

Capítulo 11

NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBULINA A (IgA)

AUTORES

John Feehally

Hernán Trimarchi

Palabras clave

NEFROPATÍA POR IGA
IGA
GLOMERULOPATÍA
MICROHEMATURIA
PROTEINURIA

Introducción

Desde su descripción en el año 1968¹, la prevalencia de la nefropatía por inmunoglobulina A o por IgA ha variado significativamente, siendo actualmente reconocida como la glomerulopatía primaria más frecuente a nivel mundial, y una causa importante de insuficiencia renal crónica y de enfermedad renal crónica terminal. En los últimos años hubo muchos progresos notables. En este sentido, hubo descubrimientos genéticos de loci de susceptibilidad, la formulación de la teoría de los multi hits o golpes en la patogenia, basados en modelos de hipogalactosidación de la molécula de IgA1 y de los anticuerpos antiglicanos, la introducción de la clasificación de Oxford, y avances en el tratamiento.

Debido a que el diagnóstico de la nefropatía por IgA requiere de la biopsia renal, la prevalencia exacta de la enfermedad sigue siendo difícil de establecer. La prevalencia de los depósitos de IgA mesangial evaluado en necropsias es sorprendentemente alto, del 4 al 16%^{2,3}. Del mismo modo, la frecuencia de IgA en biopsias de protocolo de donante vivo o cadavérico de los riñones trasplantados es del 16% en Japón⁴.

Entre todos los casos de glomerulonefritis primarias en un registro de biopsia, la prevalencia de nefropatía por IgA depende de la región geográfica, y este número tiende a ser muy variable, y va desde el 5% en Oriente Medio⁵, 38% en Europa⁶, y hasta 50% en Japón y China^{7,8}.

El alto nivel de variabilidad entre estas regiones puede ser atribuible a las diferencias étnicas y la accesibilidad a la atención médica, pero también puede reflejar una falta general de consenso entre los médicos sobre la oportunidad en la indicación de la biopsia. Los estadounidenses asiáticos tienen una incidencia cuatro veces mayor por nefropatía por IgA, en comparación con los estadounidenses de origen europeo, y seis veces más que los afroamericanos⁹. Los europeos del norte tienen hasta 2.4 veces más riesgo de progresar a terapias de reemplazo debido a nefropatía por IgA en comparación con los del sur⁹. Por último, la nefropatía por IgA posee una distribución desigual de género. En Europa y América del Norte, la enfermedad generalmente afecta a los hombres con mayor frecuencia, con una proporción tan alta como 3:1¹⁰. Por el contrario, esta relación se aproxima a 1:1 en el este de Asia¹¹.

Etiología

Definición

La nefropatía por IgA normalmente afecta a los adultos jóvenes, si bien también puede ocurrir en los niños y los ancianos. La enfermedad tiene un amplio espectro de síntomas clínicos, desde microhematuria aislada o macrohematuria recurrente hasta un curso más grave caracterizado por proteinuria y deterioro de la función renal, de curso agudo o crónico. El diagnóstico definitivo de la nefropatía por IgA requiere de la biopsia renal, el cual se define por la predominancia difusa en la inmunofluorescencia de depósitos glomerulares de IgA¹². (Imagen IF1) Los depósitos están conformados por IgA1 polimérica, la cual proviene de los plasmocitos de la médula ósea¹³. Las características histológicas de la nefropatía por IgA son diversas, y se encuadran dentro del espectro de la mayoría de las formas de glomerulonefritis proliferativas mediadas por inmunocomplejos. Éstos incluyen alteraciones mínimas en la microscopía de luz, hiper celularidad mesangial (definida como tres o más células mesangiales por área mesangial en una sección histológica de tres micras de espesor), proliferación endocapilar focal que (afecta <50% de los glomérulos), proliferación endocapilar difusa, (que se presenta en más del 50% de los glomérulos), lesiones necrotizantes y semilunas, y más raramente, los patrones de lesiones membranoproliferativas⁶. (Imágenes G2a, G6b, G8a-c) La existencia de cilindros de eritrocitos intratubulares pueden estar asociados con lesión tubular y disfunción renal aguda (Imagen TI 4b). En las etapas crónicas, la progresión a lesiones difusas y globales con glomerulosclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial es la constante (Imágenes 10, G10, G12a-b, TI1). Mediante microscopía electrónica, los depósitos se localizan principalmente en el mesangio, con depósitos variables subendoteliales y raramente subepiteliales¹⁴.

Fisiopatología: El modelo de los multi-golpes (Figura 1)

La IgA, es un isotipo de anticuerpo único en los seres humanos debido a su heterogeneidad de formas moleculares, subclases y glicosilación, y a la baja participación en la respuesta inmune sistémica¹⁵. La molécula de IgA está diferencialmente distribuida entre el sistema inmune sistémico y el mucoso, y es por mucho, el anticuerpo que más se produce en los humanos. Se sintetiza más IgA por día (66 mg/kg/día) que todas las demás clases combinadas¹⁶.

