

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL
**Nefropatía IgA con alto de riesgo de progresión: factores pronósticos
clínicos e histopatológicos y respuesta al tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Huerta Arroyo

Director

Manuel Praga Terente

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna



**NEFROPATÍA IgA CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN:
FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS
Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Huerta Arroyo

Bajo la dirección del doctor Manuel Praga Terente

Madrid, 2015

*“A Julio,
por su inmenso apoyo en mi crecimiento profesional y personal,
por su paciencia infinita, por quererme tanto”.*

*“A Maia,
Por todo el tiempo robado y por ser lo más bonito
que me ha pasado en la vida.”*

*“A mis padres,
por enseñarme desde pequeña lo que es el esfuerzo y la constancia,
por confiar siempre en mí, porque gran parte de lo que soy
se lo debo a ellos”.*

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por haber hecho posible el desarrollo de este trabajo:

A mi director de tesis, el Dr. Manuel Praga Terente, por su disponibilidad y su dedicación en el desarrollo de este trabajo, y por contagiarme ese entusiasmo por la patología glomerular desde mis inicios como nefróloga.

Al equipo del Centro de Enfermedades Glomerulares de la Universidad Columbia de Nueva York, especialmente al Dr. Gerald Appel, al Dr. Pietro Canetta y al Dr. Andrew Bomback. Por su acogida y por todo lo aprendido durante el año que compartí con ellos, tanto en la actividad clínica como en los trabajos de investigación (entre ellos este proyecto).

A Eva, David, Eduardo y Myriam, por su contribución, de una forma u otra en este proyecto.

A los servicios de Nefrología del Hospital Puerta de Hierro y del Doce de Octubre, por la oportunidad de aprender a su lado. Al Dr. Portolés en especial por confiar en mí, y por su ayuda y ánimos en el desarrollo de este proyecto.

Al resto de mi familia, especialmente a mis hermanos Raquel y Angel, y a mis amigos, por su cariño, por su apoyo, por tantos momentos vividos, y también por los no vividos por motivos profesionales como este proyecto.

ABREVIATURAS

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II.

Crs: creatinina sérica.

CS: corticosteroides.

DM: Diabetes Mellitus.

eGFR: estimated glomerular filtration rate.

ERT: enfermedad renal terminal.

ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

FGe: filtrado glomerular estimado.

Gal: galactosa.

GalNac: N-acetilgalactosamina.

HTA: hipertensión arterial.

Hpc: hematíes por campo.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

ICN: inhibidores de la calcineurina.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IRT: insuficiencia renal terminal.

IS: inmunosupresión.

ISRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ME: microscopía electrónica.

MMF: micofenolato mofetil.

MO: microscopía óptica.

NIgA: nefropatía IgA.

SRAA: sistema renina- angiotensina-aldosterona.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

TFG: tasa de variación del filtrado glomerular.

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO	9
ÍNDICE DE TABLAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
RESUMEN	15
SUMMARY	22
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Definición y marco histórico.....	30
1.2. Patogénesis.....	31
1.3. Epidemiología. Distribución geográfica y racial.....	32
1.4. Presentación clínica.....	34
1.5. Características histopatológicas.....	35
1.6. Evolución natural de la enfermedad.....	36
1.7. Factores pronósticos clínicos.....	36
1.8. Factores pronósticos histológicos.....	41
1.9. Pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad.....	42
1.10. Tratamiento.....	43

Capítulo 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	48
Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS	51
3.1 Selección de pacientes.....	52
3.2 Protocolos terapéuticos.....	54
3.3 Datos clínicos.	54
3.4 Datos histopatológicos.....	55
3.5 Objetivos primarios y secundarios.	56
3.6 Análisis estadístico.	57
Capítulo 4. RESULTADOS	60
4.1 Estudio I.....	61
4.2 Estudio II.	66
4.3 Estudio III.....	70
Capítulo 5. DISCUSIÓN	72
5.1 Estudio I.....	74
5.2 Estudio II	80
5.3 Estudio III.....	85
Capítulo 6. CONCLUSIONES.....	90
BIBLIOGRAFÍA.....	127
ANEXOS	142

ÍNDICE DE TABLAS

ESTUDIO I:

Tabla 1.1. Características clínicas y analíticas al diagnóstico (n=154).....	94
Tabla 1.2. Datos histológicos de la población estudiada (n=154)	95
Tabla 1.3. Tratamiento	96
Tabla 1.4. Función renal basal, regímenes de tratamiento y progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y llegada a la ERCT) en la población estudiada con seguimiento (n=126), estratificada mediante la exposición al tratamiento inmunosupresor	97
Tabla 1.5. Asociación entre los parámetros clínicos y la progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y la progresión a la ERCT) a lo largo del seguimiento, mediante el modelo de regresión de Cox	98
Tabla 1.6. Asociación entre los parámetros histopatológicos y la progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y la progresión a la ERCT) a lo largo del seguimiento, mediante el modelo de regresión de Cox	99
Tabla 1.7. Construcción del “score de riesgo” mediante el método de estimación de máxima verosimilitud	100
Tabla 1.8. Valor de cada variable en el “score de riesgo”	101

ESTUDIO II:

Tabla 2.1. Características clínicas al diagnóstico	102
Tabla 2.2. Tratamientos previos al inicio del ciclo con Corticoides.....	103

Tabla 2.3. Datos clínicos al inicio del tratamiento.....	104
Tabla 2.4. Características Histológicas.....	105
Tabla 2.5. Factores clínicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo, definido como incremento de $\geq 25\%$ de Creatinina – análisis univariante.....	106
Tabla 2.6. Factores histológicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo, definida como incremento de $\geq 25\%$ de Creatinina – análisis univariante.....	107
Tabla 2.7. Análisis multivariante de la combinación de factores clínicos e histológicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo.	108
<u>ESTUDIO III:</u>	
Tabla 3.1. Datos clínicos basales (n=13).	109
Tabla 3.2. Datos analíticos basales (n=13).....	110
Tabla 3.3. Respuesta al tratamiento con MMF y corticosteroides.....	111

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN:

Figura 0.1. Patogénesis de la NIgA.	113
Figura 0.2. Distribución geoespacial del riesgo de padecer Nefropatía IgA a nivel Mundial.	114
Figura 0.3. Estudio de microscopía óptica: glomérulo con aumento de la celularidad y matriz mesangial.	115
Figura 0.4. Estudio de inmunofluorescencia: glomérulo con positividad para IgA.	116

ESTUDIO I:

Figura 1.1. Distribución por sexos.	117
Figura 1.2. Distribución racial.	118
Figura 1.3. Sintomatología al diagnóstico.	119
Figura 1.4. Correlación entre el FGe al diagnóstico y la progresión de la enfermedad renal.	120
Figura 1.5. Ausencia de correlación entre la proteinuria al diagnóstico y la progresión de la enfermedad renal.	121
Figura 1.6. Curvas de supervivencia según la puntuación obtenida en el “score de riesgo elaborado”.	122

ESTUDIO II:

Figura 2.1. Distribución por sexos.	123
Figura 2.2. Curvas de supervivencia para el objetivo primario (incremento de la creatinina sérica $\geq 25\%$), estratificados según el FGe basal.	124

ESTUDIO III:

Figura 3.1. Evolución del FG a lo largo del seguimiento125

Figura 3.2. Evolución de la proteinuria a largo del seguimiento126

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La Nefropatía IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular primaria más prevalente a nivel mundial. Inicialmente era considerada como una enfermedad relativamente benigna, pero ahora se sabe que existe un riesgo sustancial de progresión a la enfermedad renal terminal (ERT). El índice de progresión a los diez años es del 5 - 25% y a los veinte años del 25 - 50%. Además la NIgA afecta a un gran porcentaje de gente joven en comparación con otras enfermedades que llevan a la enfermedad renal crónica y a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, con la consecuente implicación económica y social que esto conlleva.

Por todos estos motivos es importante identificar aquellos factores demográficos, clínicos e histológicos que nos puedan ser útiles para predecir el pronóstico de los pacientes con NIgA, lo cual va a ser determinante a la hora de decidir el manejo clínico y terapéutico más adecuado de estos enfermos. De forma preferente, es preciso identificar los marcadores pronósticos en la subpoblación de pacientes con NIgA progresiva, por la morbimortalidad que la progresión de la enfermedad renal conlleva. Además, la evidencia científica existente acerca del tratamiento óptimo de los pacientes con NIgA, especialmente en este subgrupo de pacientes con NIgA y evidencia de progresión de la enfermedad, es muy escasa. Son necesarios más estudios que exploren nuevas estrategias terapéuticas de forma preferencial en estos pacientes con NIgA progresiva, por su comorbilidad asociada y porque es en este tipo

de pacientes en los que se va a plantear el empleo de fármacos inmunosupresores agresivos y potencialmente tóxicos.

OBJETIVOS

Estudio I: Analizar los marcadores pronósticos clínicos e histológicos de una población de pacientes caracterizada por su diversidad racial y por la progresión de la enfermedad renal a pesar de tratamiento con inhibidores del SRAA. Como objetivo secundario, nos propusimos elaborar un “score de riesgo” que sirviera en la práctica clínica diaria como herramienta para predecir el pronóstico en pacientes con NIgA.

Estudio II: Identificar los factores clínicos e histológicos predictores de respuesta al tratamiento con corticosteroides (CS) en una población de pacientes con NIgA progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA.

Estudio III: Analizar la eficacia del tratamiento combinado con CS y micofenolato mofetil (MMF) en pacientes con NIgA y evidencia de progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento con ISRAA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio I: seleccionamos de forma retrospectiva aquellos pacientes referidos al Centro de Enfermedades Glomerulares de la Universidad Columbia de Nueva York, que hubiesen sido diagnosticados de NIgA mediante biopsia renal y que tuviesen un seguimiento mínimo de 6 meses en este Centro.

Estudio II: de forma prospectiva e independientemente del estudio I, seleccionamos aquellos pacientes del Centro de Enfermedades Glomerulares del Centro Médico de la Universidad de Columbia de NY diagnosticados de NIgA mediante biopsia renal, con proteinuria superior a 1 g/día a pesar de tratamiento con ISRAA, y que no hubiesen recibido

tratamiento inmunosupresor durante el año previo. Los pacientes fueron tratados con dosis iniciales de Prednisona oral de 2mg/kg/48h los dos primeros meses, seguida de un descenso progresivo hasta su suspensión completa a los 5 - 6 meses.

Estudio III: se incluyeron de manera prospectiva aquellos pacientes del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid diagnosticados de NIGa mediante biopsia renal y evidencia de progresión de la enfermedad renal, definida como proteinuria superior a 1 g/día a pesar de tratamiento con ISRAA y/o disminución del FGe > 20 ml/min en el último año. El protocolo terapéutico de estos pacientes consistió en Prednisona oral a dosis de 1 mg/Kg/d el primer mes, 0.5 mg/kg/d el segundo mes, y descenso gradual en el tercer mes hasta una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/d, y MMF a dosis de 1-2 g/d, según tolerancia digestiva.

Se recogieron datos demográficos incluyendo la edad, el sexo y la raza, las enfermedades médicas concomitantes. Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos al inicio, durante y al final del seguimiento, e incluían la forma de presentación al diagnóstico, tensión arterial sistólica y diastólica, creatinina sérica, albúmina sérica, proteínas séricas totales, colesterol sérico total y proteinuria. Se recogieron los datos referentes al uso de medicación inmunosupresora, ISRAA, y otras estrategias terapéuticas como la amigdalectomía, el empleo de estatinas y aceite de pescado. En los estudio I y II las muestras histológicas disponibles fueron releídas para estos estudios por el Servicio de Patología Renal del Centro Médico de la Universidad de Columbia de NY y evaluadas de acuerdo con la Clasificación de Oxford de 2009.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm la desviación estándar y las cualitativas como número y porcentaje. En el estudio III la tasa de variación del FG (TFG) fue calculada como la pendiente de la recta resultante de la regresión lineal entre el

FG y el tiempo de seguimiento, y expresada como ml/min/año. Los análisis se han realizado empleando los tests estadísticos apropiados según la distribución y las características de cada variable, incluyendo el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney. Los análisis multivariantes para evaluar los factores contribuyentes a la reducción del 50% del FGe y llegada a la ERCT en el estudio I, y al incremento $\geq 25\%$ de la creatinina sérica basal en el estudio II, fueron realizados mediante modelos de regresión de Cox. La puntuación de cada variable del “score de riesgo” del estudio I fue calculada mediante el método de estimación de máxima verosimilitud. Los análisis de supervivencia renal de los estudio I y II fueron estimados mediante el método de Kaplan Meier y las curvas de supervivencia comparadas mediante test log-rank. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de “p” inferior a 0.05 (prueba bilateral).

RESULTADOS

Estudio I: de los 154 pacientes incluidos en el estudio el 64% eran varones. La raza mayoritaria era la blanca (60%), seguida de la asiática (24%), un 11% eran hispanos, y el 5% afroamericanos. La media de edad al diagnóstico era 34 ± 12 años. La mediana (IQR) del FGe al diagnóstico fue 64.1 (38.0-88.7) ml/min/1.73m² y la de la proteinuria 2.7 (1.3-4.5) g/día. Disponimos de las muestra histológicas para poder ser releídas en 93 pacientes. Según la clasificación de Oxford, y en consonancia con los datos clínicos de enfermedad renal progresiva, el 95% de los pacientes tenía hiper celularidad mesangial (M1), el 75% glomeruloesclerosis segmentaria (S1), el 69% hiper celularidad endocapilar (E1) y el 45% algún grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial (T1/T2). El 71% de los pacientes tenían una puntuación total (sumatorio MEST) ≥ 3 . La media de seguimiento fueron 47 meses. Más del 90% de los pacientes recibieron tratamiento con ISRAA, y más de dos tercios de la cohorte fue tratada con inmunosupresión. La supervivencia renal de nuestra cohorte resultó ser del 86% a los 5 años y del 59% a los 10 años. En el modelo que analizaba parámetros

clínicos, el FGe basal y la raza afroamericana resultaron ser predictores de ambas variables finales (reducción del FGe a la mitad y llegada a la ERCT). Los pacientes de raza asiática demostraron una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a una peor evolución de la enfermedad renal. En el modelo de parámetros histológicos el sumatorio MEST resultó ser un parámetro pronóstico significativo desde el punto de vista estadístico. Por último construimos un “score de riesgo” empleando factores pronósticos clínicos seleccionados según los resultados obtenidos en nuestro estudio y la literatura médica revisada. Al comparar la supervivencia renal de la cohorte en función de la puntuación obtenida en nuestro “score de riesgo” las diferencias resultaron estadísticamente significativas, confirmándose su validez interna.

Estudio II: se incluyeron 25 pacientes, de los cuales el 72% eran varones. 17 eran de raza caucásica y 8 asiáticos. La edad media al inicio del tratamiento con CS era 39 ± 11 años. La creatinina sérica media basal era 1.75 ± 0.78 mg/dl, y el FG estimado por MDRD era 52 ± 20.5 ml/min/1.73m². Casi la mitad de la muestra (44%) presentaban un FGe inicial < 45 ml/min/1.73m². La proteinuria media inicial era de $2.75 (\pm 1.36)$ g/día. Acorde con los datos clínicos de alta prevalencia de insuficiencia renal, la media de glomérulos globalmente esclerosados era del 30%. Según la clasificación de Oxford, el 84 % de las biopsias fueron puntuadas con un 1 para la esclerosis segmentaria y el 56% (14 pacientes) tenían atrofia tubular y fibrosis intersticial significativa. Al final del seguimiento (32 meses de media) el 40% de la muestra estudiada experimentó un incremento de la creatinina sérica de $\geq 25\%$ respecto a la basal. En el modelo de análisis univariante, el principal parámetros clínico predictor de respuesta al tratamiento con corticoides fue la función renal basal, expresada tanto con la creatinina sérica ($p=0.0002$) como con el FGe basal ($p=0.0002$). También el sexo masculino se asoció a una menor respuesta al tratamiento ($p=0.02$), mientras que la historia de hematuria macroscópica, por el contrario, resultó ser un factor favorable de respuesta al tratamiento corticoideo ($p=0.02$). Los parámetros histológicos asociados significativamente

a una peor respuesta al tratamiento con CS fueron el porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados ($p=0.007$) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial ($p=0.03$). En el modelo multivariante, combinando variables clínicas e histológicas, el factor predictor de respuesta al tratamiento corticoideo más potente fue el FGe basal. Aquellos pacientes con un FGe inicial < 45 ml/min/1.73 evolucionaron significativamente peor a pesar del tratamiento con esteroides ($p=0.04$).

Estudio III: la cohorte estudiada estaba compuesta por 8 varones y 5 mujeres. Todos excepto uno (asiático) eran caucásicos. La edad basal (al inicio del tratamiento) era 48 ± 13 años, la creatinina sérica 1.81 ± 0.33 mg/dl y el FGe (CKD-EPI) 40 ± 13 ml/min/1.73m². La proteinuria media basal era 2.5 ± 2.6 g/día y todos los pacientes presentaban microhematuria. Se encontró un cambio significativo al comparar la TFG antes del tratamiento (-35.88 ± 14.52 ml/min/año) con la TFG durante el tratamiento con CS y MMF ($+2.88 \pm 4.8$ ml/min/año, $p = 0.001$). La proteinuria descendió de forma significativa tras el tratamiento (2.5 ± 2.6 a 0.71 ± 0.72 g/día, $p=0.002$) y la microhematuria (52 ± 39 hpc) mejoró significativamente en todos los pacientes, desapareciendo en 11 de ellos. El tiempo de seguimiento tras la suspensión del tratamiento fue 34 ± 33 meses. La TFG durante este periodo fue $+0.12 \pm 2.52$ ml/min/año y la proteinuria permaneció estable en comparación con el periodo de tratamiento. La medicación inmunosupresora fue bien tolerada.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que existe un grupo de pacientes con NIgA con un mal pronóstico a pesar de la prescripción de los tratamientos recomendados en guías terapéuticas (ISRAA, corticosteroides). Es importante reconocer en ellos los parámetros que van a aconsejar un manejo clínico más conservador, evitando el uso de tratamientos inmunosupresores inefectivos y peligrosos. En nuestro trabajo se demuestra que el factor pronóstico clínico

más importante en esta subpoblación con NIGa progresiva es el FGe al diagnóstico. La proteinuria y la hipertensión arterial al diagnóstico tienen un menor valor pronóstico en este tipo de pacientes con enfermedad renal progresiva. Asimismo, la raza afroamericana con NIGa se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad renal. Desde un punto de vista histológico se demuestra la utilidad pronóstica de la clasificación de Oxford en este tipo de pacientes con NIGa progresiva. Proponemos un “score de riesgo” como herramienta útil y sencilla de usar en la práctica clínica diaria de cara a tomar decisiones terapéuticas en esta subpoblación de pacientes con NIGa y evidencia de progresión de la enfermedad renal.

Desde el punto de vista terapéutico, la respuesta al tratamiento con CS en estos pacientes con NIGa progresiva es variable, y el factor clave predictivo de respuesta es el FGe. Aquellos pacientes con un FGe al inicio del tratamiento inferior a 45 ml/min/1.73m² tienen muy baja probabilidad de respuesta al tratamiento corticoideo.

La combinación de CS y MMF en pacientes con NIGa progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA, puede ser una alternativa terapéutica inmunosupresora eficaz, independientemente del FGe al inicio del tratamiento. No obstante, se requieren estudios prospectivos controlados para confirmar estos datos, así como para definir la mejor pauta de tratamiento en cuanto a duración y dosis.

SUMMARY

INTRODUCTION

IgA nephropathy (IgAN) is the leading cause of glomerulonephritis worldwide. Although it has traditionally been considered a relatively benign disease, we nowadays know that there is a substantial risk of progression to end-stage renal disease (ESRD). This risk of progression is 5-25% at ten years, and 25-50% at twenty years. Moreover, IgAN affects young people predominately, with the socioeconomic impact that this entails, in contrast with other kidney diseases that lead to ESRD and renal replacement therapy.

For all these reasons, we need studies that focus on the detection of demographic, clinical and histological factors which predict progression of this disease. Those predictors will be extremely useful in the daily clinical practice, in order to decide the most convenient therapeutic management. We must identify preferentially the prognostic factors in the subpopulation of patients with progressive IgAN, because of the morbidity and mortality that progressive renal disease entails. In addition, there is lack of evidence about the optimal treatment in IgAN patients, especially in those patients with progressive disease. We need more studies exploring new therapeutic strategies, mainly in those patients with progressive IgAN, because of their inherent morbid-mortality and the potential toxicity of the immunosuppressive therapies used in this group of patients.

OBJECTIVES:

Study I: To analyze clinical and histopathological prognostic factors in a unique IgAN population, composed of demographically diverse patients with progressive renal disease despite treatment with RAAS blockers. Our secondary objective was to construct a risk score system, useful in the daily clinical practice to predict the prognosis of IgAN patients.

Study II: To identify clinical and histopathological factors which predict response to corticosteroids (CS) treatment, in a subpopulation of patients with progressive IgAN, despite treatment with RAAS blockers.

Study III: To analyze the efficacy of the combination of CS and mycophenolate mofetil (MMF) in IgAN patients with evidence of disease progression, despite treatment with RAAS blockers.

METHODS

Study I: We retrospectively selected patients from the Center for Glomerular Diseases at Columbia University Medical Center of New York (NY) with a biopsy-proven diagnosis of IgAN and at least 6 months follow-up in this Center.

Study II: We prospectively selected those patients of the Center for Glomerular Diseases at Columbia University Medical Center of New York (NY) with a biopsy-proven diagnosis of IgAN, proteinuria \geq 1g/day despite treatment with RAAS blockers, and no immunosuppressive therapy the year before. Patients were treated with oral Prednisone, at an initial dose of 2mg/kg/48h for the first two months, and followed by a progressive titration till discontinuation at the fifth or sixth month of treatment.

Study III: We prospectively selected those patients of Doce de Octubre Hospital in Madrid with a biopsy-proven diagnosis of IgAN, and evidence of progression of renal disea-

se, defined as proteinuria \geq 1g/day despite treatment with RAAS blockers and/or estimated eGFR decline $>$ 20 ml/min during the previous year. The protocol of treatment consisted of: oral prednisone at an initial dose of 1 mg/kg/d the first month, 0.5 mg/kg/d the second month, and then, a progressive titration until a maintenance dose of 5-10 mg/d, and MMF at a dose of 1-2 g/d, according to digestive tolerance.

Demographic information included age, sex, race/ethnicity, and co-morbidities (hypertension, diabetes, dyslipidemia) at presentation. Clinical and laboratory data included both initial and follow-up information on systolic and diastolic blood pressure, serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), serum albumin, serum total protein, total cholesterol and urinary protein excretion. Treatment data included exposure to immunosuppressive agents, use of RAAS blockers, statins, fish oil, and history of tonsillectomy. When samples were available, in studies I and II renal biopsies were re-read for the purpose of these analysis by the Renal Pathology Laboratory at Columbia University Medical Center. Severity of disease was scored using the 2009 Oxford Classification of IgA nephropathy:

Data analysis

Descriptive statistics for continuous variables are presented as the mean \pm standard deviation. For categorical variables, data are presented as count with percentage. In study III, a linear regression model of time on GFR was created for each subject, and the slope of the regression line was used to estimate the subject's change in GFR over time. The GFR slope was expressed as ml/min/year. Analysis was performed using exact non-parametric methods as appropriate for variable type, including the Fisher exact test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables between 2 groups. Multivariable analysis for halving of eGFR and progression to ESRD in study I, and for increasing \geq 25% of baseline serum creatinine in study II, were performed using Cox proportional hazards models. In study I, the score of each variable of our risk score system was calculated using

the maximum-likelihood estimation method. Survival analyses were estimated using the Kaplan Meier survival curves and compared by log-rank test. All *p*-values were two-tailed and values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Study I: 154 patients with IgAN were identified for this retrospective review. The mean age at diagnosis was 34 ± 12 years. Over 60% of the cohort was male. Patient race was predominantly White and Asian, although notably, 5% of the cohort was African-American. Median (IQR) eGFR at diagnosis was 64.1 (38.0-88.7) ml/min /1.73m² and proteinuria 2.7 (1.3-4.5) g/day. Glass slides were available for review at the Renal Pathology Laboratory at Columbia University Medical Center for 93. Biopsies were re-classified according to the Oxford classification of IgAN.). Consistent with the baseline clinical findings of progressive renal disease, 95% were scored 1 for mesangial hypercellularity, 75% of were scored 1 for segmental glomerulosclerosis, 69% scored 1 for endocapillary hypercellularity and 45% of biopsies had significant tubular atrophy and interstitial fibrosis. 71% of patients had a total score MEST ≥ 3 . The follow-up mean was 47 months. Over 90% of the cohort received RAAS blockers, and over two-thirds were treated with immunosuppression. Renal survival of our cohort was 86% at 5 years, and 59% at 10 years. In the clinical parameters model, reduced eGFR and African-American race emerged as the predictors of halving of eGFR and progression to ESRD. Although not statistically significant, Asian patients demonstrated a trend towards worse outcomes than white patients. In the histopathology parameters model, the total score MEST was associated with increased risk for progression of renal disease. Finally, we constructed a risk score system using prognostic factors selected according to our results and the medical literature reviewed. Based on the final score obtained in our risk score system, we constructed renal survival curves. And comparing them, we found statistically significant differences, which

confirm its internal validity.

