

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:
Nefritis lúpica y MAT

Dra. Gema Fernández Juárez |
Hospital Universitario La Paz, Madrid



AMPLIANDO EL HORIZONTE
EN EL ABORDAJE DE LAS NEFROPATÍAS RARAS.



No difundir sin el permiso de la Dra. Gema Fernández Juárez

Presentación inicial



Mujer de 48 años, sin antecedentes personales de interés.



Ingresa el 31/03 en Clínica Privada por epigastralgia y vómitos de 1–2 semanas de evolución.



Asocia pancitopenia y síndrome nefrítico (Cr 2 mg/dL).

Datos de ingreso y estudio inicial



A su llegada: regular estado general, con tendencia a HTA.



Durante el ingreso se realizó estudio inmunológico con ANA 1/640, anti-Ro, anti-dsDNA y antinucleosomas positivos.



Presentó sobrecarga hídrica de hasta 15 kg, con necesidad de tratamiento diurético intensivo.

Biopsia renal y tratamiento inicial



Biopsia renal con patrón membranoproliferativo focal y depósitos de inmunocomplejos en patrón *full-house*.



Hallazgos compatibles con nefritis lúpica proliferativa focal clase III; índice de actividad 10/24 e índice de cronicidad 1/12. Presencia de asas de alambre, pseudotrombos e infiltrados neutrofílicos.



Tratamiento inicial: 3 dosis de metilprednisolona (250 mg), seguido de urbason oral 40 mg, cellcept 500 mg/12 h y dolquine.

Complicación neurológica y ajuste terapéutico



La paciente se traslada a nuestro centro por la tarde. Se programan 3 nuevos bolos de metilprednisolona de 350 mg (iniciando esa misma tarde), ciclofosfamida en pauta eurolupus (500 mg cada 2 semanas) y eculizumab.



Por la mañana, antes de iniciar ciclofosfamida y eculizumab, presenta afasia motora aislada, sin otras alteraciones motoras ni sensitivas. Se activa el código ictus intrahospitalario y se traslada a la Unidad de Ictus.



TAC craneal y angioTAC: diferenciación córtico-subcortical preservada, sin signos precoces de isquemia aguda ni oclusión de gran vaso.

RM cerebral: no se identifican lesiones con restricción en difusión sugestivas de isquemia reciente.

EEG: encefalopatía difusa leve-moderada, sin anomalías epileptiformes claras ni signos de estatus epiléptico.



Impresión diagnóstica neurológica: síndrome afásico en probable relación con afectación del sistema nervioso central por LES con criterios de actividad.

Analítica del ingreso, Hospital La Paz

21/04/2026

HEMOGRAMA

Hemoglobina 7,4 g/dL. Plaquetas 30.000. Esquitocitos

Bioquímica: Creatinina 3,35 mg/dL; filtrado glomerular estimado CKD-EPI 15 mL/min/1,73 m²; haptoglobina <10,0 mg/dL. Albumina sérica 1,9 g/dL colesterol 336 mg/dL LDH.

Tira de orina: Eritrocitos 3+; hematuria macroscópica.

Bioquímica en orina: Cociente proteína/creatinina 4971,3 mg/g.

INMUNOLOGÍA

Crioglobulinas negativas.

ANA positivo; ANA por IFI realizado; **anti-dsDNA positivo, 7918 UI/mL.**

Anticuerpos anti-histonas positivos; **anti-Ro/SSA positivo**; anti-SSA/Ro52 negativo; **anti-SSA/Ro60 positivo**; anti-SSB/La negativo; anti-RNP negativo; anti-Sm positivo; anti-Scl-70 negativo; anticentrómero negativo; antirribosomales negativos; anti-Jo-1 negativo.

IgG anticardiolipina dependiente de β 2GPI negativa; IgM anticardiolipina dependiente de β 2GPI negativa; IgG anti- β 2GP1 negativa; IgM anti- β 2GP1 negativa.

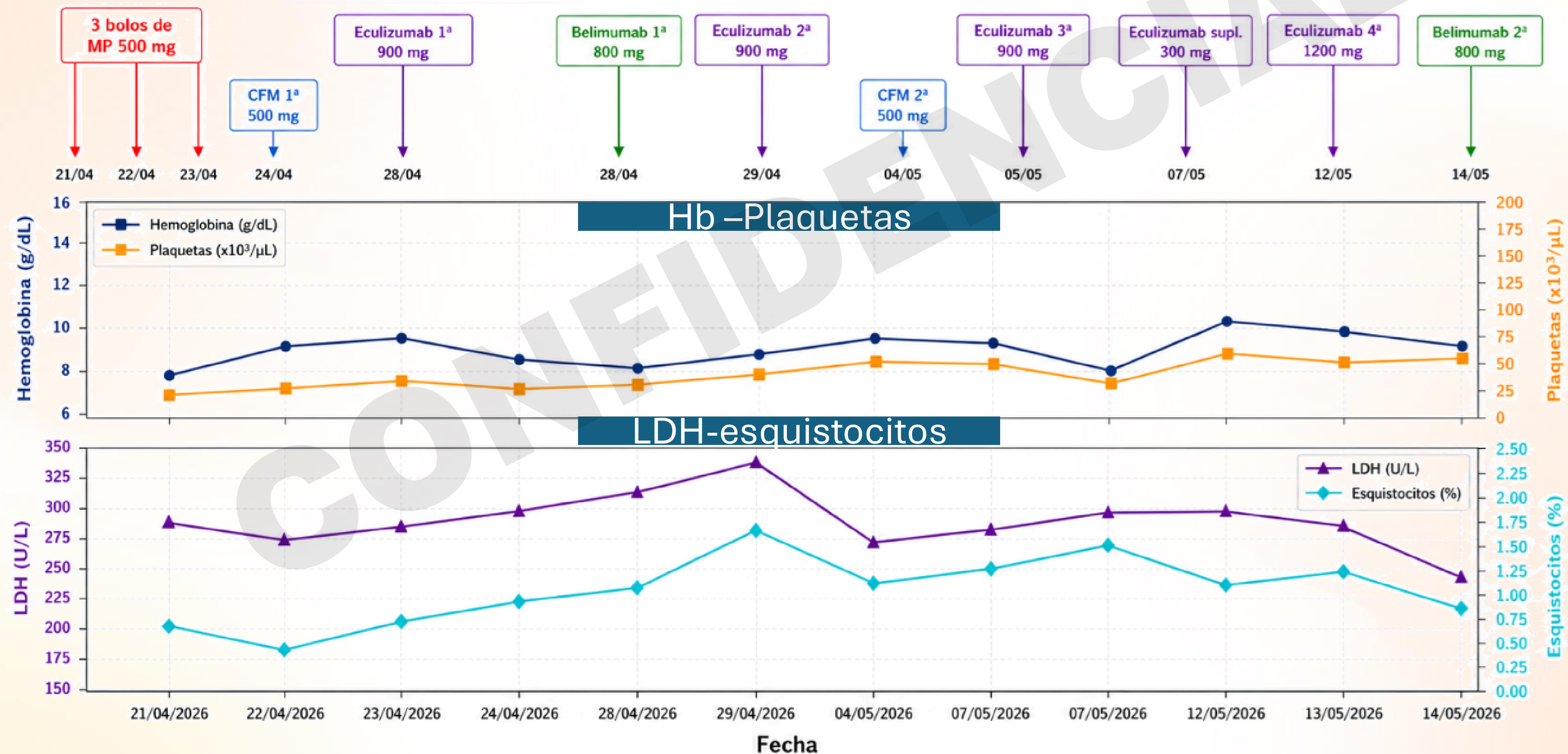
Factor reumatoide <3,5 UI/mL.

C3 24 mg/dL; C4 4 mg/dL; sC5b-9 1217,68 ng/mL (alto) CH50 <50 UI/mL; C1q 80,70 μ g/mL (bajo); factor H 15,72 mg/dL; anticuerpos antifactor H negativos; factor I 16,27 μ g/mL; **properdina 8,07 μ g/mL (bajo).**

ADAMTS 13 Actividad 73,2 (60 - 130).