La IgA sérica, la segunda más abundante en la circulación, consiste en monómeros derivados fundamentalmente de plasmocitos de la médula ósea¹⁵, mientras que la IgA secretora de las

mucosas se sintetiza como dímeros de plasmocitos locales, antes de ser transportados a las superficies mucosas a través de las células epiteliales por el receptor de Ig polimérico¹⁷. La IgA muestra una estructura en forma de T, que difiere de la común en forma de Y de otras inmunoglobulinas como la IgG, con una vida media de tres a seis días¹⁸. La IgA se divide en las subclases IgA1 (origen medular) e IgA2 (origen mucoso)¹⁹. Curiosamente, el sistema de IgA difiere sustancialmente entre las especies estudiadas: mientras que dos subclases de IgA se reconocen en los seres humanos, sólo una clase existe en ratones y ratas²⁰. La IgA sérica es principalmente monomérica en los seres humanos, y polimérica en ratones. La depuración de la IgA a través de la vía hepatobiliar juega un papel muy importante en los ratones, pero no en humanos¹⁵. La IgA es la más glicosilada de las inmunoglobulinas. A diferencia de IgA2, la IgA1 contiene en la región bisagra un alto contenido de serina y treonina, que son los sitios de conexión de hasta cinco cadenas de O-glicanos, que consisten de N-acetilgalactosamina con una galactosa y ácido siálico. Es de destacar, que esta estructura galactosilada y sialilada de la IgA es crítica para el desarrollo de nefropatía por IgA. Una hipogalactosidación o una hipersialilación de la IgA1 es el primer golpe para el desarrollo de la enfermedad²¹.

Las anomalías en la producción de IgA1 por hipogalactosidación, da lugar a niveles elevados de IgA1 deficiente en galactosa (Gd IgA1), y representa el primer golpe en el modelo (Figura 1)²². Sin embargo, un nivel elevado de Gd-IgA1 por sí sola no es suficiente para causar nefropatía por IgA y co-factores adicionales son necesarios para activar la formación de complejos inmunes²³. La elevación de Gd-IgA1 provoca la generación de anticuerpos antiglicano que reconocen a la N-acetilgalactosamina como epitopes (Figura 1)²⁴. Esta respuesta anti-glicano representa el segundo golpe. La elevación de la Gd-IgA1 y de los anticuerpos antiglicanos conduce a la formación de complejos inmunes (tercer golpe), que luego se depositan en el mesangio y conforman el cuarto golpe (Figura 1). El depósito mesangial ocurre por medio de receptores como el CD89 y el CD 71 (receptor de transferrina). La IgA1 hipogalactosilada tiene además la propensión a aglutinarse y a formar polímeros. Estos polímeros se escinden en dos partes, uno de los cuales (el Fc α R) es ávido a unirse a un receptor circulante de IgA llamado CD89. El objetivo normal del CD89 es el de anular la actividad defectuosa de los complejos de IgA1 polimérica hipogalactosilada. Este depósito mesangial de CD89-IgA1 se lleva a cabo a través del receptor de transferrina, el CD71. Así, se activa el complemento tanto por las vías de las lectinas (30%) como de la vía alterna (70%), estimula a las células mesangiales, e induce la secreción de citoquinas y la síntesis de matriz extracelular, proteínas resultantes de la inflamación y de la fibrosis local, tanto a nivel glomerular como intersticial, estableciendo el quinto golpe (Figura 1)¹⁴.

Histología

Clasificación de Oxford

Los sistemas de clasificación aplicados a la nefropatía por IgA en el pasado, incluyendo los de Lee et al. y Haas et al, se basaron en el patrón y la gravedad de las lesiones proliferativas y esclerosantes similares a los criterios que la Organización Mundial de la Salud aplicó para la nefritis lúpica. La clasificación de Oxford para la nefropatía por IgA, fue ideada por un grupo de trabajo de más de 40 nefrólogos y patólogos que representaban a la Red Internacional de la nefropatía por IgA y a la Sociedad de Patología Renal en el año 2009^{6,25}. Se trataron de identificar características histológicas reproducibles que predijeran la progresión clínica en una gran cohorte ya con resultados conocidos, y se representa por un sistema de puntuación, y no por una clasificación completa (Tabla 1). Se seleccionaron 206 adultos y 59 niños con nefropatía por IgA con un mínimo de cinco años de seguimiento desde el momento de la biopsia. Los criterios de inclusión incluyeron proteinuria >1 g/día en adultos y filtrado glomerular >30 mL/minuto. Cuatro características patológicas resultaron predictivas: Hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), esclerosis segmentaria (S), y atrofia tubular y fibrosis intersticial (T). Cada característica, tiene una definición clara y un sistema de puntuación que podría ser fácilmente asimilada en la presentación de informes de biopsia de rutina (Tabla 1). Así se concibió el MEST. Ya que cada uno de los componentes del M, E, S, T son variables predictivas independientes, se acordó que la clasificación debería asignar a cada lesión una puntuación independiente^{6,25}.

La clasificación de Oxford se limita a las características evaluadas a la microscopía de luz y se planteó la cuestión de ver si las variaciones en la inmunofluorescencia podría tener valor predictivo. Un análisis posterior, mostró que la presencia o ausencia de depósitos en la pared capilar no era predictivo de los resultados²⁶.