Study II: We included 25 patients, of which 72% were males. 17 patients were Caucasians, and 8 of Asian race. Mean age at baseline (beginning of CS) was 39 ± 11 years. Mean baseline serum creatinine was 1.75 ± 0.78 mg/dl, and eGFR (MDRD) 52 ± 20.5 ml/min/1.73m². Almost half of the cohort (44%) had a baseline eGFR < 45 ml/min/1.73m². Mean baseline proteinuria was (de) $2.75 (\pm 1.36)$ g/day. Consistent with baseline clinical findings of high prevalence of established renal dysfunction, mean of glomeruli globally sclerosed was 30%. According to the Oxford classification, 84% of the samples were scored 1 for segmental sclerosis and 56% (14 patients) had significant tubular atrophy and interstitial fibrosis. At the end of follow-up (mean 32 months) 40% of the cohort increased $\geq 25\%$ baseline serum creatinine. In the multivariable analysis baseline renal function resulted as the most important predictor of response to CS treatment, expressed both with baseline serum creatinine ($p=0.0002$) and with baseline eGFR ($p=0.0002$). Male sex also was associated with a worse response to CS treatment ($p=0.02$). On the other hand, macroscopic hematuria history resulted as a favorable prognostic factor of response to CS ($p=0.02$). Among histological predictors, (the) percentage of glomeruli globally sclerosed and tubular atrophy/interstitial fibrosis (T), were the histological factors that reached significance in predicting the response to treatment ($p=0.007$ and $p=0.03$, respectively). In the multivariable model, combining clinical and histopathological parameters, baseline eGFR emerged as the strongest predictor of response to CS treatment. Those patients with baseline eGFR < 45 ml/min/1.73m² had a significantly faster progression of (the) renal disease despite CS treatment ($p=0.04$).

Study III: the patients but one (Asian origin) were Caucasians; there were 8 men and 5 women. Age at baseline (onset of treatment) was 48 ± 13 years, serum creatinine 1.81 ± 0.33 mg/dl, and eGFR 40 ± 13 ml/min/1.73m² (CKD-EPI). Mean 24hr urine protein excretion was 2.5 ± 2.6 g/day and all (the) patients showed microhematuria. A significant

change was found when comparing eGFR slope during the 6 month-period before treatment (-35.88 ± 14.52 ml/min/year) with eGFR slope during CS+MMF treatment ($+2.88 \pm 4.8$ ml/min/año, $p = 0.001$). Proteinuria showed a significant decline after treatment (2.5 ± 2.6 to 0.71 ± 0.72 g/day, $p=0.002$). The amount of microhematuria (52 ± 39 erythrocytes per h.p.f) showed a significant decline in all (the) patients, and hematuria disappeared in 11 patients. Follow-up after CS+MMF withdrawal was 34 ± 33 months. eGFR slope during this post-treatment period was $+0.07 \pm 0.32$ ml/min/month and proteinuria remained stable in comparison with the treatment period. CS+MMF were well tolerated.

CONCLUSIONS

Our results show that there is a group of patients with IgAN with a poorer prognosis despite prescription of therapy recommended in treatment guidelines (RAAS blockers, corticosteroids). Identifying useful prognostic factors in this high-risk group of patients is critically important to assess the risk-benefit ratio of potentially toxic immunosuppressive treatment. We demonstrate that the most relevant prognostic factor in this subpopulation of progressive IgAN is the eGFR at diagnosis. Proteinuria and hypertension at diagnosis have a lower prognostic value in these patients with progressive renal disease. In addition, African American race with IgAN is associated with a worse prognosis of renal disease. Regarding histological predictors, we confirm the prognostic value of the Oxford classification in this subtype of patients with progressive IgAN. We propose a risk score system as a simple tool, useful in daily clinical practice, in order to decide the most appropriate treatment strategy in these patients with IgAN and evidence of progression of the disease.

Response to CS treatment in these patients with progressive IgAN is variable, and the key factor which predicts the response is the eGFR. Those patients with an eGFR less

than 45 ml/min/1.73m² at the beginning of treatment have very low chances of responding to CS treatment.

The combination of CS and MMF in patients with progressive IgAN, despite treatment with RAAS blockers, can be an effective alternative immunosuppressive therapy, regardless of the glomerular filtration rate at baseline. However, controlled prospective studies are required to confirm these data and to determine the best strategy in terms of duration and dose.

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y MARCO HISTÓRICO:

La Nefropatía IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular primaria más prevalente a nivel mundial.¹⁻³ Se define mediante el hallazgo patognomónico de depósitos prominentes y globulares de IgA en el mesangio, y en menor grado a lo largo de los capilares glomerulares. Muchas veces están acompañados de IgG y C3 en menor cuantía. El diagnóstico definitivo de la NIgA, por tanto, sólo se puede establecer mediante biopsia renal.

La NIgA fue descrita por primera vez hace más de 40 años por Jean Berger.⁴ En los años 60 la biopsia renal empezó a tomar protagonismo en el estudio de las enfermedades **renales**, especialmente en el ámbito de las glomerulopatías. El doctor Berger pertenecía a uno de los grupos con mayor experiencia con esta técnica, el equipo de Anatomía Patológica del Hospital Necker de París. En aquella época la técnica de Inmunofluorescencia directa, empleada para la detección de inmunoglobulinas y componentes del complemento, se encontraba aún en fase experimental. Berger aplicó esta técnica a las biopsias renales y descubrió que había un grupo de pacientes, no bien definidos anteriormente, en los que predominaba el depósito de IgA a nivel mesangial. Su estudio mediante microscopía electrónica (ME) mostró que existían depósitos mesangiales electrodensos, que correspondían con la IgA mesangial. El estudio mediante microscopía óptica (MO) mostró hiperplasia mesangial, generalmente focal y segmentaria. Analizó las características clínicas de estos pacientes y en 1968 comunicó por primera vez sus resultados en la Société de Néphrologie en París, que

posteriormente publicó de forma escrita junto con el también patólogo y experto en microscopía electrónica, Nicole Hinglais.

A lo largo de los casi cincuenta años posteriores a esta primera descripción ha existido un extraordinario avance en el conocimiento de la patogenia, los factores pronósticos y el tratamiento de la NIgA, pero aún nos quedan muchos interrogantes que resolver.

1.2. PATOGÉNESIS:

En los últimos años ha tenido lugar un gran avance en el conocimiento de la patogénesis de la NIgA. En 1980 Conley et al. descubrieron que tan sólo la subclase IgA₁ se depositaba en el riñón.⁵ En los hombres y en los homínidos existen dos subclases de IgA: la IgA₁ y la IgA₂. La IgA₁ tiene una estructura muy especial en la “región bisagra”, rica en serina prolina, treonina, y posee un número variable de olisacáridos unidos a la serina o treonina (“*O-serina, O-treonina*”), compuestos por N-acetilgalactosamina (GalNac) y galactosa (Gal), los cuales pueden ser sialilados. Esta glicosilación conduce a una variedad de glicofomas de IgA₁ en la circulación. En 1993 el grupo de Mestecky descubrió que los pacientes con NIgA tenían un defecto en la glicosilación en esa región “*O-*”.⁶ Más específicamente, las cadenas de carbohidratos de la IgA₁ de los pacientes con NIgA eran deficientes en galactosa.

Posteriores estudios han ido comprobando que estos defectos conllevan una excesiva formación de IgA₁ defectuosa, con una exposición aberrante de la mitad de la GalNac y un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la molécula IgA₁. Estas moléculas aberrantes de IgA₁ deficientes en galactosa (“IgA₁-DG”) se acumulan en exceso en la circulación en los pacientes con NIgA, tanto por un incremento en la síntesis como por una disminución en la eliminación, debido a una menor unión a los receptores de la sialoglicoproteína del hígado o a un defecto en los sistemas de eliminación en otros tejidos. Este acúmulo de

IgA₁-DG en la sangre activa una respuesta autoinmune con la síntesis de autoanticuerpos y la formación de inmunocomplejos en la circulación, los cuales se pueden unir y depositar en las estructuras mesangiales. El depósito de la IgA₁-DG en forma de inmunocomplejos provoca la liberación de citoquinas y de factores de crecimiento e induce la activación local del sistema del complemento por la vía alternativa y de las lectinas (*Figura 0.1*).^{7,8}

Pero el depósito de la IgA aberrante por sí solo no es suficiente para provocar las enfermedad, como se ha demostrado en biopsias de pacientes sanos (donantes renales, autopsias). Es preciso un segundo estímulo/“second hit” para que la enfermedad se manifieste clínicamente y que aún desconocemos.⁹ En un modelo “multi-hit”/“multiestímulo” propuesto para la Nefropatía IgA, se sugiere que la IgG podría jugar un papel en la patogenia de la enfermedad.¹⁰ Se sabe que en pacientes con nefropatía por IgA, la IgA₁ circulante con glicanos aberrantes en la región bisagra se pueden unir a IgG o IgA₁ con especificidad antiglicano. El resto del terminal N-acetilgalactosamina de la IgA₁ aberrantemente glicosilada es probablemente reconocida por los anticuerpos IgG antiglicanos y / o IgA₁, lo que lleva a la formación de complejos inmunes circulantes nefritogénicos, que posteriormente se van a depositar en el mesangio glomerular para inducir lesión renal. Podemos suponer que los complejos inmunes formados por IgA₁ aberrante, con déficit de O-glicanos-galactosa en la región bisagra, y un anticuerpo IgG-antiglicano específico, puede determinar la presencia o ausencia de depósito mesangial IgG y podría ser el mecanismo subyacente a la progresión de la glomerulonefritis. Tampoco se conoce el origen exacto del defecto enzimático de la glicosilación de la GalNac. Probablemente factores genéticos y microambientales aún sin identificar intervengan en la patogenia de la enfermedad.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y RACIAL:

La NIgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente a nivel mundial. Su incidencia estimada es de al menos 2.5 casos por año por 100.000 adultos. En los registros de

enfermedades glomerulares primarias diagnosticadas mediante biopsia renal en adultos, la NIgA es la más frecuente con una prevalencia estimada del 25-50%. Además la NIgA afecta a un gran porcentaje de gente joven en comparación con otras enfermedades que llevan a la enfermedad renal crónica y a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, con la consecuente implicación económica y social que esto conlleva.^{11, 12}

Por los hallazgos de biopsias de individuos sanos (donantes renales, autopsias) sabemos que en la población general existe un porcentaje no despreciable, aproximadamente un 10%, de individuos con “NIgA asintomática”, es decir, con depósitos de IgA a nivel glomerular, pero sin repercusión clínica de ningún tipo. Por tanto, la prevalencia e incidencia de la NIgA puede variar entre países según la política en los métodos de screening de enfermedad renal y en las indicaciones de realización de biopsia renal de cada país. En países con una política bastante liberal de realización de biopsias renales, como Australia, la incidencia es de 57 por millón de habitantes por año en varones y de 30 por millón de habitantes por año en mujeres, y en un estudio chino, de 13519 biopsias, la NIgA constituía el 45% de todos los casos de glomerulonefritis primarias.

Obviando la variabilidad atribuible a las diferentes políticas de realización de biopsia renal, sabemos que existe una diferencia real en la distribución racial de la Nefropatía IgA. Estudios genéticos realizados en la Nefropatía IgA han detectado que varios *locis* localizados en los cromosomas 1 y 6 confieren susceptibilidad genética para padecer la enfermedad. Al estudiar la presencia de estos *locis* a nivel intercontinental con cohortes de pacientes de raza asiática, europea y afroamericana, se ha demostrado que la raza asiática tiene una mayor susceptibilidad genética a padecer la enfermedad que la raza caucásica, y ésta a su vez, mayor que la africana (*Figura 0.2*).¹³

También la distribución por sexos varía según la raza, existiendo un predominio masculino entre los europeos con una proporción aproximada de 2:1, mientras que en los asiáticos la proporción tiende a igualarse.

Pero a pesar de todos estos avances en el conocimiento epidemiológico y genético de la Nefropatía IgA, apenas existen estudios en la literatura médica que analicen las posibles diferencias en el pronóstico y la evolución de la enfermedad renal en función de los grupos raciales.

1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA:

La NIgA primaria puede debutar a cualquier edad, pero existe un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de vida. En varones suele aparecer a una edad algo mayor que en mujeres.¹¹ La manifestación más típica (40-50%) son los episodios recurrentes de hematuria macroscópica, con o sin proteinuria, muchas veces asociados a infecciones del tracto respiratorio superior. A veces también asocian dolor lumbar uni o bilateral y febrícula. Existe un número significativo de pacientes con NIgA (30-40%) que no cursan con brotes de hematuria macroscópica sino con microhematuria con o sin proteinuria, habitualmente detectada en un análisis de orina rutinario o realizado por otro motivo. A veces pueden ocurrir episodios de fracaso renal agudo en el contexto del proceso infeccioso y de hematuria macroscópica severa. Son poco habituales en esta enfermedad (<10%) los cuadros de verdadera glomerulonefritis rápidamente progresiva, asociada a proliferación epitelial extensa, o de síndrome nefrótico. A veces se puede observar hipertensión arterial severa e incluso maligna asociada al cuadro clínico.

No existen hallazgos patognomónicos en las pruebas de laboratorio de pacientes con NIgA, pero algunos resultados nos pueden ayudar al diagnóstico, como es la presencia de IgA sérica elevada, que ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes o el ratio IgA/C3 sérico elevado (> 4 - 4.5), que es poco sensible pero bastante específico. La medición sérica de IgA₁ anormalmente glicosilada es una herramienta prometedora para el diagnóstico no invasivo de la NIgA, pero aún no se emplea de forma habitual en la práctica clínica diaria. Por tanto hoy en día sigue siendo necesario la realización de una biopsia renal para poder establecer el diagnóstico definitivo de NIgA.

1.5. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS:

La Nefropatía IgA se caracteriza por el depósito dominante o codominante, generalizado y difuso de IgA a nivel mesangial. La histología de la NIgA con el estudio de microscopía óptica puede ser muy variable, aunque los hallazgos más comunes son la proliferación mesangial y la expansión de la matriz mesangial (*Figura 0.3*). Estas lesiones suelen ser focales y segmentarias, aunque también pueden distribuirse de forma difusa y generalizada. Cuando las lesiones progresan, podemos encontrar también áreas de glomeruloesclerosis segmentaria o global. Otras lesiones que podemos encontrar son la formación de semilunas, aunque es poco frecuente encontrarlas de forma difusa como una glomerulonefritis extracapilar. También son infrecuentes en la NIgA la apariencia de glomerulonefritis membranoproliferativa y las lesiones de mínimos cambios. A veces puede coexistir con la nefropatía de la lámina basal fina. Es muy raro encontrar el patrón de nefropatía membranosa. Ocasionalmente puede verse alguna lesión necrotizante focal, que puede significar la presencia de una vasculitis limitada al riñón “de baja grado”.

Con el estudio de inmunofluorescencia, junto con los depósitos de IgA es frecuente observar depósitos de IgG y/o IgM y C3, en menor cuantía que la IgA (*Figura 0.4*). Los depósitos de IgA están compuestos principalmente de IgA₁ polimérica.

El predominio de depósitos de IgA en el glomérulo puede verse en muchas otras enfermedades, y en estos casos se denomina “IgA secundaria”. Entre éstas se incluyen la cirrosis hepática, habitualmente enólica, procesos tumorales como el cáncer de pulmón o la micosis fungoide, procesos infecciosos agudos como la infección por estafilococo o el VIH, y enfermedades autoinmunes como la celiaquía o la psoriasis. Por otra parte la NIgA está íntimamente relacionada con la vasculitis multisistémica de pequeño vaso conocida como púrpura de Schönlein Henoch, hasta tal punto que algunos autores llegan a considerar la NIgA primaria como la forma monosintomática o “limitada al riñón” de la púrpura de

Schönlein Henoch, e inversamente, la púrpura de Schönlein Henoch como la forma multisistémica de la NIgA.

1.6. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD:

El curso clínico de los pacientes con NIgA se caracteriza por ser enormemente variable. Inicialmente era considerada como una enfermedad relativamente benigna, pero hoy en día se sabe que existe un riesgo sustancial de progresión a la enfermedad renal terminal (ERT). Si bien es cierto que un 5 - 30% de los casos alcanzan la remisión completa, el índice de progresión a los diez años es del 5 - 25% y a los veinte años del 25 - 50%. Esta variabilidad clínica, junto con la variabilidad histológica descrita anteriormente hace plantearse si se trata de una sola enfermedad, o de un espectro de enfermedades con diferentes manifestaciones clínicas, evoluciones, factores pronósticos y manejos terapéuticos, aunque todas ellas unidas por una característica inmunohistológica común que es el depósito predominante de IgA en el mesangio glomerular.^{14, 15} Aún son precisos más estudios que investiguen los mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad, para poder llegar comprender por qué algunos individuos poseen IgA depositada a nivel mesangial sin producir enfermedad renal, mientras que en otros ese depósito desencadena un rápido deterioro de la función renal.

1.7. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS:

Una de las mayores dificultades en el manejo clínico de los pacientes con NIgA es predecir en el momento del diagnóstico inicial el pronóstico a largo plazo de cada paciente. Desde el punto de vista clínico, numerosos estudios han demostrado que los principales factores pronósticos en el momento del diagnóstico son la función renal, la proteinuria y la hipertensión arterial.

Función renal: la función renal al diagnóstico, cuantificada mediante la estimación del filtrado glomerular (FGe) o la creatinina sérica, es uno de los marcadores pronósticos más sólidamente demostrado en la literatura en estudios clínicos de pacientes con NIgA. En un estudio que analizaba el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ERT a los diez años de seguimiento en una cohorte de 2283 enfermos con NIgA, se demostró que la supervivencia renal dependía de forma significativa del FG en el momento de diagnóstico.¹⁶ En los pacientes con FGe > 60 ml/min sólo el 7.4% alcanzó la ERT, mientras que entre aquellos con FGe entre 30-60 ml/min el porcentaje aumentó a un 21.4%, y entre los pacientes con FGe entre 15-30 ml/min hasta un 81.3% de los pacientes alcanzaron la ERT a los 10 años de seguimiento.

Proteinuria: la proteinuria es uno de los factores pronósticos más relevantes en la NIgA. En general, en las enfermedades glomerulares la proteinuria es un factor de riesgo independiente, como muchos estudios clínicos han demostrado. También de forma experimental se ha comprobado el efecto deletéreo de la proteinuria a nivel glomerular.^{17, 18} A diferencia de otras glomerulopatías en las que sólo las proteinurias en rango nefrótico (superior a 3 - 3.5 g/día) se asocian a un peor pronóstico,¹⁹ en los estudios de pacientes con NIgA se ha observado que proteinurias menores, específicamente superiores a 1g/día, ensombrecen el pronóstico de la enfermedad.^{20, 21} Varios estudios han demostrado además que la proteinuria a lo largo del seguimiento es igual o incluso más importante que la proteinuria al diagnóstico, independientemente de si se alcanza de forma espontánea o mediante intervención terapéutica. Por tanto, el pronóstico de los pacientes que alcanzan una proteinuria inferior a 1g/día a lo largo del seguimiento llega a ser equivalente al pronóstico de aquellos que presentaban esos niveles de proteinuria menor de 1g/día en el momento del diagnóstico.²²

Hipertensión arterial: la hipertensión arterial establecida (definida como tensión arterial > 140/90 mmHg) generalmente refleja enfermedad avanzada subyacente.

Numerosos estudios han demostrado que la hipertensión arterial al diagnóstico en los pacientes con NIgA es un factor pronóstico de progresión de la enfermedad en los casos no tratados.²³⁻²⁵ Al igual que la proteinuria, aunque en menor grado, el control de la tensión arterial es un factor determinante en el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal.

Raza: los estudios clínicos demuestran una significativa variabilidad en la evolución de la enfermedad según el país y el continente al que pertenece la cohorte de pacientes con NIgA analizada. Pero es difícil diferenciar si se trata tan sólo de una variabilidad geográfica, explicada por las diferencias en el diagnóstico y manejo de los pacientes en los distintos países, o si existen otros factores medioambientales o genéticos que predispongan al desarrollo y/o puedan contribuir a la forma de evolución de la enfermedad. En los últimos años, estudios genéticos intercontinentales han demostrado una susceptibilidad genética relacionada con la raza, siendo los asiáticos la raza más predispuesta al desarrollo de la enfermedad, seguida de la caucásica (cohorte Europea) y muy de lejos la raza afroamericana.¹³ Pero aún se desconoce si las diferencias genéticas pueden afectar también a la severidad de la evolución de la enfermedad. Para ello es preciso realizar unicéntricos multirraciales, lo cual es extremadamente complicado por razones obvias, y hasta el momento la literatura disponible en este aspecto es muy escasa. Existe un estudio canadiense que analiza su registro de pacientes con NIgA, e incluye enfermos de raza caucásica y del pacífico asiático, y concluyen que estos últimos parecen tener un mayor riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal.²⁶ El único estudio encontrado en la literatura de carácter unicéntrico y que incluye todas las principales razas (caucásica, asiática, hispana y africoamericana) fue publicado hace más de diez años, y no fue capaz de encontrar diferencias pronósticas entre los grupos raciales.²⁷

Sexo: un número no despreciable de estudios ha encontrado una asociación significativa entre el sexo masculino y una peor evolución de la enfermedad renal en pacientes

con NIgA. Pero estos resultados no se han confirmado de manera consistente en la literatura científica disponible que evalúa los factores pronósticos de pacientes con NIgA.^{16, 28, 29}

Edad: la mayoría de los estudios concluyen que los pacientes jóvenes evolucionan más rápido a la enfermedad renal terminal que los pacientes de mayor edad.¹⁶ El grupo de Geddes en cambio, al analizar su cohorte de pacientes con NIgA observó que a priori, los pacientes de edad avanzada alcanzaban en mayor porcentaje la ERT. Sin embargo en un subanálisis posterior, al ajustar por FGe, comprobó que ante pacientes con mismo FGe, en los pacientes de mayor edad la enfermedad progresaba más lentamente.³⁰

Hematuria: los datos sobre la hematuria como factor pronóstico de la IgA son contradictorios. Se ha descrito asociación entre la microhematuria persistente y un peor pronóstico de la enfermedad, especialmente cuando ésta se asociaba a proteinuria significativa. Pero la hematuria aislada persistente, sin proteinuria asociada, habitualmente se asocia a un pronóstico favorable. En general, la microhematuria persistente suele ser un signo de capilaritis subyacente.³¹ Por otra parte, aunque las NIgA que cursan con brotes de hematuria macroscópica se han asociado a una evolución más favorable, algunos autores como Gutiérrez et al. han descrito un porcentaje no despreciable de pacientes con recuperación tan sólo parcial de la función renal tras la resolución del brote de hematuria macroscópica, con el consecuente ensombrecimiento del pronóstico de la enfermedad.³²

Hipoalbuminemia: algunos estudios como el del grupo japonés de Goto et al. han encontrado que los niveles bajos de albumina sérica se correlaciona de forma independiente con la evolución a la ERT en los pacientes con NIgA.^{33, 34} De hecho este grupo incluye la hipoalbuminemia en la elaboración de su “score de riesgo”. Aún así, muchos otros estudios realizados en pacientes con NIgA no han encontrado diferencias en el pronóstico de la enfermedad según los niveles séricos de albúmina.

Hiperuricemia: la hiperuricemia está empezando a cobrar especial importancia en los últimos años por su vinculación con la enfermedad renal crónica, la hipertensión y el riesgo cardiovascular. También en la NIgA algunos autores han investigado su posible papel como factor pronóstico.³⁵⁻³⁷ Un trabajo reciente asocia la hiperuricemia al daño tubular en pacientes con NIgA, proponiéndolo como marcador clínico de ésta lesión histológica.³⁸

Muchos otros factores han sido investigados a lo largo de las últimas décadas. Algunos de ellos ya conocidos factores de riesgo en otras enfermedades glomerulares, como la obesidad o el tabaquismo, también han demostrado asociarse a un peor pronóstico en algunos estudios de pacientes con NIgA.^{39, 40}

“Scores de riesgo”: algunos autores han tratado de diseñar sistemas de puntuación/”scores de riesgo” que sirvan como herramienta para estimar el pronóstico individual de cada paciente con NIgA en el momento del diagnóstico.⁴¹⁻⁴³ Entre los más destacables se encuentra “la fórmula de Toronto”,⁴⁴ validada en otras cohortes de Inglaterra y República Checa,^{45, 46} el “score” del grupo francés de Berthouix²³ y el del grupo japonés de Wakai.^{16, 47} Se trata de fórmulas matemáticas que sopesan el riesgo exacto de cada uno de los principales factores de riesgo. Pero estos “scores” tienen limitaciones para la aplicabilidad en la práctica clínica diaria. En primer lugar, la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tenían función renal conservada o bien existía muy leve deterioro de la misma. En la mayoría de los pacientes incluidos el FGe era superior a 70 ml/min/1.73m². Por tanto estos estudios excluyen precisamente al subgrupo de pacientes en los que la necesidad de evaluar el pronóstico renal es mayor, que son aquellos con FGe reducido, es decir, con evidencia de progresión de la enfermedad renal. En segundo lugar, ninguno de los estudios hasta ahora publicados ha sido realizado en una cohorte multirracial, por lo que su aplicabilidad no es universal, sino que está limitada al grupo racial analizado. En último lugar, la mayoría de los scores de riesgo diseñados hasta el momento son herramientas demasiado complejas para el uso clínico diario ya que su cálculo suele ser artificioso y farragoso.

