

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor de la hematuria como factor predictor en la nefropatía
IgA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángel Manuel Sevillano Prieto

Directores

Manuel Praga Terente
Juan Antonio Moreno Gutiérrez

Madrid

© Ángel Manuel Sevillano Prieto, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR
EN LA NEFROPATÍA IgA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ANGEL MANUEL SEVILLANO PRIETO

DIRECTOR

MANUEL PRAGA TERENCE
JUAN ANTONIO MORENO GUTIERREZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMATURIA EN LA NEFROPATÍA IgA

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Angel Manuel Sevillano Prieto

Bajo la dirección de los doctores:

Dr. Manuel Praga Terente

Dr. Juan Antonio Moreno Gutiérrez

Madrid, 2020

*A Beatriz y Alonso,
A mis padres David y Maribel
A David.*

AGRADECIMIENTOS

Hay muchas personas a las que tengo que dar las gracias por ayudarme de una forma u otra en la elaboración de esta tesis:

A mis directores de tesis, Manuel Praga y Juan Antonio Moreno.

▪ *A Manolo, por haberme enseñado tanto en mi etapa de residente y adjunto, en muchas ocasiones seguro que sin ni siquiera pretenderlo. Por haberme permitido el lujo de trabajar con él, enseñándome otra vez como se escribe y la importancia de ser concienzudo. Y gracias por las charlas sobre la música y cine.*

▪ *A Juan Antonio, por haberme permitido ver la medicina desde una óptica totalmente diferente, basada en la ciencia “pura”, y abriéndome la mente. Además, por su ímpetu y por ser un estímulo constante en la búsqueda de conocimiento, además de una persona cercana que se preocupa por mi bienestar.*

A mis compañeros de trabajo del 12 de Octubre.

▪ *Sois un ejemplo de trabajo y dedicación a la medicina y a los pacientes. Un espejo en el que mirarme cada día para intentar mejorar como médico, como investigador y como persona. Soy un afortunado por compartir cada mañana y muchas tardes con vosotros.*

A mi familia y amigos:

▪ *A Beatriz, por aguantarme tanto y tan bien. Por apoyarme en los momentos más duros de mi carrera y de mi vida. Por ser la alegría hecha carne y una apasionada de la vida, lo que le hace brillar con luz propia y ser mi faro en los momentos en los que estoy perdido. Por ser un ejemplo de integridad y una neumóloga excelente y humana con sus enfermos.*

▪ *Al pequeño Alonso, que es el último que ha llegado, pero más revolución ha causado. Gracias por ayudarme a establecer claramente las prioridades de mi vida y descubrirme una faceta de mí mismo que no conocía.*

▪ *A mis padres, tíos y aunque ya no está, a mi abuelo Manolo, por enseñarme la importancia del trabajo y la perseverancia, y de que las cosas que merecen la pena son difíciles de conseguir. Por enseñarme de que lo primero en la vida es ser buen persona, ya que sin estos valores yo estaría vacío y nada de lo que he conseguido lo habría logrado. Gracias por tantas horas invertidas en mí, que ojalá os pueda devolver.*

▪ *A David, mi hermano y mejor amigo. Que me ha ayudado en la toma de decisiones*

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

de máxima trascendencia en mi vida, con el que he compartido casi todo, y porque si no fuera por el no sería nefrólogo.

- *A mi familia “política” porque también han tenido que aguantarme en momentos de estrés y cansancio, y siempre estar ahí, para lo bueno y para lo malo.*

- *A mis amigos, porque sois un puntal fundamental en mi vida, sin los que no sería quien soy. Porque sois capaces de arreglar un mal día con unas palabras delante de un café y por ser un ejemplo de profesionalidad en vuestros respectivos trabajos. Mis éxitos serán vuestros.*