9 concentrados de hematíes y 1 pool de plaquetas

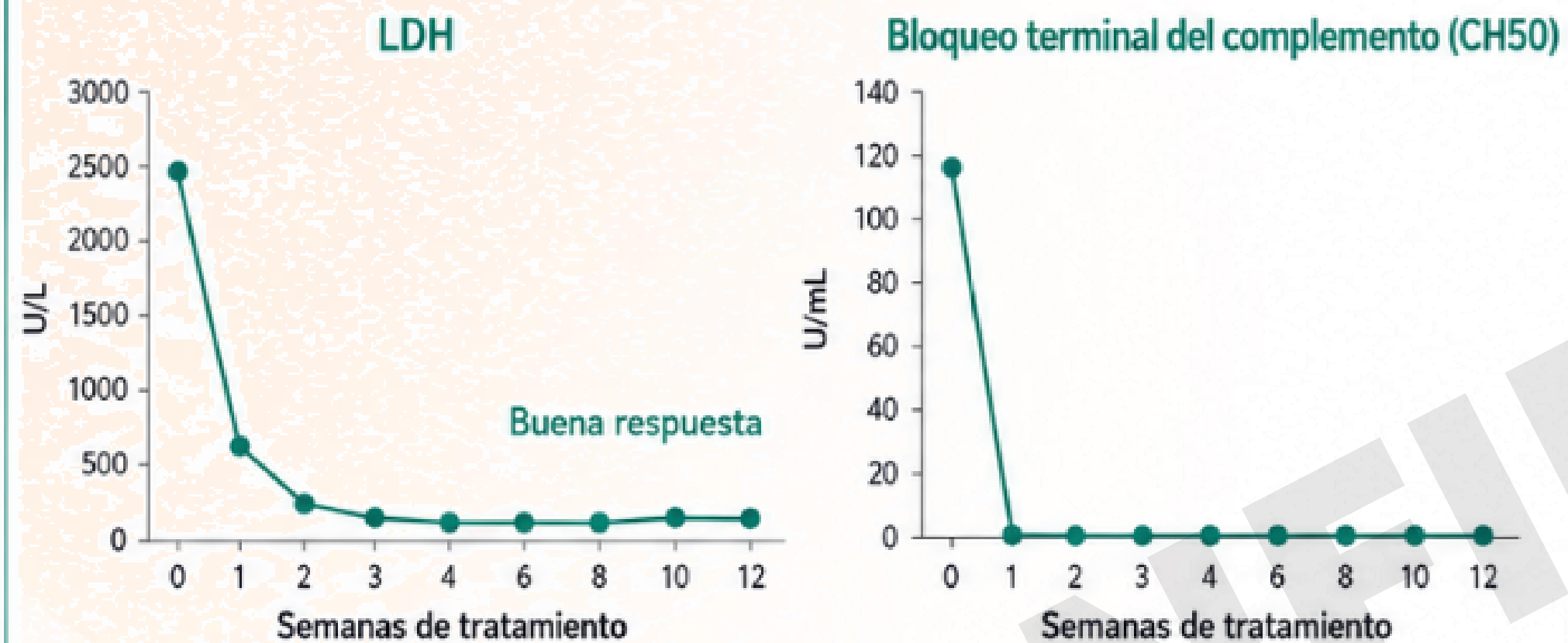
Prednisona 50 mg al día



Abreviaturas: CFM= ciclofosfamida. La dosis se representa en las fechas de administración programadas.

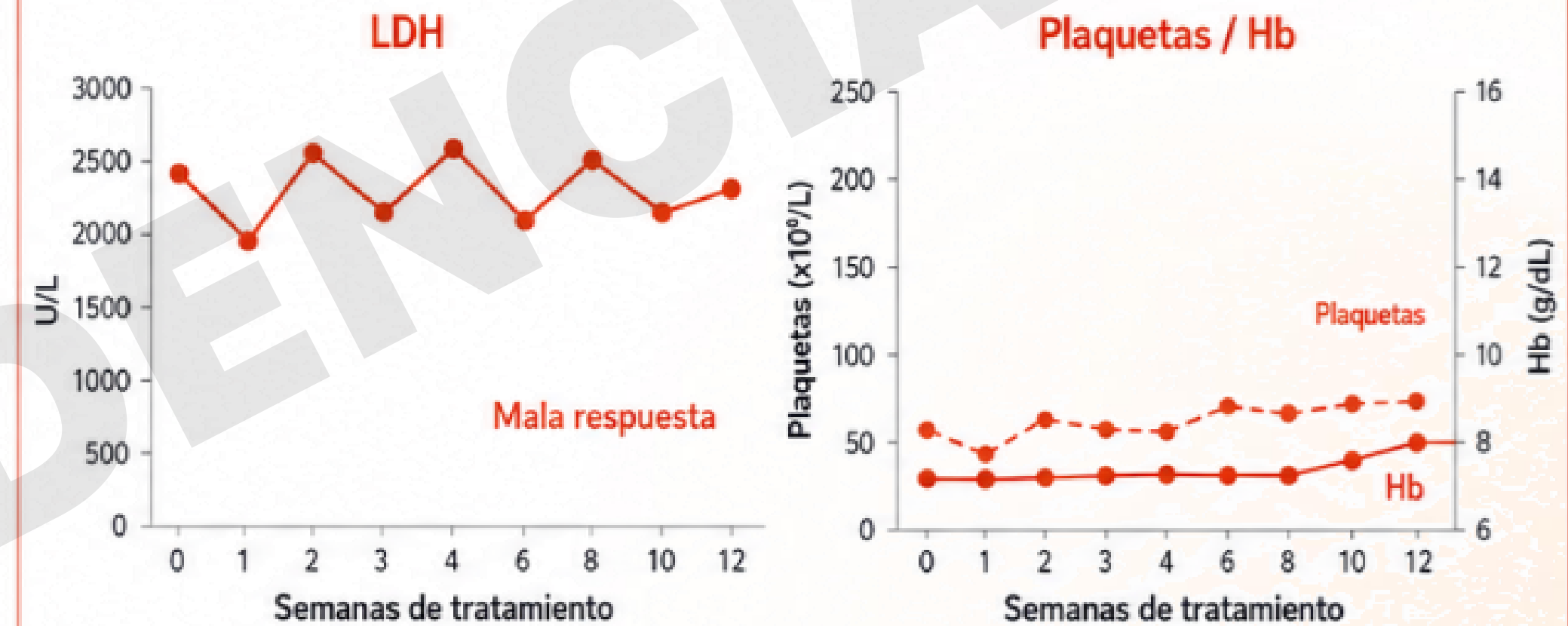
Respuesta esperable y no esperable tras tratamiento con eculizumab

✓ Respuesta esperable



- ↓ Descenso rápido de la hemólisis
- 💧 Recuperación de plaquetas y estabilización / ascenso de Hb
- 🔋 Menor necesidad transfusional