1.8. FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS:

Desde el punto de vista anatomopatológico diversas formas histológicas se han asociado a un peor pronóstico en la evolución clínica de pacientes con NIgA, como la presencia de glomeruloesclerosis extensa, la fibrosis tubulointersticial crónica, la arteriosclerosis y la arteriolosclerosis y la presencia de semilunas. Se han desarrollado varias clasificaciones y “scores” histopatológicos con el objetivo de evaluar el carácter y la severidad de las lesiones halladas en la biopsia renal de pacientes con NIgA. Las más clásicas han sido la de Lee y la de Haas.^{48, 49} Pero la más reciente y que ha tenido mayor trascendencia internacional ha sido la clasificación de Oxford, elaborada por el grupo de trabajo internacional de la Nefropatía IgA en colaboración con la Sociedad de patología Renal.^{50,51} De forma retrospectiva se estudiaron las características histopatológicas y clínicas de 265 pacientes, adultos y niños, con un seguimiento medio de 5 años. Las biopsias renales fueron puntuadas por diferentes patólogos, que no tenían acceso a los datos clínicos. De todas las variables histológicas, cuatro mostraron poseer un valor independiente en el pronóstico renal: la hiper celularidad mesangial, la glomeruloesclerosis segmentaria, la hiper celularidad endocapilar y la atrofia tubular/fibrosis intersticial. Posteriormente esta clasificación ha sido validada en numerosas cohortes de diferentes lugares del mundo, como Europa, Norteamérica, China, y Corea.⁵²⁻⁵⁵ Aún así esta clasificación tiene algunas limitaciones. Una de ellas es que no incluye pacientes con FGe < 30 ml/min, lo cual probablemente fuese la causa de que la presencia y cuantía de semilunas y de lesiones necrotizantes no tuviesen un valor pronóstico significativo y en consecuencia no se incluyesen finalmente como variables en la clasificación. Además, el valor pronóstico de la clasificación de Oxford disminuye en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, como los propios autores muestran que ocurre con la variable “hiper celularidad endocapilar” (E) y más recientemente se demuestra en el estudio europeo VALIGA con el resto de las variables de la clasificación.⁵²

Recientemente el grupo japonés de Tanaka et al ha desarrollado un score para predecir el pronóstico renal a los 5 años en pacientes con NIgA, empleando variables de la clasificación de Oxford (M, S y T) junto con variables clínicas (proteinuria y FGe). Fue diseñado con una cohorte de casi 698 pacientes y validado en otra cohorte con un número de pacientes similar.⁵⁶ Pero este “score de riesgo” tiene varias limitaciones. En primer lugar, la mayoría de los pacientes de ambas cohortes tenían proteinuria < 1 g/día y características histopatológicas leves, por lo que no se puede asegurar que este “score” sea aplicable a pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad, es decir, pacientes con mayor proteinuria y lesiones histológicas más severas al diagnóstico. Por otra parte, este “score” ha sido aplicado sólo a pacientes japoneses, por lo que sería necesario validarla en cohortes de otras razas para poder demostrar su aplicabilidad a otras poblaciones no japonesas.

1.9. PACIENTES CON EVIDENCIA DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD:

La estimación del pronóstico renal mediante factores de riesgo clínicos e histológicos es de gran utilidad en la práctica clínica para decidir el manejo terapéutico más adecuado de cada paciente. Su relevancia es todavía mucho mayor en los pacientes con enfermedad renal progresiva, ya que nos va a ser de gran utilidad en el balance del riesgo/beneficio de medidas más agresivas como es la instauración de tratamiento inmunosupresor.

Pero hasta el momento, todos los estudios centrados en la identificación de los factores pronósticos clínicos e histológicos en pacientes con Nefropatía IgA se han realizado en cohortes de pacientes con NIgA “leve”, en los que la mayoría tenían un FGe superior a 60 ml/min, una proteinuria < 1g/día y/o lesiones histológicas leves. Lo mismo ocurre con los scores de riesgo propuestos. Por ejemplo, en el score de riesgo propuesto por Tanaka et al.⁵⁶ el FGe era mayor o igual a 60 ml/min en el 72-74% de los pacientes analizados en ambas cohortes, la proteinuria era < 1g/día en más del 50% de

los pacientes, y las lesiones histológicas según la clasificación de Oxford era M0 en aproximadamente el 87% de los pacientes, T0 en el 70% y E0 en el 60%. En el estudio francés de Berthoux et al. El FGe medio inicial era de 75 ml/min y el final 68 ml/min.²³ En los trabajos del grupo japonés de Goto y Wakai, más de un tercio de la cohorte tenía un FGe superior a 90 ml/min.^{16, 47} En el del grupo canadiense de Cattran el aclaramiento medio de creatinina era de 73 ml/min,⁴⁴ y en la cohorte de Glasgow en el que Mackinnon et al validan la fórmula de Toronto el aclaramiento era de 80.6 ml/min.⁴⁵ A día de hoy no disponemos de estudio que evalúen los factores pronósticos en pacientes con NIgA y enfermedad renal progresiva, es decir, con peor FGe inicial, mayor proteinuria y lesiones histológicas más severas.

Por tanto desconocemos si los factores que consideramos de riesgo en los pacientes con “NIgA leve” tienen el mismo valor pronóstico que en aquellos pacientes con NIgA más severa. De igual forma no podemos asegurar que los “scores de riesgo” diseñados hasta el momento sean aplicables a este tipo de pacientes con NIgA progresiva. Y es precisamente en estos pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad en los que mayor utilidad nos aporta la predicción del pronóstico renal, por las implicaciones terapéuticas que conllevan.

1.10 TRATAMIENTO:

Como en todas las glomerulopatías, en la NIgA también se recomienda el control de la tensión arterial y el uso de ISRAA en caso de existir proteinuria significativa, especialmente superior a 0.5 -1 g/día.^{57, 58} Diversos estudios han demostrado que el pronóstico de la enfermedad se ensombrece en pacientes que presentan proteinuria superior a 1g/día de forma mantenida.²⁰⁻²² Por tanto, el objetivo del tratamiento con ISRAA en paciente con NIgA es disminuir la proteinuria al menos a cifras inferiores a 1g/día.

Existen otras estrategias terapéuticas no inmunosupresoras que han sido estudiadas específicamente en pacientes con NIgA. Entre las más significativas se encuentra el empleo de aceite de pescado, cuyos resultados hasta el momento no han sido consistentes. El estudio más significativo a favor de este tratamiento es el de Donadio et al.,⁵⁹ pero existen otros trabajos que no han encontrado beneficio de éste sobre el pronóstico renal de la enfermedad,^{60, 61} y un metaanálisis posterior concluía que el aceite de pescado no posee efecto beneficioso en la NIgA.⁶² También el efecto de la amigdalectomía en los pacientes con NIgA ha sido tema de debate en las últimas décadas, por la asociación de brotes de hematuria macroscópica a episodios de amigdalitis. Pero la evidencia científica de la que disponemos es escasa y consistente sólo en estudios retrospectivos. Algunos de ellos no encontraron beneficio, y aquellos que sí lo hicieron, habían combinado varias medidas terapéuticas, entre ellas medicación inmunosupresora, por lo que la mejoría del pronóstico renal no se puede atribuir específicamente a la amigdalectomía.⁶³⁻⁶⁶ Por tanto los resultados a día de hoy tampoco son concluyentes.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor de la NIgA, actualmente no existe aún un consenso universal basado en la evidencia sobre cuál es el manejo terapéutico más indicado de esta glomerulopatía. Lo más aproximado a ello son las recientes guías KDIGO de glomerulonefritis,⁶⁷ aunque ninguna de las recomendaciones terapéuticas específicas para la NIgA llegan a superar el nivel 2C, que equivale a “sugerencia” con bajo grado de evidencia. Las dificultades principales en la investigación del tratamiento de la NIgA son la gran variabilidad clínica tanto en la presentación como en la evolución de la enfermedad, hasta tal punto que, como se expone anteriormente, algunos expertos en NIgA sugieren que puede tratarse de un espectro de enfermedades con una característica común que es el hallazgo histológico de depósito difuso de IgA a nivel del mesangio glomerular. Es difícil diseñar estudios que analicen pacientes con NIgA con características homogéneas, y en general los estudios de los que disponemos engloban pacientes con gran variabilidad clínica, sin diferenciar aquellos con pronóstico favorable de aquellos con evidencia de progresión de la enfermedad.

Las guías KDIGO, basadas en varios estudios randomizados, “sugieren” tratamiento con corticoides en pacientes con proteinuria superior a 1g/día a pesar de tratamiento sintomático con ISRAA, es decir, en aquellos pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad renal a pesar de tratamiento con fármacos antiproteinúricos. Pero la evidencia científica en la que se basa consiste en estudios en los que un gran porcentaje de pacientes no habían recibido tratamiento con ISRAA. Además, la mayoría de estos ensayos clínicos se habían realizado en pacientes con filtrado glomerular conservado. En algunos de estos estudios los pacientes con filtrado glomerular inferior a 50 ml/min habían sido directamente excluidos, y en otros suponían un escaso porcentaje del total de pacientes de la cohorte. El único estudio que evalúa la respuesta a corticoides una cohorte de pacientes con NIgA con evidencia de progresión de la enfermedad renal, es decir, con proteinuria superior a 1g a pesar de ISRAA y/o filtrado glomerular reducido, es un recientemente publicado análisis *post hoc* de la cohorte de pacientes del estudio VALIGA.⁶⁸ Se trata de un estudio multicéntrico de pacientes europeos con Nefropatía IgA que incluía un total de 1147 pacientes. De éstos, se seleccionaron aquellos pacientes tratados con ISRAA y corticosteroides (n=184), y se comparó con un grupo de pacientes de igual número y de similares características clínicas, pero sólo tratados con ISRAA, demostrando superioridad del tratamiento inmunosupresor asociado al bloqueo del SRAA en comparación con el uso exclusivo de ISRAA. Posteriormente se hizo un subanálisis de aquellos pacientes con FGe < 50 ml/min (115 pacientes de los 368 estudiados) y también la combinación de corticoides con ISRAA resultó ser superior al empleo de ISRAA solos. A pesar de aportar un importante avance en el conocimiento en el manejo terapéutico de pacientes con NIgA, el estudio tiene varias limitaciones. Por una parte se trata de un estudio retrospectivo. Además es un estudio multicéntrico, con la heterogeneidad en el manejo clínico que eso significa. Al tratarse de un estudio de pacientes europeos, la cohorte está compuesta prácticamente en su totalidad por pacientes de raza caucásica (98%), por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes de otras razas. Por

último, el estudio no aporta, por no ser su objetivo, información sobre los factores clínicos e histológicos que puedan predecir una mejor o peor respuesta al tratamiento corticoideo. Por tanto, aún precisamos de estudios que analicen los factores pronósticos de respuesta al tratamiento corticoideo en aquellos pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad renal, para ayudarnos a dilucidar si el beneficio del empleo de terapia inmunosupresora es superior a sus potenciales efectos adversos.^{69, 70}

Otras estrategias inmunosupresoras como el uso de micofenolato mofetil (MMF), Azatioprina o Ciclofosfamida han sido menos investigadas y los resultados sobre su eficacia son contradictorios. El MMF es un fármaco inmunosupresor con efectos potencialmente beneficiosos a nivel glomerular, y concretamente en la NIgA. Inhibe la síntesis de purinas *de novo* a través de la inhibición no competitiva, selectiva e reversible de la isoforma II de la inosina monofosfato transferasa localizada en los linfocitos. Esta enzima interviene en el proceso de formación del nucleótido guanosina trifosfato necesario para la síntesis de ARN, ADN y proteínas. La proliferación de linfocitos T y B depende de la síntesis de purinas *de novo*, mientras que otras células tienen otras vías alternativas para la síntesis de purinas. Esto explica la selectividad de la acción del MMF sobre los linfocitos. Además de su efecto citostático, el MMF suprime la formación de anticuerpos. También compromete el reclutamiento de linfocitos y monocitos a las áreas de inflamación al bloquear la glicosilación de glicoproteínas intervinientes en el proceso de adhesión a las células endoteliales. El mecanismo de acción del MMF es similar al de la azatioprina pero su efecto es más selectivo lo cual le confiere un mejor perfil de seguridad, en especial en pacientes con deficiencia de la tiopurina -S- metiltransferasa, y una mejor tolerancia. También es menos mutagénico ya que no provoca rompimiento cromosómico, a diferencia de la ciclofosfamida. A pesar de sus potenciales beneficios, en la literatura científica disponemos de escasos estudios que analicen la respuesta al MMF en pacientes con NIgA, y los resultados son variables. Entre los estudios con MMF en monoterapia, el más destacable con respuesta favorable es el realizado por Tang et al. En este estudio se incluyeron

40 pacientes con proteinuria superior a 1 g/día a pesar de ISRAA. La mitad de ellos fueron tratados con MMF y la otra mitad con placebo. Los resultados publicados a dieciocho meses y seis años demostraron un beneficio significativo del MMF en la remisión de la proteinuria, respecto al grupo tratado con placebo.^{71,72} En cambio, un ensayo clínico realizado en Bélgica que comparaba MMF con placebo en pacientes tratados además con ISRAA resultó negativo.⁷³ Pero el diseño de este estudio tienen una limitación muy importante, y es que los pacientes no habían sido tratados previamente con ISRAA. Otro estudio, realizado en una cohorte de pacientes estadounidenses con NIgA y datos de enfermedad renal crónica, en este caso sí tratados previamente con ISRAA, tampoco demostró beneficio alguno del MMF frente a placebo.⁷⁴ Ni tampoco el recientemente publicado ensayo clínico multicéntrico, realizado en población norteamericana, encontró diferencias en la proteinuria a los 6 y 12 meses de tratamiento con MMF comparado con placebo.⁷⁵ El empleo combinado de MMF y esteroides es una estrategia terapéutica con diversos potenciales beneficios, como aportar mayor potencia inmunosupresora inicial, permitir una disminución más rápida de la dosis con corticoides, y mantener la respuesta en el tiempo, al tener el MMF una mejor tolerabilidad que los corticoides en el tratamiento de mantenimiento. A pesar de ello, esta estrategia terapéutica apenas ha sido explorada en pacientes con NIgA. En definitiva, a día de hoy no disponemos de suficiente evidencia científica para poder aceptar o rechazar la efectividad del MMF en la NIgA. Por tanto son necesarios más estudios, especialmente aquellos que analicen la eficacia de la combinación de MMF con corticoides en pacientes con NIgA.

Existe un subgrupo de pacientes, menos del 5% del total de pacientes con NIgA, con manejo terapéutico diferente a todo lo anteriormente dicho. Se trata de aquellos pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y lesiones histológicas con proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos. El pronóstico de esta forma de NIgA, también conocida como “NIgA extracapilar” o “NIgA vasculítica” es muy pobre,⁷⁶ y el manejo terapéutico recomendado es el similar al de las vasculitis ANCA positivas.^{67, 77-79}

Capítulo 2.
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

Por lo anteriormente expuesto, precisamos de estudios que analicen la subpoblación de pacientes con NIgA progresiva a pesar de tratamiento con inhibidores del SRAA. El estudio de este grupo de pacientes es especialmente relevante por la importancia socioeconómica que supone (la mayoría de edad joven, laboralmente activa) y por la comorbilidad que la progresión de la enfermedad conlleva (enfermedad renal crónica y potencial necesidad de tratamiento renal sustitutivo tipo diálisis o trasplante).

El objetivo fundamental de este trabajo es conocer los factores pronósticos específicos de este grupo de pacientes con NIgA progresiva a pesar del uso de ISRAA, así como evaluar su respuesta a las distintas líneas terapéuticas, muchas de ellas consistentes en tratamiento inmunosupresor, con los potenciales efectos adversos que éstos conllevan. El conocimiento más profundo de todo lo anterior nos va a ser de extrema utilidad en la práctica clínica diaria para un correcto balance del riesgo/beneficio de las distintas estrategias terapéuticas y decidir la opción más adecuada en cada caso. Todo ello con el objetivo final de frenar la progresión de la Nefropatía IgA en esta subpoblación de pacientes de alto riesgo.

ESTUDIO I:

El objetivo principal de este estudio fue analizar los factores clínicos e histopatológicos predictores del pronóstico renal en la Nefropatía IgA en una población de pacientes

caracterizada por su diversidad racial y la progresión de la enfermedad renal a pesar de tratamiento con ISRAA.

El objetivo secundario fue elaborar una herramienta útil y sencilla de manejar en la práctica clínica diaria que ayude a predecir el pronóstico renal en pacientes de diferentes razas con NIgA progresiva a pesar del empleo de ISRAA.

ESTUDIO II:

En este estudio el objetivo principal fue la identificación de los factores clínicos e histológicos predictores de respuesta al tratamiento con corticoides en una población de pacientes multirracial con Nefropatía IgA y progresión de la enfermedad renal, a pesar de tratamiento con ISRAA.

ESTUDIO III:

El objetivo principal de este estudio fue analizar la eficacia del tratamiento combinado con corticosteroides y micofenolato mofetil (MMF) en pacientes con Nefropatía IgA y evidencia de progresión de la enfermedad renal a pesar de tratamiento con ISRAA.

Capítulo 3. MATERIAL Y METODOS

3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES:

ESTUDIO I:

Todos los pacientes con NIgA referidos al Centro de Enfermedades Glomerulares del Centro Médico de la Universidad de Columbia de Nueva York (NY) entre los años 1980 y 2010 fueron evaluados para ser incluidos en este análisis retrospectivo. Los criterios de inclusión considerados fueron:

- Haber sido diagnosticado de NIgA mediante biopsia renal, definida como la presencia de IgA de forma dominante o codominante, respecto a otras inmunoglobulinas, en el estudio de inmunofluorescencia.
- Descartarse formas secundarias de NIgA, como pacientes con Púrpura de Schönlein-Henoch, hepatopatía crónica o Lupus Eritematoso Sistémico.
- Tener un seguimiento mínimo de 6 meses en el Centro de Enfermedades Glomerulares de la Universidad Columbia de NY.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Médico de la Universidad de Columbia de NY.

ESTUDIO II:

De forma prospectiva, e independientemente del estudio anterior, se incluyeron en este estudio aquellos pacientes con NIgA referidos al Centro de Enfermedades Glomerulares

del Centro Médico de la Universidad de Columbia de Nueva York (NY) que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Haber sido diagnosticado de NIgA mediante biopsia renal, definida como la presencia de IgA de forma dominante o codominante, respecto a otras inmunoglobulinas, en el estudio de inmunofluorescencia.
- Descartarse formas secundarias de NIgA, como pacientes con Púrpura de Schönlein-Henoch, hepatopatía crónica o Lupus Eritematoso Sistémico.
- Presentar proteinuria $> 1\text{g/día}$ a pesar de tratamiento con ISRAA.
- No haber recibido tratamiento inmunosupresor durante el año previo.
- No existir contraindicación clínica para recibir tratamiento con corticosteroides.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Médico de la Universidad de Columbia de NY.

ESTUDIO III:

Se incluyeron de manera prospectiva aquellos pacientes con NIgA del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Haber sido diagnosticado de NIgA mediante biopsia renal, definida como la presencia de IgA de forma dominante o codominante, respecto a otras inmunoglobulinas, en el estudio de inmunofluorescencia.
- Descartarse formas secundarias de NIgA, como pacientes con Púrpura de Schönlein-Henoch, hepatopatía crónica o Lupus Eritematoso Sistémico.
- Existir evidencia de progresión de la Nefropatía IgA, definida como proteinuria $> 1\text{g/día}$ a pesar de tratamiento con ISRAA, y/o disminución del FGe $> 20\text{ ml/min}$ en el último año.

- Recibir tratamiento con inhibidores del SRAA durante al menos 6 meses.
- No tener contraindicación clínica para recibir tratamiento con corticosteroides y MMF.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Doce de Octubre de Madrid.

3.2. PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS:

ESTUDIO II:

La estrategia terapéutica consistió en una dosis inicial de Prednisona oral de 2mg/kg/48h durante dos meses, seguida de un descenso paulatino de la dosis de aproximadamente 0.2 – 0,3 mg/kg cada 2 semanas, durante dos meses, hasta completar un total de cinco o seis meses de tratamiento inmunosupresor.

ESTUDIO III:

El régimen inmunosupresor consistió en Prednisona oral: 1 mg/Kg/d el primer mes, 0.5 mg/kg/d el segundo mes, y descenso gradual en el tercer mes hasta una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/d, y MMF a dosis de 1-2 g/d, según tolerancia digestiva. El tratamiento con inhibidores del SRAA se mantuvo durante el tratamiento inmunosupresor.

3.3. DATOS CLÍNICOS:

Se recogieron datos demográficos incluyendo la edad, el sexo y la raza, las enfermedades médicas concomitantes en el momento de la presentación tipo hipertensión y diabetes, y el hábito el hábito tabáquico.

Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos al inicio, durante y al final del seguimiento. Éstos consistían en la forma de presentación al diagnóstico, la tensión

arterial sistólica y diastólica, creatinina sérica, albúmina sérica, proteínas séricas totales, colesterol sérico total y proteinuria. La proteinuria fue evaluada mediante muestras de 24h y en los casos no disponibles se empleó el ratio proteinuria / creatinina urinaria de una muestra de orina aislada. El filtrado glomerular fue estimado empleando las variables clínicas y analíticas creatinina sérica, sexo, raza y edad mediante la fórmula abreviada MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁸⁰ en los Estudios I y II y mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en el estudio III.⁸¹

En cuanto al tratamiento recibido, se recogieron los datos referentes al uso de medicación inmunosupresora, ISRAA como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del receptor de la aldosterona, y otras estrategias terapéuticas como el empleo de inhibidores de la HMG- Coenzima A reductasa (estatinas), de aceite de pescado y la realización de amigdalectomía.

3.4. DATOS HISTOPATOLÓGICOS:

ESTUDIOS I Y II:

Todos los pacientes habían sido diagnosticados de NIGa mediante biopsia renal. Las muestras histológicas disponibles fueron de nuevo releídas para estos estudios por el Servicio de Patología Renal del Centro Médico de la Universidad de Columbia de NY. Cada espécimen fue examinado mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia directa (para IgG, IgM, IgA, C3, C1q, fibrinógeno, cadenas ligeras kappa y lambda), y, si era posible según el estado de la muestra, mediante microscopía electrónica.

La intensidad de la positividad del estudio de inmunofluorescencia fue puntuada de forma cuantitativa.

La severidad de las lesiones de cada muestra histológica fue evaluada de acuerdo con la clasificación de Oxford de 2009.^{50,51} La hiper celularidad mesangial fue puntuada como “0” o “1” según el porcentaje de glomérulos afectados (menor o mayor del 50%). La glomerulosclerosis segmentaria como “0” o “1” según si estaba presente o ausente. De igual forma la hiper celularidad endocapilar se valoró con “0” o “1” según su presencia o ausencia. Por último la atrofia tubular y la fibrosis intersticial fue puntuada según el porcentaje de muestra afectada: “0” si no existían dichas lesiones, “1” si afectaba a menos de un 25% del tejido, “2” si afectaba entre un 26-50% de éste, y “3” si lo hacía en más de un 50% del parénquima renal.

ESTUDIO III:

No pudimos disponer de un número suficiente de muestras para realizar un análisis estadístico de los datos histológicos, debido a que algunos de los pacientes de la cohorte estudiada habían sido biopsiados en otro centro y no disponíamos de las muestras histológicas ni del informe anatomopatológico detallado.

3.5. OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS:

ESTUDIO I:

La variable final principal del análisis fue la llegada a la enfermedad renal crónica terminal, definida como el inicio de tratamiento renal sustitutivo, bien mediante inicio de diálisis o bien mediante la realización de un trasplante renal. Se consideró como variable final secundaria la reducción del filtrado glomerular a la mitad a lo largo del seguimiento. El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta su llegada a la enfermedad renal crónica terminal, o hasta los últimos datos clínicos disponibles, en los casos en los que la ERCT no fue alcanzada. Se consideró como fecha del diagnóstico la fecha de realización de la biopsia renal.