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DETALLADO	8
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	12
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN	14
SUMMARY	20
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	26
1.1. Nefropatía IgA.....	27
1.2 Hematuria: Definición, cuantificación e implicaciones en la enfermedad renal y nefropatía IgA.....	40
Capítulo 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	43
2.1 Justificación e hipótesis del trabajo	44
2.2 Objetivos del trabajo.....	44
Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS	46
3.1 Selección de pacientes	47
3.2 Datos clínicos y analíticos	48
3.3 Objetivos.....	49
3.4 Definiciones.....	49
3.5 Análisis estadístico	49
Capítulo 4. RESULTADOS	52
4.1 Análisis I: Valor pronostico de la hematuria persistente en la NIgA	53
4.2 Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA.....	56
Capítulo 5. DISCUSIÓN	61
5.1 Análisis I: Valor pronostico de la hematuria persistente en la NIgA	63
5.2 Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA.....	65

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Capítulo 6. CONCLUSIONES	70
ANEXOS	103
7.1. Artículos publicados directamente con la presente tesis doctoral	104
7.2. Otros artículos publicados relacionados	116
BIBLIOGRAFÍA	139

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO	8
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	12
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN	14
SUMMARY	20
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	26
1.1. Nefropatía IgA.....	27
1.1.1 Definición	27
1.1.2 Epidemiología.....	27
1.1.3 Etiopatogenia de la enfermedad.....	28
1.1.4 Forma de presentación clínica de la enfermedad.....	31
1.1.5 Diagnóstico de la enfermedad	32
1.1.6 Historia natural y factores pronósticos	36
1.1.7 Tratamiento.....	37
1.2 Hematuria: Definición, cuantificación e implicaciones en la enfermedad renal y nefropatía IgA.....	40
Capítulo 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	43
2.1 Justificación e hipótesis del trabajo.....	44
2.2 Objetivos del trabajo.....	44
Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS	46
3.1 Selección de pacientes.....	47
3.2 Datos clínicos y analíticos	48
3.3 Objetivos	49
3.4 Definiciones.....	49
3.5 Análisis estadístico	50

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Capítulo 4. RESULTADOS	52
4.1 Análisis I: Valor pronostico de la hematuria persistente en la NIgA.....	53
4.2 Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA.....	56
Capítulo 5. DISCUSIÓN	61
5.1 Análisis I: Valor pronostico de la hematuria persistente en la NIgA.....	63
5.2 Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA.....	65
Capítulo 6. CONCLUSIONES	70
ANEXOS	103
7.1. Artículos publicados directamente con la presente tesis doctoral	104
7.1.1 Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverro T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017 Oct;28(10):3089-3099	105
7.2. Otros artículos publicados relacionados	116
7.2.1 Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, Calviño J, Castillo L, Cobelo C, Delgado-Mallén P, Espinosa M, Fernandez-Juarez G, Guzmán DA, Heras M, Martín-Reyes G, Martínez A, Olea T, Peña JK, Quintana LF, Rabasco C, López Revuelta K, Rodas L, Rodríguez-Mendiola N, Rodríguez E, San Miguel L, Sánchez de la Nieta MD, Shabaka A, Sierra M, Valera A, Velo M, Verde E, Ballarin J, Noboa O, Moreno JA, Gutiérrez E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). IgA Nephropathy in Elderly Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Aug 7;14(8):1183-1192	117
7.2.2 Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, Herencia C, García-Caballero C, Praga M, Egido J. Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? Int J Mol Sci. 2019 May 5;20(9). pii: E2205.....	127
BIBLIOGRAFÍA	139

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hematuria glomerular vs no glomerular.....	73
Tabla 2. Características basales de los pacientes del análisis I categorizados en función de su TA-Hematuria	74
Tabla 3. Evolución y tratamientos recibidos de los pacientes del análisis I clasificados en función de su TA-hematuria	75
Tabla 4. Resultados de los pacientes del análisis I categorizados en función de su TA-Hematuria	76
Tabla 5. Análisis uni y multivariable de los factores implicados en la progresión hacia la IRCT de los pacientes incluidos en el análisis I	77
Tabla 6. Tasa de caída de la función renal antes y después de la desaparición de la hematuria en pacientes del análisis I	78
Tabla 7. Características basales e histopatológicas de los pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente del análisis I	79
Tabla 8. Seguimiento y tratamiento de los pacientes con TA-proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente y del resto de grupos en el análisis I.....	80
Tabla 9. Resultados de los pacientes con TA-proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente del análisis I.....	81
Tabla 10. Características basales de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.....	82
Tabla 11. Evolución y tratamiento de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.....	83
Tabla 12. Resultados de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.....	84
Tabla 13. Características basales de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro categorizados por la presencia de FRA.....	85
Tabla 14. Evolución, tratamiento y resultados de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro categorizados por la presencia FRA ...	86
Tabla 15. Características basales de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro, mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años)	87

