de sus embarazos. Es importante informar a los pacientes y sus familias sobre la posibilidad de transmisión de la enfermedad a sus hijos, y discutir las opciones de diagnóstico prenatal o preimplantacional.

FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN RENAL

El daño renal en la EF se debe principalmente al depósito de Gb3 en las células renales, especialmente en los podocitos, lo que genera alteraciones estructurales y funcionales tempranas. Este proceso involucra disregulación de vías de señalización, daño del citoesqueleto y del diafragma de filtración, con reducción de la adhesión celular. A nivel morfológico, se observan depósitos lisosomales, borramiento y pérdida de podocitos, configurando una podocitopatía metabólica hereditaria que se manifiesta clínicamente como proteinuria y progresión de la insuficiencia renal. Si bien las consecuencias clínicas están bien definidas, los mecanismos moleculares subyacentes aún no se comprenden completamente ⁽¹⁶⁾.

Un estudio argentino analizó 15 biopsias renales de pacientes con EF para investigar los

mecanismos de fibrosis. Los resultados mostraron expresión de TGF- β 1 (citocina profibrótica) principalmente en células tubulares, apoptosis en células tubulares y mesangiales, y presencia de miofibroblastos (células profibróticas) en el intersticio peritubular y glomérulos. Estos hallazgos sugieren que el TGF- β 1 producido por células tubulares induce la transdiferenciación de células renales en miofibroblastos, contribuyendo a la fibrosis renal en la nefropatía Fabry ⁽¹⁷⁾. Una revisión reciente propone que la tubulopatía en la EF y sus efectos funcionales constituyen los primeros signos patológicos y factores contribuyentes al desarrollo de la nefropatía ⁽¹⁸⁾. Un estudio local evaluó biomarcadores urinarios en pacientes con EF sin albuminuria patológica para analizar el daño podocitario y la fibrosis renal mediada por TGF- β . Los hallazgos demostraron una expresión urinaria reducida de mRNA-TGF- β en comparación con sujetos sanos, y se encontró una asociación entre la excreción urinaria reducida de microRNA antifibróticos (miR-29 y miR-200) y las proteínas del citoesqueleto de los podocitos (CD2AP, α -actinina-4 y podocina) ⁽¹⁹⁾. La fibrosis renal en la EF es el resultado de una agresión multifactorial que involucra inflamación, apoptosis, proliferación celular y estrés oxidativo. La comprensión incompleta de estos mecanismos justifica la necesidad de continuar investigando para desarrollar terapias capaces no solo de corregir el defecto enzimático, sino también de prevenir o revertir el daño fibrótico renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma “Clásica” de la EF

En la EF “clásica”, los primeros síntomas, que incluyen dolor neuropático crónico (acroparestesias) y crisis episódicas de dolor intenso (crisis Fabry), suelen aparecer durante la infancia. Otros síntomas y signos frecuentes son la hipohidrosis, la presencia de angioqueratomas, los trastornos gastrointestinales (distensión postprandial, diarreas, dolor abdominal, etc.) y una opacidad corneal asintomática característica (córnea verticilada). El compromiso renal puede manifestarse desde edades tempranas, incluyendo albuminuria y glomeruloesclerosis. Las complicaciones orgánicas suelen presentarse en adultos jóvenes e incluyen la progresión de la

enfermedad renal crónica (ERC) a insuficiencia renal, así como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) asociada con fibrosis miocárdica y arritmias. Además, pueden aparecer pérdida auditiva, accidentes isquémicos transitorios (AIT), accidentes cerebrovasculares (ACV) y, como consecuencia final, muerte prematura. Otras manifestaciones como compromiso respiratorio y osteoporosis han sido reportadas previamente ^(2,20).

Las manifestaciones renales en la forma “clásica” pueden iniciarse en la infancia con alteraciones del sedimento urinario, incluyendo la presencia de cilindros, glóbulos rojos y glóbulos lipídicos birrefringentes (cuerpos cruz de Malta). Con la progresión de la enfermedad aparecen proteinuria, trastornos de la función tubular y, en algunos casos, poliuria con un cuadro similar a diabetes insípida nefrogénica. El deterioro progresivo de la función renal conduce a insuficiencia renal crónica terminal en aproximadamente la mitad de los varones entre la tercera y quinta década de vida, aumentando a casi el 90% en la sexta década ^(2,20,21,22).

Forma de “Inicio Tardío” de la EF

La EF de “inicio tardío” o “no clásica” se caracteriza por el compromiso predominantemente cardíaco (variante cardíaca) o renal (variante renal), con ausencia de las manifestaciones tempranas descritas en la infancia ⁽³⁾. Suelen presentarse más tarde en la vida (entre la tercera y la séptima década). Tienen actividad residual de α -GalA entre el 3 y el 30% de la media normal, y pueden no presentar inclusiones de Gb3 en las células endoteliales capilares ni angioqueratomas. Los pacientes con la variante cardíaca generalmente son asintomáticos durante gran parte de sus vidas, y desarrollan HVI, miocardiopatía hipertrófica (MCPH), anomalías de la conducción y arritmias. Además, los pacientes con la variante cardíaca pueden presentar proteinuria leve a moderada en el contexto de una función renal normal. En la variante renal, el compromiso está limitado al riñón, pero es posible que algunos pacientes puedan desarrollar posteriormente otras complicaciones de la enfermedad, como afectación cardíaca, a una edad más avanzada. Esta variante puede estar infradiagnosticada en pacientes con IRCT, por lo que es fundamental

investigar las causas subyacentes de la insuficiencia renal, incluida la EF, en pacientes sin diagnóstico previo ^(2,20,22).

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Debido a la variabilidad clínica y a su baja frecuencia, el diagnóstico de la EF suele retrasarse durante años. Su confirmación requiere un enfoque integral que combine la evaluación clínica, estudios bioquímicos, análisis genético del gen GLA y, en casos seleccionados, biopsia de tejido.

La actividad enzimática de α -GalA puede medirse en gotas de sangre en papel de filtro, leucocitos y plasma, siendo los dos primeros los tipos de muestras más utilizados ⁽¹⁾

Aunque la medición de la actividad enzimática en leucocitos se considera el “gold standard” para el diagnóstico en varones, la presencia de variantes benignas que reducen la actividad enzimática “in vitro” puede llevar a una interpretación errónea, lo que resulta en falsos positivos. Otra limitación de esta prueba es que hasta el 40 % de las mujeres pueden presentar valores enzimáticos dentro del rango normal, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X ^(4,5). Por esta razón, la detección de una variante genética patogénica en el gen GLA es fundamental para diagnosticar la enfermedad en mujeres y confirmar el diagnóstico en hombres, evitando confusiones con variantes benignas. Además, identificar la variante específica proporciona información valiosa sobre el fenotipo del paciente, y permite rastrear la variante genética en familiares en riesgo.

Si una variante no ha sido previamente reportada en bases de datos o se clasifica como de significado incierto, el diagnóstico de la EF puede confirmarse mediante la combinación de síntomas característicos (como dolor neuropático, córnea verticilada y angioqueratomas), una reducción en la actividad enzimática y niveles elevados del biomarcador Lyso-Gb3 ⁽¹⁵⁾. En la actualidad, los cribados en grupos de alto riesgo, como pacientes en diálisis, con MCPH o con antecedentes de accidentes cerebrovasculares en jóvenes, están permitiendo identificar variantes genéticas de significado incierto. Estas variantes generan incertidumbre diagnóstica debido a la ausencia de síntomas típicos, lo que dificulta distinguir entre variantes benignas y aquellas

asociadas a las formas de “inicio tardío” ⁽²³⁾. La medición de Lyso-Gb3 en plasma es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de la EF. En varones, los niveles elevados de este biomarcador están presentes tanto en el fenotipo “clásico” como en el fenotipo de “inicio tardío”, mientras que valores normales descartan la enfermedad. En mujeres con fenotipo “clásico”, el biomarcador Lyso-Gb3 también se encuentra elevado, aunque en menor medida que en los hombres. Sin embargo, la principal limitación de esta prueba es que algunas mujeres con fenotipo de “inicio tardío” pueden presentar niveles dentro del rango de la normalidad ^(24,25). En situaciones específicas, como la presencia de una variante de significado incierto o cuando las técnicas de secuenciación disponibles no logren identificar la variante genética responsable de la deficiencia enzimática, una biopsia endomiocárdica o renal pueden ser clave para confirmar el diagnóstico. La detección de depósitos intralisosomales de sustrato en los tejidos analizados constituye una prueba útil para la enfermedad, aunque no es 100 % específica, ya que hay otras patologías o fármacos que pueden presentarlos ⁽¹⁵⁾.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la EF se clasifica en i) tratamiento específico, que incluye la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y las chaperonas farmacológicas, y en ii) tratamiento sintomático de soporte. El objetivo del tratamiento específico es prevenir el desarrollo de daño orgánico irreversible y, cuando se administra en fases tempranas, puede revertir ciertos procesos fisiopatológicos que llevan a la muerte celular. El tratamiento debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario de especialistas en la enfermedad, que incluya, entre otros, a pediatras (si se trata de niños), médicos clínicos, neurólogos, cardiólogos, nefrólogos, oftalmólogos, dermatólogos, otorrinolaringólogos y genetistas.