ESTUDIO II:

La variable final principal fue el incremento de la creatinina sérica inicial igual o superior al 25% tras el tratamiento. El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta su llegada a la enfermedad renal crónica terminal, definida como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, bien mediante diálisis o bien mediante trasplante renal, o hasta los últimos datos clínicos disponibles, en los casos en los que la ERCT no fue alcanzada. Se consideró como fecha del diagnóstico la fecha de realización de la biopsia renal y se consideraron datos basales los recogidos al inicio del tratamiento corticoideo.

ESTUDIO III:

La variable final principal fue la tasa de variación del filtrado glomerular y su comparación antes, durante y después del tratamiento combinado con corticoides y MMF. Los objetivos secundarios fueron el análisis de la variación de la proteinuria y de la hematuria antes y después del tratamiento inmunosupresor. El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta su llegada a la enfermedad renal crónica terminal, o hasta los últimos datos clínicos disponibles, en los casos en los que la ERCT no fue alcanzada.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ESTUDIO I:

Los análisis estadísticos han sido realizados mediante el programa estadístico Stata versión 12.1 (StataCorp, Texas, USA). Los resultados del análisis descriptivo de las variables cuantitativas han sido expresados mediante la media \pm la desviación estándar en los casos en los que se realizaron análisis paramétricos y en forma de mediana y rangos intercuartiles en los que se emplearon test no paramétricos. Los resultados de los análisis de variables categóricas se han expresado con porcentajes.

Los análisis se han realizado usando los test no paramétricos correspondientes según lo apropiado para cada variable, incluyendo el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de Mann-Whitney para las variables continuas entre dos grupos. El análisis multivariante para evaluar los factores contribuyentes a la reducción del 50% del filtrado glomerular y a la progresión a la enfermedad renal crónica terminal a lo largo del seguimiento fue realizado mediante modelos de riesgos proporcionales ó de regresión de Cox. A priori, aquellos parámetros clínicos e histopatológicos considerados útiles desde el punto de vista pronóstico en la NIgA, basados en la literatura médica revisada, fueron seleccionados como variables en nuestros modelos.

Construimos un “score de riesgo” ó sistema de puntuación pronóstica, incluyendo variables clínicas con valor pronóstico en la NIgA, cuya selección fue realizada basándonos en la literatura médica revisada y en los resultados obtenidos en nuestro estudio. La puntuación de cada variable fue calculada mediante el método de estimación de máxima verosimilitud.

La probabilidad acumulada de desarrollar el evento final (llegada a la ERCT) fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante test log-rank.

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de “p” inferior a 0.05 (prueba bilateral).

ESTUDIO II:

Los análisis estadísticos han sido realizados mediante el programa estadístico Stata versión 12.1 (StataCorp, Texas, USA). Los resultados de las variables cuantitativas han sido expresados con la media \pm la desviación estándar y los resultados de las variables categóricas se han expresado con porcentajes.

Los análisis para comparar los datos basales se han realizado usando los test no paramétricos correspondientes según lo apropiado para cada variable, incluyendo el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de Mann-Whitney para las variables continuas entre dos grupos.

Para evaluar los factores clínicos e histológicos contribuyentes al incremento de la creatinina sérica inicial al menos un 25% de forma mantenida se emplearon el modelo de riesgos proporcionales ó regresión de Cox y el método de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia.

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de “p” inferior a 0.05 (prueba bilateral).

ESTUDIO III:

Los análisis estadísticos han sido realizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc. Chicago). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm la desviación estándar y las cualitativas como número y porcentaje.

La tasa de variación del FG (TFG) fue calculada como la pendiente de la recta resultante de la regresión lineal entre el FG y el tiempo de seguimiento, y expresada como ml/min/año. El resultado negativo significaba pérdida de función renal. Las comparaciones de las variables antes y después del tratamiento se realizaron mediante test no paramétricos para muestras pareadas, y según lo apropiado para cada variable.

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de “p” inferior a 0.05 (prueba bilateral).

Capítulo 4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO I:

De forma retrospectiva se revisaron los registros de todos los pacientes que habían sido evaluados en el Centro de Enfermedades Glomerulares la Universidad Columbia de NY en el periodo comprendido entre los años 1980 y 2010, y se identificaron 154 pacientes con NIgA diagnosticada histológicamente.

Más del 60% de la cohorte eran varones (*Figura 1.1*). Las razas predominantes eran la caucásica y la asiática, aunque un significativo 5% de la cohorte era afroamericana (*Figura 1.2*). El tipo de presentación clínica al diagnóstico se presenta en la *Figura 1.3*. El 25% de los pacientes debutó con un episodio de hematuria macroscópica y casi dos tercios de la cohorte (63% de los pacientes) fueron diagnosticados mediante alteraciones analíticas, sin haber presentado sintomatología alguna. Las características clínicas y analíticas al diagnóstico se presentan en la *Tabla 1.1*. La edad media de la cohorte al diagnóstico fue de 34.3 ± 12.1 años (rango 10 - 79 años). De este relativamente joven grupo de pacientes casi la mitad eran hipertensos (44%). En cambio, la prevalencia de diabetes era sorprendentemente baja (sólo 2 pacientes, o un 1.3%). La mediana de la creatinina sérica al diagnóstico era 1.3 mg/dl (IQR 1.0 - 1.9) y la mediana del filtrado glomerular estimado (FGe) basal 64.1 (38.0 - 88.7) ml/min/1.73m². Es de destacar que casi la mitad de la cohorte (70 pacientes, o el 46% de ellos) tenía un FGe < 60 ml/min/1.73m² al inicio del seguimiento, y un tercio (50 pacientes, o el 33%) tenía proteinuria en rango nefrótico. La alta prevalencia de insuficiencia

renal y la proteinuria significativa al diagnóstico es reflejo de la población de pacientes de este Centro, el cual se compone principalmente de pacientes que consultan para una segunda opinión, por la dificultad en el manejo terapéutico que estos enfermos entrañan.

Disponimos de los informes de la biopsia renal en 149 pacientes de los 154 de la cohorte. De éstos, 93 tenían también disponibles las muestras histológicas para ser reevaluadas por el Departamento de Patología Renal del Centro Médico de la Universidad de Columbia (*Tabla 1.2*). Las biopsias fueron reclasificadas según la Clasificación de Oxford para la NIgA.^{38, 39} Se puntuó con 0 o 1 la hiper celularidad mesangial (M), la glomeruloesclerosis segmentaria (S) y la hiper celularidad endocapilar (E), y con puntuación de 0, 1 y 2 la atrofia tubular y fibrosis intersticial (T). Acorde con las características de la cohorte estudiada, compuesta por casos de difícil manejo terapéutico por ser un centro de referencia de enfermedades glomerulares, y concordante con los hallazgos clínicos de alta prevalencia de insuficiencia renal (FGe reducido) al diagnóstico, el 71% de los pacientes tenían una puntuación MEST total superior a 3 puntos. Desglosando cada variable de forma individual, el 75% de las biopsias fueron puntuadas con un 1 para la esclerosis segmentaria, y el 45% de las biopsias tenían atrofia tubular y fibrosis intersticial significativa. En el estudio de inmunofluorescencia el 40% de las biopsias (37 pacientes) tenían positividad para IgG: 1+ en 32 casos y 2+ IgG (de forma codominante con IgA) en 5 casos.

De los 154 pacientes, tenían información disponibles superior a 6 meses de seguimiento 126 pacientes. El tiempo medio de seguimiento de este subgrupo de pacientes con datos clínicos sobre su evolución hasta la enfermedad renal terminal o hasta los últimos datos clínicos disponibles, fue de 47 meses (rango intercuartil 24 - 95 meses). Los tratamientos empleados se muestran en la *Tabla 1.3*. Más del 90% de los pacientes recibieron bloqueo del eje SRAA y el porcentaje restante que no lo recibió fue por intolerancia a los mismos. Dos terceras partes de la cohorte (83 pacientes) recibió tratamiento inmunosupre-

sor. Los regímenes inmunosupresores más empleados fueron los corticosteroides, bien solos (55%), o bien en combinación con otros fármacos como la ciclofosfamida (7%) o el mico-fenolato mofetil (15%).

A lo largo del seguimiento, el filtrado glomerular estimado se redujo a la mitad en 41 pacientes (33%) y 29 pacientes (23%) progresaron a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). La supervivencia renal de nuestra cohorte de pacientes con Nefropatía IgA, calculada mediante el método de Kaplan Meier, resultó ser del 86% a los 5 años y del 59% a los 10 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la progresión de la enfermedad renal entre los pacientes que habían recibido tratamiento inmunosupresor y los que no habían estado expuestos a este tipo de medicación (*Tabla 1.4*). Los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora tenían un FGe inicial significativamente más bajo (mediana 61.5 ml/min/1.73m²) y una proteinuria basal mayor (mediana 3.675 g/día) que aquellos pacientes que fueron tratados de manera conservadora (medianas de FGe 75.1 ml/min/1.73m² y de proteinuria 1.265 g/día, respectivamente). Existía una correlación directa entre la reducción del FGe a la mitad y la progresión a la ERCT, y el FGe al diagnóstico (*Figura 1.4*). Tan sólo el 7% de los pacientes con un FGe ≥ 60 ml/min/1.73m² en el momento del diagnóstico alcanzaron la ERCT, mientras que el 40% de los pacientes con un FGe entre 30 y 60 ml/min/1.73m² y hasta un 73% de los pacientes con un FGe < 30 ml/min/1.73m² iniciaron diálisis o recibieron un trasplante renal a lo largo del seguimiento. Sin embargo, respecto a la proteinuria al diagnóstico, no existía una relación lineal similar a la descrita previamente con el FGe basal (*Figura 1.5*). A pesar de ello, ninguno de los pacientes con proteinuria basal < 1 g/día progresó a la enfermedad renal terminal, mientras que el 38% de los pacientes con proteinuria > 4 g/día precisó tratamiento renal sustitutivo a lo largo del seguimiento.

Mediante modelos de riesgos proporcionales analizamos los potenciales predictores clínicos e histopatológicos de los eventos renales en nuestra cohorte. En el modelo

de parámetros clínicos (*Tabla 1.5*), el FGe reducido al diagnóstico resultó ser el mayor predictor de la reducción a la mitad del filtrado glomerular y de la progresión a la ERCT. La proteinuria en rango nefrótico, por el contrario, no se asoció con estos eventos. Los pacientes con NlgA de raza afroamericana tenían un riesgo significativamente mayor de reducción del filtrado glomerular a la mitad (HR 5.92, $p=0.03$), y de progresión a la ERCT (HR 17.79, $p=0.003$), en comparación con los pacientes con NlgA de raza blanca. Aunque no de forma estadísticamente significativa, los pacientes de raza asiática demostraron una tendencia a una peor evolución de la enfermedad renal que los pacientes de raza blanca. Ningún tipo de tratamiento, tanto inmunosupresor como conservador, pareció influir en la progresión de la enfermedad.

En el modelo de parámetros histopatológicos (*Tabla 1.6*), se encontró que los pacientes con un sumatorio de la puntuación MEST más elevado tenían significativamente una peor evolución de la enfermedad renal, tanto al analizar la reducción del FGe a la mitad como al evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ERCT. Estudiando de forma individual cada parámetro, ni la glomeruloesclerosis segmentaria, ni la hiperplasia endocapilar, ni la fibrosis tubulointersticial se asociaron de forma significativa con la reducción del FG a la mitad ni la llegada a la ERCT al final del seguimiento. Sin embargo la puntuación T2 sí se asoció de forma estadísticamente significativa con la progresión a la ERCT. Aún así, debe tenerse en cuenta que las estimaciones puntuales de las razones de riesgo para cada una de estas variables MEST fueron uniformemente en la dirección de una peor evolución de la enfermedad renal. En el estudio de inmunofluorescencia, la presencia de C3 con positividad 2+ se asoció a un mayor riesgo de progresión a la ERCT, pero una mayor positividad de C3 (3+) no se asoció con este riesgo, lo cual cuestiona la validez de este hallazgo. La presencia de IgG en la biopsia renal, en cualquier cuantía (bien 1+ o bien 2+ en codominancia con IgA), igualmente se asoció numéricamente pero no estadísticamente con los eventos estudiados.

Para la construcción del “score de riesgo” ó sistema de puntuación pronóstica, empleamos factores pronósticos clínicos, seleccionados según los resultados obtenidos en nuestro estudio y asociando otras variables con valor pronóstico según la literatura médica revisada. Mediante el método de estimación de máxima verosimilitud (*Tabla 1.7*), obtuvimos la puntuación correspondiente a cada variable clínica seleccionada, que se muestra de forma simplificada en la *Tabla 1.8*.

Con el método de Kaplan Meier construimos curvas de supervivencia (*Figura 1.6*), según la puntuación total obtenida de la suma de los valores de cada variable (punto de corte 13 puntos). Estas curvas fueron comparadas mediante el test log-rank, siendo su diferencia estadísticamente significativa, y confirmándose por tanto la validez interna de nuestra “score de riesgo”.

4.2 ESTUDIO II

Un total de 25 pacientes con NIgA seguidos en el Centro de Enfermedades Glomerulares de NY cumplieron los criterios de inclusión previamente definidos y fueron incluidos en el estudio.

La cohorte estaba formada por 18 hombres y 7 mujeres (*Figura 2.1*). De ellos 17 eran de raza caucásica y 8 eran asiáticos. La edad media al diagnóstico era de 38 años (± 11.3). Casi la mitad de la cohorte (44% de los pacientes) estaban diagnosticados de hipertensión arterial cuando se detectó la NIgA, mientras que ningún paciente tenía antecedentes de diabetes mellitus. El 12% (3 pacientes) tenía historia de hábito tabáquico. La creatinina sérica al diagnóstico era de 1.48 (± 0.53) mg/dl, el FGe medio 58 (± 17.5) ml/min/1.73m², y la proteinuria 2.97 (± 1.32) g/día (*Tabla 2.1*).

Desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con corticosteroides (CS) el 100% de la cohorte había recibido tratamiento con inhibidores del SRAA, que se mantuvo al comienzo del tratamiento inmunosupresor (*Tabla 2.2*). Además, el 76% de los pacientes habían sido tratados con aceite de pescado y a un 12% de la cohorte se les había sometido a amigdalectomía. En cuanto a terapias inmunosupresoras, 2 pacientes (8%) habían sido tratados previamente con MMF y 3 (12%) pacientes habían recibido un ciclo previo de CS. Ninguno había recibido tratamiento con inhibidores de la calcineurina o agentes alquilantes. En todos los casos la medicación inmunosupresora había sido recibida al menos un año antes de ser incluidos en el estudio.

Al inicio del tratamiento corticoideo la edad media era de 39 (\pm 11.3) años. Las cifras medias de tensión arterial sistólica y diastólica eran 125 (\pm 13.5) mmHg y 78.9 (\pm 5.7) mmHg respectivamente. Todos los pacientes presentaban algún grado de insuficiencia renal al comienzo del ciclo con CS. La creatinina sérica media basal era 1.75 (\pm 0.78) mg/dl, y el FG estimado por MDRD era 52 (\pm 20.5) ml/min/1.73m². Casi la mitad de la muestra estudiada (11 pacientes, 44%) presentaban un FGe < 45 ml/min/1.73m² al comienzo del tratamiento con esteroides. La proteinuria inicial, a pesar del tratamiento con inhibidores del SRAA, era de 2.75 (\pm 1.36) g/día de media (*Tabla 2.3*).

Las biopsias renales de los 25 pacientes fueron releídas por el Departamento de Patología Renal del Centro Médico de la Universidad de Columbia, y reclasificadas según la Clasificación de Oxford para la NIgA (*Tabla 2.4*).^{50, 51} Se puntuó con 0 o 1 la hiper celularidad mesangial (M), la glomeruloesclerosis segmentaria (S) y la hiper celularidad endocapilar (E), y con puntuación de 0, 1 y 2 la atrofia tubular y fibrosis intersticial (T). En consonancia con los datos clínicos de alta prevalencia de insuficiencia renal, la media de glomérulos globalmente esclerosados en las biopsias renales estudiadas era de un 30%. Según los parámetros de la clasificación de Oxford, el 84 % de las biopsias (21 pacientes) fueron puntuadas con un 1 para la esclerosis segmentaria y el 56% (14 pacientes) tenían atrofia tubular y fibrosis intersticial significativa.

El tiempo medio de seguimiento fueron 32 meses. A lo largo de ese periodo, el 40% de la muestra estudiada experimentó un incremento de la creatinina sérica de \geq 25% respecto a la creatinina inicial.

En el modelo de análisis univariante, el principal parámetro clínico predictor de respuesta al tratamiento con CS (*Tabla 2.5*), definida como incremento de la creatinina sérica \geq 25% respecto a las cifras basales, fue la función renal basal, expresada tanto con la creatinina sérica ($p = 0.0002$) como con el FGe basal ($p = 0.0002$). A pesar del tratamiento corti-

coideo, aquellos pacientes con FGe inicial $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ tuvieron una evolución de la enfermedad significativamente peor que aquellos que tenían FGe inicial $\geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ($p = 0.0002$). También el sexo resultó ser un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con corticoides, asociándose el sexo masculino a una peor evolución de la enfermedad renal tras dicha inmunosupresión ($p = 0.02$). Por el contrario, los pacientes con historia de episodios de hematuria macroscópica respondieron en mayor medida al tratamiento esteroideo que aquellos sin historia de brotes de hematuria macroscópica ($p = 0.02$). En nuestro análisis la proteinuria no resultó ser un marcador pronóstico estadísticamente significativo ($p=0.84$).

Entre los parámetros histológicos del análisis univariante (*Tabla 2.6*), únicamente el porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados ($p=0.007$) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial, “T” de la clasificación de Oxford ($p=0.03$), se asociaron de forma estadísticamente significativa a una menor respuesta al tratamiento corticoideo, definido como un incremento de $\geq 25\%$ de las cifras de creatinina sérica a lo largo del seguimiento. Ni el resto de variables de la clasificación de Oxford (MEST) ni el porcentaje de semilunas resultaron ser predictores significativos del pronóstico renal en nuestro modelo.

En el modelo multivariante elaborado con la combinación de las variables predictoras significativas de los modelos univariantes (*Tabla 2.7*), el único factor clínico que mantuvo su valor pronóstico fue la función renal al inicio del tratamiento corticoideo. Aquellos pacientes con un FGe inicial $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ evolucionaron significativamente peor a pesar del tratamiento con esteroides ($p=0.04$). De los 11 pacientes con FGe $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 9 incrementaron la creatinina sérica basal $\geq 25\%$ en una media de tan sólo 13 meses. En cambio, de los 14 pacientes con FGe inicial $> 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$, tan sólo un único paciente alcanzó ese incremento de las cifras de creatinina sérica $\geq 25\%$ a lo largo de su seguimiento. Por tanto, la respuesta a la terapia con corticoides era fundamentalmente dependiente del FGe al inicio del tratamiento. En la *Figura*

ra 2.2 se puede observar que, tras el tratamiento corticoideo, la supervivencia renal en aquellos pacientes con FGe basal inferior a $45\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ era significativamente más pobre que la de los pacientes con FGe inicial superior a $45\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Los factores histológicos que mantuvieron su valor pronóstico en el análisis multivariante (Tabla 2.7). fueron el porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (“T” de la clasificación de Oxford - MEST), ambas variables lesiones histológicas de carácter crónico e irreversible a pesar del tratamiento esteroideo.

Entre los efectos adversos asociados al tratamiento con CS, dos pacientes desarrollaron hábito Cushingoide y otros dos pacientes tuvieron procesos infecciosos menores. No se registraron otros efectos secundarios significativos.

4.3 ESTUDIO III

Durante el periodo comprendido entre los años 2003 y 2013 trece pacientes del servicio de Nefrología del Hospital Doce de Octubre de Madrid recibieron tratamiento combinado con MMF y CS.

Las características clínicas y analíticas basales se muestran en las *Tablas 3.1 y 3.2*. El 62% de la muestra eran varones, y la edad media al inicio del tratamiento era de 49 años. El 61.5% de los pacientes estaban diagnosticados de HTA. Todos recibían tratamiento con ISRAA, que se mantuvo durante el tratamiento inmunosupresor. La creatinina sérica basal media era 1.81 mg/dl y el Fge por CKD-EPI 43 ml/min/1.73m². De la cohorte de pacientes estudiada, un destacable 77 % (10 pacientes) tenía un FG < 45 ml/min/1.73m² al inicio del tratamiento combinado con CS y MMF. La proteinuria media basal era 2.5 ± 2.6 g/día a pesar del tratamiento con inhibidores del SRAA, y todos los pacientes presentaban hematuria (macro o microscópica). Dos pacientes presentaban proteinuria en rango nefrótico. En los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento inmunosupresor el FGe se había reducido una media de un 30%.

El 38.5% de los pacientes recibieron micofenolato mofetil y el porcentaje restante ácido micofenólico, para mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis media inicial de micofenolato mofetil fue 1280 mg/día y de ácido micofenólico 830 mg/día. La duración media del tratamiento corticoideo fue 8 meses y de MMF 23 meses. El tiempo medio de

seguimiento desde el inicio del tratamiento inmunosupresor hasta el final de seguimiento fue de 47.2 ± 27.6 meses.

Los resultados de la respuesta tratamiento se reflejan en la *Tabla 3.3* y las *Figuras 3.1* y *3.2*. Existió una significativa modificación de la tasa de variación filtrado glomerular (TFG) durante la terapia inmunosupresora, en comparación con la TFG de los seis meses previos al tratamiento siendo esta última decreciente a un ritmo de -35.88 ± 14.52 ml/min/año y tras el terapia combinada con MMF más CS, creciente a un ritmo de $+2.88 \pm 4.8$ ml/min/año ($p = 0.001$). Del mismo modo, la proteinuria mejoró de forma significativa tras el tratamiento, alcanzando cifras inferiores a 1 g/día al finalizar el tratamiento inmunosupresor (2.5 ± 2.6 g/día Vs 0.7 ± 0.7 g/día; $p = 0.002$). También la microhematuria mejoró llamativamente (52 hpc Vs 6 hpc; $p = 0.001$) llegando incluso a desaparecer en el 85 % de los pacientes.

El tiempo medio de seguimiento tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor fue 26.5 ± 30.7 meses. Durante este último periodo la TFG mantuvo su tendencia creciente ($+0.12 \pm 2.52$ ml/min/año) y al compararse con el periodo pretratamiento la diferencia continuó siendo estadísticamente significativa ($p = 0.003$). También la proteinuria media permaneció alrededor de 1 g/día tras la finalización del régimen inmunosupresor, y significativamente más baja que la proteinuria media basal (1.1 ± 1.0 g/día Vs 2.5 ± 2.6 g/día; $p = 0.039$). De igual manera la microhematuria posterior al tratamiento mantuvo su significación estadística al compararse con la basal (6 hpc Vs 52 hpc; $p = 0.001$).

La medicación inmunosupresora en general fue bien tolerada. Los únicos efectos adversos fueron una infección por herpes-zóster en un paciente y alteraciones digestivas en tres pacientes. Ninguno de ellos requirió por ello la suspensión del tratamiento. Ningún paciente desarrolló diabetes ni otros efectos adversos graves.

Capítulo 5. DISCUSIÓN

La Nefropatía IgA es una de las formas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial, y el espectro completo de esta enfermedad incluye un gran porcentaje de formas subclínicas y clínicas leves que tan sólo requieren manejo terapéutico conservador o sintomático y monitorización clínica.^{32, 82} Sin embargo, incluso cuando la enfermedad tiene una apariencia benigna al diagnóstico, puede ser potencialmente causa de una progresiva morbilidad.⁸³ En el otro lado del espectro clínico de la NIgA se encuentran las formas establecidas y claramente progresivas de la enfermedad, que conllevan un peor pronóstico y que habitualmente precisan un manejo terapéutico más agresivo. Los pacientes que se agrupan en esta última categoría son los que entrañan mayor dificultad desde el punto de vista terapéutico y la evidencia científica al respecto, a día de hoy, es muy escasa.^{69, 70} Los resultados de este trabajo aportan numerosos puntos importantes a la literatura epidemiológica y terapéutica existente acerca de esta subpoblación de pacientes con NIgA progresiva. Nuestros hallazgos, además de ampliar el conocimiento sobre este tipo de pacientes, son de extraordinaria utilidad en la práctica clínica diaria a la hora de decidir el manejo terapéutico más adecuado en cada caso concreto.

5.1. ESTUDIO I:

En este estudio se presentan las características clínicas y pronósticas de una cohorte de pacientes con NIgA destacable por su diversidad racial y por su forma de presentación, como una enfermedad relativamente severa, tratada en uno de los principales centros de referencia de enfermedad glomerular de Estados Unidos. Encontramos que la reducción de la función renal en el momento del diagnóstico era el predictor más importante de alcanzar la enfermedad renal crónica terminal, que la raza afroamericana en la NIgA se asocia con un peor pronóstico, y que la terapia inmunosupresora, en general, no se relacionaba con la progresión de la enfermedad en esta población.