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 16. Evolución y tratamiento de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años) 88

Tabla 17. Resultados de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años)...89

Tabla 18. Número de pacientes con fracaso renal agudo y recuperación del 50% y del 25% de la función renal basal (Creatinina sérica) de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad (40 años) 90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras 1A y 1B. Histología típica de pacientes con Nefropatía IgA	92
Figura 2. Prevalencia de la Nefropatía IgA en distintas regiones del mundo	93
Figura 3. Teoría patogénica de los 4 hits en la nefropatía IgA.....	94
Figura 4. Mecanismo de daño tubular en pacientes con hematuria.....	95
Figura 5. Flujo de pacientes revisados e incluidos en los análisis I y II.....	96
Figura 6 A. Supervivencia renal (libre de IRCT) de pacientes del análisis I en función de la TA-hematuria.....	97
Figura 6 B. Supervivencia renal (sin caída del 50% de la función renal basal) de pacientes del análisis I en función de la TA-hematuria.....	97
Figura 7. Supervivencia renal (libre de IRCT) categorizado por TA-proteinuria en los pacientes del análisis I.....	98
Figura 8. Supervivencia renal (libre de IRCT) categorizado por TA-proteinuria y TA-hematuria en los pacientes del análisis I.....	99
Figura 9. Edad de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro dividido por decenios.....	100
Figura 10. Supervivencia renal de los pacientes del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.....	101
Figura 11. Porcentaje de pacientes con fracaso renal agudo al inicio del cuadro y porcentaje de pacientes con recuperación del 50% de la función renal basal entre los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut de la enfermedad....	102

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- NIgA**Nefropatía IgA
- IgA** Inmunoglobulina A
- IgA-1** Inmunoglobulina A tipo 1
- IgA-2** Inmunoglobulina A tipo 2
- IgG** Inmunoglobulina G
- FRA**.....Fracaso renal agudo
- IRC**Insuficiencia renal crónica
- IRCT** Insuficiencia renal crónica terminal
- HTA** Hipertensión arterial
- Crs** Creatinina sérica
- TFGe** Tasa de filtrado glomerular estimado
- TA-Proteinuria**Proteinuria media en el tiempo
- TA-Hematuria** Hematuria media en el tiempo
- HxC**.....Hematíes por campo
- SRAA** Sistema renina-angiotensina aldosterona
- HM**..... Hematuria macroscópica
- H+**.....Time average hematuria ≥ 5 hematíes por campo o pacientes con hematuria persistente
- H-**Time average hematuria < 5 hematíes por campo o pacientes con hematuria negativa o mínima.
- P+** Time average proteinuria ≥ 0.75 g/día
- P-**..... Time average proteinuria < 0.75 g/día
- EMM**..... Edad mayor al a mediana
- EIM**Edad inferior a la mediana

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por inmunoglobulina IgA (NIgA) o enfermedad de Berger, es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo. Pese a que es una enfermedad heterogénea en su forma de presentación clínica, lo más habitual es que los enfermos que la padecen debuten con hematuria, proteinuria y en ocasiones distintos grados de insuficiencia renal. Existen otras formas menos frecuentes de presentación clínica, como el síndrome nefrótico, la hipertensión arterial maligna y el fracaso renal agudo (FRA). Sin embargo, independientemente de cuál sea la forma de presentación de la enfermedad, prácticamente el 100% de los enfermos al momento del debut presentan hematuria en mayor o menor grado.