⚠ Respuesta no esperable / mala respuesta



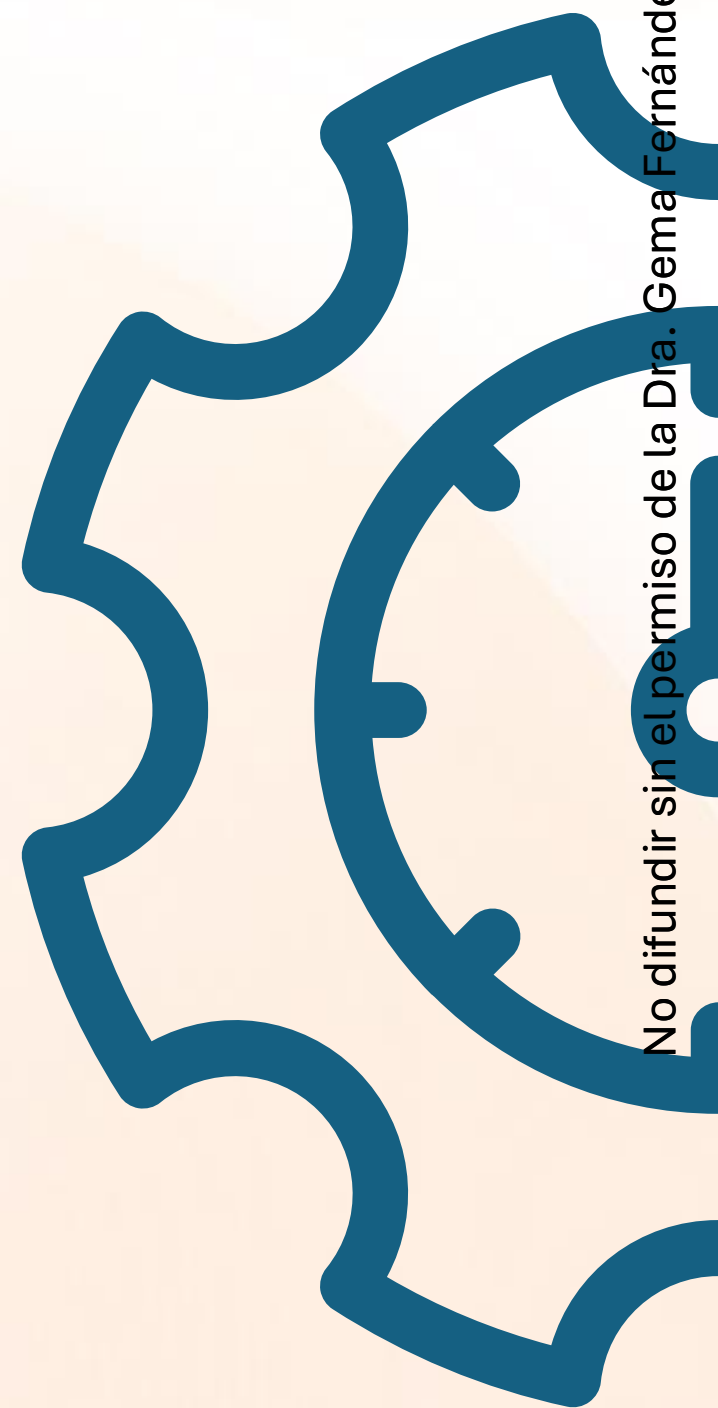
- 💧 Persistencia de hemólisis y/o trombocitopenia
- 🏥 Falta de mejoría clínica o dependencia transfusional
- 🔗 Considerar bloqueo insuficiente, resistencia farmacológica o mecanismos no mediados por C5

i La respuesta clínica suele ser rápida; si no ocurre, debe reconsiderarse el mecanismo de la microangiopatía o de la hemólisis.

Pregunta 1

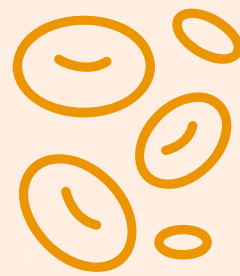
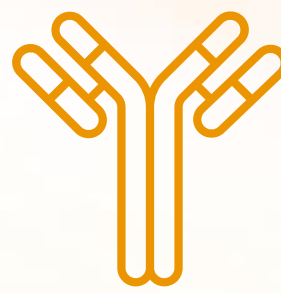
Ante la falta de respuesta, ¿qué opciones deberíamos plantearnos?

- Desarrollo de anticuerpos anti-eculizumab.
- Persistencia de activación proximal del complemento no controlada por el bloqueo de C5.
- Hemólisis y trombocitopenia mediadas por mecanismos inmunológicos no dependientes del complemento.



No difundir sin el permiso de la Dra. Gema Fernández Juárez

Mecanismos de fallo terapéutico

- 
- **1 Actividad hemolítica no mediada por complemento:** Persistencia de anemia hemolítica por mecanismos alternativos del LES o procesos concomitantes, sin dependencia predominante de la activación terminal del complemento, lo que limita la respuesta a eculizumab.
 - **2 Pérdida urinaria (Síndrome nefrótico):** La alteración de la barrera glomerular arrastra selectivamente las moléculas del fármaco (IgG) hacia la orina, induciendo niveles séricos subterapéuticos.
 - **3 Mutaciones en el gen C5 (variante Arg885His):** Polimorfismo que altera el epítipo de unión del complemento, impidiendo la interacción física con el anticuerpo por un cambio estructural.
 - **4 Inmunogenicidad (anticuerpos antifármaco – ADA):** Desarrollo inusual de anticuerpos neutralizantes de origen inmune que asocian aclaramiento precoz o neutralización directa.
 - **5 Escape hemolítico (hiperactivación):** Saturación competitiva en eventos desencadenantes (infecciones, cirugías) donde la carga de complemento supera la dosis estándar administrada.

Mecanismos de fallo terapéutico



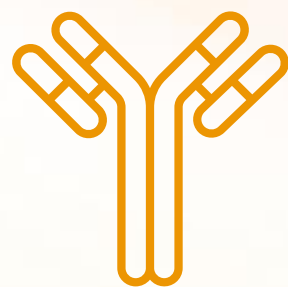
- 1 **Actividad hemolítica no mediada por complemento:** Persistencia de anemia hemolítica por mecanismos alternativos del LES o procesos concomitantes, sin dependencia predominante de la activación terminal del complemento, lo que limita la respuesta a eculizumab.



- 2 **Pérdida urinaria (Síndrome nefrótico):** La alteración de la barrera glomerular arrastra selectivamente las moléculas del fármaco (IgG) hacia la orina, induciendo niveles séricos subterapéuticos.



- 3 **Mutaciones en el gen C5 (variante Arg885His):** Polimorfismo que altera el epítipo de unión del complemento, impidiendo la interacción física con el anticuerpo por un cambio estructural.