Semilunas

Un hallazgo inesperado y muy discutido por muchos, fue que las semilunas no eran predictivas de los resultados. Basados en la fisiopatogenia de las semilunas, que implica la interrupción de la integridad de la pared capilar con exudación de contenidos capilares en el espacio de Bowman (lo que implica una lesión glomerular más grave), se podría esperar que las semilunas fueran predictivas de peor pronóstico. La ausencia de dicha correlación, puede ser en parte explicada por la cohorte en los que se desarrolló la clasificación de Oxford. Los pacientes con filtrado glomerular <30 mL/min fueron excluidos con el objetivo de excluir a aquéllos dentro del “punto de no retorno”. En la cohorte original de Oxford algunas biopsias

mostraron semilunas y ninguna biopsia tenía más del 30% de los glomérulos que las contuviesen. Un estudio posterior en una cohorte japonesa, confirmó que las semilunas no fueron significativas en los casos con las características similares a los de la cohorte original de Oxford, pero fueron determinantes cuando otros pacientes fueron incluidos²⁷.

Recientemente, se ha publicado el rol que las semilunas celulares o mixtas podrían jugar en la nefropatía por IgA. Haas et al sugieren agregar los siguientes scores a la ya existente clasificación de Oxford: C0 (sin semilunas); C1 (semilunas en menos de un cuarto de glomérulos, identificando a pacientes con alto riesgo de mal pronóstico si no se inmunosuprimen); y C2 (semilunas en más de un cuarto de los glomérulos), identificando a pacientes con aún mayor riesgo de progresión, aun bajo tratamiento inmunosupresor²⁸.

Los estudios de validación

Nunca fue la intención de que la clasificación de Oxford tal como se publicó en el 2009, representase una aproximación final y definitiva a la clasificación patológica de la nefropatía por IgA. Para el año 2013 se habían publicado dieciséis estudios de cohortes retrospectivos, con 3.893 sujetos que fueron diseñados para validar la Clasificación de Oxford. Un metaanálisis de estos estudios confirmó la importancia predictiva de M, S y T²⁹. Los resultados para E (proliferación endocapilar) resultó ser menos robusto. Posteriormente el estudio más grande de validación fue una cohorte de 1.147 sujetos de Europa (conocido como el Estudio VALIGA), que también confirmó el valor predictivo de M, S y T³⁰.

La importancia de la lesión E se ha aclarado aún más en un reciente estudio de un grupo de pacientes con nefropatía por IgA, ninguno de los cuales habían recibido tratamiento inmunosupresor²⁵. Se demostró que la lesión E es predictivo de respuesta y sensibilidad a la inmunosupresión, pero no debe ser tomado para hacer recomendaciones terapéuticas. La clasificación de Oxford sigue en constante desarrollo, ya que se concibió con un fin dinámico y no definitivo. También se están evaluando una serie de biomarcadores adicionales que pueden ayudar a fortalecer el valor predictivo²⁵.

Diagnóstico

Los episodios de hematuria recurrente macroscópica, provocados por la infección de la mucosa son la característica de presentación en sólo en una minoría de los pacientes, y casi exclusivamente se trata de individuos de edad <40 años. Una aparente paradoja es la asociación de hematuria visible con buen pronóstico. Estos pacientes pueden representar un subgrupo

distinto con nefropatía por IgA benigna; o bien puede reflejar la identificación temprana de estos pacientes, mientras que muchos de los que son asintomáticos, no pueden identificarse hasta que la lesión glomerular está más avanzada. La microhematuria asintomática con o sin proteinuria es común en la nefropatía por IgA, pero su frecuencia está influenciada por la actitud del nefrólogo frente a la biopsia renal en los que se presentan con grados menores de la proteinuria. Muchos nefrólogos no recomiendan la biopsia renal si la hematuria se asocia con proteinuria <0.5-1 g/día, y muchos de estos pacientes que se presentan de esta manera podrían padecer de nefropatía por IgA, pero quedan sin diagnóstico. Presentaciones poco comunes de la nefropatía por IgA son el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda, esta última ya sea debido a una lesión tubular aguda en asociación con hematuria visible, o por la formación primaria de semilunas. Finalmente, después de un trasplante renal en aquellos cuya enfermedad renal primaria fue la nefropatía por IgA, la recurrencia es común. Hay alrededor de un 32% de recurrencia mesangial en los dos primeros años a partir de biopsias de protocolo³¹ y hasta el 60% se informa a los cinco años de recurrencia. Una minoría de los pacientes, sin embargo, desarrollan disfunción del injerto atribuible a nefropatía por IgA recurrente y pérdida del injerto. Sin embargo, parece probable que la nefropatía por IgA recurrente surja como una causa cada vez más común de fracaso del injerto a largo plazo, con el mejor manejo de los injertos con respecto a los rechazos agudos y crónicos³². Como se señaló previamente, el diagnóstico de la nefropatía por IgA se hace por microscopía de fluorescencia, con el hallazgo de depósitos difusos exclusivos o preponderantes de IgA a nivel mesangial, acompañados a menudo de depósito de la fracción C3 del complemento (Imagen IF1).