En el pasado se consideraba poco frecuente que los pacientes con NIgA desarrollaran insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Sin embargo, distintos trabajos han demostrado que la IRCT puede aparecer en el 20%-40% de los casos tras un seguimiento de 20 años. Los factores de riesgo predictores de una mala evolución en la NIgA más reconocidos son la hipertensión arterial (HTA), la proteinuria y la presencia de deterioro de la función renal al debut del cuadro. Recientemente también se han descrito algunas lesiones histológicas recogidas en la clasificación de Oxford y la proliferación extracapilar como importantes predictores de la enfermedad.

El valor pronóstico de la hematuria (definida habitualmente como la presencia de más de tres hematíes por campo en el sedimento de orina) como factor de riesgo en la NIgA es muy controvertido, existiendo trabajos a favor y en contra de esta posibilidad. Tampoco existen trabajos diseñados para definir si la hematuria macroscópica y el fracaso renal agudo asociado a la misma se asocia a una peor evolución clínica que otras formas de presentación. Por ello, con el fin de esclarecer la implicación de la hematuria en la progresión de la enfermedad renal en la NIgA, hemos realizado este trabajo en el que nos planteamos los siguientes objetivos:

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

-Evaluar si la hematuria persistente a lo largo de la evolución o la presencia de hematuria macroscópica en el momento de la presentación clínica se asocian con una mala evolución de la función renal a largo plazo en pacientes con NIgA.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Objetivos secundarios:

- Describir la relación existente entre hematuria y factores predictores clásicos de NIgA.
- Establecer si la presencia de hematuria y su intensidad se asocian con patrones histológicos concretos en biopsias renales de estos enfermos.
- Describir si alguna forma de presentación clínica de la NIgA se asocia a mayor probabilidad de presentar hematuria persistente y establecer qué factores predisponen a estos enfermos a sufrir daño por la misma.
- Conocer la influencia del tratamiento inmunosupresión en la evolución de la hematuria y si la misma puede ser un marcador de respuesta a este tipo de terapias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, de un único centro. Se revisaron todos los pacientes diagnosticados de NIgA primaria mediante biopsia renal desde el enero de 1975 hasta diciembre del año 2017 en el Hospital Universitario 12 de Octubre, seleccionándose aquellos con un seguimiento regular en consultas. Se diseñó una base de datos en la que se recogió la forma de presentación clínica de la enfermedad, las características clínicas, analíticas en el momento basal y en cada una de las visitas (al menos cada 6 meses) y el tratamiento de cada uno de los pacientes. Se calculó la proteinuria media durante el seguimiento (time-average proteinuria, “TA-Proteinuria”) y la hematuria media durante el seguimiento (time-average hematuria, “TA-Hematuria”). El nefro-patólogo de nuestro centro revisó las biopsias renales de los pacientes seleccionados y las reclasificó según la clasificación de Oxford.

Con esta base de datos se han realizado dos análisis:

Análisis I: Valor pronóstico de la hematuria persistente en la NIgA:

El objetivo de este análisis fue conocer si la presencia mantenida de hematuria en el sedimento de orina tiene repercusión en la función renal de los pacientes con NIgA a largo plazo. Para realizar este análisis se excluyeron del grupo de estudio aquellos pacientes que presentaron: a) Datos insuficientes sobre la hematuria durante su seguimiento, b) Un tiempo de seguimiento inferior a tres años.

Posteriormente se clasificaron los enfermos incluidos este análisis en función de:

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

1) TA-Hematuria: Mayor (H+) o menor/igual (H-) a 5 hematíes por campo. Los pacientes H+ también se denominarán en el texto como enfermos con hematuria persistente y los H- como pacientes con hematuria negativa o mínima.

2) TA-Proteinuria: mayor o menor/igual a 0,75g/día.

3) Desaparición o no de la hematuria durante el seguimiento (definido como la presencia de $\leq 5\text{HxC}$ durante al menos tres años consecutivos al final del seguimiento.)

Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA:

El objetivo de este análisis fue describir las características, tratamiento y evolución de los pacientes de nuestra serie que se presentaron con hematuria de gran intensidad (hematuria macroscópica) al debut del cuadro, para compararlo con el grupo de pacientes sin esta forma de presentación clínica. Para ello excluimos del análisis aquellos pacientes con diagnóstico de NIgA secundaria y los enfermos con un seguimiento irregular o en los que faltaban datos.