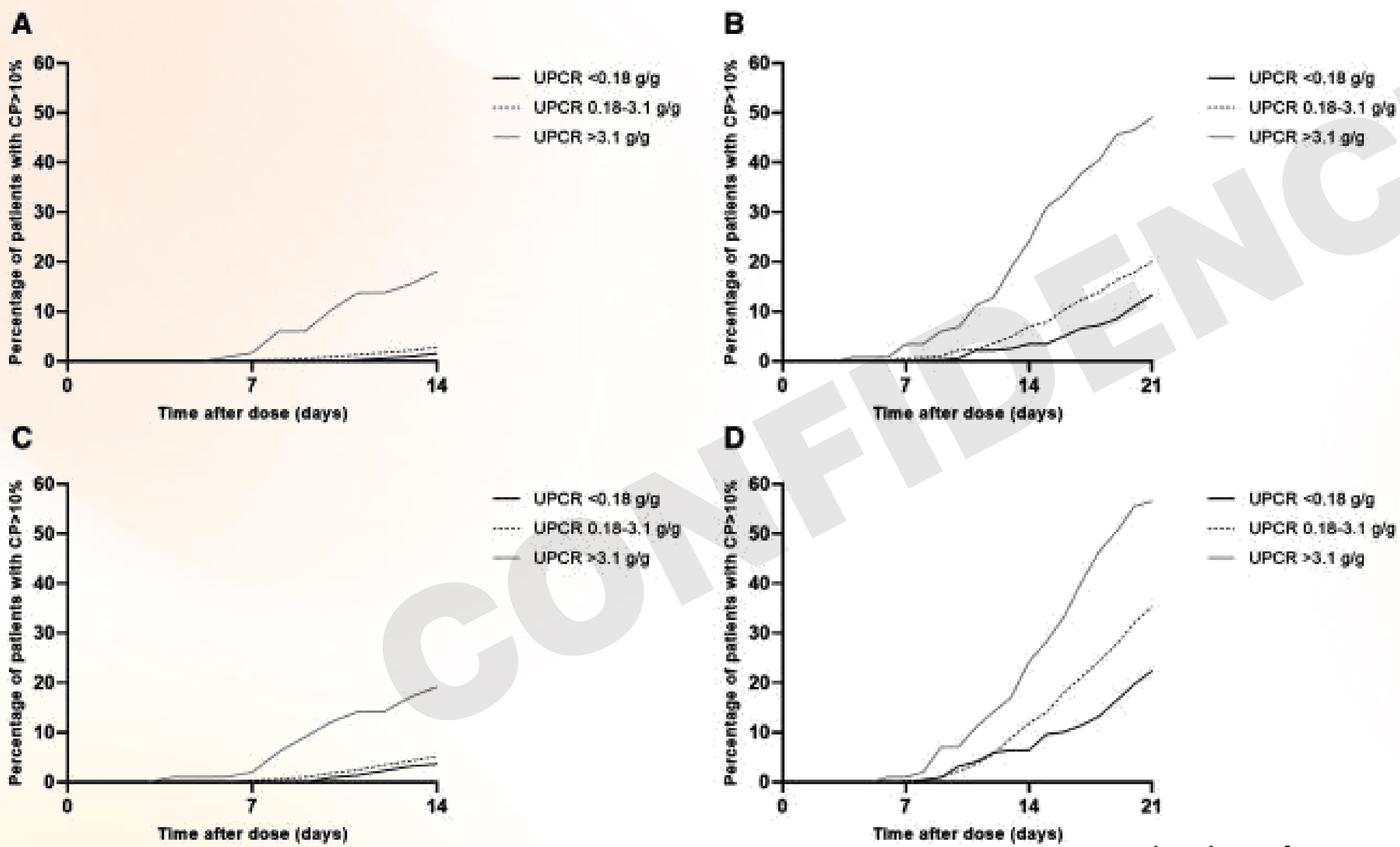


- 4 **Inmunogenicidad (anticuerpos antifármaco – ADA):** Desarrollo inusual de anticuerpos neutralizantes de origen inmune que asocian aclaramiento precoz o neutralización directa.



- 5 **Escape hemolítico (hiperactivación):** Saturación competitiva en eventos desencadenantes (infecciones, cirugías) donde la carga de complemento supera la dosis estándar administrada.

Proteinuria and exposure to eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome



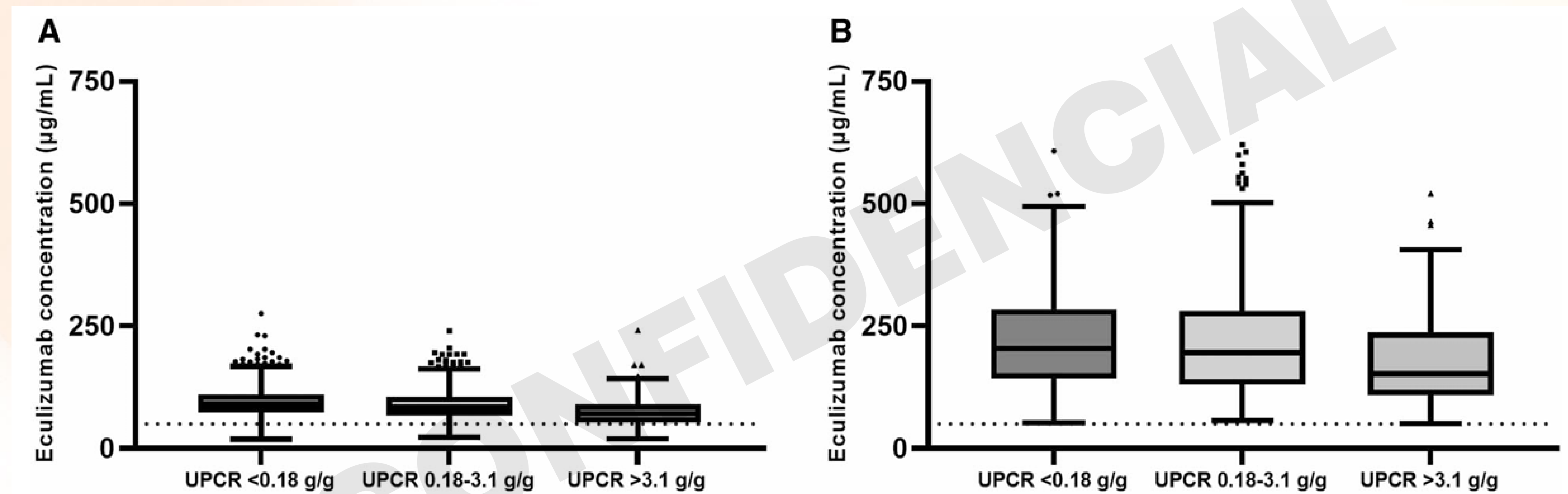
(Approximately 150 kD for all IgG monoclonal antibodies, including eculizumab).

Severe proteinuria is associated with a higher risk of underexposure to eculizumab

Proteinuria and Exposure to Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Mendy ter Avest,¹ Hilbert Steenbreker,¹ Romy N. Bouwmeester,² Caroline Duineveld,³ Kioa L. Wijnsma,² Lambertus P.W.J. van den Heuvel,^{2,4} Saskia M.C. Langemeijer,⁵ Jack F.M. Wetzels,³ Nicole C.A.J. van de Kar,² and Rob ter Heine,¹ on behalf of the CUREiHUS Study Group*

Proteinuria and exposure to eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome



Box plots for eculizumab trough concentration for each degree of proteinuria. The dotted line represents an eculizumab concentration of 50 mg/L (threshold for efficacy).²⁶ (A) First loading dose in adult patients. (B) First loading dose in pediatric patients.

Proteinuria and Exposure to Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Mendy ter Avest,¹ Hilbert Steenbreker,¹ Romy N. Bouwmeester,² Caroline Duineveld,³ Kioa L. Wijnsma,² Lambertus P.W.J. van den Heuvel,^{2,4} Saskia M.C. Langemeijer,⁵ Jack F.M. Wetzels,³ Nicole C.A.J. van de Kar,² and Rob ter Heine,¹ on behalf of the CUREiHUS Study Group*

Mecanismos de fallo terapéutico



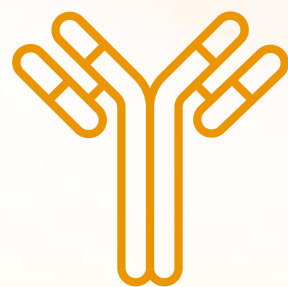
- 1 **Actividad hemolítica no mediada por complemento:** Persistencia de anemia hemolítica por mecanismos alternativos del LES o procesos concomitantes, sin dependencia predominante de la activación terminal del complemento, lo que limita la respuesta a eculizumab.



- 2 **Pérdida urinaria (Síndrome nefrótico):** La alteración de la barrera glomerular arrastra selectivamente las moléculas del fármaco (IgG) hacia la orina, induciendo niveles séricos subterapéuticos.



- 3 **Mutaciones en el gen C5 (variante Arg885His):** Polimorfismo que altera el epítipo de unión del complemento, impidiendo la interacción física con el anticuerpo por un cambio estructural.



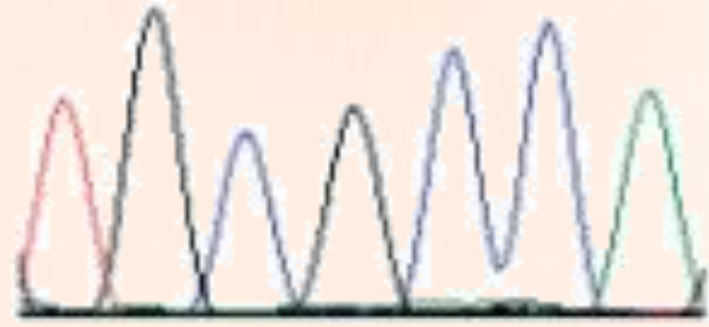
- 4 **Inmunogenicidad (anticuerpos antifármaco – ADA):** Desarrollo inusual de anticuerpos neutralizantes de origen inmune que asocian aclaramiento precoz o neutralización directa.



- 5 **Escape hemolítico (hiperactivación):** Saturación competitiva en eventos desencadenantes (infecciones, cirugías) donde la carga de complemento supera la dosis estándar administrada.