A pesar de que el conocimiento es amplio acerca de la evolución natural de la Nefropatía IgA en todo el mundo, existen relativamente pocos estudios de cohortes de pacientes con NIgA de Estados Unidos.^{11, 27} Por tanto este estudio amplía el conocimiento acerca de este tipo especial de población, característicamente multirracial. Más del 10% de nuestra cohorte era hispana, y casi un 5% eran afroamericanos, grupo racial habitualmente considerado de bajo riesgo para la NIgA.^{11, 13} Esta diversidad racial y étnica refleja la inherente diversidad y heterogeneidad genética de la población estadounidense. En nuestro estudio encontramos una disparidad significativa en la evolución de la enfermedad renal entre los distintos grupos raciales, con un hallazgo no descrito hasta ahora, que consistía en una elevación más marcada del riesgo de progresión de la enfermedad renal en los pacientes de raza

afroamericana. Este efecto no había sido previamente descrito en la literatura. Los escasos datos disponibles hasta el momento actual sobre el pronóstico renal de la NIgA en estas razas minoritarias son estudios publicados hace más de diez años.^{23, 84} Sólo un estudio más reciente publicado por Barbour et al. analizó una gran cohorte de pacientes norteamericanos del registro Glomerular de Toronto diagnosticados de NIgA, y encontraron un mayor riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal entre el subgrupo de pacientes del Pacífico Asiático.²⁶ También en nuestro estudio los pacientes de raza asiática mostraron tendencia a una peor evolución, aunque en ellos dicha tendencia no alcanzó significación estadística. Se podría hipotetizar que los avances en los últimos años en el manejo terapéutico de la NIgA podrían justificar, al menos en parte, las diferencias entre los resultados de estudios más antiguos y los datos de los análisis de cohortes más recientes. Se podría pensar que las diferencias pronósticas raciales estén relacionadas con una mayor o menor susceptibilidad terapéutica de cada grupo racial. O bien, desde un punto de vista socioeconómico, ser un reflejo de las diferencias en la accesibilidad a los servicios sanitarios y a un manejo terapéutico adecuado. En definitiva, sería muy interesante investigar en futuros estudios si estas asociaciones raciales con la progresión de la enfermedad representan el efecto de factores genéticos, adquiridos ó socioeconómicos en estas poblaciones de pacientes norteamericanos.

La cohorte de nuestro estudio representa la parte del espectro de pacientes con NIgA más severa. La supervivencia renal de nuestra cohorte resultó ser del 86% a los 5 años y del 59% a los 10 años. Es decir, un 41% de los pacientes de nuestra cohorte alcanzaron la ERCT a los 10 años, porcentaje significativamente más alto que la de población general de pacientes con NIgA, en la que se estima que un 5 - 25% de los pacientes alcanzarán la ERCT a los 10 años.^{1, 21} La mayoría de los pacientes de la cohorte presentaban insuficiencia renal al diagnóstico y proteinuria superior a 1 g/día, el cual es un punto de corte que se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad.^{20-22, 85} Esto podría deberse a dos razones: una posibilidad es que estos pacientes tenían una forma de NIgA particularmente agresiva, o bien podría deberse a

que fueron diagnosticados en una fase avanzada de una forma más indolente. Especulamos que ambos mecanismos jueguen un papel, dado el número tan significativo de pacientes (45.25 %) con biopsias con atrofia tubular y fibrosis intersticial en grado moderado o severo (T1 o T2 de la clasificación de Oxford). Parece deseable, al menos teóricamente, haber diagnosticado a muchos de estos pacientes antes de que la fibrosis estuviese establecida, cuando eran potencialmente respondedores al tratamiento inmunosupresor adecuado. Sin embargo, esto refleja la realidad clínica de los pacientes de Estados Unidos, donde un porcentaje de pacientes pueden no diagnosticarse hasta que ya es tarde, posiblemente por retraso en la indicación de biopsia en su centro local,^{11,86} demora en el envío a pacientes a un centro de referencia,⁸⁷⁻⁸⁹ o bien por problemas en el acceso al sistema sanitario.^{90,91} Es particularmente crítico el estudio de este tipo de pacientes, por la gran morbilidad asociada a su enfermedad renal. En efecto, en nuestra cohorte, más de la mitad de los pacientes de la cohorte de los que disponíamos de seguimiento (57 %) experimentaron una reducción del filtrado glomerular a la mitad o alcanzaron la ERCT en menos de cuatro años.

Mediante análisis multivariante intentamos identificar aquellos marcadores clínicos e histológicos útiles en la predicción de la progresión de la nefropatía por IgA en esta cohorte con enfermedad grave y empleo elevado de tratamiento inmunosupresor. Entre las variables clínicas, confirmamos lo observado en la mayoría de estudios previos, considerando el FGe basal como uno de los más importantes predictores de progresión de la NIgA.^{16, 21-26} Sin embargo, no pudimos encontrar un efecto significativo de la proteinuria en el pronóstico renal, tanto considerándola como variable binaria (nefrótica vs no nefrótica) como categórica (<1, 1-1.9, 2-2.9, 3-3.9, y ≥ 4 g/día). Esto podría ser debido a un poder estadístico insuficiente. De hecho los intervalos de confianza de los cocientes de riesgo incluyen efectos clínicamente significativos. No obstante es importante tener en consideración que eran pocos los pacientes (29 pacientes, o el 18.8%) que tenían una proteinuria basal en el rango considerado de buen pronóstico (< 1g/día). Esto

sugiere que entre los pacientes con NIgA establecida y severa, cuando la proteinuria es superior a 1 g/día, la cuantía exacta de la proteinuria podría perder importancia. Esto concuerda con algunas otras publicaciones que cuestionan la significación pronóstica de la proteinuria severa en la NIgA,⁹² especialmente a la vista de la variabilidad inherente de las medidas de proteinuria en el día a día.⁹³ En este sentido, un estudio reciente que trataba de estratificar el riesgo de progresión a la ERCT en la NIgA encontró que la albumina sérica se correlacionaba estrechamente y que era más informativa que la proteinuria a la hora de predecir el pronóstico renal en los pacientes con NIgA. Quizás esto podría ser debido a factores no relacionados con la enfermedad que influyen en las mediciones de la proteinuria.⁴³

Entre los factores pronósticos histológicos, encontramos que una mayor puntuación en el sumatorio de los componentes de la clasificación de Oxford se asociaba de forma significativa con una peor evolución de la enfermedad renal. Aunque ninguno de los componentes de la clasificación de Oxford predecía de forma individual una peor evolución de la enfermedad, la estimación puntual de la tasa de riesgo de cada componente de la puntuación MEST sí se asoció con un peor pronóstico. Estos resultados demuestran el valor pronóstico de la clasificación de Oxford en este tipo de pacientes con enfermedad renal progresiva. Es posible que el tamaño muestral de la cohorte haya podido limitar el valor predictivo de cada componente individual de la puntuación MEST. O bien, que el tratamiento inmunosupresor haya reducido el valor predictivo de algunas de las variables, principalmente las de las lesiones proliferativas (M y E), como se ha demostrado en otros estudios.^{52, 94} En los últimos años la clasificación de Oxford ha sido validada en numerosas cohortes de pacientes de diferentes países y grupos raciales.^{53-56, 95} Recientemente han sido publicado los resultados del estudio VALIGA, que incluía 1147 pacientes de 13 países europeos.⁵² También nuestro estudio confirma la validez pronóstica de esta clasificación en los distintos grupos raciales de pacientes con NIgA.

Por último, elaboramos un sistema de puntuación o “score de riesgo” empleando factores pronósticos clínicos, seleccionados según los resultados obtenidos en nuestro estudio y asociando otras variables con valor pronóstico según la literatura médica revisada. Incluimos la raza, el sexo, el FGe, la proteinuria y la hipertensión arterial al diagnóstico.^{16-26, 28, 29} A cada variable se le asignó una puntuación en función del valor predictivo estimado en el análisis de nuestra población de pacientes con NIgA progresiva. Respecto al valor de proteinuria escogimos 1.5 g/día en lugar de 1 g/día, cuyo significado clínico habría sido más adecuado, por no disponer en nuestra cohorte de un número suficiente de pacientes con proteinuria inferior a 1 g/día para calcular la puntuación de esta variable. En los últimos años se han elaborado diversos scores de riesgo con la finalidad de poder estimar el pronóstico individual de cada paciente con NIgA en el momento del diagnóstico.^{16, 42-47} Pero la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tenían un FGe superior a 70 ml/min/1.73m². En el estudio del grupo canadiense de Cattran el aclaramiento medio de creatinina era de 73 ml/min,⁴⁴ y en la cohorte de Glasgow, en el que Mackinnon et al. validan la fórmula de Toronto, el aclaramiento era de 80.6 ml/min.⁴⁵ En el estudio francés de Berthoux et al. el FGe medio inicial era de 75 ml/min y el final 68 ml/min.²³ En los trabajos del grupo japonés de Goto y Wakai, más de un tercio de la cohorte tenía un FGe superior a 90 ml/min.^{16, 47} En cuanto al “score de riesgo” propuesto por Tanaka et al, más del 50% de la cohorte estudiada tenía una proteinuria inicial < 1g/día, y las lesiones histológicas según la clasificación de Oxford se correspondían con M0 en casi el 90% de los pacientes, con T0 en el 70% y con E0 en el 60% de la cohorte estudiada.⁵⁶ Por tanto nuestro “score de riesgo” es el primer sistema de puntuación pronóstica elaborado en el subgrupo de pacientes en el que la necesidad de evaluar el pronóstico renal es mayor, que son aquellos con evidencia de progresión de la enfermedad renal, es decir, con FGe reducido y/o proteinuria superior a 1g/día a pesar de tratamiento con ISRAA. La evaluación pronóstica de este subgrupo de pacientes es especialmente importante porque puede evitar la indicación fútil de tratamientos inmunosupresores agresivos y potencialmente tóxicos a pacientes con estas carac-

terísticas. Por otra parte, debe mencionarse que ninguno de los estudios que proponen “scores de riesgo” hasta ahora publicados ha sido realizado en una cohorte multirracial. En consecuencia su aplicabilidad no es universal, sino que está limitada al grupo racial analizado. Nuestro “score de riesgo” es el primer sistema de puntuación pronóstico elaborado en pacientes con NIgA progresiva y diversidad multirracial. Consideramos que nuestro sistema de puntuación es una herramienta sencilla usar y de gran utilidad en la práctica clínica diaria en la toma de decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes con NIgA progresiva, de tan difícil manejo.

5.2 ESTUDIO II:

En este estudio longitudinal de pacientes con NIgA progresiva a pesar de ISRAA, tratados con corticosteroides (CS), analizamos los factores clínicos e histológicos predictivos de respuesta al tratamiento corticoideo. El conocimiento de estos factores predictivos de respuesta es extremadamente útil para decidir la indicación de este tipo de terapia en pacientes con NIgA progresiva y poder evitar los potenciales efectos adversos del tratamiento inmunosupresor en aquellos casos en los que la probabilidad de respuesta al tratamiento con CS es baja. En nuestro estudio, el factor predictivo clave de respuesta a la terapia con CS fue el filtrado glomerular. Los pacientes con FGe inferior a $45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ al inicio del tratamiento tenían una probabilidad significativamente más baja de respuesta al tratamiento con CS. Entre las características histológicas, resultaron ser factores predictivos de respuesta al tratamiento el porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados y la atrofia tubular/fibrosis intersticial, “T” de la clasificación de Oxford.

Las actuales guías terapéuticas, basadas en ensayos clínicos randomizados, recomiendan el empleo de CS en pacientes con NIgA progresiva, es decir, pacientes con proteinuria superior a 1 g/día y/o disminución del FGe, a pesar de tratamiento con ISRAA durante 3-6 meses.^{67, 96} Pero estas recomendaciones se limitan sólo a los pacientes con FGe superior a $50 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Esto es debido a que la mayoría de los ensayos clínicos de pacientes con NIgA tratados con CS han sido realizados en cohortes de pacientes con fun-

ción renal conservada, o con muy leve deterioro de la misma. En el ensayo en el ensayo clínico italiano de Pozzi et al. los pacientes incluidos tenían un aclaramiento de creatinina medio de 87-93 ml/min, en el de Lv et al. el FGe medio era de 97-100 ml/min/1.73m², y en el de Manno et al. el FGe era de 101 ml/min/1.73m² de media.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Hasta el momento no existe suficiente evidencia científica, especialmente ensayos clínicos randomizados, que demuestre si los CS son beneficiosos en pacientes con un FGe inferior. Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo sobre la respuesta a los CS en los pacientes de la cohorte VALIGA.⁶⁸ Esta cohorte, compuesta por pacientes de 13 centros europeos, fue inicialmente creada para la validación de la Clasificación de Oxford en pacientes europeos con NIgA.⁵² Posteriormente los investigadores realizaron un análisis *post hoc* de la respuesta a los corticoides en esta cohorte, comparando el grupo de pacientes tratados con CS e ISRAA (184 pacientes de los 1147 pacientes de la cohorte) con otro grupo de características similares, tratados únicamente con ISRAA. El tratamiento con corticoides asociados a ISRAA, como en los estudios previamente mencionados, resultó ser superior al empleo de ISRAA solos. Pero lo más interesante es el subanálisis realizado en aquellos pacientes con FGe inferior a 50 ml/min/1.73m². También en estos pacientes la combinación de CS con ISRAA se asoció a una mayor reducción de la proteinuria, una menor disminución del FGe y una mejor supervivencia renal, en comparación con el empleo de ISRAA solos. Estos resultados son concordantes con los nuestros, ya que engloban pacientes con FGe < 45 ml/min/1.73m². Sin embargo, en este estudio no analizaron por subgrupos los pacientes con FGe < 50 ml/min/1.73m², ni tampoco analizaron las características específicas de aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento corticoideo, en busca de posibles predictores de respuesta o resistencia al mismo. Otras limitaciones de este estudio son el carácter retrospectivo, y las potenciales diferencias de criterio y estrategia terapéutica, en cuanto a dosis y tiempo de tratamiento, de los diferentes centros participantes. Nuestro estudio en cambio elimina esos posibles sesgos de manejo clínico, al tratarse de una

cohorte de pacientes todos provenientes de un mismo centro y tratados acorde con los mismos algoritmos terapéuticos.

En nuestra serie longitudinal de pacientes con NIgA tratados con CS el factor clave predictivo de progresión mediante análisis multivariante fue el FGe $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ al inicio del tratamiento. El beneficio de seis meses de tratamiento corticoideo en el subgrupo de pacientes con FGe inferior a 45 ml/min.173m^2 fue muy limitado, y consistente con el concepto de “punto sin retorno” para el uso de CS en la NIgA. Hace más de una década, primero D’Amico y después el grupo alemán de Keller et al., describieron el concepto de “point of no return” en pacientes con NIgA, definido por una cifra de creatinina sérica a partir de la cual el paciente progresaba a la insuficiencia renal crónica terminal a pesar del tratamiento recibido.^{101, 102} Estos grupos, tras analizar sus cohortes, consideraron como punto de corte cifras de creatinina de 2.5 - 3 mg/dl. A pesar de que este concepto ha sido poco considerado en los últimos años, se trata de una herramienta de gran utilidad en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en aquellos pacientes en los que se está planteando el inicio de tratamiento inmunosupresor, con los efectos adversos que éste conlleva. Por nuestros hallazgos en este estudio, el concepto de “point of no return” para el tratamiento con CS en la NIgA se podría definir adecuadamente mediante el FGe al inicio del tratamiento. Específicamente, aquellos pacientes con FG inferior a 45 ml/min.173m^2 tienen muy baja probabilidad de respuesta al tratamiento con CS.

Otro punto remarcable de nuestro estudio es que el 100% de la cohorte había recibido tratamiento con ISRAA durante los meses previos al inicio del tratamiento inmunosupresor, y los mantenían al comienzo del tratamiento corticoideo. Pese a que las guías terapéuticas actuales recomiendan tratamiento con ISRAA durante los 3 - 6 meses previos al inicio del tratamiento inmunosupresor, los ensayos clínicos randomizados realizados hasta el momento que evalúan la eficacia del tratamiento con CS en la NIgA fallan en esta premisa. En el ensayo italiano de Pozzi et al. los ISRAA sólo fueron empleados como

tratamiento antihipertensivo en aquellos pacientes con mal control de la presión arterial, los cuales suponían al inicio del tratamiento sólo un tercio de la cohorte estudiada.^{97, 98} En los estudios de Manno y Lv, se comparaba la eficacia de la combinación de ISRAA con CS respecto al uso de ISRAA solos. En ambos ensayos los pacientes reclutados recibieron ISRAA en los meses previos. Pero los dos estudios tienen una gran limitación, y es que en ambos los ISRAA fueron suspendidos cuatro semanas antes de la randomización.^{99, 100} Por tanto, es probable que se incluyeran en estos estudios pacientes de bajo riesgo, que habrían alcanzado una proteinuria < 1g/día si se hubiese mantenido el ISRAA hasta el momento de la randomización. Aunque aún no publicado, los resultados preliminares del estudio multicéntrico alemán liderado por Floege “STOP-IgAN” (*ClinicalTrials.gov - Identificador: NCT00554502*), presentados en el congreso europeo ERA-EDTA 2015, demuestran la enorme importancia de la optimización del empleo de ISRAA en pacientes con NIgA antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.¹⁰³ En este ensayo clínico que evalúa la eficacia del tratamiento inmunosupresor en pacientes con NIgA, el 34% de los pacientes seleccionados evolucionaron favorablemente durante la fase pre-tratamiento, sólo con medidas conservadoras (ISRAA). Por tanto, hasta en un tercio de los pacientes de la cohorte el tratamiento inmunosupresor finalmente no fue necesario y fueron excluidos de la randomización, evitándose los potenciales efectos tóxicos que este tipo de tratamientos conlleva. En nuestro estudio, todos los pacientes incluidos habían sido óptimamente tratados con ISRAA los meses previos al inicio del tratamiento con CS, por lo que en todos ellos la indicación de tratamiento inmunosupresor era adecuada.

En cuanto a los factores pronósticos histopatológicos, en nuestro estudio el porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados y la atrofia tubular y fibrosis intersticial (“T” de la clasificación de Oxford) se asociaron a una peor respuesta al tratamiento con CS. Ambas lesiones histológicas característicamente crónicas e irreversibles a pesar de cualquier tipo de tratamiento, incluidos los inmunosupresores. Las lesiones proliferativas, correspondientes

a los componentes “M” (hipercelularidad mesangial) y “E” (hipercelularidad endocapilar) de la clasificación de Oxford, no resultaron ser predictoras de la respuesta al tratamiento con CS. La ausencia de correlación de este tipo de lesiones histológicas con la progresión de la NIgA podría deberse a la potencial reversibilidad de las mismas con el tratamiento inmunosupresor. En nuestro estudio, al no disponer de grupo control no tratado con CS, no podemos confirmar esta hipótesis, pero diversos estudios han descrito previamente esta interacción entre el tratamiento inmunosupresor, las lesiones histológicas activas y la evolución de la enfermedad renal. El propio grupo de investigadores que elaboró la clasificación de Oxford ya describía interacciones entre las características histopatológicas, concretamente la hipercelularidad endocapilar (E), y el tratamiento inmunosupresor.⁵⁰ También un estudio chino recientemente publicado que analizó 60 pacientes con NIgA, rebiopsiados después de haber recibido tratamiento inmunosupresor, encontró que las lesiones histológicas activas, específicamente la hipercelularidad endocapilar, la proliferación extracapilar y la necrosis, habían mejorado de forma significativa tras la terapia inmunosupresora.⁹⁴

5.3 ESTUDIO III:

En este estudio analizamos la eficacia de la combinación de micofenolato mofetil (MMF) y corticosteroides (CS) en una serie longitudinal de pacientes con NIgA progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA. En nuestro estudio esta estrategia terapéutica logró frenar de forma significativa la progresión de la enfermedad renal. Este efecto se mantuvo en el tiempo a lo largo de todo el seguimiento, una vez finalizado el tratamiento. Además, la respuesta al tratamiento fue independiente del FGe al inicio del tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado y no se produjo ningún efecto adverso grave.

La evidencia científica sobre el empleo de MMF en pacientes con NIgA es escasa y los resultados son variables.¹⁰⁴ La mayoría, además, son estudios en los que el MMF fue empleado en monoterapia. Uno de ellos es el ensayo clínico del grupo chino de Tang et al. En este estudio se incluyeron 40 pacientes con proteinuria superior a 1 g/día a pesar de ISRAA. La mitad de ellos fueron tratados con MMF y la otra mitad con placebo. Los resultados a dieciocho meses y seis años demostraron un beneficio significativo del MMF en la remisión de la proteinuria, respecto al grupo tratado con placebo.^{71, 72} Por el contrario, el ensayo clínico del grupo belga de Maes et al., que comparaba el tratamiento con MMF *versus* placebo en pacientes tratados además con ISRAA resultó negativo.⁷³ Pero el diseño de este estudio tienen una importante limitación, y es que los pacientes no habían sido tratados previamente con ISRAA. El ensayo clínico estadounidense publicado por Frisch et al.

tampoco demostró beneficio alguno del MMF frente a placebo. En este caso los pacientes sí habían sido tratados previamente con ISRAA. Pero en este estudio debe destacarse las características basales de la cohorte. La creatinina sérica media al inicio del tratamiento era 2.4 mg/dl, el FGe 38-41 mml/min/1.73m², la media de glomérulos globalmente esclerosados era de un 41%, y la extensión de la atrofia tubular y la fibrosis intersticial de un 42%. Es decir, la cohorte tratada tenía enfermedad renal evolucionada, con lesiones histológicas de carácter crónico e irreversible.⁷⁴ Recientemente han sido publicados los resultados de un ensayo clínico multicéntrico norteamericano que comparaba el empleo de MMF en monoterapia con placebo, en pacientes previamente tratados con ISRAA sin respuesta. No se encontró mejoría significativa de la proteinuria a los 6 y 12 meses del tratamiento con MMF, respecto al grupo tratado con placebo.⁷⁵

La combinación de MMF y CS empleada en nuestro estudio es una estrategia terapéutica con diversos potenciales beneficios. Aporta mayor potencia inmunosupresora inicial, permite una disminución más rápida de la dosis con corticoides, y mantiene la respuesta en el tiempo, al tener el MMF una mejor tolerabilidad que los corticoides en el tratamiento de mantenimiento. Pero, excluyendo los casos de “NIgA extracapilar”,¹⁰⁵ sólo encontramos en la literatura dos estudios que analice el efecto de esta combinación inmunosupresora en la NIgA. Ambos, al igual que nuestro estudio, con resultados positivos. El primero de ellos es un estudio italiano cuya metodología y resultados se asemeja mucho a nuestro estudio.¹⁰⁶ Analizan de forma prospectiva observacional la respuesta de esta combinación inmunosupresora en un grupo de 8 pacientes con NIgA progresiva. La proteinuria basal de la cohorte era de 2.4 g/día, y la creatinina sérica 1.6 mg/dl. Su protocolo terapéutico consistió en 3 choques de metilprednisolona de 15 mg/kg, seguido de Prednisona oral a dosis de 0.8 mg/kg/día, con descenso posterior progresivo hasta sus suspensión a los 4 meses. El MMF fue administrado a dosis de 2 g./día, concomitantemente con los CS, y con una duración total de 6 meses. Al final del tratamiento, al igual que en nuestro estudio, la creatinina sérica,

la proteinuria y la microhematuria habían mejorado significativamente, y esta mejoría se mantuvo al final del seguimiento (51 meses de media). Una limitación de este estudio es que sólo 6 de los 8 pacientes habían sido tratados al menos con ISRAA previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. En nuestro estudio en cambio el 100% de la cohorte había recibido tratamiento con ISRAA durante los meses previos al tratamiento con MMF y CS. El otro estudio, publicado en el último año, comparaba de forma retrospectiva en una cohorte de pacientes chinos con NlgA progresiva tres líneas de tratamiento inmunosupresor: CS en monoterapia, CS mas MMF, y CS mas ciclofosfamida. Los resultados más favorables fueron los del grupo tratado con la combinación de MMF y CS. Pero este estudio tiene un error de diseño grave y es que los pacientes no fueron tratados previamente con ISRAA.¹⁰⁷ Por tanto, como se ha comentado anteriormente en relación con los resultados preliminares del estudio “STOP-IgAN”, es probable que un porcentaje de pacientes no tuviesen indicación real de tratamiento inmunosupresor.