Terapia de Reemplazo Enzimático

En Argentina se encuentran disponibles dos formulaciones de TRE para la EF: agalsidasa alfa en dosis de 0.2 mg/kg cada 14 días, y agalsidasa beta en dosis de 1 mg/kg cada 14 días. Ambas terapias fueron aprobados en 2001 por la

Agencia Europea de Medicamentos (EMA); sólo agalsidasa beta fue aprobada por la FDA para su uso en los Estados Unidos. Ambas terapias recombinantes humanas son de administración endovenosa, y han demostrado seguridad y eficacia en diferentes estudios clínicos en pacientes con EF ⁽²²⁾.

Los pacientes masculinos con EF “clásica” y ausencia de α -GalA endógena tienen riesgo de desarrollar anticuerpos antidroga neutralizantes, lo que puede reducir la eficacia de la TRE. Actualmente, no existe consenso sobre la utilidad de su dosaje ni sobre protocolos de inmunosupresión para estos pacientes ^(26,27).

Al momento de la elaboración de este resumen ejecutivo, un biosimilar de agalsidasa beta ha recibido recientemente la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en la Argentina.

Terapia con Chaperonas

Desde 2019, en nuestro país, disponemos de una chaperona farmacológica como terapia oral para la EF, denominada migalastat. Esta molécula es un iminoazúcar que estabiliza formas “amenables” o respondedoras de la enzima α -GalA, facilitando su llegada al lisosoma para ejercer su acción degradativa. Se administra en dosis de 123 mg por vía oral en días alternos a pacientes mayores de 12 años, con la recomendación de evitar la ingesta de alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de la toma. Migalastat se excreta principalmente a nivel renal y no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que no se recomienda su uso en aquellos con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1.73 m² o con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que requieran terapia sustitutiva con hemodiálisis o diálisis peritoneal. La amenabilidad es determinada por un ensayo “in vitro” con células embrionarias renales humanas, validado por buenas prácticas de laboratorio, donde se consideran variantes respondedoras a aquellas que tienen un aumento relativo ≥ 1.2 veces y un aumento absoluto ≥ 3.0 % en la actividad de la enzima α -GalA ^(28,29).

La eficacia de la chaperona farmacológica migalastat fue evaluada en dos estudios pivotaes multicéntricos de fase III, FACETS ⁽³⁰⁾ y

ATTRACT ⁽³¹⁾, así como en estudios posteriores de extensión abierta. Estos estudios demostraron una reducción del índice de masa ventricular izquierda (iMVI), además de la estabilización de la función renal y del biomarcador Lyso-Gb3, entre otros efectos. Migalastat es una alternativa válida para el tratamiento de la EF en pacientes “amenables”, mayores de 12 años y con una TFG > 30 ml/min/1.73 m². Dado que la amenabilidad se evalúa en estudios “in vitro” y no siempre corresponden necesariamente con la amenabilidad “in vivo”, se sugiere verificar la respuesta clínica del paciente mediante un seguimiento regular, que incluya estudios de rutina y pruebas bioquímicas, como la medición del biomarcador Lyso-Gb3.

CRITERIOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento requiere, ante todo, la confirmación diagnóstica. En pacientes pediátricos, los criterios para iniciar el tratamiento deben basarse en una correcta distinción del fenotipo, ya que, hasta la fecha, no hay evidencia que respalde el tratamiento en niños con EF de “inicio tardío”. En 2016, las guías de manejo y tratamiento para pacientes pediátricos en EE. UU. recomendaron considerar el tratamiento en todos los pacientes con síntomas relacionados con la EF, independientemente de la edad o el sexo. En pacientes pediátricos varones asintomáticos, se sugiere iniciar la TRE alrededor de los 8-10 años en aquellos con formas “clásicas” ⁽³²⁾. Recientemente, una recomendación de consenso en Francia reforzó que la TRE debería considerarse para niños y niñas sintomáticos. Además, sugirió que los niños asintomáticos podrían beneficiarse de un inicio más temprano del tratamiento basado en los siguientes criterios: a) presencia de una variante patogénica “clásica”, b) antecedentes familiares de EF grave en varones, c) actividad indetectable de α -GalA y d) niveles plasmáticos de Lyso-Gb3 > 20 nmol/L ⁽³³⁾. Ver **tabla 1** (recomendaciones para el inicio de terapia en pacientes pediátricos).

En adultos varones con un fenotipo “clásico” se debe considerar el inicio de tratamiento para cualquier edad de presentación. Las mujeres con EF “clásica” pueden clasificarse en dos grupos: sintomáticas y asintomáticas. Las pacientes sintomáticas deben iniciar el tratamiento en

presencia de dolor neuropático, compromiso gastrointestinal, proteinuria/albuminuria, manifestaciones cardíacas, accidentes cerebrovasculares, etc. En mujeres asintomáticas, se debe considerar el tratamiento si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de daño orgánico. Finalmente, para mujeres y

hombres adultos con un fenotipo de “inicio tardío”, se debe considerar el tratamiento ante la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de compromiso orgánico^(2,34,35). En la **tabla 2** se observan las recomendaciones para el inicio de terapia en pacientes adultos.

Tabla 1: Recomendaciones para Inicio de Tratamiento en Pediatría

FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑAS Y NIÑOS SINTOMÁTICOS	Iniciar tratamiento sin distinción de edad ni género.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑOS ASINTOMÁTICOS	Iniciar tratamiento desde los 7 años.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑAS ASINTOMÁTICAS	El tratamiento puede posponerse hasta la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.
FENOTIPO DE “INICIO TARDÍO” EN NIÑOS Y NIÑAS	El tratamiento puede posponerse hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos. Generalmente este grupo no requiere tratamiento.

Tabla 2: Recomendaciones para Inicio de Tratamiento en Adultos

FENOTIPO “CLÁSICO” EN HOMBRES SINTOMÁTICOS O NO	Iniciar el tratamiento al diagnóstico, independientemente de la edad del paciente.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN MUJERES SINTOMÁTICAS	Iniciar tratamiento en presencia de síntomas típicos, no atribuibles a otras causas.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN MUJERES ASINTOMÁTICAS	Iniciar tratamiento ante evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.
FENOTIPO DE “INICIO TARDÍO” EN MUJERES Y HOMBRES	Iniciar tratamiento ante la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.

CRITERIOS PARA SUSPENDER O NO INICIAR EL TRATAMIENTO

Estos criterios deben aplicarse a pacientes, tanto masculinos como femeninos, con EF, sin distinción entre fenotipos⁽³⁴⁾.

Criterios Para Suspender el Tratamiento:

- No adherencia a más del 50% de las infusiones.
- Reacciones persistentes a la infusión que ponen en peligro la vida o son graves, y que no responden a la profilaxis, por ejemplo, anafilaxia.
- IRCT, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada

(clase IV de la NYHA).

-Enfermedad terminal con una expectativa de vida de < 1 año.

-Deterioro cognitivo severo.

-Solicitud del paciente.

Criterios Para No Iniciar el Tratamiento:

- Solicitud del paciente.
- Enfermedad cardíaca avanzada con fibrosis extensa, si la enfermedad cardíaca es la única indicación de tratamiento.
- IRCT, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada (clase IV de la NYHA).

-Enfermedad terminal con una expectativa de vida de < 1 año.

-Deterioro cognitivo severo.

Tratamiento de Soporte Coadyuvante

Además del tratamiento específico, se recomienda un tratamiento coadyuvante para mejorar la calidad de vida, optimizar la función y reducir las complicaciones de la EF. Lo ideal es que este enfoque implique una atención multidisciplinaria por parte de especialistas en las áreas pertinentes ⁽²⁾. A continuación, se describen los tratamientos coadyuvantes por órgano o sistema implicado en la EF:

1) Renal:

-Manejo estándar de la ERC.

-Uso de IECAs o ARAs para reducir la albuminuria por debajo de 30 mg/g de creatinina si el nivel basal es de 30-300 mg/g, o por debajo de 300 mg/g si el nivel basal es mayor a 300 mg/g. El uso de inhibidores SGLT2 es una terapia hipotéticamente razonable; sin embargo, la escasa evidencia disponible es preliminar y controversial hasta la fecha.

-Manejo general de la ERC según guías con respecto a la indicación de estatinas y prevención/manejo de ERC con trastornos del metabolismo óseo-mineral.

-Evaluación de los niveles de vitamina D, y suplementar si hay deficiencia.

-Diálisis o trasplante renal en pacientes con IRCT (donante vivo debe estar libre de EF).

2) Cardíaco:

-Considerar IECAs o ARAs; los betabloqueantes deben usarse con precaución y la amiodarona debe evitarse en pacientes bajo terapia TRE.

-Si hay bradicardia sintomática/incompetencia cronotrópica o deterioro en la conducción auriculoventricular significativa, considerar marcapasos permanente.

-Si hay fibrilación auricular, se recomienda anticoagulación de por vida, con preferencia por el mantenimiento del ritmo sinusal.

-Si hay sospecha fuerte o evidencia de arritmias malignas, considerar un desfibrilador implantable.