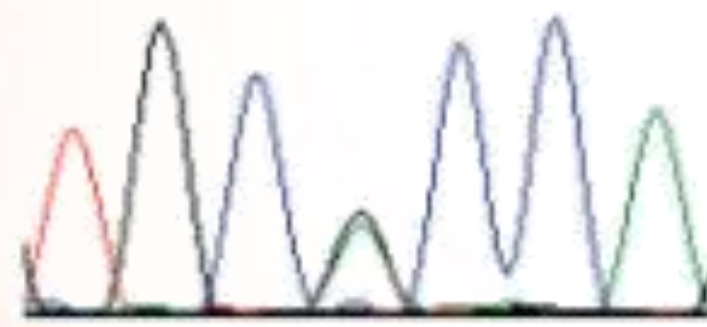
A Sequence of C5 Variants

Japanese Patients
with a Good Response



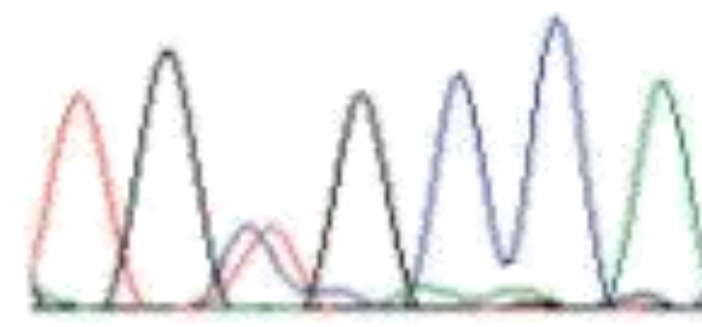
↑
G

Japanese Patients
with a Poor Response



↑
G/A

Argentinian Patient
with a Poor Response



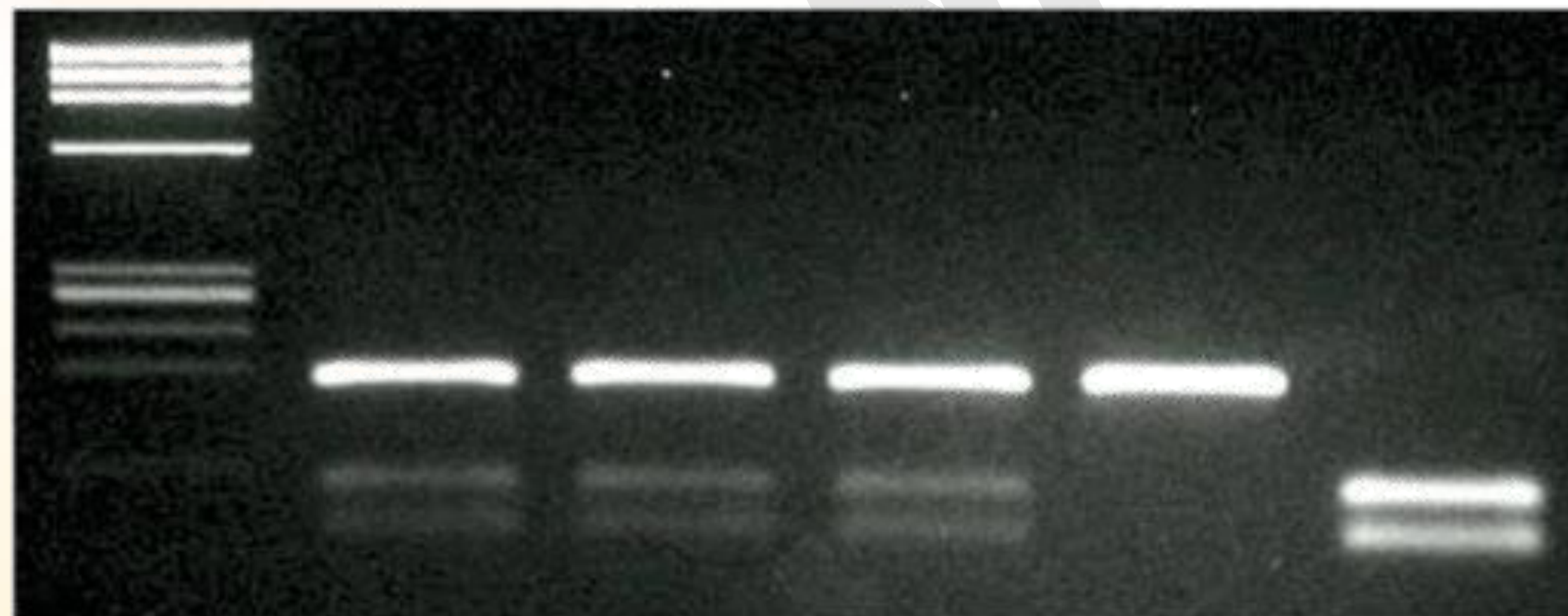
↑
C/T

B C.2654G→A Mutation

Size
Marker

With
Mutation
1 2 3

Without
Mutation
4 Positive
Control



— 185 bp

— 103 bp

— 82 bp

All were Chinese persons but was not seen in samples obtained from 100 persons of British ancestry and from 90 persons of Mexican ancestry.

Mecanismos de fallo terapéutico



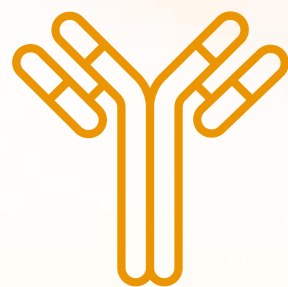
- 1 **Actividad hemolítica no mediada por complemento:** Persistencia de anemia hemolítica por mecanismos alternativos del LES o procesos concomitantes, sin dependencia predominante de la activación terminal del complemento, lo que limita la respuesta a eculizumab.



- 2 **Pérdida urinaria (Síndrome nefrótico):** La alteración de la barrera glomerular arrastra selectivamente las moléculas del fármaco (IgG) hacia la orina, induciendo niveles séricos subterapéuticos.



- 3 **Mutaciones en el gen C5 (variante Arg885His):** Polimorfismo que altera el epítipo de unión del complemento, impidiendo la interacción física con el anticuerpo por un cambio estructural.



- 4 **Inmunogenicidad (anticuerpos antifármaco – ADA):** Desarrollo inusual de anticuerpos neutralizantes de origen inmune que asocian aclaramiento precoz o neutralización directa.



- 5 **Escape hemolítico (hiperactivación):** Saturación competitiva en eventos desencadenantes (infecciones, cirugías) donde la carga de complemento supera la dosis estándar administrada.