Otro punto significativo de nuestro estudio es que la respuesta a la combinación del MMF y CS no se vio limitada por el FGe al inicio del tratamiento. El FGe medio basal de nuestra cohorte era de 43 ml/min/1.73m², inferior al “point of no return” que observamos en el Estudio II para el tratamiento con CS en monoterapia en pacientes con NlgA progresiva. Concretamente, el 69% de los pacientes estudiados tenían un FGe inicial < 45 ml/min/1.73m². La respuesta al tratamiento fue igual de positiva en este subgrupo de pacientes que en aquellos con FGe inicial superior. Por tanto, el tratamiento combinado con MMF y CS es una alternativa terapéutica eficaz especialmente para aquellos pacientes con FGe inferior a 45 ml/min/1.73m², en los que la probabilidad de respuesta al tratamiento con CS en monoterapia es baja. Son precisos ensayos clínicos randomizados aleatorizados que confirmen nuestros resultados, así como para definir la mejor pauta de tratamiento en cuanto a duración y dosis.

Además del MMF y los CS, otras terapias inmunosupresoras han sido exploradas en los pacientes con NlgA progresiva. Entre ellas cabe destacar la azatioprina y la ciclofos-

famida, habitualmente empleadas en combinación con CS.¹⁰⁸⁻¹¹³ Pero estos estudios tienen muchas limitaciones de diseño. La principal consiste en la selección de los pacientes. En muchos de ellos incluyen pacientes cuya indicación de tratamiento inmunosupresor es realmente controvertida, por no haberse optimizado previamente el tratamiento conservador con ISRAA. Por otra parte, algunos de ellos incluyen en el mismo análisis pacientes con NIgA rápidamente progresiva, cuyo manejo terapéutico difiere significativamente del resto de pacientes con NIgA. En definitiva, aún no disponemos en la literatura científica de ensayos clínicos adecuadamente diseñados que analicen la respuesta a estrategias terapéuticas inmunosupresoras en pacientes con NIgA progresiva. Sin embargo, en el momento actual existen diversos estudios prometedores, bien en marcha, o bien finalizados pero con resultados aún no publicados. Uno de los más esperados, mencionado anteriormente, es el estudio multicéntrico alemán “STOP-IgAN”,¹⁰³ que analiza el efecto de tratamiento inmunosupresor frente a placebo en pacientes con NIgA progresiva a pesar de adecuada optimización del tratamiento con ISRAA los meses previos. El protocolo inmunosupresor, en función del FGe al inicio del tratamiento, consiste en un ciclo de CS en monoterapia de seis meses de duración en aquellos pacientes con FGe superior a 60 ml/min/1.73m², y en la combinación de ciclofosfamida oral con CS tres meses, seguido de CS y azatioprina otros tres meses, en aquellos con FGe inicial entre 30-60 ml/min/1.73m². También el estudio “NEFIGAN” (*ClinicalTrials.gov* - *Identificador: NCT01738035*) ha concluido recientemente y se encuentra en la fase de análisis de los resultados. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico realizado a nivel europeo que evalúa el efecto de la Budesonida, a dosis de 8 y 16 mg frente a placebo, en pacientes con NIgA progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA. La Budesonida es un CS con efecto fundamentalmente local a nivel intestinal, y por tanto con menos efectos adversos que los CS sistémicos. Uno de los criterios de exclusión de este estudio era un FGe inferior a 45 ml/min/1.73m², precisamente el “point of no return” observado en nuestro Estudio II en pacientes con NIgA tratados con CS. Otro ensayo clínico en marcha, éste aún en fase de

reclutamiento, es el “BRIGHT-SC” (*ClinicalTrials.gov - Identificador: NCT02062684*), que estudia el efecto del Blisibimod en la NIgA. El Blisibimod es un polipéptido antagonista del factor activador de las células B (BAFF), el cual ha sido implicado en la patogénesis de un amplio número de enfermedades autoinmunes mediadas por las células B. Inicialmente fue desarrollado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Pero en estudios experimentales se ha observado que el BAFF se encuentra elevado en pacientes con NIgA. Y en estudios “ex-vivo” de células de pacientes con NIgA, la inhibición del BAFF logró un descenso significativo de la producción de IgA. El objetivo primario del estudio BRIGHT-SC es analizar la reducción de la proteinuria en pacientes con NIgA y proteinuria superior a 1g/día a pesar de tratamiento con ISRAA. La finalización del estudio BRIGHT-SC se prevé para Diciembre de 2016.

En resumen, en las guías clínicas actuales no disponemos de recomendaciones terapéuticas específicas para los pacientes con NIgA progresiva, y la literatura científica disponible al respecto es escasa. Este trabajo aporta un mayor conocimiento de este tipo de pacientes con NIgA y evidencia de progresión de la enfermedad renal, mediante la identificación de sus marcadores pronósticos específicos, y de los factores predictores de respuesta al tratamiento con CS. Todo ello de enorme utilidad para evitar el empleo fútil de fármacos inmunosupresores potencialmente tóxicos. Asimismo, aporta evidencia científica sobre la eficacia de la combinación de MMF y CS, alternativa terapéutica poco explorada hasta ahora en esta subpoblación de pacientes con NIgA progresiva, y especialmente útil en los casos en los que la probabilidad de respuesta a los corticoides es baja. Son necesarios ensayos clínicos randomizados que confirmen nuestros hallazgos, y que exploren nuevas estrategias terapéuticas de manera preferente en este grupo de pacientes con NIgA y evidencia de progresión de la enfermedad.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

1. En pacientes con Nefropatía IgA progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA, el factor clínico pronóstico más potente es el filtrado glomerular al diagnóstico. La cuantía de la proteinuria y la hipertensión al diagnóstico tienen un menor poder pronóstico en este tipo de enfermos con enfermedad renal progresiva.
2. Los pacientes de raza negra presentaron una peor evolución de la enfermedad. Los de raza asiática mostraron también tendencia a una peor evolución, aunque en ellos dicha tendencia no alcanzó significación estadística. Estos resultados confirman la influencia de factores genéticos que estudios previos habían mostrado.
3. La clasificación de Oxford de las lesiones histológicas de la nefropatía IgA ha demostrado su valor pronóstico en estudios previos. Nuestros resultados muestran que esta clasificación posee utilidad pronóstica también en los pacientes con curso clínico progresivo.
4. Nuestro “score de riesgo”, elaborado con factores pronósticos clínicos, puede ser una herramienta útil y sencilla en la práctica clínica de cara a tomar decisiones terapéuticas en pacientes con Nefropatía IgA, especialmente en aquellos con datos de progresión de la enfermedad renal a pesar de tratamiento con ISRAA, como los incluidos en este estudio. Esta valoración es especialmente importante porque puede evitar la indicación fútil de tratamientos inmunosupresores agresivos y potencialmente tóxicos a pacientes con estas características.

5. En pacientes con Nefropatía IgA progresiva, a pesar de tratamiento con ISRAA, la respuesta al tratamiento con corticosteroides es variable, y el factor clave predictivo de respuesta es el filtrado glomerular. Aquellos pacientes con un filtrado glomerular al inicio del tratamiento inferior a 45 ml/min/1.73m² tienen muy baja probabilidad de respuesta al tratamiento corticoideo.
6. La combinación de corticosteroides y micofenolato mofetil (MMF) en pacientes con Nefropatía IgA progresiva a pesar de tratamiento con ISRAA, puede ser una alternativa terapéutica inmunosupresora eficaz, independientemente del filtrado glomerular al inicio del tratamiento. No obstante, se requieren estudios prospectivos controlados para confirmar estos datos, así como para definir la mejor pauta de tratamiento en cuanto a duración y dosis.
7. En resumen, nuestros resultados muestran que existe un grupo de pacientes con NIgA con un mal pronóstico a pesar de la prescripción de los tratamientos recomendados en guías terapéuticas (ISRAA, corticosteroides). Es importante reconocer en ellos los parámetros que van a aconsejar un manejo clínico más conservador, evitando el uso de tratamientos inmunosupresores inefectivos y peligrosos. Nuestros resultados muestran una serie de datos clínicos, raciales e histológicos útiles a este respecto.
8. Por otra parte, son necesarios estudios prospectivos que evalúen de forma definitiva la posible eficacia de nuevas alternativas terapéuticas, como la combinación de corticosteroides y MMF, que, según nuestros resultados preliminares puede ser particularmente eficaz en NIgA progresiva.
9. La investigación de nuevas alternativas terapéuticas en la NIgA hoy en día en marcha (budesonida, blisibimod) debieran de valorarse de manera preferente en los pacientes con presentaciones y evoluciones clínicas progresivas como los incluidos en nuestros estudios.

TABLAS

Tabla 1.1. Características clínicas y analíticas al diagnóstico (n=154)

Edad (años)	34.3 ± 12.1
Tiempo 1 ^{er} síntoma – Bx renal (meses)	42.7 (11.0)
HTA diagnosticada	68 (44.2%)
- HTA no controlada.	51 (33%)
- HTA maligna.	3 (2%)
Diabetes Mellitus	2 (1.3%)
Fumador activo	28 (18%)
Índice de Masa Corporal	25.3 (24.4)
Creatinina sérica (mg/dl)	1.3 (1.0-1.9)
FG estimado	64.1 (38.0-88.7)
FGe < 60 ml/min/1.73m ²	70 (45.5%)
FGe < 45 ml/min/1.73m ²	51 (33.1%)
FGe < 30 ml/min/1.73m ²	18 (11.7%)
Proteinuria (g/día)*	2.650 (1.250 - 4.490)
Proteinuria > 1 g/día	125 (81.2%)
Proteinuria en rango nefrótico (> 4g/día)	50 (32.5%)
Albúmina sérica (g/dl)	3.7 (± 0.7)
Colesterol sérico (mg/dl)	221.2 (± 73)

* Cuando no dispusimos de la proteinuria de 24h, ésta fue sustituida por el ratio proteinuria/ creatinina urinaria de una muestra aislada.

Tabla 1.2. Datos histológicos de la población estudiada (n=154)

Biopsias disponibles (informe)	149 (96.8%)
Biopsias reevaluadas para este estudio	93 (60.4%)
Clasificación de Oxford para la NlgA	
Hiper celularidad mesangial (M=1)	88 (94.6%)
Glomeruloesclerosis segmentaria (S =1)	70 (75.3%)
Hiper celularidad endocapilar (E=1)	64 (68.8%)
Atrofia tubular/ fibrosis intersticial (T=1)	28 (30.1%)
Atrofia tubular/ fibrosis intersticial (T=2)	14 (15.1%)
Sumatorio de MEST (0-5) ≥ 3	66 (71.0%)
Positividad de IgG en el estudio de IF	
Negativa	56 (60.2%)
+ 1	32 (34.4%)
+ 2	5 (5.4%)
Codominancia de IgG e IgA	5 (5.4%)
Positividad de C3 en el estudio de IF	
Negativa	13 (13.7%)
+ 1	24 (25.3%)
+ 2	44 (46.3%)
+ 3	14 (14.7%)

Tabla 1-3. Tratamiento

<i>NO INMUNOSUPRESOR</i>	
Bloqueo SRAA	114 (91%)
doble	26 (21%)
Aceite de pescado	70 (56%)
Estatina	61 (49%)
Amigdalectomía	9 (7%)
<i>INMUNOSUPRESOR (n=83 (66%))</i>	
Esteroides	74 (90%)
MMF	25 (30%)
Ciclofosfamida iv/oral	10 (12%)
Anticalcineurínico	7 (5%)
Otros:	
<i>Azatioprina</i>	4 p
<i>ACTH</i>	2 p
<i>Rituximab</i>	1 p
<i>Ig iv</i>	2 p
<i>Plasmaféresis</i>	1 p

Tabla 1.4. Función renal basal, regímenes de tratamiento y progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y llegada a la ERCT) en la población estudiada con seguimiento (n=126), estratificada mediante la exposición al tratamiento inmunosupresor.

	Inmunosupresión (n=83)	No inmunosupresión (n=43)	<i>p</i>
<i>a. Función renal basal</i>			
Creatinina sérica	1.3 (1.1-1.9)	1.2 (0.8-1.5)	0.1
FGe (ml/min/1.73m ²)	61.5 (38.0-84.5)	75.1 (51.7-97.3)	0.03
Proteinuria (mg/día o mg/g)	3675 (2045-5570)	1265 (615-2400)	<0.001
<i>b. Terapias conservadoras</i>			
Inhibidores del SRAA	80 (96.4%)	34 (79.1%)	0.002
Aceite de pescado	51 (61.5%)	19 (44.2%)	0.06
Estatinas	43 (51.8%)	17 (41.5%)	0.3
Amigdalectomía	5 (6.0%)	4 (9.3%)	0.5
<i>c. Terapias inmunosupresoras (IS)</i>			
Corticosteroides sólo	46 (55.4%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
Corticosteroides + ciclofosfamida	6 (7.2%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
Corticosteroides + MMF	12 (14.5%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
MMF sólo	8 (9.6%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
Otros IS (rituximab, ciclosporina, tacrolimus, ACTH)	12 (14.5%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
<i>d. IS y distribución racial</i>			
Blanca	60%	40%	0.4
Hispana	53.8%	46.2%	
Afroamericana	75%	25%	
Asiática	89.7%	10.3%	
<i>e. Variables finales</i>			
Tiempo de seguimiento (meses)	67.5 ± 7.3	74.4 ± 9.9	0.6
Reducción del FGe a la mitad	31 (37.3%)	10 (23.3%)	0.1
Llegada a la ERCT	23 (27.7%)	6 (14.0%)	0.09

Tabla 1.5. Asociación entre los parámetros clínicos y la progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y la progresión a la ERCT) a lo largo del seguimiento, mediante el modelo de regresión de Cox.

	Reducción del 50% del FGe		Progresión a la ERCT	
	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Edad	0.98 (0.94-1.01)	0.1	.96 (0.91-1.00)	0.05
Sexo (F)	0.53 (0.22-1.31)	0.2	0.38 (0.11-1.30)	0.1
Raza				
Blanca	1.0 (referencia)		1.0 (referencia)	
Hispana	2.46 (0.49-4.38)	0.5	1.32 (0.32-5.48)	0.7
Afroamericana	5.92 (1.16-30.10)	0.03	17.79 (2.74-15.75)	0.003
Asiática	2.30 (0.88-6.01)	0.09	3.18 (0.87-11.59)	0.08
Hipertensión Arterial	1.79 (0.75-4.29)	0.2	1.69 (0.60-4.76)	0.3
FGe				
> 60 ml/min/1.73m ²	1.0 (referencia)		1.0 (referencia)	
30-60 ml/min/1.73m ²	2.86 (1.13-7.22)	0.03	10.80 (2.74-42.66)	0.001
< 30 ml/min/1.73m ²	14.83 (3.86-57.02)	<0.001	55.55 (9.23-334.30)	<0.001
Proteinuria nefrótica (>4 g/día)	1.80 (0.80-4.04)	0.2	2.26 (0.77-6.64)	0.1
Inmunosupresión	1.25 (0.52-3.05)	0.6	1.81 (0.55-5.97)	0.3
Aceite de pescado	1.71 (0.77-3.75)	0.2	1.94 (0.70-5.36)	0.2
Inhibidores del SRAA	3.02 (0.35-26.22)	0.3	1.25 (0.12-13.35)	0.9

Tabla 1.6. Asociación entre los parámetros histopatológicos y la progresión de la enfermedad renal (definida como reducción del 50% del FGe y la progresión a la ERCT) a lo largo del seguimiento, mediante el modelo de regresión de Cox.

	Reducción del 50% del FGe		Progresión a la ERCT	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Clasificación de Oxford				
M=0	--*		--*	
M=1				
S=0	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
S=1	2.31 (0.40-13.23)	0.3	3.09 (0.27-35.41)	0.4
E=0	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
E=1	4.25 (0.83-21.80)	0.08	6.01 (0.65-55.37)	0.1
T=0	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
T=1	0.78 (0.20-3.07)	0.7	1.64 (0.32-8.40)	0.6
T=2	2.42 (0.52-11.32)	0.3	7.96 (1.20-52.61)	0.03
Sumatorio MEST	1.95 (1.18-3.22)	0.01	1.68 (1.12-2.52)	0.01
Positividad para IgG en el estudio de IF				
negativo	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
1+	0.55 (0.17-1.80)	0.3	0.86 (0.22-3.37)	0.8
2+ (codominante)	1.29 (0.19-8.52)	0.8	3.37 (0.41-27.41)	0.3
Positividad para C3 en el estudio de IF				
negativo	1.0 (referencia)		1.00 (referencia)	
1+	1.47 (0.25-8.66)	0.7	2.2 (0.28-21.29)	0.8
2+	3.67 (0.65-20.75)	0.1	8.27 (1.01-67.87)	0.04
3+	1.37 (0.23-8.00)	0.7	2.42 (0.25-23.32)	0.6

* Ninguno de los 5 pacientes con M=0 llegaron a la reducción del FGe del 50% ni a la ERCT.

**Tabla 1.7. Construcción del “score de riesgo”
mediante el método de estimación de máxima verosimilitud.**

	Parámetro estimado	HR	IC 95%	<i>p</i>	SCORE
HTA mal controlada	0.37	1.45	0.67 - 3.12	0.35	2
FG 59-15	1.11	3.02	1.36 - 6.72	0.007	5
FG <15	1.55	4.73	0.98 - 22.95	0.05	7
Proteinuria >1.5 g/d	1.67	5.32	1.56 - 18.09	0.008	7
Blanca-Hombre	1.33	6.80	1.89 - 24.50	0.003	6
Blanca- Mujer	<i>Referencia</i>				0
Hispana-Hombre	3.21	31.67	3.95 - 253.72	0.001	14
Hispana-Mujer	0.23	2.01	0.41 - 9.82	0.39	1
Afroamericana-Hombre	3.50	69.18	8.44 - 567.04	< 0.001	14
Afroamericana-Mujer	0.23	1.66e-08	3.16e-09 - 8.76e-08	< 0.001	1
Asiática-Hombre	1.39	5.58	1.17 - 26.63	0.03	6
Asiática-Mujer	3.19	42.41	6.13 - 293.36	< 0.001	14

Tabla 1.8. Valor de cada variable en el Score de Riesgo

Variables	Parámetros	Score	
HTA	<i>TAS >140 mmHg ó</i>	<i>no</i>	0
	<i>TAD > 90 mmHg</i>	<i>sí</i>	2
FGe	<i>estimado por MDRD-4 (ml/min/1.73m²)</i>	<i>≥60</i>	0
		<i>59-15</i>	5
		<i><15</i>	7
Proteinuria	<i>> 1.5g/día</i>	<i>no</i>	0
		<i>sí</i>	7
Raza y Sexo	<i>Blanca</i>	<i>H</i>	6
		<i>M</i>	0
	<i>Hispana</i>	<i>H</i>	14
		<i>M</i>	1
	<i>Afroamericana</i>	<i>H</i>	14
		<i>M</i>	1
	<i>Asiática</i>	<i>H</i>	6
		<i>M</i>	14

Tabla 2.1. Características clínicas al diagnóstico.

Sexo	Varones Mujeres	18 (72%) 7 (28%)
Raza	Caucásica Asiática	17 (68%) 8 (32%)
Edad		37.5 (\pm 11.3)
HTA		11 (44%)
DM		0 (0%)
Hábito tabáquico		3 (12%)
Episodios de hematuria macroscópica		10 (40%)
Tensión arterial sistólica (mmHg)		130 \pm 16.8
Tensión arterial diastólica (mmHg)		81 \pm 8.8
Creatinina sérica (mg/dl)		1.48 \pm 0.53
FGe MDRD (ml/min/1.73m ²)		58 \pm 17.5
Proteinuria (g/día o ratio)		2.97 \pm 1.32
Albúmina sérica (g/dl)		3.7 \pm 0.47
Colesterol total sérico (mg/dl)		229 \pm 40.7

Tabla 2.2. Tratamientos previos al inicio del ciclo con Corticoides.

<i>NO INMUNOSUPRESOR</i>	
ISRAA	25 (100%)
Aceite de Pescado	19 (76%)
Amigdalectomía	3 (12%)
<i>INMUNOSUPRESOR</i>	
Corticoides	3 (12%)
MMF	2 (8%)
ICN	0 (0%)
Agentes alquilantes	0 (0%)

Tabla 2.3. Datos clínicos al inicio del tratamiento.

Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	125 ± 13.5
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	79 ± 5.7
Creatinina sérica (mg/dl)	1.75 ± 0.78
FGe MDRD (ml/min/1.73m ²)	52 ± 20.5
FGe < 45 ml/min/1.73m ²	11 (44%)
Proteinuria (g/día o ratio)	2.75 ± 1.36
Albúmina sérica (g/dl)	3.8 ± 0.39
Colesterol total sérico (mg/dl)	218 ± 3.9

Tabla 2.4. Características Histológicas.

Glomérulos globalmente esclerosados (%)		30 ± 23
Glomérulos con esclerosis segmentaria (%)		16 ± 10
Glomérulos con semilunas (%)		9 ± 11
Hiper celularidad mesangial		
	M0	6
	M1	19
Hiper celularidad endocapilar		
	E0	9
	E1	16
Glomeruloesclerosis segmentaria		
	S0	4
	S1	21
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		
	T0	11
	T1	9
	T2	5

Tabla 2.5. Factores clínicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo, definido como incremento de $\geq 25\%$ de Creatinina – análisis univariante.

	Incremento Crs $\geq 25\%$		<i>p</i>
	<i>Sí (n=10)</i>	<i>No (n=15)</i>	
Edad al diagnóstico	38.9 \pm 10.6	36.5 \pm 12.0	0.60
Edad al inicio de ES	41.8 \pm 10.1	37.3 \pm 11.6	0.31
Sexo (mujeres/varones)	0 / 10	7 / 8	0.02
Raza (Caucásicos/Asiáticos)	6 / 4	11 / 4	0.66
Hábito tabáquico	3 (30%)	0 (0%)	0.05
HTA al diagnóstico	5 (50%)	6 (40%)	0.70
Hematuria macroscópica	1 (10%)	9 (60%)	0.02
TAS al inicio de los ES	121.5 \pm 7.9	128.0 \pm 15.9	0.19
TAD al inicio de los ES	78.0 \pm 7.1	79.5 \pm 4.7	0.56
Creatinina sérica al inicio de los ES	2.39 \pm 0.82	1.33 \pm 0.36	0.0002
FGe al inicio de los ES	38 \pm 20	61 \pm 15	0.004
FGe < 45 al inicio de los ES	9 (90%)	2 (13%)	0.0002
Albúmina sérica al inicio de los ES	3.78 \pm 0.24	3.87 \pm 0.47	0.55
Proteinuria al inicio de los ES	2.24 \pm 0.95	3.15 \pm 1.53	0.84

Tabla 2.6. Factores histológicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo, definida como incremento de $\geq 25\%$ de Creatinina – análisis univariante.

	Incremento Crs $\geq 25\%$		<i>P</i>
	<i>Sí (n=10)</i>	<i>No (n=15)</i>	
Glomérulos globalmente esclerosados (%)	44 \pm 26	21 \pm 16	0.014
Glomérulos con esclerosis segmentaria (%)	20 \pm 8	13 \pm 10	0.058
Glomérulos con semilunas (%)	7 \pm 9	11 \pm 13	0.43
Hiper celularidad mesangial (M0/M1)	2 / 8	4 / 11	1.0
Hiper celularidad endocapilar (E0/E1)	5 / 5	4 / 11	0.4
Glomeruloesclerosis segmentaria (S0/S1)	0 / 10	4 / 11	0.12
Atrofia tubular/ Fibrosis intersticial (T0/T1/T2)	2 / 5 / 3	9 / 4 / 2	0.03

Tabla 2.7. Análisis multivariante de la combinación de factores clínicos e histológicos predictores de respuesta al tratamiento corticoideo.

	<i>Hazard Ratio (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<i>Factores CLÍNICOS</i>		
Edad al inicio de los ES	1.05 (0.99 – 1.11)	0.12
Sexo masculino	n/a*	0.05
Raza asiática	1.48 (0.41 – 5.30)	0.55
Hábito tabáquico	8.59 (1.84 – 40.1)	0.06
Hipertensión arterial	1.65 (0.47 – 5.82)	0.44
Hematuria macroscópica	0.13 (0.02 - 1.02)	0.052
<i>Factores ANALÍTICOS</i>		
Creatinina sérica	2.87 (1.54 – 5.37)	0.001
FGe < 45 ml/min/1.73m ²	23.6 (2.87 – 193)	0.003
Albúmina sérica	0.39 (0.06 – 2.47)	0.32
Proteinuria	1.20 (0.62 – 2.34)	0.59
<i>Factores HISTOLÓGICOS</i>		
% Glomérulos globalmente esclerosados	1.50 (1.11 – 2.02)	0.007
% Glomérulos con esclerosis segmentaria	1.77 (0.79 – 3.93)	0.16
% Glomérulos con semilunas	0.85 (0.42 – 1.72)	0.64
Hiper celularidad mesangial (M1 vs M0)	1.07 (0.23 – 5.08)	0.93
Hiper celularidad endocapilar (E1 vs E0)	0.67 (0.19 – 2.32)	0.53
Glomeruloesclerosis segmentaria (S1 vs S0)	n/a*	0.21
Atrofia tubular/ Fibrosis intersticial (T2 vs T1 vs T0)	4.14 (1.35 – 12.7)	0.01

* En estas variables uno de los grupos no tenía eventos finales, por lo que no fue posible calcular el Hazard ratio.