3) Cerebrovascular:

-Profilaxis de ACV con agentes antiplaquetarios (aspirina o clopidogrel) como prevención secundaria; no hay datos disponibles

sobre prevención primaria.

-Profilaxis de accidentes cerebrovasculares con anticoagulantes (warfarina o los nuevos anticoagulantes en ausencia de insuficiencia renal), según sea necesario, por ejemplo, en pacientes con fibrilación auricular.

4) Sistema nervioso periférico:

-Estrategia individualizada para el manejo del dolor neuropático.

-Los fármacos de primera línea incluyen anticonvulsivantes (ej., carbamazepina, gabapentina, pregabalina).

-Crisis de dolor: considerar agonistas opioides (con precaución para evitar agravar problemas gastrointestinales).

-Evitar factores desencadenantes del dolor con modificaciones en el estilo de vida (ej., evitar temperaturas extremas, mantener hidratación, uso de aire acondicionado, etc.).

5) Gastrointestinal:

-El enlentecimiento del vaciado gástrico y la dispepsia pueden manejarse con metoclopramida y bloqueadores H₂; la dismotilidad y la diarrea pueden tratarse con cambios en la dieta (aumento de fibra, comidas más frecuentes y pequeñas) y farmacoterapia.

6) Respiratorio:

-Broncodilatadores para la obstrucción de la vía aérea.

7) Oftalmológico/Auditivo/Dermatológico:

-Uso de lentes polarizados para mejorar la visibilidad nocturna; lágrimas artificiales.

-Audífonos, implantes cocleares.

-El uso de luz pulsada intensa puede eliminar los angioqueratomas en casos aislados. Las medias de compresión pueden mejorar el linfedema.

MONITOREO RENAL

La nefropatía es una de las complicaciones mayores en la EF, y el médico especialista en nefrología cumple un rol central en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento ^(36,37). En la práctica clínica, los biomarcadores validados utilizados para el monitoreo de la evolución del daño renal son bien conocidos ^(38,39).

1) Albuminuria/proteinuria: no permite detectar daño renal temprano; sin embargo, es fundamental para evaluar la progresión de la nefropatía, ya que niveles elevados se asocian con un deterioro más rápido de la función renal.

2) Tasa de filtración glomerular (TFG/TFGe): constituye el biomarcador central del seguimiento. La pendiente anual de la TFGe permite evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

3) Biopsia renal: biomarcador histológico recomendado en pacientes con enfermedad renal crónica y variantes del gen GLA de significado incierto ⁽⁴⁰⁾. Su principal valor es diagnóstico, y en el seguimiento solo se considera cuando la

proteinuria y la TFGe muestran una evolución no esperada.

Una estrategia de monitoreo razonable consiste en la estratificación del riesgo mediante albuminuria y TFGe, siguiendo las recomendaciones KDIGO-CKD para definir la periodicidad de los controles durante el seguimiento ⁽⁴¹⁾. En la **tabla 3** se detallan las recomendaciones de evaluación y seguimiento del compromiso renal en pacientes con EF.

Tabla 3: Recomendaciones de Evaluación y Seguimiento para el Monitoreo del Compromiso Renal

Tasa de filtrado glomerular medida (preferida) o estimada utilizando fórmulas apropiadas (CKD-EPI o fórmula abreviada de Schwartz en < 18 años)	Anualmente si el riesgo es bajo, cada 6 meses si el riesgo es moderado y cada 3 meses si el riesgo es alto o muy alto*.
Albuminuria (preferida, más sensible) y/o proteinuria. En orina de 24 h o muestra al azar para índices proteína/creatinina y albúmina/creatinina)	Anualmente si el riesgo es bajo, cada 6 meses si el riesgo es moderado y cada 3 meses si el riesgo es alto o muy alto*.
25 OH Vitamina D	Según indicación médica.
Biopsia renal	Según indicación médica.

*Los niveles de riesgo se basan en la clasificación de enfermedad renal crónica KDIGO 2012:

-Riesgo bajo: Estadio E1/2 A1

-Riesgo moderado: Estadio E3a A1, E1/2 A2

-Riesgo alto a muy alto: Estadio E4 o 5, E3b A1, E3a A2, E1/2 A3

BIBLIOGRAFÍA

1) Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. Published 2010 Nov 22. doi:10.1186/1750-1172-5-30

2) Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014

3) Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1631-1641. doi:10.1681/ASN.2016090964

4) Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 2016;89(1):44-54. doi:10.1111/cge.12613

5) Perretta F, Antongiovanni N, Jaurrette S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. ScientificWorldJournal. 2018;2018:6515613. Published 2018 May 21. doi:10.1155/2018/6515613

6) Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. Semin Perinatol. 2015;39(3):206-216. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.005

7) Fernández P, Fernández S, Fernández T, et al. WCN24-917 High prevalence of Fabry disease in Catamarca, Argentina. One of the highest in the world. Kidney International Reports, Volume 9, Issue 4, S147 - S148. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.304

8) Frabasil J, Durand C, Sokn S, et al. Prevalence of Fabry disease in male dialysis patients: Argentinean screening study. JIMD Rep. 2019;48(1):45-52. Published 2019 May 2. doi:10.1002/jmd2.12035

9) Linares D, Luna B, Loayza E, Taboada G, Ramaswami U. Prevalence of Fabry disease in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2023;140(4):107714. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107714

10) Anania M, Pieruzzi F, Giacalone I, et al. Identification of Four New Mutations in the GLA Gene Associated with Anderson-Fabry Disease. Int J Mol Sci. 2025;26(2):473. Published 2025 Jan 8. doi:10.3390/ijms26020473

11) Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, et al. Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. Curr Gene Ther. 2018;18(2):96-106. doi:10.

- 2174/1566523218666180404161315
- 12) Beirao I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, et al. Será Doença de Fabry? Abordagem Diagnóstica e de Seguimento [Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach]. *Acta Med Port.* 2016;29(2):85-87. doi:10.20344/amp.6468
 - 13) Izhar R, Borriello M, La Russa A, et al. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023;15(1):37. Published 2023 Dec 26. doi:10.3390/genes15010037
 - 14) Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):e1666. doi:10.1002/mgg3.1666
 - 15) Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):400-408. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001
 - 16) Monte Neto JTD, Kirsztajn GM. The role of podocyte injury in the pathogenesis of Fabry disease nephropathy. *J Bras Nefrol.* 2024;46(3):e20240035. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0035en
 - 17) Rozenfeld PA, de Los Angeles Bolla M, Quieto P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):132-141. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.10.010
 - 18) Rozenfeld P, Feriozzi S, Braun F. The role of tubular cells in the pathogenesis of Fabry nephropathy. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1386042. Published 2024 Apr 5. doi:10.3389/fcvm.2024.1386042
 - 19) Jaurretche S, Perez G, Isaac JI, et al. Fabry nephropathy. Urinary expression of podocyte proteins mRNA and microRNAs in non-albuminuric patients. *Nefro Latinoam.* 2024;21:60-66. Doi: 10.24875/NEFRO.24000008
 - 20) Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad de Fabry en Argentina. *Revista Nefrología Argentina.* Año 2018. Edición Junio. Vol. 16. Nro. 2
 - 21) Esposito P, Caputo C, Repetto M, et al. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):344. Published 2023 Nov 21. doi:10.1186/s12882-023-03388-8
 - 22) Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 5, 2002 [Updated 2024 Apr 11]
 - 23) Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet.* 2018;55(4):261-268. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080
 - 24) Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):843-849. doi:10.1007/s10157-017-1525-3
 - 25) Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(4):262-268. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102872
 - 26) Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004;66(4):1589-1595. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x
 - 27) Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(12):2879-2889. doi:10.1681/ASN.2018070740
 - 28) Perretta F. Migalastat: A un año como opción terapéutica oral para la Enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argent.* 2021;19(1)
 - 29) Perretta F, Jaurretche S. Fabry Disease: Switch from Enzyme Replacement Therapy to Oral Chaperone Migalastat: What Do We Know Today? *Healthcare (Basel).* 2023;11(4):449. Published 2023 Feb 4. doi:10.3390/healthcare11040449
 - 30) Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
 - 31) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study [published correction appears in *J Med Genet.* 2018 Jun;55(6):422-429. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178corr1.]. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-296. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178
 - 32) Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al. The management and treatment of children with Fabry

- disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):104-113. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007
- 33) Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019;96(2):107-117. doi:10.1111/cge.13546
- 34) Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:36. Published 2015 Mar 27. doi:10.1186/s13023-015-0253-6
- 35) Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010
- 36) Jaurretche S, Antogiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:41-43. Published 2017 May 23. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.007
- 37) Jaurretche S, Antogiovanni N, Perretta F. Fabry nephropathy. Role of nephrologist and clinical variables associated with the diagnosis. *Nefropatía por Enfermedad de Fabry. Rol del nefrólogo y variables clínicas asociadas al diagnóstico. Nefrología (Engl Ed).* 2019;39(3):294-300. doi:10.1016/j.nefro.2018.10.017
- 38) Schiffmann R, Waldek S, Benigni A, Auray-Blais C. Biomarkers of Fabry disease nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):360-364. doi:10.2215/CJN.06090809
- 39) Levstek T, Vujkovic B, Trebusak Podkrajsek K. Biomarkers of Fabry Nephropathy: Review and Future Perspective. *Genes (Basel).* 2020;11(9):1091. Published 2020 Sep 18. doi:10.3390/genes11091091
- 40) van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):242-247. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007
- 41) KDIGO, 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, *Kidney Int. Suppl.* 3 (2013) 1–150.F.

INTERACCIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN, EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA REMODELACIÓN CARDIORRENAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PERSPECTIVAS FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS

INTERACTION BETWEEN INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND CARDIORENAL REMODELING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: PHYSIOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Iván Velasco Pomader¹

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define ahora como una condición sistémica en la que la inflamación crónica y el aumento del estrés oxidativo impulsan la fibrosis renal acelerada y el daño cardiovascular, lo que contribuye a perpetuar el síndrome cardio-renal-metabólico (CKM) ^(1,3). El desarrollo de nuevos modelos y grandes ensayos clínicos en los últimos cinco años ha informado que las vías inflamatorias (NF-κB, NLRP3, IL-6, TNF-α) y los ROS (Reactive Oxygen Species) de las mitocondrias, o NOX (Noxious Oxidants), conducen a un ciclo vicioso auto-reforzante que provoca disfunción endotelial, rigidez vascular y remodelación del ventrículo izquierdo incluso en las etapas tempranas de la ERC, en forma de una cascada de señalización inflamatoria ^(1,2). Esto resalta la necesidad de que los médicos desarrollen un plan para integrar métodos que interrumpan esta vía, a fin de mitigar estos efectos y mejorar los resultados de los pacientes. Los desarrollos terapéuticos recientes, por ejemplo, finerenona, inhibidores de SGLT2 o agonistas del receptor GLP-1, pueden proporcionar una protección cardiorrenal clínicamente significativa más allá de las

funciones hemodinámicas y metabólicas, probablemente mediada por la supresión de las vías inflamatorias-oxidativas ^(4,7). Esta revisión destaca informes experimentales y clínicos recientes sobre estos mecanismos y describe nuevas intervenciones dirigidas a la interfaz inflamatoria-oxidativa en la ERC.

Palabras Clave: enfermedad renal crónica; inflamación; estrés oxidativo; NLRP3; finerenona; inhibidor de SGLT2; agonista del receptor GLP-1; remodelación cardiorrenal.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is now defined as a systemic condition in which chronic inflammation and increased oxidative stress drive accelerated renal fibrosis and cardiovascular damage, contributing to the perpetuation of cardiorenal-metabolic syndrome (CKM) ^(1,3). The development of novel models and large clinical trials over the past five years has reported that inflammatory pathways (NF-κB, NLRP3, IL-6, TNF-α) and mitochondrial reactive oxygen species (ROS), or noxious oxidants (NOX), lead to a self-reinforcing vicious cycle that causes

Correspondencia:
Iván Velasco Pomader
ORCID:
0009-0008-8709-9395
ivelascomader@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 06-01-2026
Corregida: 16-02-2026
Aceptación: 18-02-2026

1) Primer año de nefrología en la Universidad Católica Argentina (UCA)

endothelial dysfunction, vascular stiffness, and left ventricular remodeling even in the early stages of CKD, in the form of an inflammatory signaling cascade ^(1,2). This underscores the need for clinicians to develop a plan to integrate methods that disrupt this pathway to mitigate these effects and improve patient outcomes. Recent therapeutic developments, such as finerenone, SGLT2 inhibitors, and GLP-1 receptor agonists, can provide clinically significant cardiorenal protection beyond hemodynamic and metabolic effects, likely mediated by suppression of inflammatory-oxidative pathways ^(4,7). This review highlights recent experimental and clinical reports on these mechanisms and describes novel interventions targeting the inflammatory-oxidative interface in CKD.

Keywords: chronic kidney disease; inflammation; oxidative stress; NLRP3; finerenone; SGLT2 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; cardiorenal remodeling.

INTRODUCCIÓN

La ERC sigue siendo un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad por cualquier causa a nivel mundial ⁽¹⁾. Los marcos conceptuales actuales describen la ERC, la ECV y los trastornos metabólicos como componentes de un único eje cardiovascular-renal-metabólico (CKM), en el que el riñón es tanto impulsor como diana de la lesión sistémica ^(2,3). Una característica central de este eje es la coexistencia de inflamación crónica y estrés oxidativo, ambos detectables incluso en reducciones moderadas de la TFGe y correlacionados con cambios cardíacos estructurales.

Los objetivos de esta revisión son resumir los datos recientes sobre las vías inflamatorias y oxidativas en la ERC, integrar los hallazgos experimentales en animales con las observaciones en humanos y discutir las implicaciones terapéuticas de estos mecanismos en el contexto de ensayos cardiorrenales recientes.

Inflamación en la Enfermedad Renal Crónica

La ERC se caracteriza por la activación persistente de la inmunidad innata. Las toxinas

urémicas, la acidosis metabólica, la endotoxemia relacionada con la disbiosis y la señalización de cristales o uratos estimulan las vías del receptor tipo Toll (TLR)–NF-κB en monocitos, células epiteliales tubulares y endotelio vascular, lo que aumenta la transcripción de IL-6, TNF-α, MCP-1 y de moléculas de adhesión ^(1,2). Estos mediadores se han asociado sistemáticamente con la disfunción endotelial y una progresión más rápida de la ERC en cohortes contemporáneas ⁽³⁾. En estadios tempranos de la ERC, una proporción importante de pacientes permanece asintomática y las primeras manifestaciones suelen ser hipertensión arterial, albuminuria y/o alteraciones en los parámetros de laboratorio. Conforme progresa la enfermedad, aumenta la carga de toxinas urémicas y de mediadores proinflamatorios, pudiendo aparecer síntomas urémicos y de sobrecarga de volumen (p. ej., astenia, edemas, disnea), que reflejan un fenotipo clínico de mayor riesgo cardiovascular y renal. Estos síntomas a menudo se relacionan con la activación de las vías TLR–NF-κB, lo que provoca inflamación y complicaciones vasculares, resaltando los efectos tangibles de estos procesos moleculares en la práctica clínica. Un avance relevante de los últimos cinco años es la identificación del inflamasoma NLRP3 como un amplificador clave de la inflamación renal. En 5/6 ratas a las que se les realizaron nefrectomías y en ratones con enfermedad renal crónica inducida por adenina, la activación de NLRP3 aumentó la IL-1β y la IL-18, agravó la fibrosis intersticial y se acompañó de un mayor depósito de colágeno cardíaco. La inhibición farmacológica o genética de NLRP3 (NOD-like receptor Pyrin domain containing ⁽³⁾) atenuó la lesión renal y miocárdica, lo que respalda un vínculo mecanístico entre la inflamación renal y la remodelación de órganos distantes ^(1,2). El eje intestino-riñón también contribuye a este estado inflamatorio. La disbiosis, a nivel de la microbiota intestinal, asociada a la ERC, aumenta los niveles circulantes de LPS y de p-cresil sulfato, que activan el endotelio vascular y promueven el reclutamiento de monocitos. Los modelos murinos colonizados con microbiota de ERC mostraron una mayor expresión de VCAM-1 aórtica y una mayor

rigidez arterial, lo que reproduce las observaciones en la ERC humana ^(2,3).

Estrés Oxidativo y Disfunción Mitocondrial

El estrés oxidativo en la ERC se debe al aumento de la generación de ROS y al deterioro de las defensas antioxidantes. Las principales fuentes de ROS son las NADPH oxidasas (especialmente la NOX4 en células renales y vasculares), la eNOS desacoplada, la xantina oxidasa y las mitocondrias disfuncionales ⁽²⁾. Paralelamente, los sistemas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) se regulan hacia abajo o se consumen durante la ERC, lo que predispone a la peroxidación lipídica y al daño de las proteínas y del ADN. El daño mitocondrial tiene una doble función: produce un exceso de mtROS y libera ADN mitocondrial (ADNmt) y cardiolipina, que actúan como patrones moleculares asociados al daño y activan NLRP3, cerrando el ciclo inflamatorio-oxidativo. En las ratas que recibieron nefrectomías, el tratamiento con el antioxidante MitoQ, dirigido a las mitocondrias, redujo la mtROS, disminuyó la activación de NLRP3 y mejoró la histología renal, lo que sugiere que las ROS mitocondriales son procesables en la ERC ⁽⁹⁾. Cabe destacar que actualmente se está realizando un ensayo clínico que evalúa la eficacia de MitoQ en pacientes con ERC, lo que evidencia el impulso translacional y ofrece esperanza de posibles aplicaciones terapéuticas en seres humanos.

Interacción Entre Inflamación y Estrés Oxidativo y Consecuencias Vasculares y Cardíacas

La inflamación y el estrés oxidativo se potencian mutuamente: las citocinas regulan positivamente la NOX y favorecen el desacoplamiento de la eNOS, mientras que las ROS activan NF- κ B y AP-1, perpetuando la producción de citocinas ^(1,3). Este ciclo bidireccional conduce a la pérdida de la biodisponibilidad del óxido nítrico, al aumento de la endotelina-1 y a la promoción de la calcificación vascular, determinantes clave de la rigidez arterial en la ERC ⁽³⁾. La angiotensina II se encuentra en la intersección de estas señales, ya que desencadena tanto la producción de ROS como la fibrosis mediada por TGF- β , lo que

explica la magnitud de la lesión cardiorrenal inducida por el SRAA en modelos experimentales y en enfermedades humanas ⁽⁸⁾.