Anticuerpos anti-eculizumab

Una causa muy infrecuente de pérdida de eficacia

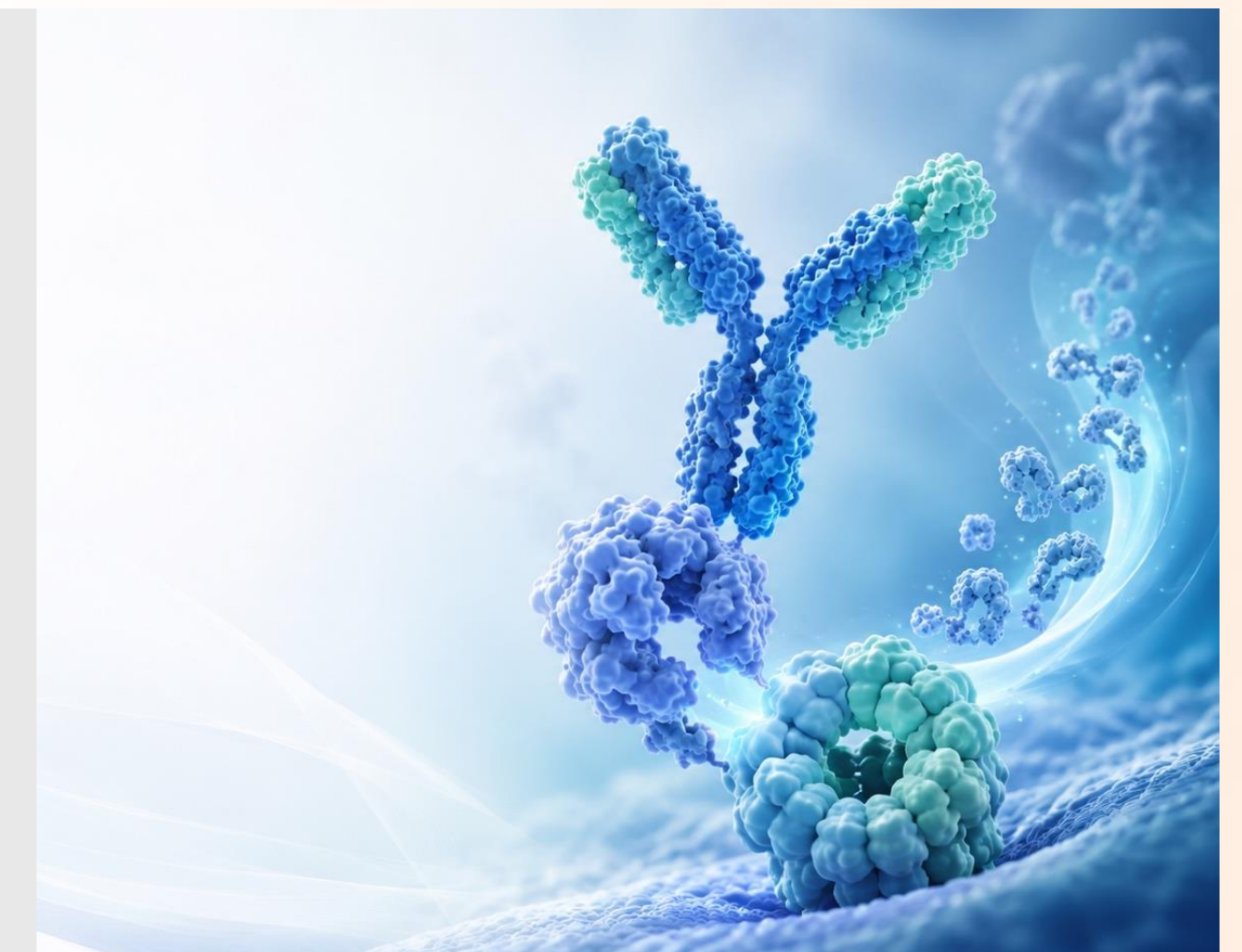
Como ocurre con cualquier anticuerpo monoclonal terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad frente a eculizumab. En la práctica, este fenómeno es raro y solo excepcionalmente condiciona la pérdida de respuesta clínica.

<1–2%
incidencia descrita

**La aparición de anticuerpos neutralizantes
contra eculizumab es extremadamente baja:**

menos del 1–2% de los pacientes

Cuando se producen títulos elevados, estos anticuerpos pueden unirse al fármaco en sangre, neutralizar su capacidad para bloquear C5 o acelerar su eliminación.

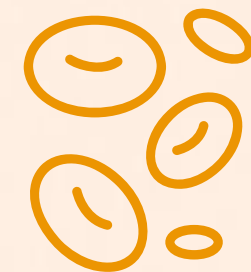


Fecha	 Eculizumab	 sC5b-9 (Complejo Soluble)	 ADAMTS 13 (Actividad)
21-04-2026		 1217.68 ng/mL	 73.2%
04-05-2026	 142.22 mcg/mL	 174.74 ng/mL	
08-05-2026			 54.0%
11-05-2026	 162.11 mcg/mL		

Normal > 100 mcg/mL

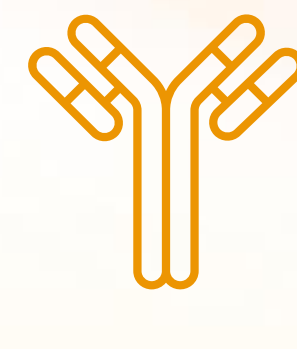
No difundir sin el permiso de la Dra. Gema Fernández Juárez

Mecanismos de fallo terapéutico

 **Anemia hemolítica no mediada por complemento:** Persistencia de anemia hemolítica por mecanismos alternativos del LES o procesos concomitantes, sin dependencia predominante de la activación terminal del complemento, lo que limita la respuesta a eculizumab.

 **Pérdida urinaria (Síndrome nefrótico):** La alteración de la barrera glomerular arrastra selectivamente las moléculas del fármaco (IgG) hacia la orina, induciendo niveles séricos subterapéuticos.

 **Mutaciones en el gen C5 (variante Arg885His):** Polimorfismo que altera el epítipo de unión del complemento, impidiendo la interacción física con el anticuerpo por un cambio estructural.

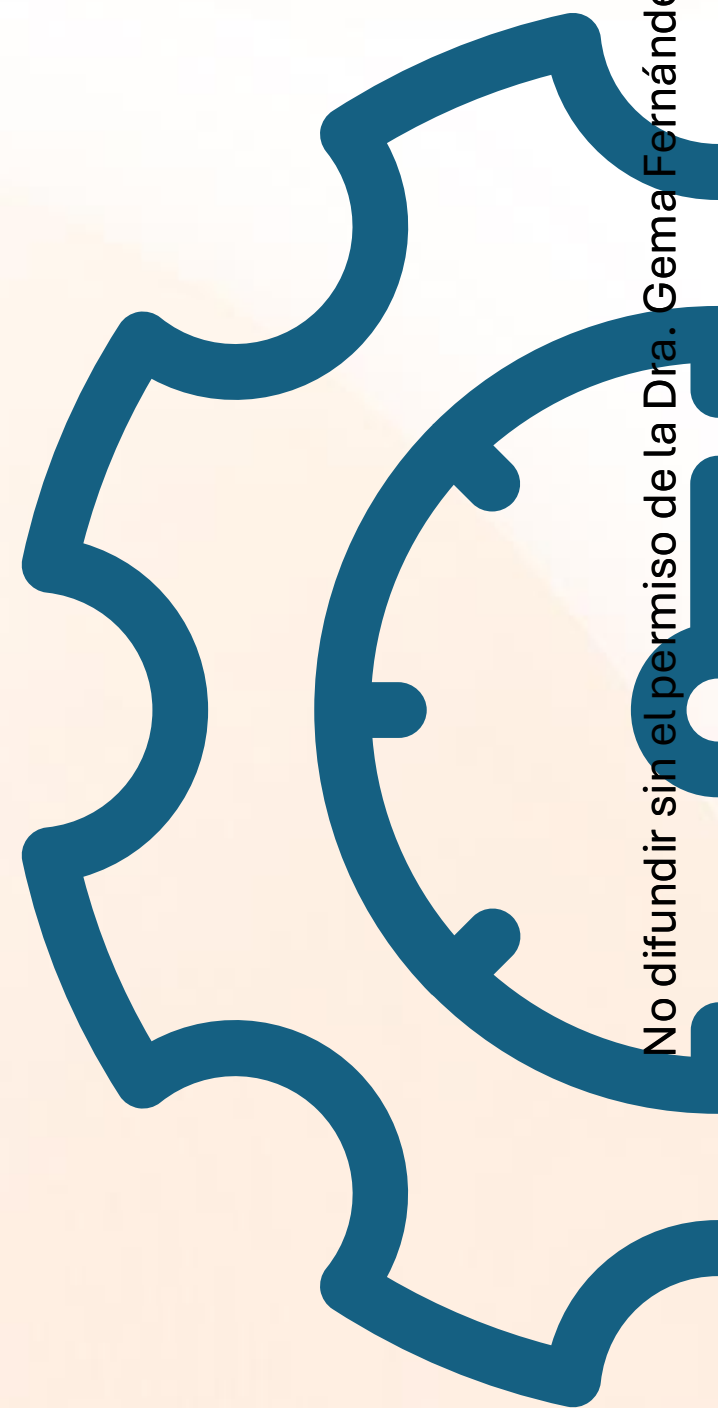
 **Autoinmunogenicidad (anticuerpos antifármaco – ADA):** Desarrollo inusual de anticuerpos neutralizantes de origen inmune que asocian aclaramiento precoz o neutralización directa.

 **Escape hemolítico (hiperactivación):** Saturación competitiva en eventos desencadenantes (infecciones, cirugías) donde la carga de complemento supera la dosis estándar administrada.

Pregunta 2

Y ahora, ¿qué hacemos?