Tratamiento

El desarrollo de tratamientos satisfactorios para la nefropatía por IgA es complejo. En este capítulo se hacen recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía por IgA primaria. La mayoría de las evidencias, disponibles en la actualidad se resumen en la Guía de Práctica Clínica para las glomerulonefritis KDIGO del año 2010³³, pero una serie de importantes estudios se han publicado desde entonces. Como guía de tratamiento referirse a la Tabla 2.

Prevención y manejo de la macrohematuria

La tonsilectomía, reduce los episodios de macrohematuria en aquellos casos en los que las faringitis recurrentes son la infección primaria, pero la tonsilectomía no ha demostrado reducir la progresión a la insuficiencia crónica.

Manejo clínico

Marcadores clínicos de riesgo de progresión

Aunque muchos factores de riesgo clínico pueden tener papeles de importancia variable, los únicos dos factores que son predictivos de progresión en análisis multivariados de grandes cohortes de pacientes, son la proteinuria y la hipertensión arterial. En cohortes de pacientes con nefropatía por IgA con seguimiento prolongado, una mayor proteinuria aumenta el riesgo de progresión^{34,35}. Algunos estudios han sugerido que puede haber un umbral de corte de 1 g/día por debajo del cual el riesgo de progresión no es tal³⁴. Sin embargo, hay aún un riesgo de progresión entre 0.5 g/día y 1 g/día³⁵. Es importante destacar que también hay evidencia de que la reducción de la proteinuria mejora el pronóstico³⁴, y por lo tanto es un objetivo terapéutico primordial. La hipertensión también predice el riesgo de progresión y es aditiva con el grado de proteinuria³². Sin embargo, para maximizar la precisión de la combinación de la proteinuria y la presión arterial en la predicción del riesgo, se requiere al menos de 2 años de seguimiento³².

Nefropatía por IgA típica - El paciente de bajo riesgo

La nefropatía por IgA tiene buen pronóstico en los pacientes con anomalías urinarias menores (microhematuria y proteinuria <0.5 g/día), y función renal normal con normotensión. No se requiere en estos casos de ningún tratamiento específico. El posible papel de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en estos pacientes no mostró ningún beneficio en la protección de la función renal o prevenir la aparición de proteinuria >0.5 g/día, aunque el seguimiento fue de sólo cinco años³⁶. Ya que una pequeña proporción de estos pacientes en remisión completa desarrollará aumento de la proteinuria, hipertensión, o caída del filtrado glomerular, se exige un seguimiento prolongado de estos individuos.

Nefropatía por IgA típica - El paciente con riesgo significativo de progresión

El pronóstico es menos predecible en el paciente que presenta proteinuria significativa (>0.5 g/día) con o sin hipertensión, y con una lenta caída en la tasa de filtración glomerular. Como se discutió anteriormente, en cada paciente se puede evaluar el riesgo de progresión con cierta precisión, tomando en consideración la proteinuria, la presión arterial, y los hallazgos en la biopsia de acuerdo al score de MEST. En este sentido, creemos que la cuestión a plantearse

es: “¿Debo tratar a este paciente con nefropatía por IgA?”. Con frecuencia, el enfoque de la cuestión es, si es apropiado utilizar un régimen inmunosupresor con posibles efectos adversos significativos sopesado contra el beneficio esperado. Sin embargo, el primer paso es de dar nefroprotección o tratamiento de soporte, basado en lograr un control estricto de la presión arterial y en reducir al mínimo la proteinuria³³.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte, define un conjunto de medidas que tienen como propósito el de retardar la progresión de la nefropatía por IgA, que no son específicos para ésta sino que se aplican a prácticamente cualquier enfermedad glomerular. Este enfoque se trata en las guías KDIGO para glomerulopatías y para la presión arterial en la enfermedad renal crónica^{33,37}.

Presión arterial

Aunque continúa el debate sobre las metas y los umbrales apropiados para el tratamiento de bajar la presión arterial en los pacientes con enfermedad renal crónica, en la nefropatía por IgA hay un límite superior de 130/80 mmHg, y llegar a 125/75 mmHg cuando hay proteinuria >1 g/día³⁸. La restricción de sal en la dieta debe ser considerada como obligatoria y no opcional en la consecución de este objetivo, y ser controlada con el ionograma urinario.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina

En adultos y niños con nefropatía por IgA, hay suficiente evidencia de que el uso de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) retarda la progresión³⁹. Sobre la base de la evidencia actual, no hay ninguna razón para suponer que los inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina difieren en su capacidad para retrasar la progresión. Un meta-análisis muestra que la terapia de combinación con inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II es más efectiva que cualquiera en la reducción de la proteinuria en la nefropatía por IgA⁴⁰. Estudios recientes sobre la combinación de bloqueo del sistema renina angiotensina para la reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos tipo dos y enfermedad vascular mostraron un perfil adverso renal significativo, y esto ha provocado precaución en el uso de este enfoque. Pero no hay evidencia en el meta-análisis⁴⁰ que el doble bloqueo aumente el riesgo de hiperpotasemia o reducción aguda de la función renal en comparación con monoterapia. La restricción de sal en la dieta potencia los efectos antiproteinúricos⁴¹, y debe ser considerada obligatoria. El estudio STOP-IgAN informó recientemente que del 90% de los enrolados en el estudio y transcurridos 6 meses de tratamiento de soporte con doble bloqueo se logró un óptimo control de la presión arterial, y en 34% la proteinuria cayó por debajo de 0.75 g/día y no requirió de tratamiento inmunosupresor³⁸. Una

vez que la atención de apoyo se ha optimizado, el foco de la toma de decisiones está aquéllos con mayor riesgo de progresión, que son quienes persisten con proteinuria >1 g/día. El umbral de 1 g es arbitrario, ya que la mayoría de los ensayos con inmunosupresión emplearon un criterio de inclusión de la proteinuria > 1 g/día.