Tabla 3.1. Datos clínicos basales (n=13)

Sexo		
	Varones	8 (62%)
	Mujeres	5 (38%)
Raza		
	Caucásicos	12 (92%)
	Asiáticos	1 (8%)
Edad (años)		49 ± 14
HTA al diagnóstico		8 (61.5%)
TAS basal (mmHg)		131.1±17.0
TAD basal (mmHg)		75±17.0
IECA/ARA II		100%

Tabla 3.2. Datos analíticos basales (n=13)

Creatinina sérica basal (mg/dl)	1.81 ± 0.33
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	43 ± 11
Reducción FGe los 6 meses previos	30 ± 8 %
Proteinuria (g/día)	2.5 ± 2.6
Proteinuria en rango nefrótico (> 3.5 g/día)	2 (15.4%)
Hematuria (hematíes por campo)	52 ± 39

Tabla 3.3. Respuesta al tratamiento con MMF y corticosteroides.

	-6 m	Basal	Fin de tratamiento*	Fin de seguimiento*
Creatinina sérica (mg/dl)	1.3 ± 0.2	1.8 ± 0.3	1.6 ± 0.4 (p = 0.014)	1.8 ± 0.6 (p = 0.94)
FGe (ml/min/1.73m ²)	61 ± 14	43 ± 11	47 ± 14 (p = 0.046)	42 ± 14 (p = 0.75)
TFG (ml/min/año)		- 35.88 ± 14.52 ^a	+ 2.88 ± 4.8 ^b (p=0.001)	+ 0.12 ± 2.52 ^b (p=0.003)
Proteinuria (g/día)	1.7 ± 1.2	2.5 ± 2.6	0.7 ± 0.7 (p = 0.002)	1.1 ± 1.0 (p 0.039)
Hematuria (hpc)	43	52	6 (p = 0.001)	6 (p = 0.001)

* Valores de p resultantes de la comparación con los valores basales.

^a variación del FG desde los 6 meses pretratamiento.

^b variación del FG desde el momento basal.

FIGURAS

Figura 0.1. Patogénesis de la NIgA.⁷

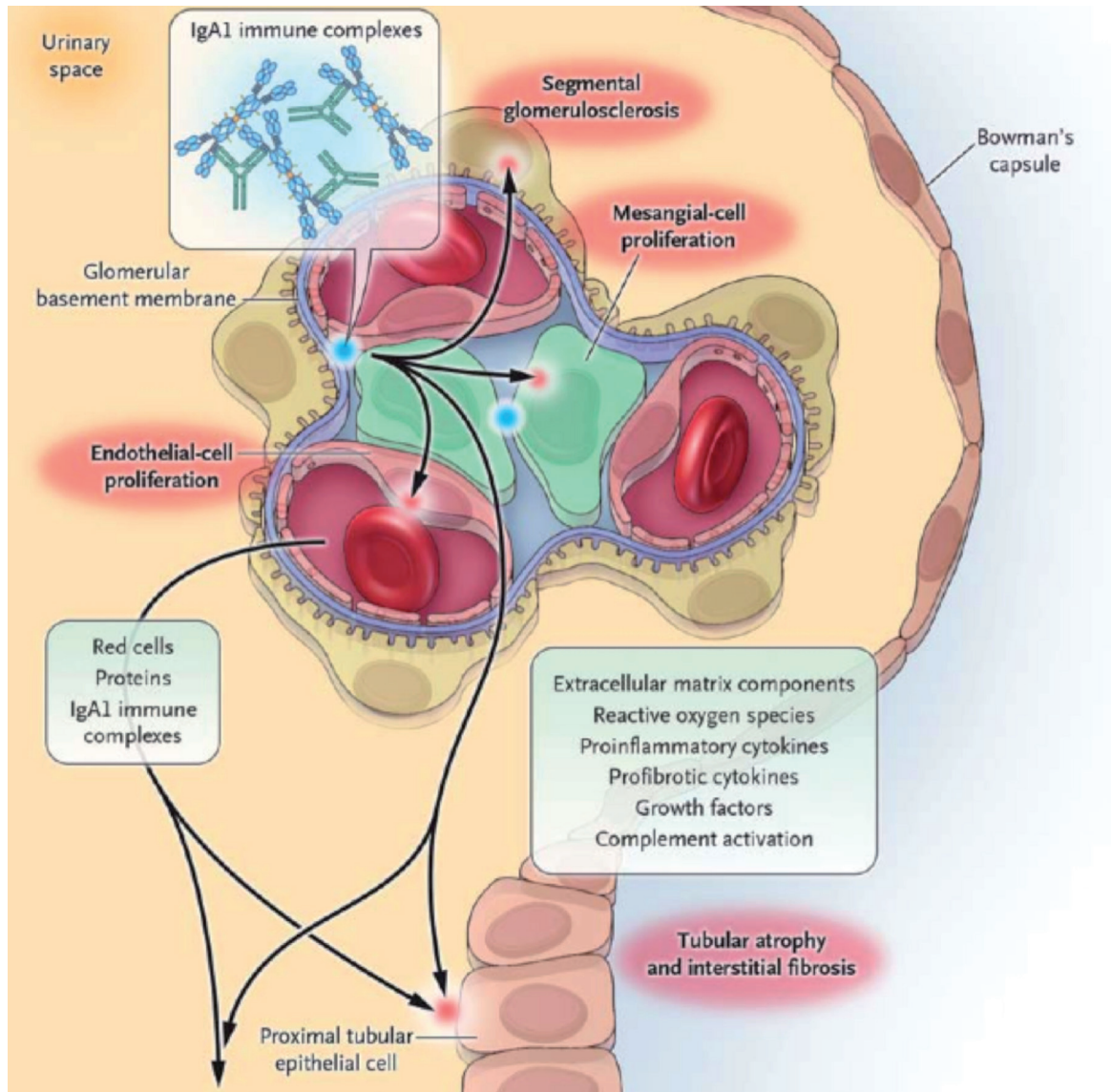


Figura 0.2. Distribución geoespacial del riesgo de padecer Nefropatía IgA a nivel Mundial.¹³

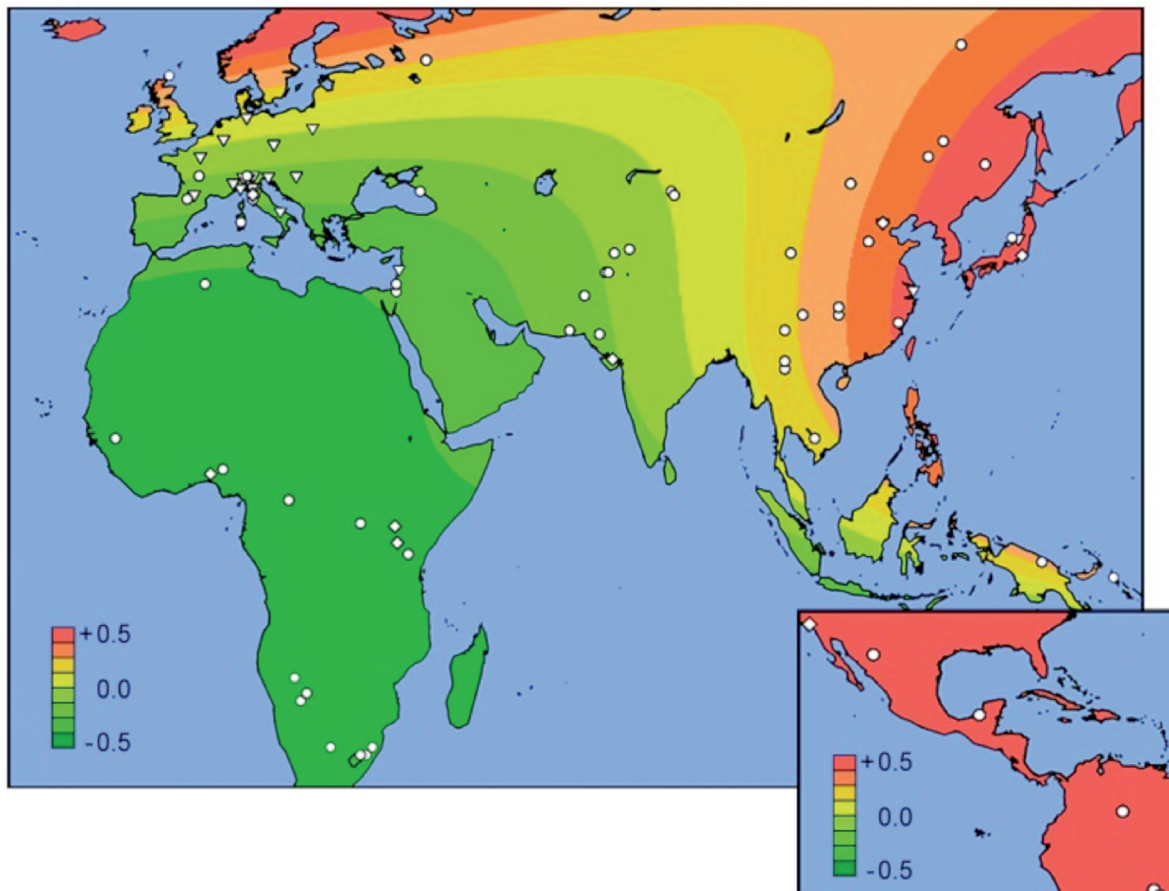


Figura 0.3. Estudio de microscopía óptica: glomérulo con aumento de la celularidad y matriz mesangial.

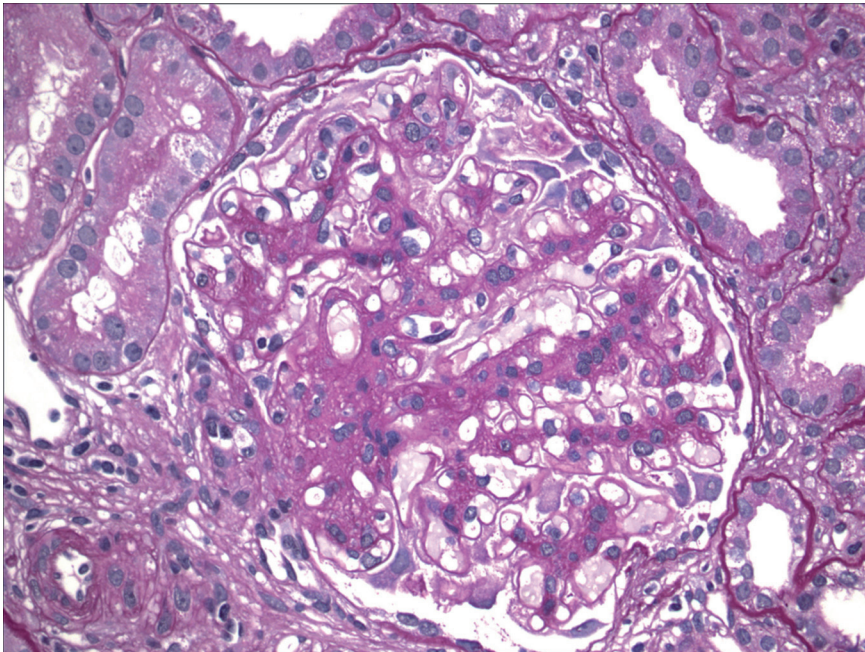


Figura 0.4. Estudio de inmunofluorescencia: glomérulo con positividad para IgA.

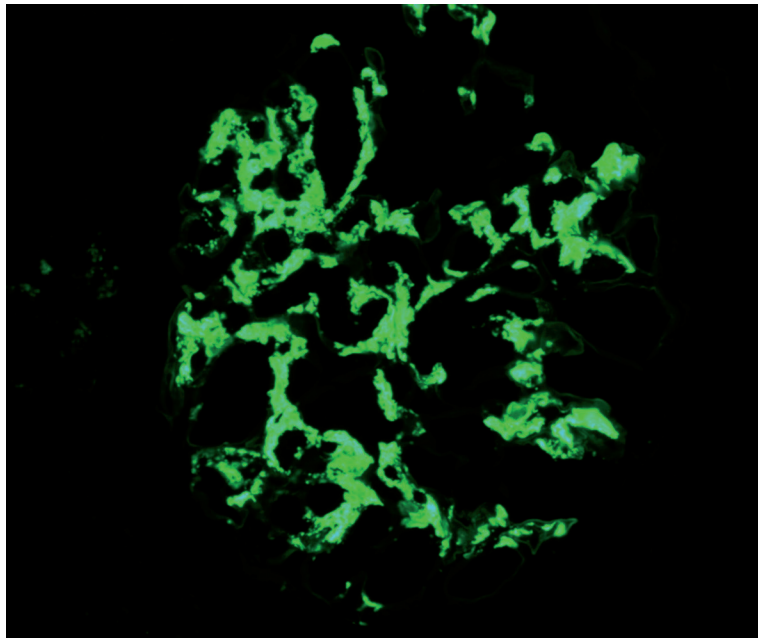


Figura 1.1. Distribución por sexos

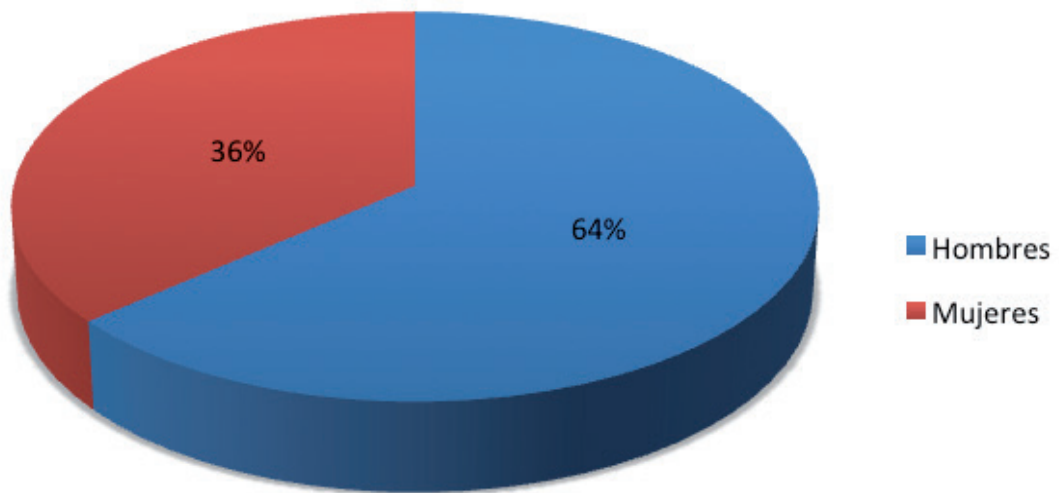


Figura 1.2. Distribución racial

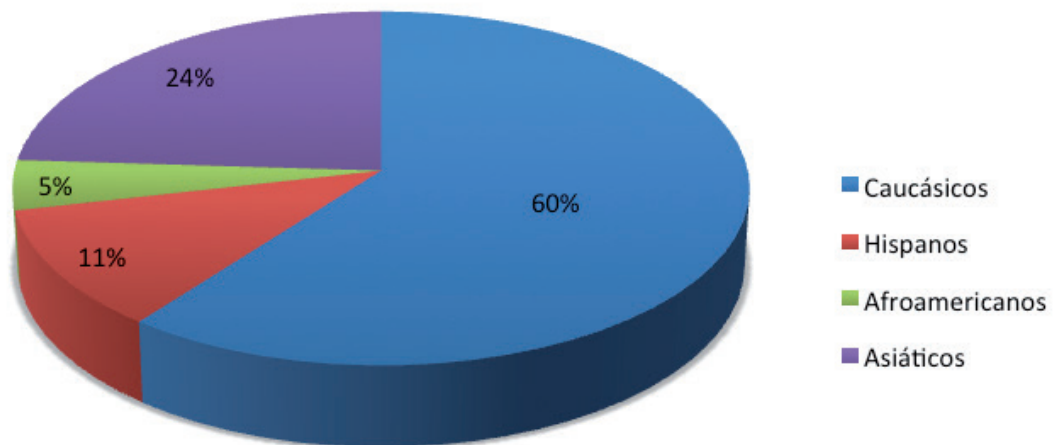


Figura 1.3. Sintomatología al diagnóstico

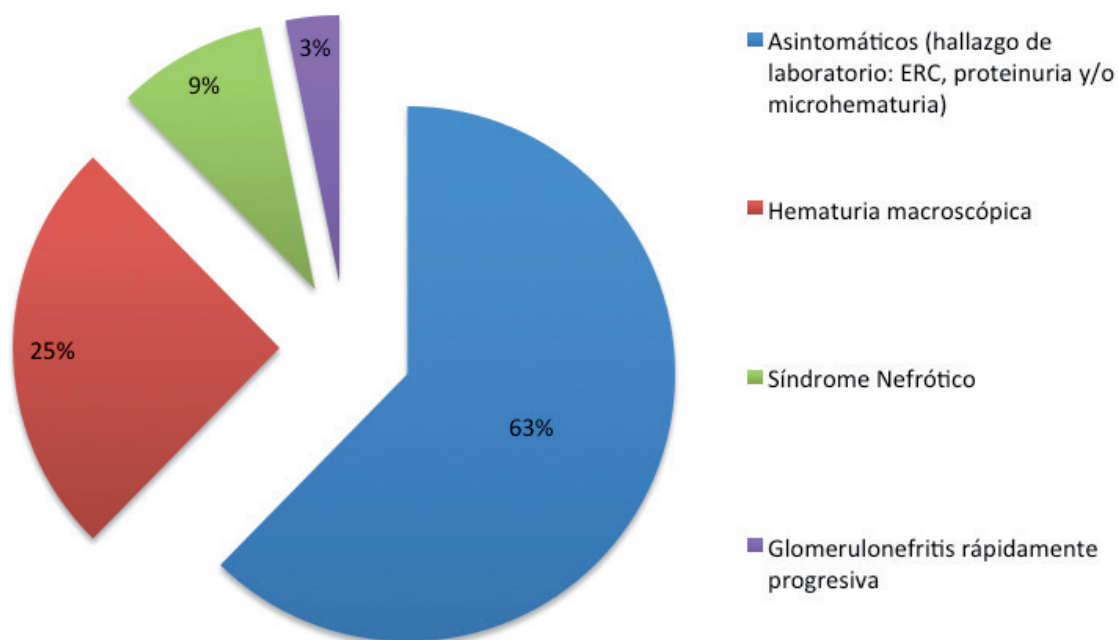


Figura 1.4. Correlación entre el FGe al diagnóstico y la progresión de la enfermedad renal

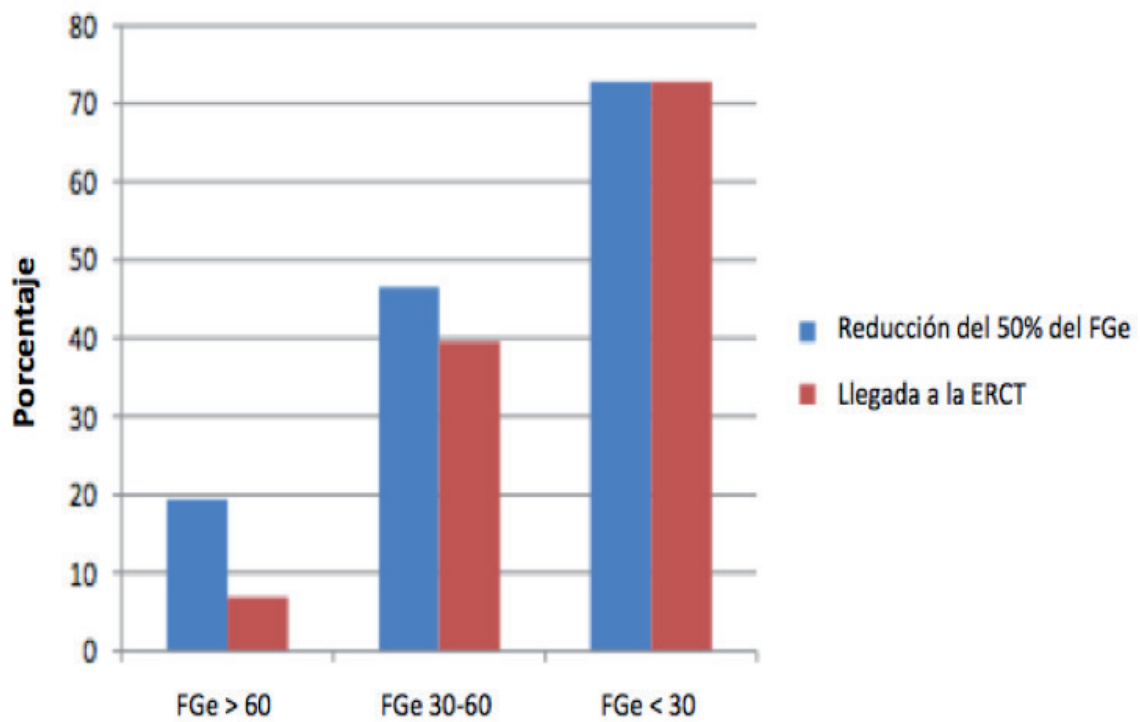


Figura 1.5. Ausencia de correlación entre la proteinuria al diagnóstico y la progresión de la enfermedad renal

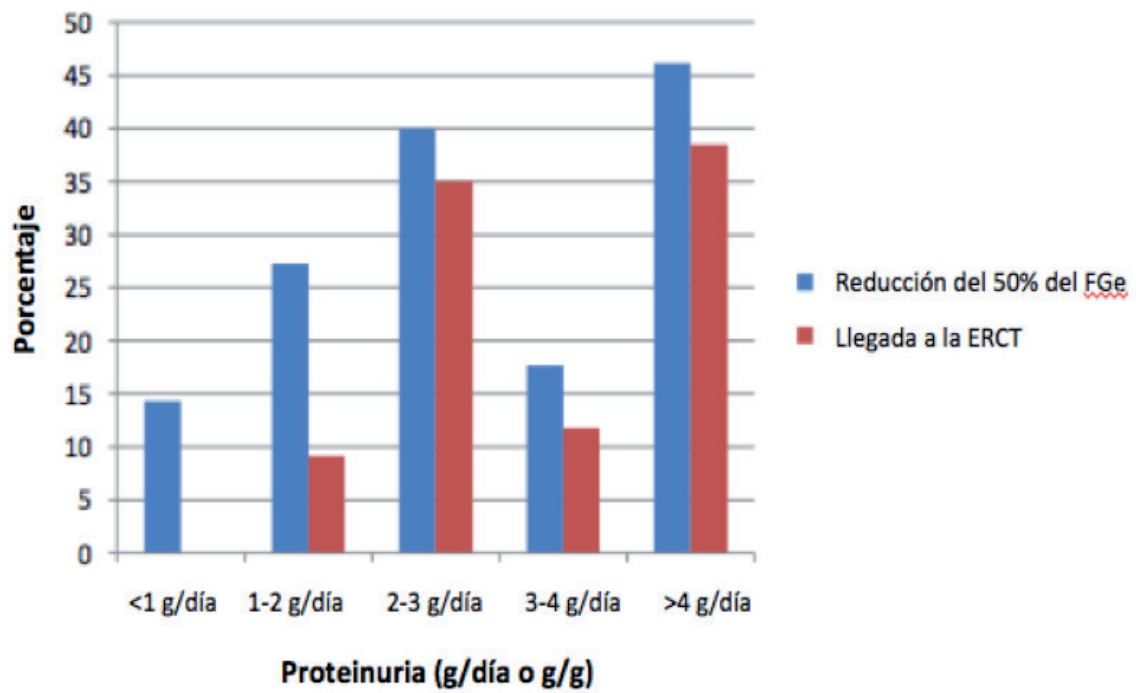


Figura 1.6. Curvas de supervivencia según la puntuación obtenida en el Score de Riesgo elaborado.