Posteriormente, el grupo de enfermos con hematuria macroscópica fueron divididos atendido a:

1) La presencia o no de FRA al debut del cuadro.

2) Tener una edad al diagnóstico superior o inferior a la mediana de edad de la población (40 años), dado que tras el análisis inicial observamos una distribución bimodal de la edad en estos pacientes.

Análisis estadístico:

Las variables con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon usando el test de t de Student, ANOVA o coeficiente de correlación de Pearson según fuera necesario. La proteinuria, TA-Hematuria y TA-proteinuria se expresaron como mediana con sus rangos intercuartílicos (percentil 25-percentil 75) y analizados con los test de medianas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y comparadas con el test de Fisher y Chi cuadrado. La probabilidad acumulada de desarrollar un evento clínico (IRCT o pérdida del 50% de función renal basal) se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia se compararán con el test de Breslow. La pérdida de función renal se realizó mediante la pendiente de la recta de regresión del filtrado glomerular

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

estimado (TFGe) (ml/min) en tiempo (años) ajustado a la superficie corporal ($1,73\text{m}^2$) y expresado como $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$. Una $p < 0,05$ se considerará como significativa

RESULTADOS:

Análisis I: Valor pronóstico de la hematuria persistente en la NIgA.

112 pacientes fueron incluidos en el análisis I, de los cuales 66 presentaron hematuria mínima o negativa (TA hematuria < 5 HxC) y 46 hematuria persistente (TA hematuria ≥ 5 HxC). Ambos grupos fueron similares, aunque la hematuria basal y proliferación mesangial (54% vs 34%, $p=0,04$), fueron mayores en los pacientes con hematuria persistente. Al final del seguimiento ($14 \pm 10,2$ años), 7 pacientes (10,6%) con hematuria mínima o negativa desarrollaron IRCT y 14 (30,4%) lo hicieron entre los pacientes con hematuria persistente ($P < 0,01$). La proporción de pacientes con una reducción del 50% de la TFGe inicial fue mayor en el grupo con hematuria persistente (37% versus 15,2%, $P < 0,00$). La caída anual de la TFGe fue menor entre los pacientes con hematuria negativa ($-1,54 \pm 3,92$ versus $-3,34 \pm 6,12$ $\text{ml}/\text{min } 1,73\text{m}^2/\text{año}$, $p=0,06$). No existieron diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con bloqueantes del SRAA o terapia inmunosupresora. La supervivencia renal calculada por Kaplan Meier fue superior en los pacientes con hematuria mínima tanto para la reducción del 50% de la función renal basal como para el desarrollo de IRCT que en los pacientes con hematuria persistente ($p=0,03$ para IRCT y $p < 0,01$ para la reducción del 50% de la función renal basal). En el análisis univariable y multivariable la TA-hematuria fue un factor estadísticamente asociado a alcanzar la IRCT. En el 46% de los pacientes desapareció la hematuria durante el seguimiento, de los cuales el 84,6% pertenecían al grupo con hematuria mínima. La tasa de pérdida de función renal decreció de manera significativa tras la desaparición de la hematuria desde $-6,45 \pm 14,66$ $\text{ml}/\text{min } 1,73\text{m}^2/\text{año}$ a $-0,18 \pm 2,56$ $\text{ml}/\text{min } 1,73\text{m}^2/\text{año}$ ($P < 0,01$). Los pacientes con TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/día presentaron una mejor supervivencia renal que aquellos pacientes con TA-proteinuria $> 0,75$ g/d ($P < 0,01$). Por último clasificamos los pacientes con TA-proteinuria mayor y menor a 0,75g/día en función de su TA-hematuria, obteniendo los siguientes 4 grupos: TA-proteinuria $> 0,75$ g/d y hematuria persistente ($n=21$); TA-proteinuria $> 0,75$ g/día y hematuria negativa ($n= 22$); TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/día y hematuria persistente ($n=25$); y TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/d y hematuria negativa ($n=44$). De ellos, sólo el grupo con TA-proteinuria $> 0,75$ g/d y hematuria persistente presentó una supervivencia renal estadísticamente inferior en el