Punto de no retorno

Otro concepto a discutir en el tratamiento de la nefropatía por IgA es el punto de no retorno, es decir, el nivel de función renal por debajo del cual todos los pacientes progresan a la enfermedad renal terminal. Mientras que los primeros informes indican 100% de duplicación de la creatinina dentro de 3-21 meses una vez que la creatinina sérica se había elevado por encima de 3 mg/dL⁴², otros informes⁴³ mostraron que pueden pasar años con función renal estable. Las guías KDIGO recomiendan que se continúe la terapia de soporte, incluso cuando la tasa de filtrado es <30 - 50 mL/min, pero que se discontinue la terapia inmunosupresora excepto con cuadros rápidamente progresivos (con extracapilaridad como hallazgo predominante)³³.

Terapias inmunomoduladoras

Corticoides

Los corticosteroides se han usado ampliamente en el tratamiento de la nefropatía por IgA durante más de treinta años, en un principio sin ninguna evidencia. Para el año 2009 cinco estudios clínicos prospectivos habían probado los corticosteroides en la nefropatía por IgA. De éstos, dos no mostraron ningún beneficio en la protección de la función renal^{44,45}, mientras que tres encontraron progresión reducida de la nefropatía por IgA⁴⁶. La guía KDIGO³² se mostró cautelosa, y sugirió que los corticosteroides sólo deben iniciarse en pacientes de alto riesgo si la proteinuria es > 1 g/día después de un tratamiento de soporte por tres a seis meses y con tasa de filtrado >50 mL/min. El entusiasmo por el uso de corticosteroides, fue reforzado recientemente por un gran estudio de cohorte observacional de Europa, lo que sugiere que los corticosteroides son renoprotectores además del bloqueo del sistema renina angiotensina incluso con filtrado <50 mL/min⁴⁷.

Sin embargo, el estudio STOP-IgAN publicado recientemente, el primer ensayo randomizado y controlado de inmunosupresión en la nefropatía por IgA, que incluía tratamiento de soporte estricto durante 6 meses antes de la asignación al azar a un régimen inmunosupresor con corticosteroides (y en aquellos con filtrado 30-59 mL/min la adición de ciclofosfamida seguido de azatioprina) fue diferente en sus hallazgos³⁸. En el STOP-IgAN, los beneficios de la inmunosupresión se restringieron a una reducción transitoria en la proteinuria, sin impacto en la preservación del filtrado glomerular durante los tres años de seguimiento. También hubo

un aumento de los efectos adversos relacionados con la inmunosupresión. Por lo tanto, STOP-IgAN sugiere que el soporte estricto es superior a los beneficios de la inmunosupresión.

Por ahora, el uso de los corticosteroides en la nefropatía por IgA sigue siendo controvertido. La preocupación por el perfil de los efectos adversos de los corticosteroides orales ha dado lugar a un nuevo enfoque de usar budesonida entérica que minimiza la absorción sistémica de los esteroides. Un estudio piloto demostró que este enfoque puede reducir la proteinuria⁴⁸, y los resultados preliminares de un estudio clínico randomizado⁴⁹ lo confirman. Se requiere de trabajos adicionales antes de que la budesonida ingrese en la práctica clínica habitual.

Micofenolato

El micofenolato ha sido comparado en cuatro estudios clínicos randomizados en la nefropatía por IgA. En uno de éstos en Estados Unidos, el micofenolato no fue de beneficio alguno, pero la creatinina sérica basal era de 2.6 ± 1.2 mg/dL, por lo que probablemente fueron incluidos pacientes con enfermedad avanzada con un “punto de no retorno”⁵⁰. Otros tres estudios estuvieron bien diseñados: dos en caucásicos europeos no mostraron ningún beneficio a tres años de tratamiento^{51,52}. El otro, en chinos mostró una reducción inicial en la proteinuria y protección significativa de la tasa de filtración glomerular después de seis años, en una cohorte que recibió micofenolato durante seis meses⁵³. Todos los estudios fueron relativamente pequeños, pero estos datos hacen plantear la posibilidad de una respuesta diferencial al micofenolato en personas de diferente ascendencia.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida, no demostró ningún beneficio en los primeros estudios en la nefropatía por IgA con enfermedad clínica leve. Un estudio, ha demostrado un beneficio de la ciclofosfamida en una pequeña cohorte de la nefropatía por IgA con mal pronóstico (enfermedad renal terminal dentro de los cinco años en el grupo de control)⁵⁴. En este informe, la ciclofosfamida se combinó con altas dosis de corticosteroides, y seguido de un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticosteroides y azatioprina en un régimen similar al utilizado en las vasculitis sistémicas. El estudio adolece de terapia de soporte adecuada.