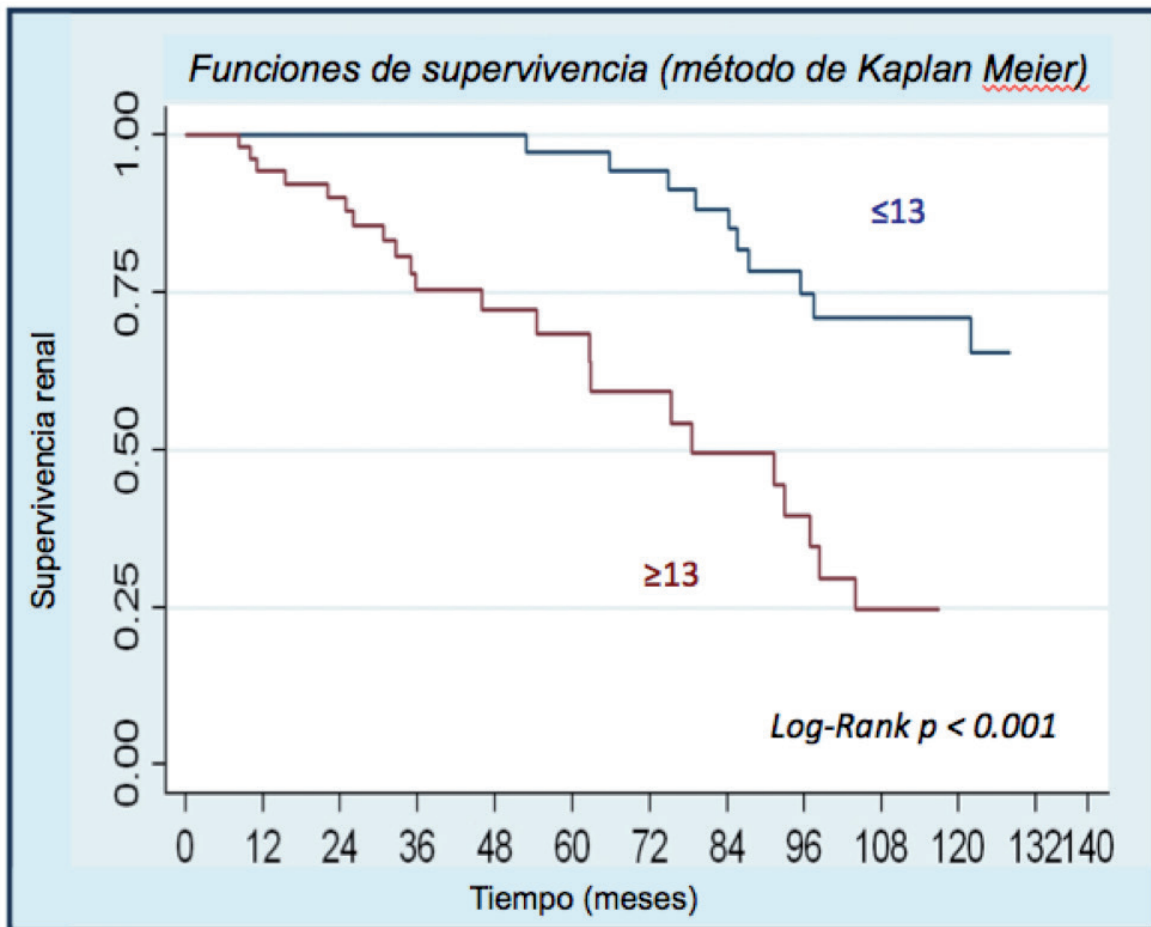


Figura 2.1: Distribución por sexos

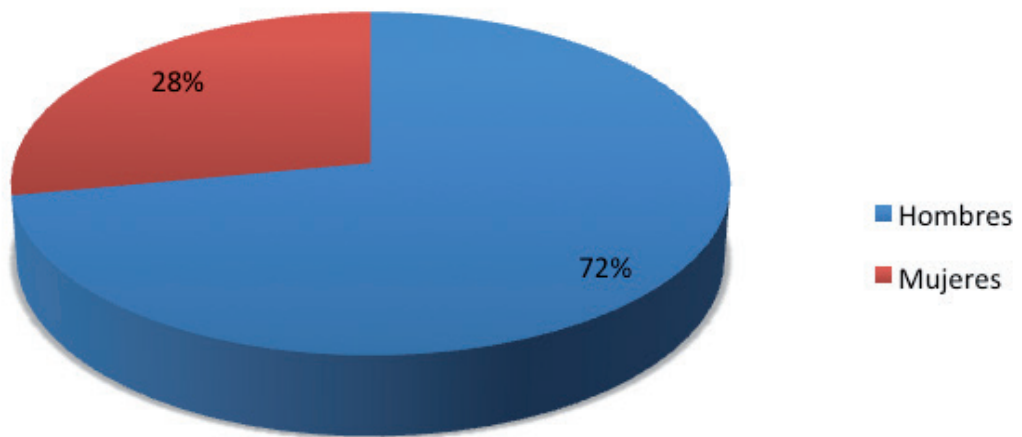


Figura 2.2. Curvas de supervivencia para el objetivo primario (incremento de la creatinina sérica $\geq 25\%$), estratificados según el FGe basal.

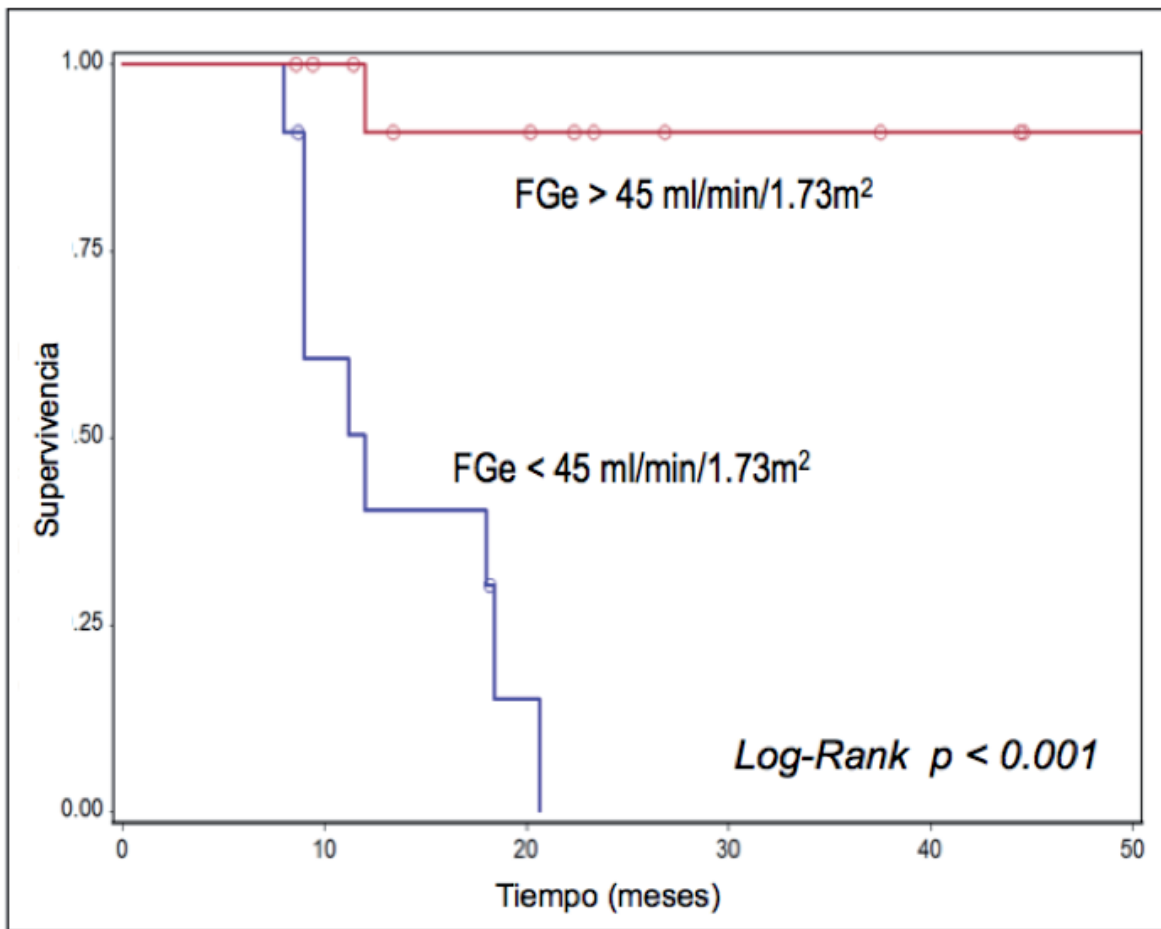


Figura 3.1: evolución del FG a lo largo del seguimiento

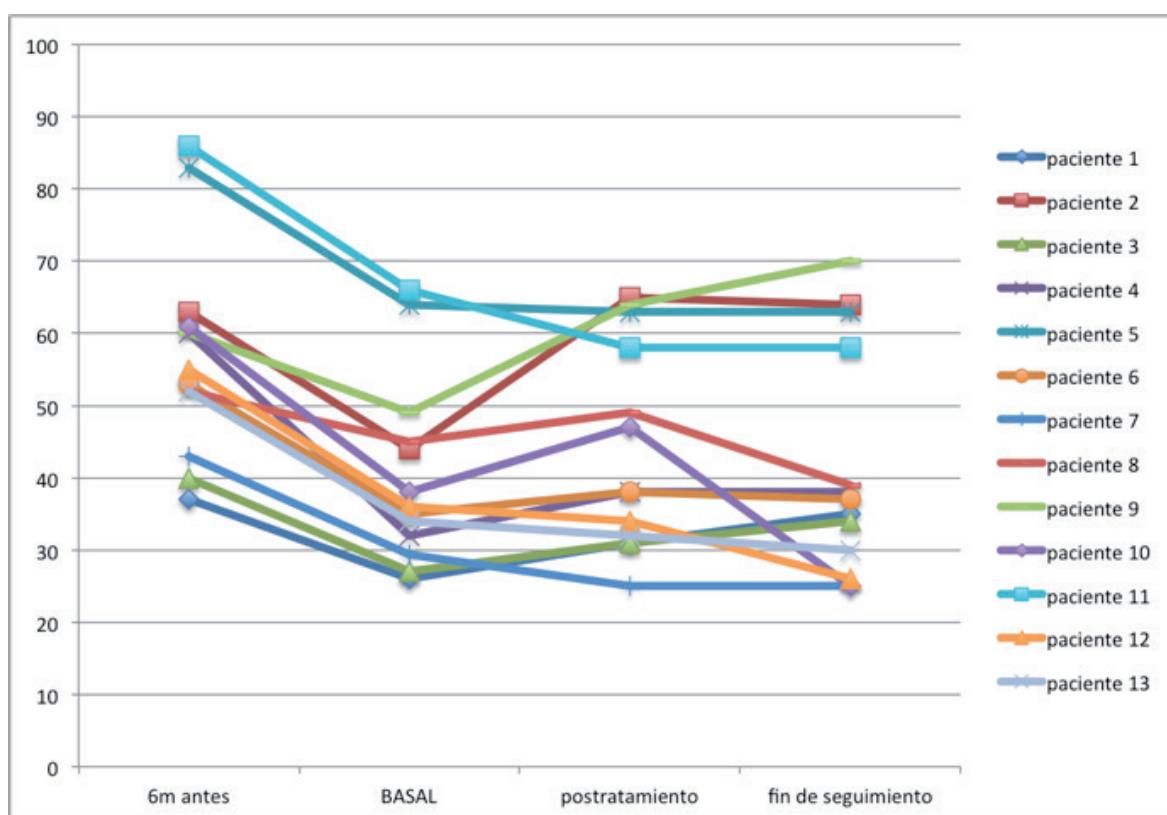
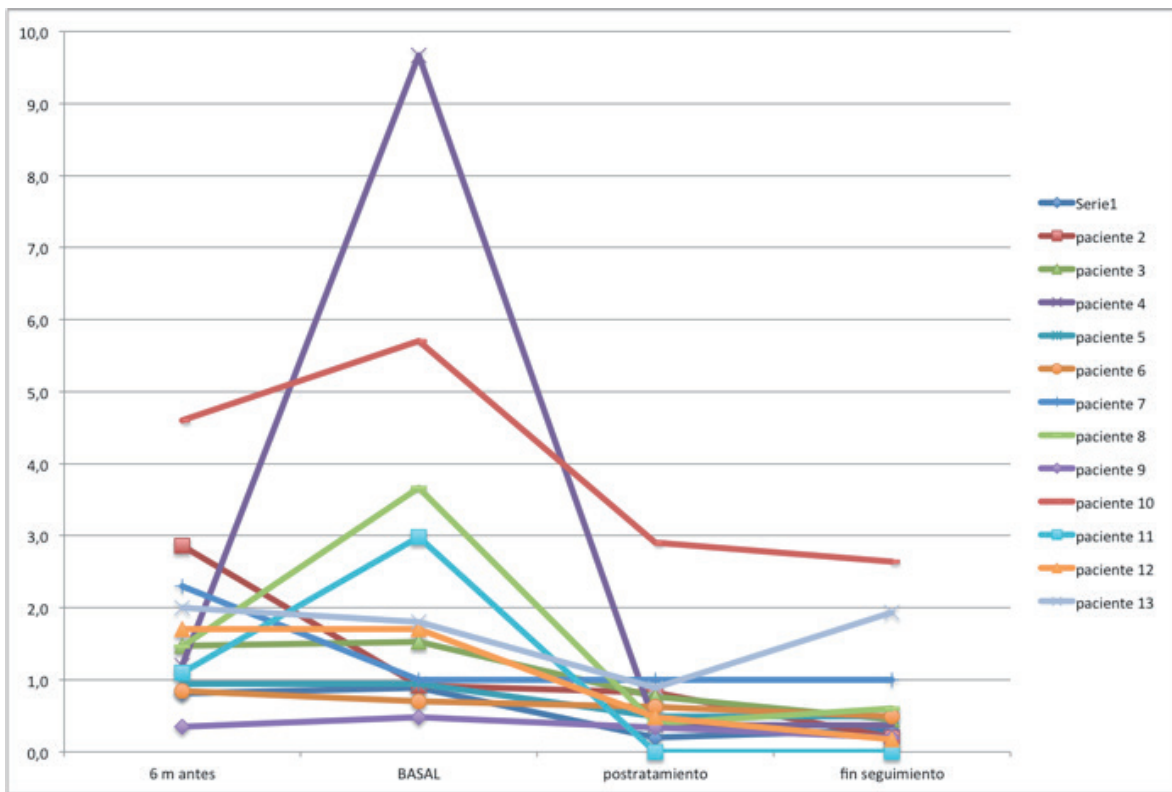


Figura 3.2: Evolución de la proteinuria a largo del seguimiento



BIBLIOGRAFÍA

1. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 4–9.
2. Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 199–207.
3. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, Oshima Y, Ochi A, Kataoka H, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1.012 patients at a single center in Japan. *PLoS One.* 2014; 21(9): e91756.
4. Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol.* 1968; 74(9): 694-5.
5. Conley et al. Conley ME, Cooper MD, Michael AF. Selective deposition of immunoglobulin A1 in IgA nephropathy, anaphylactoid purpura and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1980; 66(6): 1432-1436.
6. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993; 104: 172-182.
7. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2402-14.

8. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28(1): 88-95.
9. Wada Y, Ogata H, Takeshige Y, Takeshima A, Yoshida N, Yamamoto M, et al. Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 73-82.
10. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1795-1803.
11. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney Int.* 2006; 69(8): 1455-8.
12. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(6): 320-7.
13. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet.* 2012; 8(6): e1002765.
14. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000 Aug;36(2):227-37.
15. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(2): 310-9.
16. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10): 3068-74.
17. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: Key event in renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 31-37.

18. Tang S, Leung JC, Abe K, Chan KW, Chan LY, Chan TM, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 2003; 111: 515–527.
19. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004; 66: 1199–1205.
20. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1197–1203.
21. D’Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004; 24: 179–196.
22. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(12): 3177-83.
23. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(4): 752-61.
24. Coppo R, D’Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005; 18(5): 503-12.
25. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, Liu Z. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(4): 1479-85.
26. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ, Levin A, Wald R, Hladunewich MA, Reich HN. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013; 84(5): 1017-24.

-
27. Hall YN, Fuentes EF, Chertow GM, Olson JL. Race/ethnicity and disease severity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2004; 2(5):10.
 28. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S; Genes, Gender and Glomerulonephritis Group. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(7): 2247-53.
 29. Frimat L, Briançon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC, et al. IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Néphrologues de l'Est. Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12(12): 2569-75.
 30. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8): 1541-8.
 31. Rauta V, Finne P, Fagerudd J, Rosenlöf K, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function--a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol.* 2002; 58(2): 85-94.
 32. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(1): 51-7.
 33. Goto M, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Endoh M, Tomino Y. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4): 1242-7.
 34. Ni Z, Yuan Y, Wang Q, Cao L, Che X, Zhang M, et al. Time-averaged albumin predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy patients who achieved remission. *J Transl Med.* 2014; 12:194.
 35. Cheng GY, Liu DW, Zhang N, Tang L, Zhao ZZ, Liu ZS. Clinical and prognostic implications of serum uric acid levels on IgA nephropathy: a cohort study of 348 cases with a mean 5-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2013; 80(1): 40-6.

-
36. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, Takir M, Kostek O, Ozkok A, Basci S, Sumnu A, Ozturk S, Sipahioglu M, Turkmen A, Voroneanu L, Covic A, Kanbay M. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-8.
 37. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35(3): 153-60.
 38. Zhou J, Chen Y, Liu Y, Shi S, Li X, Wang S, Zhang H. Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014; 15:11.
 39. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720 –727.
 40. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2): 313-24.
 41. Pesce F, Diciolla M, Binetti G, Naso D, Ostuni VC, Di Noia T, et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun [Epub ahead of print].
 42. Knoop T, Vågane AM, Vikse BE, Svarstad E, Magnúsdóttir BT, Leh S, et al. Addition of eGFR and Age Improves the Prognostic Absolute Renal Risk-Model in 1,134 Norwegian Patients with IgA Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41(3): 210-9.
 43. Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38904.

-
44. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4): 728-35.
 45. Mackinnon B1, Fraser EP, Cattran DC, Fox JG, Geddes CC. Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109(3): c148-53.
 46. Maixnerova D, Neprasova M, Skibova J, Mokrisova J, Rysava R, Reiterova J, et al. IgA nephropathy in Czech patients--are we able reliably predict the outcome? *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39(6): 555-62.
 47. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(10): 2800-8.
 48. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol.* 1982; 13(4): 314-22.
 49. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6): 829-42.
 50. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney int.* 2009; 76: 534-545.
 51. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney int.* 2009; 76: 546-556.

-
52. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014; 86(4): 828-36.
 53. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2011; 80(3): 310-7.
 54. Shi SF, Wang SX, Jiang L, Lv JC, Liu LJ, Chen YQ, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(9): 2175-84.
 55. Lee H1, Yi SH, Seo MS, Hyun JN, Jeon JS, Noh H, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a single-center study in Korean adults. *Korean J Intern Med.* 2012; 27(3): 293-300.
 56. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(12): 2082-90.
 57. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6): 1578-83.
 58. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(5): 851-6.
 59. Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. 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(8): 1772-7.

-
60. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol.* 1989;31(3):128-31.
 61. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L, Sundqvist KG, Angelin B, Diczfalusy U, et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol.* 1994;41(4): 183-90.
 62. Strippoli GF1, Manno C, Schena FP. An “evidence-based” survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6): 1129-39.
 63. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1999; 51(3): 147-52.
 64. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4): 736-43.
 65. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 63(5): 1861-7.
 66. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5): 1301-7.
 67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 139-274.
 68. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep;26(9):2248-58.

-
69. Ponticelli C, Glassock RJ. IgA Nephritis with Declining Renal Function: Treatment with Corticosteroids May Be Worthwhile. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(9): 2071-3
 70. Floege J. Glomerular disease: Efficacy of corticosteroids in high-risk IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(6): 319-20.
 71. Tang S, Leung JC, Chan LY, Lui YH, Tang CS, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005 Aug; 68(2): 802-12.
 72. Tang S, Tang AW, Wong SS, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2010; 77(6): 543-549.
 73. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004; 65(5): 1842-9.
 74. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan 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(10): 2139-45.
 75. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul 21 [Epub ahead of print].
 76. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(12): 2118-25.
 77. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(7): 1321-9.

-
78. Tang Z, Wu Y, Wang QW, Yu YS, Hu WX, Yao XD, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *Am J Nephrol*. 2002; 22(5-6): 480-6.
 79. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P, Howie AJ, Adu D, Harper L. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clin Pract*. 2009; 112(1): c16-24.
 80. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461-470.
 81. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-12.
 82. Varis J, Rantala I, Pasternack A, Oksa H, Jantti M, Paunu ES, et al. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol*. 1993; 46: 607-610.
 83. Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*. 2001; 110: 434-437.
 84. Lau KK, Gaber LW, De los Santos NM, Fisher KA, Grimes SJ, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathy: clinical features at presentation and outcome for African-Americans and Caucasians. *Clin Nephrol*. 2004; 62: 167-172.
 85. Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 865-873.
 86. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1988; 12: 340-347.

-
87. Navaneethan SD, Kandula P, Jeevanantham V, Nally JV Jr, Liebman SE. Referral patterns of primary care physicians for chronic kidney disease in general population and geriatric patients. *Clin Nephrol.* 2010; 73(4): 260-7.
 88. Boulware LE1, Troll MU, Jaar BG, Myers DI, Powe NR. Identification and referral of patients with progressive CKD: a national study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(2): 192-204.
 89. Fox CH1, Brooks A, Zayas LE, McClellan W, Murray B. Primary care physicians' knowledge and practice patterns in the treatment of chronic kidney disease: an Upstate New York Practice-based Research Network (UNYNET) study. *J Am Board Fam Med.* 2006; 19(1): 54-61.
 90. Jurkovitz CT, Li S, Norris KC, Saab G, Bombback AS, Whaley-Connell AT, McCullough PA; KEEP Investigators. Association between lack of health insurance and risk of death and ESRD: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(4 Suppl 2): S24-32.
 91. Shoham DA, Vupputuri S, Diez Roux AV, Kaufman JS, Coresh J, Kshirsagar AV, et al. Kidney disease in life-course socioeconomic context: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(2): 217-26.
 92. Lai KN, Ho CP, Chan KW, Yan KW, Lai FM, Vallance-Owen J. Nephrotic range proteinuria--a good predictive index of disease in IgA nephropathy? *Q J Med.* 1985; 57(222): 677-88.
 93. Naresh CN, Hayen A, Weening A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine albumin-creatinine ratio. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(6): 1095-101.
 94. Shen XH, Liang SS, Chen HM, Le WB, Jiang S, Zeng CH, et al. Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation. *J Nephrol.* 2015; 28(4): 441-9.

95. Robert IS. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(3): 281-6.
96. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int*. 2012; 82(8): 840-56.
97. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Mar 13; 353(9156): 883-7.
98. Pozzi C1, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(1): 157-63.
99. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(1): 26-32.
100. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(12): 3694-701.
101. D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G. Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol*. 1993; 104: 6-13.
102. Scholl U, Wastl U, Risler T, Braun N, Grabensee B, Heering P, 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.

-
103. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD, Floege J. Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol.* 2008; 21(3): 284-9.
 104. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014; 15:193.
 105. Liu X, Dewei D, Sun S, Xu G, Liu H, He L, et al. Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52(2): 95-102.
 106. Roccatello D, Rossi D, Marletto F, Naretto C, Sciascia S, Baldovino S, et al. Long-term effects of methylprednisolone pulses and mycophenolate mofetil in IgA nephropathy patients at risk of progression. *J Nephrol.* 2012; 25(2): 198-203.
 107. Liang Y, Zhang J, Liu D, Quan S, Xing G, Liu Z. Retrospective study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy with proliferative pathological phenotype. *Chin Med J.* 2014; 127(1): 102-8.
 108. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(10): 1783-90.
 109. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Roccatello D, Fogazzi G, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol.* 2013; 26(1): 86-93.
 110. Stangou M, Ekonomidou D, Giamalis P, Liakou H, Tsiantoulas A, Pantzaki A, et al. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(3): 373-80.

111. Goumenos DS, Davlouros P, El Nahas AM, Ahuja M, Shortland JR, Vlachojannis et al. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy - a ten-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2003; 93(2): C58-68.
112. Fang J, Li W, Li D, Tan Z. Baseline proteinuria, urinary osmotic pressure, and renal function as positive predictors of corticosteroids plus cyclophosphamide treatment efficacy in IgA nephropathy. *Chin Med J.* 2014; 127(9): 1710-4.
113. Oshima S, Kawamura O. Long-term follow-up of patients with IgA nephropathy treated with prednisolone and cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2008; 12(4): 264-9.

ANEXOS:

Ana Huerta Arroyo, Andrew S. Bomback, Blake Butler, Jai Radhakrishnan, Leal Herlitz, M. Barry Stokes, Vivette D'Agati, Glen S. Markowitz, Gerald B. Appel, Pietro A. Canetta. "Predictors of outcome for severe IgA Nephropathy in a multi-ethnic U.S. cohort." Aceptado en la revista Clinical Nephrology, pendiente de publicación.

Ana Huerta, Evangelina Mérida, Eduardo Hernández, Eduardo Gutierrez-Martínez, Enrique Morales, Manuel Praga. Mycophenolate Mofetil in IgA Nephropathy with deteriorating renal function. J Am Soc Nephrol. 2014; 25 : 496.

Huerta A, Bomback AS, Canetta PA, Radhakrishnan J, Herlitz L, Stokes MB, D'Agati VD, Markowitz GS, Appel GB. IgA Nephropathy-clinical and histological prognostic factors. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27 (suppl. 2) : 190.