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

análisis de Kaplan-Meier, con una mayor probabilidad de alcanzar la IRCT (52%) y de perder más del 50% de la función renal basal (57%), que el conjunto de enfermos incluidos en el análisis I (11% y 16% respectivamente) ($P < 0,01$) Los pacientes con TA-proteinuria $> 0,75\text{g/día}$ y hematuria persistente presentaron una mayor presión arterial diastólica, sin que existieran otras diferencias significativas en las características basales ni tratamientos recibidos por estos grupos.

Análisis II: Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA:

159 pacientes fueron incluidos en el análisis II, presentando 57 (36%) de los mismos hematuria macroscópica (HM) al debut del cuadro. El motivo para la realización de la biopsia renal diagnóstica de NIgA fue diferente en ambos grupos. De este modo, la prevalencia de IRC fue de un 7% y un 39% y la prevalencia de FRA de un 63% y un 21% en los grupos con y sin hematuria macroscópica respectivamente ($p < 0,01$). En el momento basal los pacientes con hematuria macroscópica presentaron una creatinina sérica y hematuria significativamente superiores, mientras que en los enfermos sin hematuria macroscópica una proteinuria y presión arterial mayores. Al final del seguimiento los enfermos sin hematuria macroscópica alcanzaron la ICRT en un 30% de los casos y perdieron un 50% de la función renal en un 25% de pacientes, frente a una prevalencia de IRCT del 17% y de pérdida del 50% de la función renal del 14% de los enfermos con hematuria macroscópica ($p = 0,07$ y $p = 0,09$ respectivamente). 36 de los 57 pacientes con hematuria macroscópica al debut del cuadro presentaban FRA. Estos pacientes eran significativamente mayores y estaban más frecuentemente anticoagulados (23% frente a 0%, $p < 0,01$). Al final del seguimiento los enfermos con hematuria macroscópica y FRA alcanzaron la IRCT en un 17% de los casos y los enfermos con hematuria macroscópica sin FRA en un 10% ($p = 0,06$). Únicamente la prevalencia de IRCT en el grupo con hematuria macroscópica sin FRA fue significativamente inferior a la presentada por el grupo sin hematuria macroscópica. La edad al diagnóstico de los pacientes con HM de nuestra población fue bimodal, con una mediana de edad de 40 años. La prevalencia del FRA al diagnóstico entre los mayores de 40 años fue del 96% y los menores en un 31% ($p < 0,01$). También fue mayor la necesidad de diálisis aguda en los pacientes del primer grupo (32% frente a 3%, $p < 0,01$), siendo peor la función renal basal, y tensión arterial entre los pacientes mayores y presentando mayor grado de fibrosis en la biopsia renal. El porcentaje de

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

pacientes que alcanzó la IRCT y el resultado combinado IRCT + exitus fue superior entre los pacientes mayores a 40 años, aunque únicamente la diferencia en el porcentaje de exitus fue estadísticamente significativa (0% en los enfermos menores a la mediana de edad frente a un 18% en el grupo de enfermos mayores a la mediana de edad; $p=0,01$). La prevalencia de enfermos anticoagulados fue significativamente mayor entre los enfermos con hematuria macroscópica (19% frente al 1% en los enfermos sin hematuria, $p<0,01$). Ninguno de los enfermos anticoagulados eran menores a la mediana de edad, siendo la prevalencia de pacientes anticoagulados de un 37% en aquellos con edad superior a la mediana.