Evidencia Experimental y Clínica

Datos de los animales

Los estudios recientes con roedores han sido especialmente informativos. En modelos de nefrectomía subtotal y ERC con adenina, la inhibición de NF- κ B, NOX4 o NLRP3 redujo de forma consistente la fibrosis renal y limitó la hipertrofia ventricular izquierda, lo que indica que dichas vías operan a lo largo del eje cardiorrenal ^(1,2). Las intervenciones antioxidantes (N-acetilcisteína, coenzima Q10, MitoQ) disminuyeron los marcadores oxidativos aórticos y mejoraron la distensibilidad vascular en animales urémicos, lo que respalda el concepto de que el estrés oxidativo es causal de la vasculopatía relacionada con la ERC ⁽⁹⁾. En ratones con nefropatía diabética, la inhibición temprana de SGLT2 disminuyó el consumo tubular de oxígeno, redujo la mtROS y reguló negativamente la IL-6 y la TNF- α , lo que proporcionó el trasfondo mecanístico, confirmado posteriormente en ensayos clínicos ⁽⁶⁾. En modelos experimentales de ERC inducida por adenina, nefropatía obstructiva (UUO) y nefropatía diabética, la activación del SRAA (especialmente Ang II/AT1R) se integra con un programa de daño tisular dominado por el estrés oxidativo y la señalización inflamatoria/profibrótica. En estos escenarios, Ang II incrementa la generación de ROS vía NADPH oxidasas (incluyendo NOX4) y establece un circuito de amplificación con la mitocondria ($\uparrow$ mtROS, “crosstalk” NOX–mtROS), con deterioro bioenergético y favoreciendo activación de vías como NF- κ B y el aumento de mediadores pro inflamatorios (p. ej., TNF- α , IL-6, MCP-1), además de potenciar señales profibróticas clave (TGF- β /SMAD) que se traducen en mayor expresión de α -SMA, colágeno y fibronectina, con expansión de matriz y progresión de fibrosis renal ^(15,17). En consistencia con ello, en modelos UUO se ha demostrado que el bloqueo del AT1R con losartán atenúa la fibrosis y modula rutas TGF- β /Smad y programas metabólicos vinculados a remodelación, lo que apoya que parte del beneficio del bloqueo del SRAA en preclínica excede lo hemodinámico y se asocia

con reducción coordinada de marcadores de estrés oxidativo, inflamación y fibrosis ^(17,18).

En paralelo, los mismos ejes Ang II–ROS–mitocondria operan en el componente cardiovascular del síndrome cardiorrenal. La señalización por Ang II no solo aumenta la ROS citosólica, sino que también se vincula con un aumento de la ROS mitocondrial, con daño mitocondrial y con la activación de programas de remodelación, lo que favorece la hipertrofia y la fibrosis miocárdicas en modelos en los que predomina la sobrecarga neurohormonal ⁽¹⁹⁾. En este marco, la evidencia experimental respalda que la intervención en el eje SRAA puede modular un “nodo” fisiopatológico común: disminuir la señalización de AT1R reduce la activación oxidativa (NOX/mtROS), atenúa la transducción pro inflamatoria y limita la activación de rutas profibróticas que impulsan la remodelación estructural, tanto en riñón como en corazón ^(15,17). De forma complementaria, revisiones recientes integran estos hallazgos y proponen que la regulación de NOX4/mtROS y de la homeostasis mitocondrial constituye un punto de convergencia por el cual el bloqueo del SRAA puede afectar la progresión de la fibrosis renal y la remodelación cardiovascular en distintos modelos experimentales de daño crónico ^(15,16,19).

Observaciones humanas

Las cohortes contemporáneas de ERC muestran que la PCR de alta sensibilidad, la IL-6, el TNF- α y los marcadores circulantes de estrés oxidativo (8-isoprostano, malondialdehído) predicen de forma independiente eventos cardiovasculares y una disminución más rápida de la TFG_e, incluso tras ajustar por albuminuria y presión arterial ^(1,3). En hemodiálisis, las membranas bioincompatibles y el dializado de baja calidad aumentan la carga oxidativa; el cambio a filtros biocompatibles de alto flujo y al dializado ultrapuro reduce la IL-6 y las LDL oxidadas y mejora la función endotelial, lo que demuestra que parte de la carga inflamatoria-oxidativa es modificable ⁽²⁾.

Estrategias Terapéuticas Dirigidas a la Interfaz Inflamatoria-Oxidativa

El bloqueo del SRAA (IECA/ARA2) es una estrategia central en la ERC por su impacto en

los desenlaces renales y por sus efectos “pleiotrópicos” en la interfaz inflamación–estrés oxidativo–remodelación. En la nefropatía diabética por DM2, el ensayo RENAAL demostró que losartán reduce el riesgo de progresión renal (p. ej., duplicación de la creatinina/ERCT) y disminuye la proteinuria, consolidándolo como pilar terapéutico más allá del control tensional aislado ⁽²⁰⁾. Complementariamente, estudios clínicos en humanos han mostrado que los ARA2 pueden reducir biomarcadores de estrés oxidativo (p. ej., 8-OHdG y 8-iso-PGF2 α urinarios) en pacientes con nefropatía diabética/hipertensión, aportando plausibilidad clínica a un efecto modulador de vías redox e inflamatorias asociadas a la progresión ⁽²¹⁾. En el componente cardíaco, dentro del espectro del SRAA, en el subanálisis de biomarcadores del RALES, se observó que la espironolactona se asocia con la reducción de los marcadores de recambio de la matriz extracelular (turnover de colágeno), lo que apoya una acción antifibrótica asociada a una menor remodelación miocárdica ⁽²²⁾. En conjunto, la evidencia clínica sustenta que el bloqueo del SRAA combina beneficios en los desenlaces renales con cambios medibles en biomarcadores de oxidación y fibrosis, coherentes con su rol en la remodelación cardiorrenal ^(20,22).

Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides no Esteroides

Finerenona es el ejemplo clínico más sólido de cómo la biología antifibrótica/antiinflamatoria se traduce en mejores resultados. En los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, finerenona, sumada al bloqueo optimizado del SRAA, redujo la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares en pacientes con ERC y DM2 ^(4,5). Estudios preclínicos y traslacionales demostraron que finerenona regula negativamente los genes proinflamatorios (MCP-1) y profibróticos (COL1A1, TGF- β 1) y atenúa el estrés oxidativo, con una menor incidencia de hiperpotasemia que la de los ARM esteroidales ⁽¹⁰⁾. Los análisis post hoc realizados hasta 2023 indican un beneficio aditivo al combinarse con inhibidores de SGLT2 ⁽¹⁰⁾.

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 proporcionan

protección cardiorrenal en la ERC diabética y no diabética, como lo demuestran DAPA-CKD (2020) y EMPA-KIDNEY (2023) ^(6,11). Además del efecto hemodinámico, el bloqueo de SGLT2 mejora la oxigenación renal, activa AMPK/SIRT1, suprime NLRP3 y disminuye las ROS mitocondriales, lo que alinea su beneficio clínico con un mecanismo antiinflamatorio-antioxidante ⁽⁶⁾. En pacientes con ERC, más allá de la reducción de eventos cardiorrenales demostrada en ensayos de gran escala, se han publicado estudios clínicos fisiopatológicos que documentan mejoras estructurales cardíacas compatibles con una menor remodelación. En DECODE-CKD, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, dapagliflozina produjo una reducción significativa del índice de masa ventricular izquierda (LVMI) a los 6 meses en una cohorte heterogénea de ERC, lo que sugiere un efecto favorable temprano sobre la hipertrofia y la remodelación miocárdicas en este grupo de alto riesgo ⁽²³⁾.

En el componente vascular, los datos de ensayos en ERC albuminúrica apoyan un impacto de la ERC sobre la rigidez arterial. En el análisis del estudio GLUTREPRO, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con una disminución del índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI por sus siglas en inglés) durante la fase aleatorizada y, además, el efecto fue independiente del control tensional, lo cual es consistente con una mejoría del fenotipo de rigidez vascular y, por extensión, con un potencial mecanismo de protección cardiovascular en ERC ⁽²⁴⁾.

Agonistas del Receptor GLP-1

Los agonistas del receptor GLP-1 (liraglutida, semaglutida) reducen la albuminuria y los eventos cardiovasculares mayores en la diabetes tipo 2 con alto riesgo renal-cardiovascular ⁽⁷⁾. Estudios experimentales realizados entre 2021 y 2023 demostraron que los agonistas del receptor GLP-1 potencian las defensas antioxidantes dependientes de Nrf2, mejoran la biodisponibilidad del NO e inhiben el NF-κB en modelos de enfermedad renal crónica diabética, lo que sugiere una acción vascular y renal directa que complementa la de los inhibidores de SGLT2. En años recientes, los agonistas del receptor GLP-1 han reforzado

su relevancia en el eje cardiometabólico-renal.