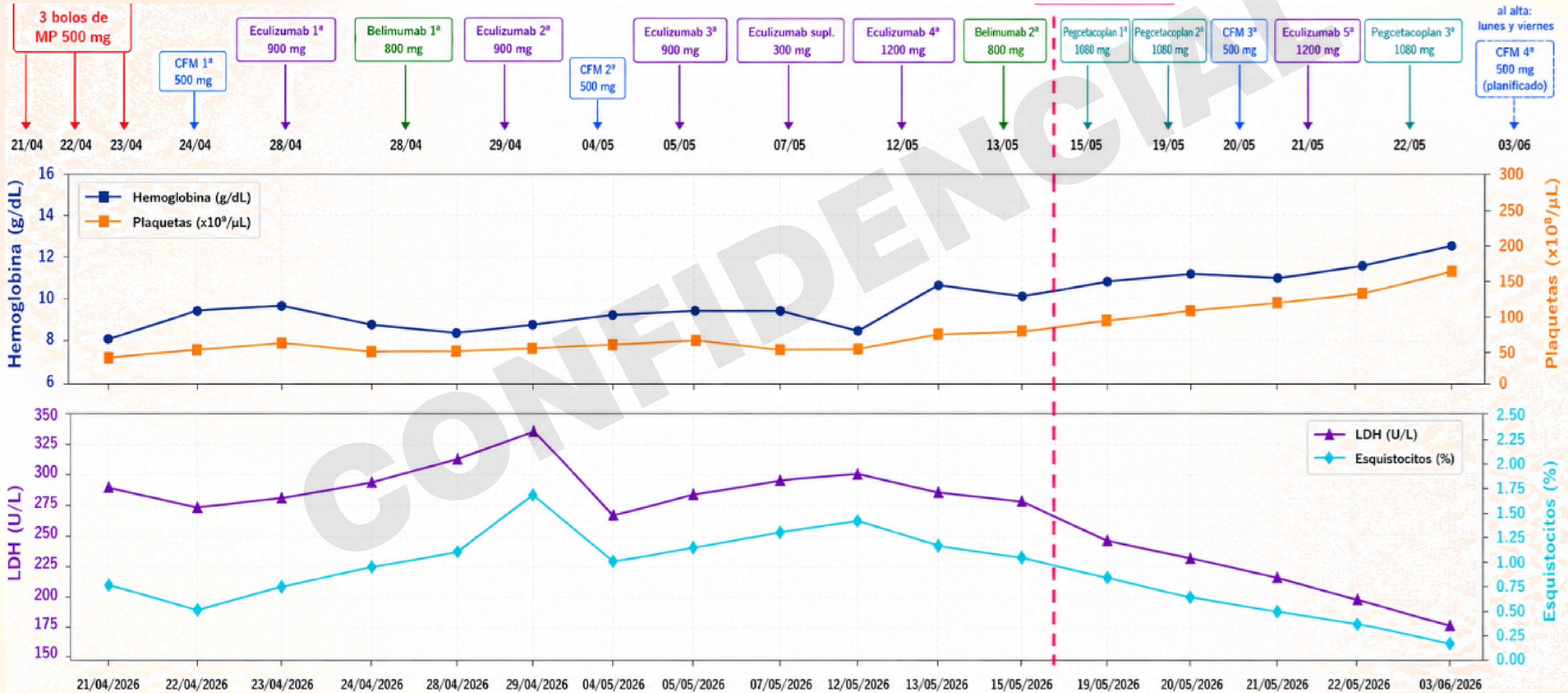
- Tener paciencia y mantener eculizumab.
- Intensificar el tratamiento inmunosupresor para controlar cuanto antes la actividad inmunológica.
- Valorar bloqueo proximal del complemento con pegcetacoplán.



9 concentrados de hematíes y 1 pool de plaquetas

Prednisona 50 mg al día

Inicio pegcetacoplán

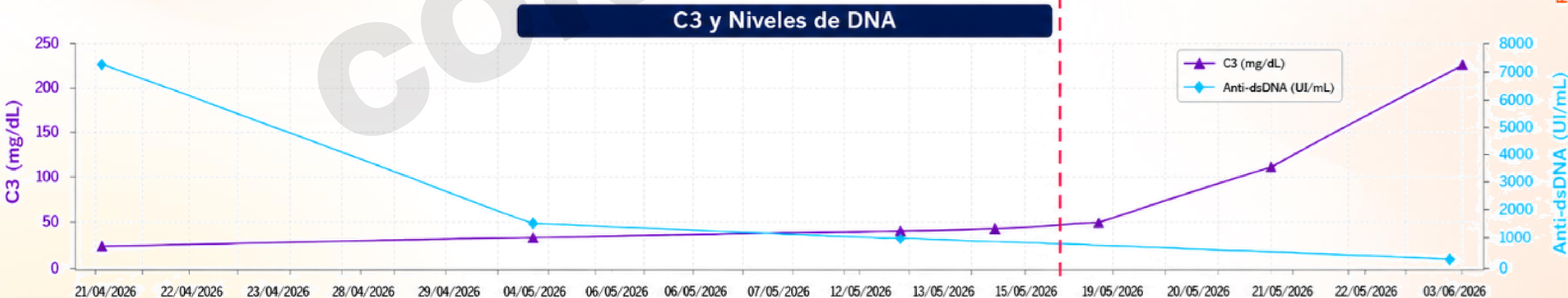
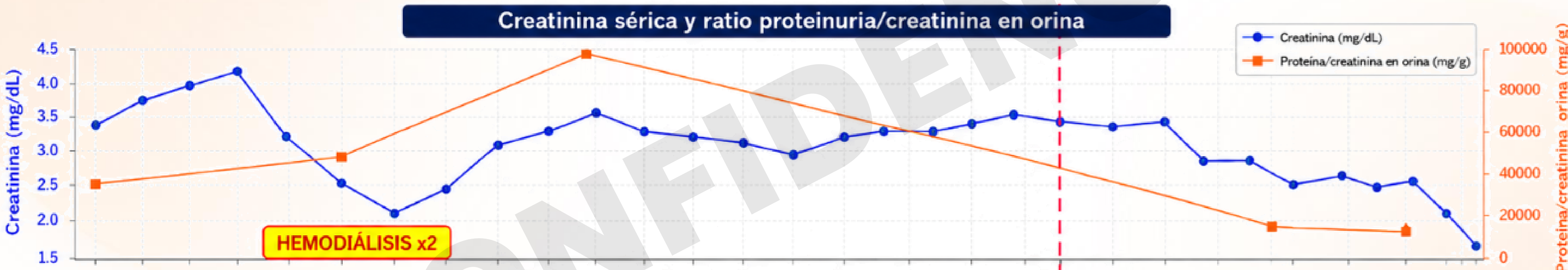
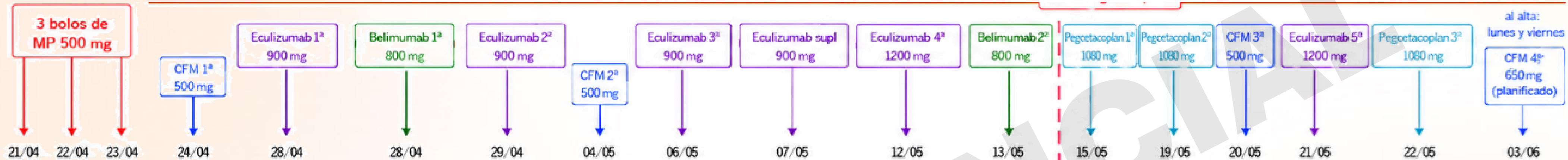


Abreviaturas: CFM= ciclofosfamida. La dosis se representa en las fechas de administración programadas.