CONCLUSIONES

La remisión de la hematuria tiene un efecto favorable en la progresión de la NIgA, mientras que su persistencia en cantidades significativas es un factor de riesgo independiente en la pérdida de función renal. La presencia de hematuria y proteinuria de manera conjunta durante el seguimiento son factores de riesgo para la progresión hacia la IRCT en la NIgA. La hematuria macroscópica es un síntoma frecuente al debut de la enfermedad en los pacientes con NIgA y la primera causa de fracaso renal agudo en la enfermedad. Los pacientes con hematuria macroscópica al debut del cuadro presentan una no significativa mejor evolución clínica que aquellos sin hematuria. La presencia de un FRA al diagnóstico y tener más edad empeora el pronóstico de la enfermedad. La anticoagulación podría ser un factor que precipite la aparición de brotes de hematuria macroscópica y fracaso renal agudo en pacientes con NIgA. Por estos hallazgos sugerimos que la hemo-proteinuria debe de tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas y el diseño de los ensayos clínicos prospectivos.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) or Berger's disease is the most common primary glomerulopathy around the world. Although IgAN is characterized by its very heterogeneous clinical presentation, the most common is that patients with this disease develop hematuria, proteinuria and sometimes different degrees of renal failure at the debut of the disorder. There are other less frequent forms of clinical presentation, such as nephrotic syndrome, malignant hypertension and acute kidney injury (AKI). However, regardless of the form of presentation of the disease, practically 100% of patients at the time of debut have hematuria to a greater or lesser degree.

In the past, it was thought that the development of end stage renal disease (ESRD) was a rare phenomenon among patients with IgAN. However, different studies have shown that it can appear in 20%-40% of cases after 20 years of follow-up. The most recognized risk factors for a poor evolution in IgAN patients are arterial hypertension, proteinuria and the presence of impaired renal function at the onset of the symptoms. Recently, some histological lesions collected in the Oxford classification and extracapilar proliferation have been described as important predictors of the disease too.

The prognostic value of hematuria (usually defined as the presence of more than three red cells per high power field (HxF) in the urine sediment) as a risk factor in IgAN is highly controversial, and there are papers for and against this possibility. Furthermore, there are no studies designed to define whether macroscopic hematuria and hematuria related acute renal failure is associated with a worse clinical evolution than other forms of clinical presentation. Therefore, in order to clarify the involvement of hematuria in the progression to end stage kidney disease in the IgAN, we have done this study in which we set the following objectives:

OBJECTIVES:

Main outcome:

To analyze whether persistent hematuria and/or the presence of high-grade hematuria at the time of clinical presentation (macroscopic hematuria) is associated with a poor long-term evolution of renal function in patients with IgAN.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Secondary outcomes:

1. To describe the relationship between hematuria and classical predictors of IgAN.
2. To establish whether the presence of hematuria and its intensity are associated with specific histological patterns in renal biopsies of IgAN patients.
3. To describe if any form of clinical presentation of IgAN is associated with a greater probability of presenting with persistent hematuria and establish what predisposes these patients to present hematuria related kidney damage.
4. To know the influence of immunosuppression treatment on the evolution of hematuria and if it can be a marker of response to this kind of therapy.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective, descriptive study on a single center. All patients diagnosed with primary IgAN by renal biopsy from January 1975 to December 2017 at the University Hospital 12 de Octubre were reviewed, selecting those with regular follow-up in clinics. A database was designed in which the form of clinical presentation, the clinical and analytical characteristics at baseline and in each of the visits (at least every 6 months) and the treatment of each patient were collected. The mean proteinuria during follow-up (time-average proteinuria, "TA-Proteinuria") and the mean hematuria during follow-up (time-average hematuria "TA-Hematuria") was calculated for each patient. A nephropathologist reviewed the kidney biopsies of the selected patients and reclassified them according to the Oxford classification. With this database, two analysis have been carried out:

Analysis I: Prognostic value of persistent hematuria in IgAN:

In order to know if the presence of hematuria in the urine sediment, even with scarce intensity, has repercussion in the long-term renal function of patients with IgAN. To perform this analysis, we excluded from the study patients who had: a) Insufficient data about degree of hematuria during follow-up, b) A follow-up time shorter than three years.

Subsequently, the patients finally included were classified according to:

1) TA-Hematuria: higher (H +) or lower/equal (H-) to 5 red blood cells per field. The patients H+ also will be refereed as patients with persistent hematuria, and H- cases as patients with minimal or negative hematuria.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

2) TA-Proteinuria: higher or lower/equal to 0.75g/day

3) Disappearance or not of hematuria during follow-up (defined as the presence of $\leq 5\text{HxF}$ for at least three consecutive years at the end of follow-up.)