El ensayo FLOW fue el primero diseñado específicamente para evaluar un GLP-1RA (semaglutida s.c. semanal) en relación con desenlaces renales en pacientes con DM2 y ERC. FLOW demostró una reducción del riesgo de desenlaces renales clínicamente relevantes y, además, una disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares, junto con una mejoría de marcadores como la albuminuria, lo que refuerza la idea de una protección renal y cardiovascular en una población de alto riesgo ⁽¹⁴⁾. En paralelo, el ensayo SOUL aportó evidencia cardiovascular contemporánea con semaglutida oral, mostrando una reducción de eventos cardiovasculares mayores en personas con DM2 y enfermedad aterosclerótica establecida y/o ERC, un hallazgo particularmente pertinente en ERC debido a la elevada carga de morbimortalidad cardiovascular ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, en relación con la “interfaz” inflamación-oxidación y remodelación, REMODEL se integra como un estudio clínico fisiopatológico en personas con DM2 y ERC, diseñado para caracterizar cómo la semaglutida podría modificar rutas biológicas vinculadas a la progresión renal y a la remodelación cardiorrenal. REMODEL utiliza un enfoque multiparamétrico que combina imágenes avanzadas, evaluación estructural/molecular (incluyendo aproximaciones tisulares) y biomarcadores en sangre y orina, con el objetivo de vincular la intervención con cambios en la inflamación, el estrés oxidativo y las vías profibróticas, más allá de los desenlaces clínicos tradicionales ⁽¹⁴⁾.

Enfoques Emergentes

Otras estrategias incluyen activadores de Nrf2 (metil bardoxolona), antioxidantes dirigidos a las mitocondrias (MitoQ, SkQ1) e inhibidores de la vía de las citocinas (IL-1β, IL-6). Aunque su aplicación clínica aún es limitada, estos agentes confirman que la acción sobre nódulos inflamatorios o redox específicos puede revertir el daño estructural en la ERC experimental ⁽⁹⁾. También se ha demostrado que, en ratones urémicos, la modulación del eje FGF23-Klotho-vitamina D, frecuentemente alterado en la ERC, restaura el NO endotelial y reduce las ROS aórticas.

DISCUSIÓN

La evidencia presentada en esta revisión subraya el papel fundamental de la inflamación y el estrés oxidativo en la fisiopatología del síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CKM) en la enfermedad renal crónica (CKD). Estudios experimentales en animales han demostrado que incluso una lesión renal moderada (p. ej., nefrectomía 5/6, ERC inducida por adenina o ácido fólico) se acompaña de aumentos tempranos de ROS, de la activación del inflammasoma NLRP3 y de fibrosis miocárdica o vascular ⁽⁹⁾. Una comparación reciente con modelos de rata (2025) encontró que la ERC inducida por ácido fólico produjo niveles significativamente más altos de TNF- α , IL-6 y MDA que la ERC inducida por adenina, lo que destaca respuestas inflamatorias/oxidativas diferenciales según el estímulo lesivo ⁽⁹⁾. En cohortes humanas, los datos anidados de casos y controles de 2025 indican que una puntuación compuesta de estrés inflamatorio-oxidativo se correlaciona fuertemente con la incidencia de ERC en individuos con alto riesgo cardiovascular (OR por incremento de 1 DE: 2,06; IC del 95 %: 1,49-2,83) ⁽¹⁾. Esto refuerza el concepto de que la inflamación y el estrés oxidativo pueden preceder y predecir el deterioro renal, no simplemente seguirlo. Además, un estudio transversal en pacientes en hemodiálisis (2025) encontró un aumento de PTX3 y una disminución de vitamina C tras la diálisis, lo que sugiere que la carga oxidativa-inflamatoria se ve exacerbada por la propia diálisis y podría ser modificable ⁽³⁾. Estos hallazgos tienen relevancia práctica para la terapia. Los beneficios clínicos observados con finerenona, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1 probablemente reflejan más que efectos hemodinámicos o glucémicos; de hecho, pueden dirigirse al eje inflamatorio-oxidativo molecular. Por ejemplo, finerenona redujo la expresión de MCP-1 y COL1A1 en análisis translacionales ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, quedan preguntas importantes. Primero, si bien las terapias reducen los eventos, su efecto sobre los biomarcadores de inflamación y de estrés oxidativo está menos bien caracterizado en poblaciones con ERC. Segundo, la contribución relativa de la inflamación frente a los mecanismos oxidativos en los compartimentos cardíacos y renales no está clara. Finalmente, el momento de

la intervención importa: los datos animales sugieren un beneficio cuando se realiza temprano en el curso de la ERC ⁽⁸⁾. En conjunto, la evidencia sugiere que la progresión de la ERC y la remodelación cardiorrenal no dependen solo de factores hemodinámicos, sino también de la interacción entre la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, modulada por ejes como el intestino-riñón y el SRAA. La integración terapéutica actual (bloqueo del SRAA, iSGLT2 y agonistas de GLP-1) ofrece un marco coherente: además del control de la presión y la albuminuria, estas intervenciones podrían impactar en las vías inflamatorias y profibróticas. Persisten brechas relevantes: identificar biomarcadores útiles en la práctica clínica, definir el momento óptimo para intervenir y precisar el beneficio diferencial según fenotipos (diabéticos vs no diabéticos, albuminuria alta vs baja), para personalizar estrategias y maximizar la protección cardiorrenal.

La integración de estos conocimientos fisiopatológicos en la práctica clínica aún es incompleta. Ningún ensayo aleatorizado a gran escala se ha centrado específicamente en la terapia antiinflamatoria/antioxidante para la ERC, más allá de los fármacos cardiorrenales actuales. Además, existe escasez de datos en poblaciones con ERC no diabéticas, en las que la carga inflamatoria-oxidativa puede variar. En este sentido, abordar el estilo de vida, el eje intestino-riñón y las anomalías metabólicas (p. ej., obesidad, dislipidemia) podría ofrecer un beneficio adicional, como sugiere una revisión de 2025 que señala la desregulación de la autofagia, la peroxidación lipídica y la inflamación metabólica como factores que impulsan la progresión de la ERC ⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

La inflamación y el estrés oxidativo son potentes promotores de la remodelación cardiorrenal en la enfermedad renal crónica (ERC). La evidencia clínica sólida, tanto experimental como emergente, indica que estos procesos median la fibrosis renal, la calcificación vascular, la hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la reserva cardíaca y renal. Estudios recientes con finerenona, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1 han demostrado

que dirigir el eje inflamatorio-oxidativo puede tener un impacto significativo en el estado renal y cardiovascular. Sin embargo, todavía existen lagunas en la identificación temprana, en el uso óptimo de los biomarcadores y en los mecanismos de la ERC no diabética. La orientación precisa de estas vías podría revolucionar el manejo del síndrome de ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ruiz-Ortega M, Rayego -Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues -Diez RR. Abordaje de la inflamación en la enfermedad renal crónica. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):383-411. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0270-2>
- 2) Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica: perspectivas fisiopatológicas y opciones terapéuticas. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(12):805-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00471-z>.
- 3) Stenvinkel P, Pecoits -Filho R, Ketteler M. Vinculación entre la inflamación y la enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica: mecanismos fisiopatológicos e implicaciones clínicas. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):1-12.
- 4) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Efecto de la finerenona en la evolución de la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2 (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- 5) Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenona y resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 (FIGARO-DKD). *Circulation*. 2021;143(6):540-552. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>
- 6) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD). *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- 7) Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutida y resultados renales en diabetes tipo 2. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal616011>.
- 8) Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Transducción de señales de angiotensina II: una actualización sobre los mecanismos de fisiología y fisiopatología. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627-1738. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>.
- 9) Canet J, Balligand JL. Enfoques terapéuticos para el estrés oxidativo en la hipertensión y la enfermedad renal crónica. *Pharmacol Res*. 2022;175:106035. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106035>.
- 10) Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos: terapias emergentes para enfermedades cardiorrenales y metabólicas. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(2):160-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.005>
- 11) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (EMPA-KIDNEY). *N Engl J Med*. 2023;388:117-127. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
- 12) Quetglas-Llabrés MM, Díaz-López A, Bouzas C, Monserrat-Mesquida M, Salas- Salvadó J, et al. Asociación entre biomarcadores de inflamación oxidativa y enfermedad renal crónica incidente en personas con alto riesgo cardiovascular: un estudio de casos y controles anidado. *Antioxidantes*. 2025;14(8):975. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox14080975>
- 13) Khalif AAF, Mshimesh BAR, Abood DAH, Al-Qaysi SAO. Análisis comparativo de indicadores de estrés inflamatorio y oxidativo en modelos de rata con enfermedad renal crónica inducida por adenina frente a ácido fólico; un estudio experimental. *J Nephropathol*. 2025;14(3):e 27617. Disponible en: <https://doi.org/10.34172/jnp.2025.27617>.
- 14) Apperloo EM, Heerspink HJL, van Raalte DH, Muskiet MHA. GLP-1-based therapeutics for cardiorenal protection in metabolic diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2026;41(2):207-219. Published 25 Jun 2025. doi:10.1093/ndt/gfaf110.
- 15) Ho HJ, Shirakawa H. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Cells*. 2022 Dec 25;12(1):88. doi:10.3390/cells12010088.
- 16) Bhullar SK, Dhalla NS. Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy. *Cells*. 2022 Oct 22;11(21):3336. doi:10.3390/cells11213336.
- 17) Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2021 Aug 20;172:65–81. doi:10.1016/