9 concentrados de hematíes y 1 pool de plaquetas

Prednisona 50 mg al día

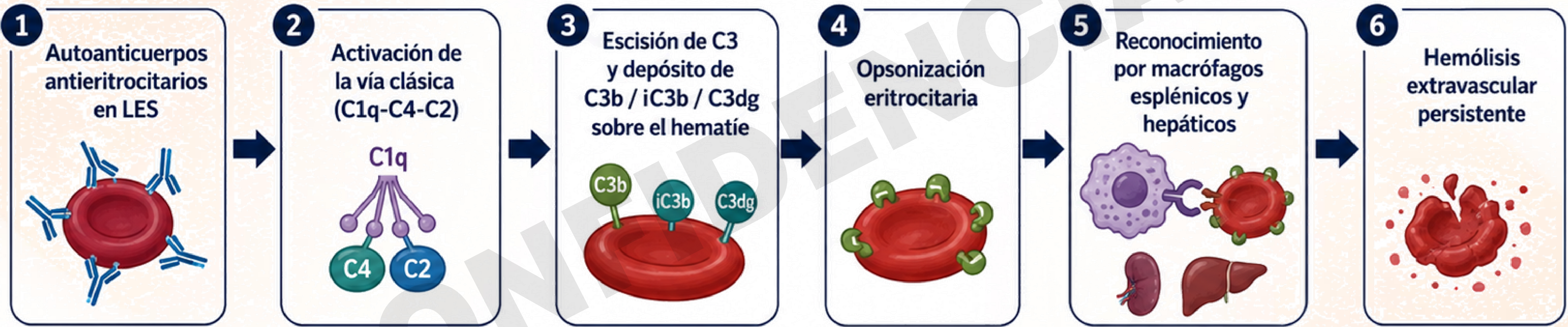
Inicio pegcetacoplán



Abreviaturas: CFM= ciclofosfamida. La dosis se representa en las fechas de administración programadas.

Hemólisis extravascular mediada por complemento proximal en LES

Mecanismo potencial de persistencia de hemólisis pese al bloqueo de C5



¿Por qué puede no bastar eculizumab?

Eculizumab bloquea C5, C5a y C5b-9, pero no evita la activación proximal de C3 ni la opsonización del hematíe.

Implicación clínica

- Puede persistir anemia hemolítica pese a bloqueo de C5
- Buscar DAT/Coombs con C3d o IgG/C3d
- Pensar en hemólisis inmune coexistente si la TMA no explica toda la anemia

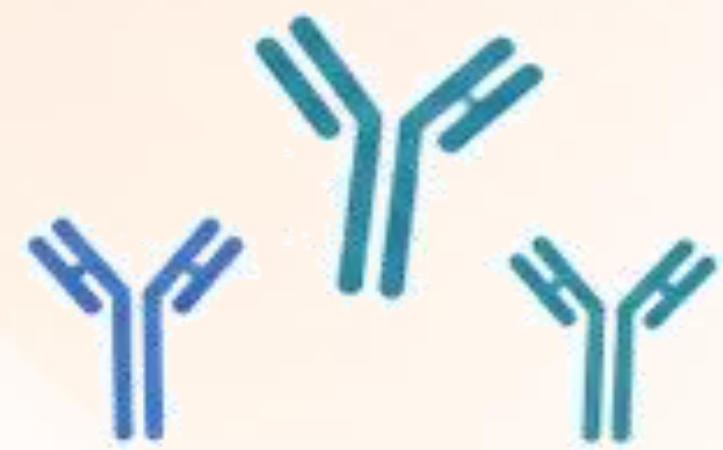
Evidencia principal en anemia hemolítica autoinmune asociada a LES; extrapolación prudente a nefritis lúpica/TMA.

Hair PS, Goldman DW, Li J, Petri M, Krishna N, Cunnion K. Classical complement activation on human erythrocytes in subjects with systemic lupus erythematosus and a history of autoimmune hemolytic anemia. *Lupus*. 2020;29(10):1179-1188.

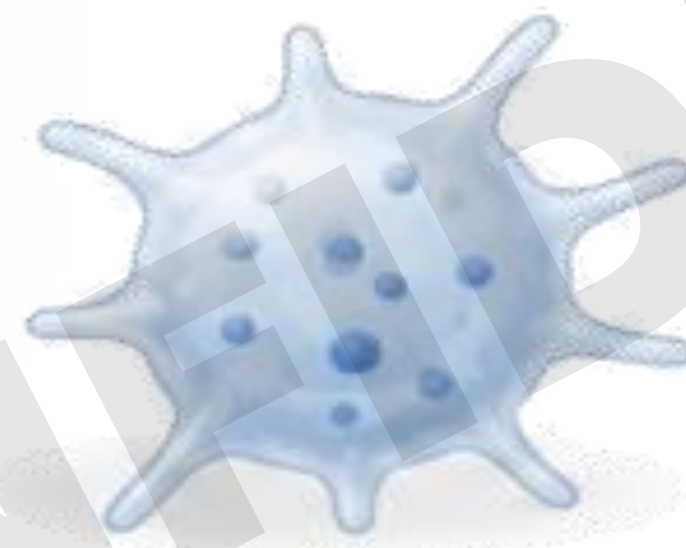
Plaquetas: ¿un mecanismo similar?

Pregunta para discusión

¿Podríamos suponer un mecanismo similar para las plaquetas?



Autoanticuerpos



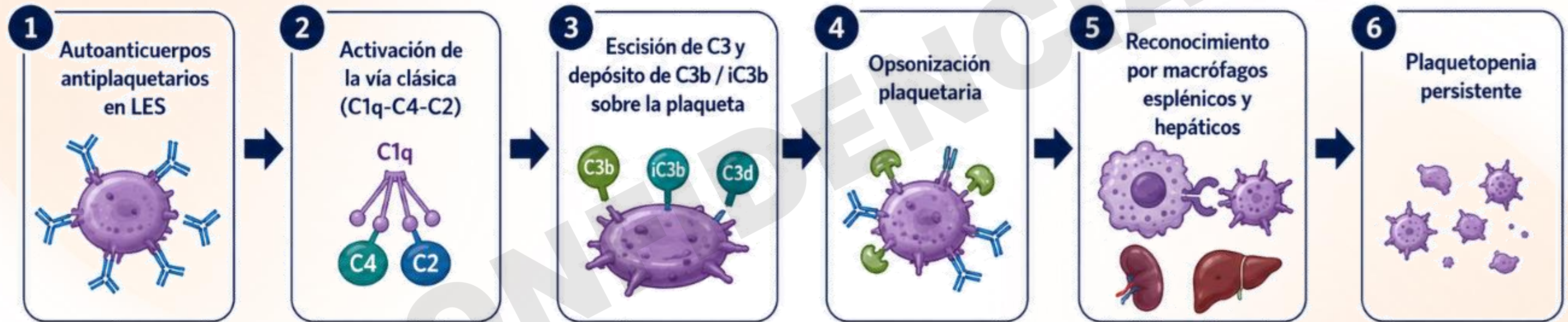
Plaquetas



Activación del
complemento

Plaquetopenia inmune mediada por complemento proximal en LES

Mecanismo potencial de persistencia de plaquetopenia pese al bloqueo de C5



¿Por qué puede no bastar eculizumab?

Eculizumab bloquea C5, C5a y C5b-9, pero no evita la activación proximal de C3 ni la opsonización de la plaqueta.

Implicación clínica

- Puede persistir plaquetopenia pese a bloqueo de C5
- Considerar trombopenia inmune coexistente
- Pensar en autoanticuerpos antiplaquetarios si la TMA no explica toda la plaquetopenia

Evidencia principal en ITP y trombocitopenia asociada a LES; extrapolación prudente a nefritis lúpica/TMA.

Resultados del laboratorio del Dr. Rodríguez de Córdoba

Muestras obtenidas tras 3 dosis de eculizumab

MARCADOR	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
 C3dg+iC3b	642 AU ↑	Normal < 200
 sC5b-9	187 AU ↑	Normal < 150

No difundir sin el permiso de la Dra. Gema Fernández Juárez

Conclusiones

- Aunque la evolución de la paciente ha sido muy satisfactoria, la explicación del caso está por concluir.
- La ausencia de respuesta a eculizumab obliga a reconsiderar el mecanismo fisiopatológico responsable de la MAT.
- El estudio funcional: niveles de C5b-9, C3, C4... son fundamentales para entender qué está pasando.
- Individualizar el bloqueo del complemento.



¡Muchas gracias!