No hay evidencia para justificar el uso de la ciclofosfamida en la nefropatía por IgA, con la excepción de un posible papel de la ciclofosfamida en forma de nefropatía por IgA, con predominio de semilunas con el rápido deterioro de la función renal (ver más adelante).

Azatioprina

La azatioprina se ha probado en dos estudios clínicos randomizados en el que se añade a un régimen de esteroides, pero no dio ninguna ventaja adicional⁵⁵.

Rituximab

El rituximab no mostró beneficio en un estudio randomizado dado por seis meses en casos con proteinuria >1 g/día a pesar de una adecuada terapia de soporte⁵⁶.

Amigdalectomía

La amigdalectomía continúa siendo utilizada regularmente en un número de centros japoneses, aunque se utiliza poco en otros lugares. Mientras que la amigdalectomía suele reducir o detener los episodios de hematuria visible en la nefropatía por IgA, si son provocados por amigdalitis recurrente, la cuestión más importante es si la amigdalectomía tiene beneficios a largo plazo en la protección de la función renal. No se dispone de datos observacionales que apoyen su valor en Japón, en el que la amigdalectomía a menudo se ha combinado con otras terapias, en particular corticosteroides. Un estudio retrospectivo europeo reciente no mostró ningún beneficio para la amigdalectomía. Dada la naturaleza invasiva de la amigdalectomía y la falta de evidencias respecto a su beneficio, en general su indicación no está recomendada en la nefropatía por IgA.

Aceite de pescado

Los efectos favorables de la suplementación de la dieta con ácidos grasos ω -3 en forma de aceite de pescado, incluyen reducciones en la producción de eicosanoides y citoquinas, los cambios en la fluidez de la membrana y la reología, y la reducción de la agregación plaquetaria. Los resultados de un estudio clínico randomizado proporcionan evidencia de protección de seis meses de tratamiento con 12 gramos al día si se administra a pacientes con proteinuria > 1 g/día y creatinina <3 mg/dL, a pesar de una reducción no significativa en la proteinuria⁵⁷. Sin embargo, el grupo de placebo en ese ensayo se hizo equivocadamente, con sesgo de selección. El cumplimiento es muy difícil con un régimen de 12 cápsulas al día durante dos años, lo que a menudo produce diglusia, flatulencia y halitosis.

Presentaciones infrecuentes de la nefropatía por IgA

Nefropatía por IgA con predominancia de semilunas

El término de nefropatía por IgA con predominancia de semilunas, debe reservarse para los casos en los que hay semilunas celulares en por lo menos el 50% de los glomérulos con inflamación glomerular aguda, en el contexto de una función renal que se deteriora rápidamente³³ (Capítulo 15). Las semilunas ocasionales son un hallazgo frecuente incluso en los de bajo riesgo de progresión⁵⁸, y en tales casos el término de nefropatía por IgA con importancia adjudicable a las semilunas es inapropiado. La evidencia anecdótica sugiere que la terapia inmunosupresora puede ser beneficiosa. Sin embargo, la respuesta a la inmunosupresión y el pronóstico son menos favorables que en el de vasculitis con semilunas asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo); la supervivencia renal a los cinco años es sólo del 30%^{59,60}.

No existen estudios clínicos randomizados para guiar el tratamiento, aunque un régimen apropiado es el de ciclofosfamida y altas dosis de corticosteroides, seguida de la terapia de mantenimiento con dosis bajas de corticosteroides y azatioprina o micofenolato (Tabla 2).

Síndrome nefrótico

Sólo el 5-10% de los pacientes con nefropatía por IgA se presentan con síndrome nefrótico, similar enfermedad por cambios mínimos, y la única evidencia histopatológica es el depósito mesangial de IgA. El síndrome nefrótico es esteroide sensible, aunque esto sólo se basa en estudios de observación³³.

Tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación de Oxford. Cuatro variables predictivas de pronóstico.