- j.freeradbiomed.2021.05.034.
- 18) Zou J, et al. Losartan ameliorates renal interstitial fibrosis through metabolic pathway and Smurfs-TGF- β /Smad. *Biomed Pharmacother.* 2022 May;149:112931. doi:10.1016/j.biopha.2022.112931.
- 19) Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(10):1085–1094. doi:10.1089/ars.2012.4604.
- 20) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
- 21) Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2006;47:699–705. doi: 10.1161/01.HYP.0000203826.15076.4b.
- 22) Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B; RALES Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the RALES. *Circulation.* 2000;102(22):2700–2706. doi: 10.1161/01.CIR.102.22.2700.
- 23) Bartholdy KV, Johansen ND, Skaarup KG, Modin D, et al. Cardiac Effects of Dapagliflozin in People with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evidence.* 2025;4(11):EVIDoa2500158. doi: 10.1056/EVIDoa2500158.
- 24) Russo E, Cappadona F, Macciò L, Di Vincenzo J, et al. Dapagliflozin Reduces Ambulatory Arterial Stiffness Index in CKD Patients with and Without Diabetes Independently of Blood Pressure Control: Results from the GLUTREPRO Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2025. doi: 10.1007/s40292-025-00764-3.

Las siguientes Instituciones reciben *“Revista de Nefrología Diálisis y Trasplante”*

Bibliotecas de las siguientes entidades Nacionales

Asociación Nefrológica Buenos Aires	Hospital de Clínicas – CABA
Asociación Médica de Olavarría – Buenos Aires	Hospital Dr. César Milstein- CABA
CAICYT - CABA.	Hospital Ramos Mejía CABA
CEMIC – CABA	Hospital de Niños Pedro Elizalde – CABA
Centro Médico Mar del Plata - Buenos Aires	Hospital Pirovano - CABA
CUCAIBA La Plata – Buenos Aires	Hospital Muñoz - CABA
Fundación Favalaro – CABA	Hospital Udaondo - CABA
Fundación Biblioteca Central de Medicina	Hospital Garrahan - CABA
Vicente López – Buenos Aires	Hospital de Haedo – Buenos Aires
Fundación Médica Mar del Plata - Buenos Aires	Hospital Ricardo Gutiérrez – CABA
Hospital Alemán - CABA	Hospital Argerich – CABA.
Hospital Italiano - CABA	Instituto de Inv. Médicas Dr. A. Lanari – CABA
Hospital Británico – CABA	INCUCAI – CABA
Hospital Universitario Austral – Pilar - Buenos Aires	Sociedad Argentina de Nefrología - CABA
Hospital Posadas - El Palomar – Buenos Aires	Sociedad Argentina de Trasplante – CABA
Hospital Italiano de la Plata – Buenos Aires	UBA – Facultad de Farmacia y Bioquímica – CABA
Hospital Español de la Plata – Buenos Aires	Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina - CABA
Hospital Militar de Bolívar – Buenos Aires	Universidad Nacional de la Plata – Facultad de Medicina –
Hospital San Andrés de Giles - Buenos Aires	Buenos Aires
Hospital Regional de Ushuaia - Ushuaia	
Hospital Durand – CABA	

Instituciones Internacionales

Colegio Médico de Bolivia	Bolivia	Sociedad Hondureña de Nefrología	Honduras
Sociedad Boliviana de Nefrología	Bolivia	Hospital Rambam	Israel
Sociedade Brasileira de Nefrología	Brasil	Universidad Panamericana	México
Jornal Brasileiro de Nefrología	Brasil	Universidad San Luis Potosí	México
Biblioteca – Facultad de Med. de Findadao	Brasil	Sociedad Mexicana de Nefrología	México
Bíreme	Brasil	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador	México
Universidad Do Sagrado Corazón	Brasil	Zubirán	
Biblioteca Central Irmao J. Otao	Brasil	Facultad de Medicina de la UANI	México
Sociedad Chilena de Nefrología	Chile	Academia Nacional de Medicina de México	México
Universidad de Valparaíso	Chile	Biblioteca Dr José González	México
Asoc. de Dializados de Chile	Chile	Instituto Nacional de la Nutrición	México
Sociedad Colombiana de Nefrología	Colombia	Sociedad Nicaragüense de Nefrología	Nicaragua
Hospital Infantil Universitario	Colombia	Sociedad Panameña de Nefrología	Panamá
Academia de Ciencias de Cuba	Cuba	Círculo Paraguayo de Médicos	Paraguay
Sociedad Cubana de Nefrología	Cuba	Sociedad Paraguaya de Nefrología	Paraguay
Sociedad Ecuatoriana de Nefrología	Ecuador	Hospital de Clínicas	Paraguay
Biblioteca Gral. “Juan B. Vázquez”	Ecuador	Programa Nacional de Trasplante	Perú
Sociedad Salvadoreña de Nefrología e Hipertensión	El Salvador	Sociedad Peruana de Nefrología	Perú
Sociedad Española de Nefrología	España	Centro de Documentación e Información de	Perú
Hospital de Cruces	España	Essalud	
Revista Española de Nefrología	España	Sociedad Portorriqueña de Nefrología e Hipertensión	Puerto Rico
Hospital Ramón y Cajal	España	Centro de Documentación en Salud	Rep. Dominicana
Hospital 12 de octubre	España	Hospital Italiano	Uruguay
Hospital Clínico Provincial	España	Hospital de Clínicas	Uruguay
Hospital Marqués de Valdecilla	España	Sociedad Uruguaya de Nefrología	Uruguay
Hospital General Yague	España	Hospital Británico	Uruguay
Fundación Jiménez Díaz	España	Thompson Scientific	USA
Hospital de Oviedo	España	Countway Library of Medicine	USA
Asociación Guatemalteca de Nefrología	Guatemala	National Library of Medicine	USA
Fac. Ciencias Médicas San Carlos	Guatemala	Bioscience Information Service	USA
LE 17-19 Centre Medical	Haití	Univ.Ctrl. Del Este- Uce	USA
Elsevier Bibliographic Database	Holanda	Sociedad Venezolana de Nefrología	Venezuela
Hospital Médico Quirúrgico	Honduras	Policlínica Santiago de León	Venezuela

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

LA REVISTA DE NEFROLOGÍA DIÁLISIS Y TRASPLANTE es propiedad intelectual de la Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires, y órgano científico de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA). Es una publicación trimestral que recibe trabajos de nefrología, diálisis y trasplante clínicos o experimentales. Los artículos a publicarse deberán ser originales e inéditos, aunque también podrán ser aceptados aquellos que hubieran sido comunicados en sociedades científicas o publicados en forma de resúmenes. En sus indicaciones para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos establecidos por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en su más reciente publicación (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) y su actualización de mayo 2000, disponible en www.icmje.org

Presentación de manuscritos: Los manuscritos serán enviados por email a la Secretaría de la revista (ban@renal.org.ar). En la primera página debe figurar: (a) el título, informativo aunque conciso; (b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el nombre y dirección completa, con teléfono y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Tablas, figuras e imágenes: Las tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. Las imágenes (fotografías, gráficos, etc.) para ilustrar el artículo deben enviarse en archivos separados, numerados correlativamente, en formato JPG y con una calidad de 300 dpi (tamaño 13x18). Al igual que las tablas, se solicita que los autores proporcionen los epígrafes explicativos. La solicitud de aceptación de trabajos deberá estar firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito y la aseveración de que los contenidos no han sido anteriormente publicados.

Secciones: las secciones incluyen **Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Artículos de Revisión, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor, Comentarios Bibliográficos, Artículos especiales, Imágenes en Nefrología, Notas Técnicas, Educación Médica Continua, Noticias de la Especialidad.**

Para los distintos tipos de artículos se usará de preferencia el idioma castellano; en su defecto se podrá usar el inglés con un resumen en castellano más extenso que el habitual. Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), en papel blanco de medidas 216 x 279 mm (carta) o 210 x 297 mm (A4), con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Times New Roman 12, Arial 10 u otra de tamaño similar. Las páginas deben numerarse comenzando con la del título.

Unidades de medida: se emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando puntos para los decimales.

Abreviaturas, siglas y símbolos: solo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

Trabajos Originales: son trabajos de investigación empírica con una extensión máxima de 4000 palabras, excluyendo el título, palabras claves, referencias bibliográficas, tablas y pies de figuras. Estarán divididos en **Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión**, además de un resumen en castellano, precedido por el correspondiente título. Cada nueva sección se iniciará en una nueva página.

Resumen: se ubicará a continuación de la primera página y no deberá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El resumen es independiente del texto del artículo. El desarrollo del resumen es estructurado; consiste en cuatro párrafos, titulados: "Introducción", "Métodos", "Resultados", "Conclusiones". Al final del mismo se precisarán 3 a 6 palabras claves en castellano, recurriendo para su elección a los términos incluidos en la lista del tesoro DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br/E/homepagee>)

Introducción: se presentan los objetivos del trabajo y se resumen las bases para el estudio o la observación. No deben incluirse resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos: incluyen una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informaran detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas (ver detalle más adelante); (d) descripción de métodos estadísticos con suficiente detalle, para permitir verificarlos.

Resultados: deben presentarse en una secuencia lógica. No deben repetirse en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

Discusión: se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas y su relación con los objetivos que figuran en su Introducción. No deben repetirse informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo. Deben evitarse declaraciones de prioridad y referencias a trabajos aún no completados. Cuando corresponda, se agregarán agradecimientos, precediendo a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos, los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

Bibliografía: La bibliografía debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, solo aceptables en la sección Artículos de Revisión. Las citas deberán seguir los requisitos de uniformidad para escritos del ICMJE disponibles en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencionan en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean

seis o menos; si fueran más, el sexto será seguido de la abreviatura latina *et al.* (y otros). Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus (la lista puede obtenerse en www.nlm.nih.gov). Los nombres de las revistas deben ir en bastardillas. En el texto de las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, los artículos, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas e información disponible en Word Wide Web deben presentarse de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Artículos estándar hasta seis autores (se mencionan todos los autores):

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

2. Más de seis autores (se mencionan los seis primeros, seguidos de "et al."):

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935:40-6.

3. Libros:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4. Capítulos de libros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

5. Actas de conferencias:

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

6. Páginas web:

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Las referencias de artículos a ser publicados mencionarán el nombre de la revista, y solo podrán citarse si ya han sido aceptados para publicación (en prensa). Las comunicaciones personales se citan en el texto.

Todas las referencias deben ser verificadas por los autores sobre la base de los documentos originales, evitando en lo posible las citas representadas por comunicaciones o resúmenes.

Las tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido.

Las notas aclaratorias deben ir al pie y no en el título. No deben emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo en general, tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla. Todas las figuras (dibujos o fotografías en blanco y negro) han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas y una leyenda explicativa en hoja aparte. En las microfotografías se debe indicar la escala (marcador).

Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo.

Comunicaciones Breves: trabajos empíricos con una extensión máxima de 1500 palabras, corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras. La publicación de Comunicaciones Breves se concretará en un lapso menor a tres meses de su aceptación.

Artículos de Revisión: deben poseer una extensión máxima de 6000 palabras, un máximo de 6 tablas o figuras y un número máximo de 150 referencias bibliográficas. Se incluirá un resumen de 250 palabras. Deben tratar tópicos cuya actualización resulte pertinente y deben fundamentarse en una buena revisión bibliográfica.

Casísticas: corresponden a casos singulares con nueva información y observaciones. Se consideraran por su interés clínico, no solo por su rareza. En un manuscrito que no exceda las 1500 palabras (ocho páginas) y que incluya hasta dos Tablas y Figuras y no más de 15 de referencias.

Comunicaciones Breves, los Artículos de Revisión, y las Casísticas incluirán resúmenes en castellano y en inglés (no más de 150 palabras) y lista de palabras clave.

Editoriales: pueden ser solicitados por los editores o propuesta sin invitación por los autores y constar de una extensión máxima de 1500 palabras, sin resumen, con una Tabla o Figura posible y un máximo de 30 referencias bibliográficas.

La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

Artículos Especiales: Monografías, Artículos o Traducciones que por decisión exclusiva del Comité Editorial, sean de gran trascendencia o avance científico relevante que justifique su difusión a los nefrólogos.

Las Cartas al Comité de Redacción: estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la Revista. No deben exceder las 3 páginas, pudiendo incluir hasta 6 referencias y una Tabla o Figura.

Imágenes en Nefrología: en todos los casos, cada autor de un artículo debe haber participado suficientemente en el trabajo como para asumir responsabilidad por su contenido. Cuando se trate de estudios multicéntricos, los participantes deberán figurar como autores debajo del título o bien en pie de página. Cuando no corresponda ese criterio, serán mencionados en Agradecimientos.

Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción y habitualmente también por uno o dos revisores externos (que no forman parte de ese Comité). Después de esa revisión, se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. El comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Se puede hacer, en el mismo o en otro idioma, una Publicación secundaria siempre que se respeten las siguientes condiciones: (1) Los editores de la segunda publicación

deben recibir copia de la primera. (2) Se respetará la prioridad de la primera publicación en un período de menos de una semana (salvo que otras condiciones hayan sido aceptadas por ambos editores). (3) En general, la publicación secundaria es una versión resumida o simplificada de la primera. En ella figura como nota al pie en la primera página la referencia de la publicación original. La versión secundaria refleja la información dada en la primera.

La Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante sigue los lineamientos expuestos por el International Committee of Medical Journal Editors (CMJE), www.icmje.org sobre otros aspectos no mencionados aquí y también en lo referente a conflictos de intereses de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas y los medios populares de difusión.

Aspectos éticos: Deben indicarse en el artículo, cuando corresponda, que se ha cumplido con el requisito de consentimiento informado y con la revisión y aprobación del protocolo del estudio, por parte del Comité de Ética de la Institución donde éste se realizó.

Para todos los **experimentos clínicos** se debe informar que se respetó y adhirió a la "Declaración de Helsinki". Ello además constará en "Métodos" y también constará la existencia de consentimiento informado. Para el texto completo consultar: <http://www.wma.net/en/30publicaciones/10policies/b3/>.

Para los **artículos de trasplante**, se debe informar que se respetó y adhirió a la "Declaración de Estambul". Debe figurar en "Métodos".

Para mayor información, consulte: <http://www.declarationofistanbul.org/>

Para todos los **experimentos con animales** descriptos en el manuscrito, se requiere que los autores expresen su adhesión a la guía del NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio o equivalente. Debe figurar en "Métodos". Para el texto completo de las direcciones, consultar: <http://grants.nih.gov/olaw/references/phsol.htm>.

Política de intercambio de datos abiertos: Como parte del proceso de envío de manuscritos, los autores podrán remitir los datos respaldatorios de sus investigaciones, y realizar el depósito de los mismos de acuerdo a la Ley N° 26.899 (2013 y modif.) "Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Repositorios digitales institucionales de acceso abierto".

Inconducta Científica de autores: como plagio, duplicación de publicaciones, acceso a datos ajenos, ocultamiento de hallazgos, datos falsos, falso informe de conflictos de intereses, etc., pueden significar rechazo del manuscrito, prohibición de futuras remisiones, envío a Comité de Ética, informe a instituciones donde los autores se desempeñen a entidades que soportaron el trabajo económicamente, informe a instituciones de soporte a la investigación, y la publicación de la situación en la revista.

Autoría: Debe basarse en: 1) una sustancial contribución a la concepción y diseño, o la adquisición de datos, o análisis e interpretación de los mismos, 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, 3) la aprobación final de la versión a ser publicada. Los autores deberían satisfacer estas condiciones: <http://www.icmje.org/>

[org/](http://www.icmje.org/) y www.icmje.org/

Declaración de Conflicto de Intereses:

-Todos los participantes en el proceso de revisión y publicación deben revelar todas las relaciones que podrían ser vistas como potenciales conflictos de interés.

- Los autores deben declarar los posibles conflictos de interés al presentar un manuscrito, ya sea un artículo o una carta, son responsables de revelar todas las relaciones financieras que pudieran sesgar su trabajo.

- Se debe informar las relaciones con empresas farmacéuticas u otras entidades (empleos, contratos, consultoría, comités consultivos, voceros, miembro del comité directivo, accionistas) que pudieran ser percibidas como conflictos de interés o bien declarar que no existe algún conflicto de interés financiero. Ello figurará al final del texto del artículo.

- Se deberá acompañar al envío de los artículos el formulario completo que se obtiene en: www.renal.org.ar/revista/ / información para autores.

Autorización para **Cartas de "reprint"**, Carta de concesión de permiso para reimpresión de todo material impreso o adaptación.

Ensayos Clínicos: ("Trials") se requiere estén registrados en algún registro público de ensayos clínicos. La fecha de registro será previa al reclutamiento de pacientes. Ensayo clínico ("trial") es cualquier proyecto de investigación que prospectivamente asigna sujetos humanos a intervenciones o grupos de comparación para estudio entre una intervención médica y un resultado de salud.

Ejemplos:

www.clinicaltrials.gov - www.controlled-trials.com - www.cochrane-renal.org/trialsubmissionform.php. - www.update-software.com/national/ - <http://eudract.emea.eu.int/>

Se recomienda que los autores de Ensayos Clínicos Controlados Randomizados (RCT) consideren las disposiciones de las guías "CONSORT" -www.consort-statement.org/.

CORREO ARGENTINO SUC. 12 (B)	CONCESIÓN N° 5379 FRANQUEO PAGADO
	CONCESIÓN N° 4519 FRANQUEO PAGADO

DISEÑO, DIAGRAMACIÓN Y WEB

BEATRIZ SOTO

(+54) 11 5573-8354

BEAMENSAJE@GMAIL.COM

IMPRENTA

MARIANO MAS S.A.

PERÚ 555 (CABA - BS. AS.)