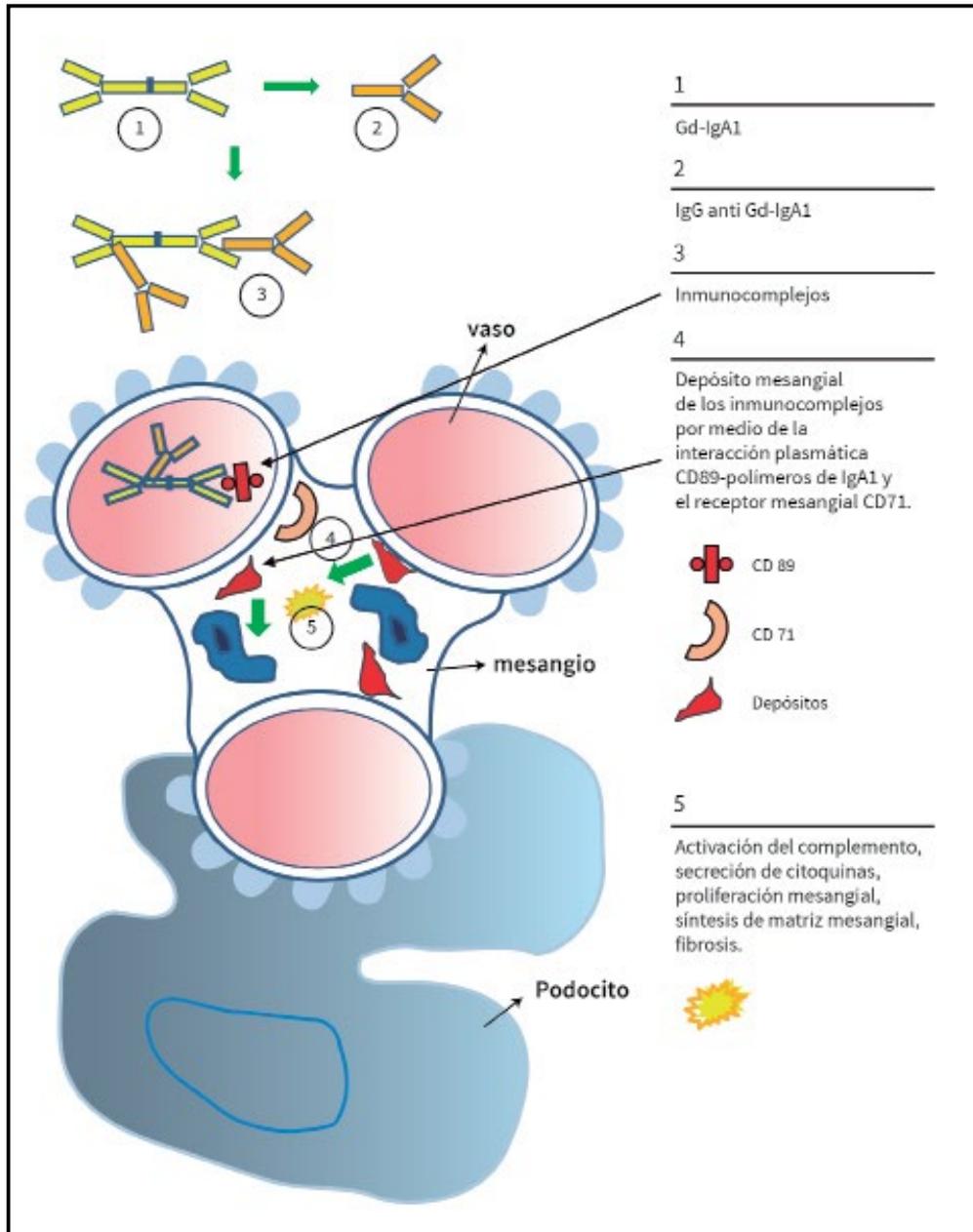
Variable	Definición & Score
Hipercelularidad mesangial	Menos (M0) o más (M1) de 50% de glomérulos con más de tres células por área mesangial.
Hipercelularidad endocapilar	Hipercelularidad debido a un aumento de células endoteliales dentro de la luz capilar glomerular causando disminución de las luces. Presente (E1) o ausente (E0)
Esclerosis/adherencias segmentarias	Cualquier monto del penacho afectado por esclerosis, (pero no involucrando a todo el penacho) o la presencia de una o más adherencias. Presente (S1) o ausente (S0)
Fibrosis intersticial y atrofia tubular	Porcentaje de área cortical afectada por la atrofia tubular o la fibrosis intersticial, cualquiera que fuese la mayor. 0-25% (T0), 26-50% (T1), >50% (T2)

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo de la NIgA según la presentación clínica. Ver el texto para mejor discusión.

Presentación clínica	Manejo recomendado	Comentarios
<p>Microhematuria aislada</p> <p>Proteinuria <0.5g/día, normotensión, función renal normal.</p>	<p>Observación regular.</p> <p>Control anual de la presión arterial, función renal, orina completa.</p>	<p>Seguimiento por nefrología.</p> <p>Continuar el control hasta que el examen de orina se torne normal.</p>
<p>Episodio of macrohematuria</p>	<p>Ningún tratamiento específico.</p>	<p>No hay a la fecha un rol confirmado para la tonsilectomía.</p>
<p>Macrohematuria con injuria renal aguda</p>	<p>Medidas de soporte.</p> <p>Biopsia renal si la función renal no mejora en 2-3 días.</p> <p>Necrosis tubular aguda – continuar con tratamiento de soporte.</p> <p>Nefropatía por IgA con semilunas – considerar inmunosupresión.</p>	
<p>Predominancia de semilunas</p> <p>>50% semilunas con injuria renal aguda rápidamente progresiva.</p>	<p>Ciclofosfamida IV seguida de azatioprina o micofenolato más esteroides.</p> <p>Si no hay estigmas predominates de cronicidad en la biopsia.</p>	<p>No hay rol para la plasmaféresis.</p>

Síndrome nefrótico	Meprednisona si la biopsia es similar cambios mínimos.	Corticosteroides y agentes de segunda línea similar cambios mínimos.
Proteinuria en rango nefrótico	Tratar como de alto riesgo. Nefropatía por IgA lentamente progresiva.	
Nefropatía por IgA con riesgo de progresión Proteinuria > 1g/día ± hipertensión ± caída en la función renal.	Tratamiento de soporte: <ul style="list-style-type: none">• Bloqueo del Sistema renina angiotensina: Inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina. Combinación de ambos si la proteinuria >0.5g/24hr con una sola droga . <ul style="list-style-type: none">• Control de la presión arterial Agregar antihipertensivos para lograr una presión de 125/75 mmHg. <ul style="list-style-type: none">• Restricción de sal	Corticoides No hay rol para la tonsilectomía. No hay rol para el aceite de pescado.
Nefropatía por IgA con alto riesgo de progresión Proteinuria >1g/día a pesar de adecuado control de la presión arterial y máximo doble bloqueo. Score MEST desfavorable	Continuar tratamiento de sostén. Micofenolato en chinos asiáticos, no europeos.	No hay un rol definitivo para los corticosteroides, es controversial. No hay rol para la cclofosfamida.
Transplante renal para la Nefropatía por IgA	Corticosteroides como tratamiento crónico de mantimiento inmunosupresor.	

Figura 1. Fisiopatología de la nefropatía por IgA.



Bibliografía

1. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694–695.
2. Sinniah R. Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 1983; 36: 276–279.
3. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD et al. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 943–946.
4. Suzuki K, Honda K, Tanabe K et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; 63: 2286–2294.
5. Demircin G, Delibas A, Bek K et al. A one-center experience with pediatric percutaneous renal biopsy and histopathology in Ankara, Turkey. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 933–939.
6. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Roberts IS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546–556.
7. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 493–503.
8. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 870–876.
9. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002765.
10. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199–207.
11. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 310–319.
12. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 445–454.
13. Valentijn RM, Radl J, Haaijman JJ et al. Circulating and mesangial secretory component-binding IgA-1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 1984; 26: 760–766.
14. Magistroni R, D'agatti V, Appel G, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015; 88: 974–989.
15. Kerr MA (1990) The structure and function of human IgA. *Biochem J* 271: 285–296.
16. Solomon A (1980) Monoclonal immunoglobulins as biomarkers of cancer. In: Sell S (ed) *Cancer markers*. Humana Press, New York, 57–87.
17. Phalipon A, Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins. *Trends Immunol* 2003; 24: 55–58.
18. Boehm MK, Woof JM, Kerr MA, Perkins SJ. The fab and fc fragments of IgA1 exhibit a different arrangement from that in IgG: a study by X-ray and neutron solution scattering and homology modelling. *J Mol Biol* 1999; 286: 1421–1447.
19. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol* 2006; 208: 270–282.
20. Monteiro RC, Van De Winkel JGJ. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:177–204.

21. Lechner SM, Papista C, Chemouny JM, et al. Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2016; 29: 5-11.
22. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1008–1014.
23. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011; 80: 79–87.
24. Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119: 1668–1677.
25. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Cattran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534–545.
26. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2533–2536.
27. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2806–2813.
28. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CA, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28: (Publicado online antes de su impresión).
29. Lv J, Shi S, Xu D et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 891–899.
30. Troyanov S, Bellur S et al. VALIGA proteinuria Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014; 86: 828–836.
31. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2553–2558.
32. Floege J, Eitner F. Current therapy for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 10: 1785–1794.
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2 Supplement 2: 139–274.
34. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3177–3183.
35. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. VALIGA proteinuria Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014; 86: 828–836.
36. Li PK, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Szeto CC Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 2013; 126: 162–168.
37. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 340–414.
38. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2225–2236.
39. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578–1583.
40. Cheng J, Zhang X, Tian J, Li Q, Chen J. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 917–923.

41. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2011; 343: d4366.
42. Scholl U, Wastl U, Risler T, et al. The “point of no return” and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 1999; 52: 285–292.
43. Ota F, Ueki K, Naruse T, Nojima Y. Patients with IgA nephropathy whose renal function remains stable for a long time even after exceeding the “point of no return”. *Clin Nephrol* 2000; 54:175–176.
44. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 972–983.
45. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 467–474.
46. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163.
47. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Cattran D, Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2248–2258.
48. Smerud HK, Bárány P, Lindström K et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3237–3242.
49. NEFIGAN Fellström BC, Coppo R, Feehally J et al. Effects of a novel targeted-release formulation of budesonide in IgA Nephropathy: The NEFIGAN Trial. *ASN abstract* 2015.
50. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139–2145.
51. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842–1849.
52. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 783–791.
53. Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010; 77: 543–549.
54. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142–148.
55. Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1783–1790.
56. Lafayette R, Canetta P, Rovin B, et al. A Randomized Controlled trial of Rituximab In Iga Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1306–1313.
57. Donadio JV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1772–1777.
58. Liu H, Peng Y, Liu H et al. Renal biopsy findings of patients presenting with isolated hematuria: disease associations. *Am J Nephrol* 2012; 36: 377–385.
59. Lv J, Yang Y, Zhang H et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter

- cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2118–2125.
60. Wang J, Juan C, Huang Q, Zeng C, Liu Z. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with minimal change-like lesions: a single-centre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2339–2345.