Analysis II: Prognostic value of macroscopic hematuria bouts as clinical presentation in IgA nephropathy:

The objective of this analysis was to describe the characteristics, treatment and evolution of the patients with high intensity hematuria (macroscopic hematuria) at the onset of the disease, to compare them with the group of patients without this clinical presentation. For this purpose, we excluded from the analysis patients with a diagnosis of secondary IgAN, an irregular follow-up or/and in missed data.

Subsequently, the group of patients with macroscopic hematuria were divided according to:

1) The presence or not of acute kidney injury (AKI) at the debut of the disease.

2) To be older than the median age of the population (40 years), due that after the initial analysis we observed a bimodal distribution of the age of these patients.

Statistical analysis:

The variables with normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation and were compared using the Student's t-test, ANOVA or Pearson's correlation coefficient as necessary. Proteinuria, TA-Hematuria and TA-proteinuria were expressed as median with their interquartile ranges (25th percentile-75th percentile) and analyzed with the median tests. The categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and compared with the Fisher test and Chi square. The cumulative probability of developing a clinical event (ESRD or 50% loss of baseline renal function) was estimated using the Kaplan-Meier method, and the survival curves will be compared with the Breslow test. The loss of renal function was performed by the slope of the regression line of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (ml/min) in time (years) adjusted to the body surface (1.73m^2) and expressed as ml/min/ 1.73m^2 /year. A $p < 0.05$ will be considered as significant.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

RESULTS:

Analysis I: Prognostic value of persistent hematuria in IgAN:

112 patients were included in analysis I. Of them, 66 had minimal hematuria and 46 persistent hematuria. Both groups were similar, although baseline hematuria and mesangial proliferation (54% vs. 34%, $p = 0.04$), were higher in patients with persistent hematuria. At the end of the follow-up (14 ± 10.2 years), 7 patients (10.6%) with minimal hematuria developed end stage renal disease, meanwhile 14 (30.4%) did it among patients with persistent hematuria ($P < 0.01$). The proportion of patients with an impairment of 50% of the baseline eGFR was greater in the group with persistent hematuria (37% versus 15.2%, $P < 0.01$). The annual slope of the eGFR was lower among patients with minimal hematuria (-1.54 ± 3.92 versus -3.34 ± 6.12 ml/min $1.73m^2$ /year, $p=0.06$). There were no differences in the percentage of patients who received treatment with renin-angiotensin-aldosterone system blockade or immunosuppressive therapy. Renal survival was better in patients with minimal hematuria for both 50% impairment of baseline renal function and for the development of end stage renal disease than in patients with persistent hematuria ($P = 0.03$ for end stage renal disease and $p < 0.01$ for reduction 50% of baseline renal function). In the univariable and multivariate analysis, TA-hematuria was a risk factor statistically associated with the development of end stage renal disease, along with other classic risk factors. Hematuria disappeared happened in 46% of the patients, of which 84.6% belonged to the group with minimal hematuria. The rate of renal function loss decreased significantly after the disappearance of hematuria from -6.45 ± 14.66 ml / min $1.73m^2$ / year to -0.18 ± 2.56 ml / min $1.73m^2$ / year ($P < 0.01$). Patients with TA-proteinuria ≤ 0.75 g / d presented a better renal survival than those patients with TA-proteinuria > 0.75 g / d ($P < 0.01$). Finally, when classifying patients with TA-proteinuria greater and less than 0.75g / d according to their TA-hematuria, 4 groups remained: TA-proteinuria > 0.75 g / d and persistent hematuria (n = 21); TA-proteinuria > 0.75 g / d and negative hematuria (n = 22); TA-proteinuria ≤ 0.75 g / d and persistent hematuria (n = 25); and TA-proteinuria ≤ 0.75 g / d and negative hematuria (n = 44). Of these, only the group with TA-proteinuria > 0.75 g / d and persistent hematuria presented a statistically lower renal survival in the Kaplan-Meier analysis. The patients in this group also presented a higher probability of achieving ESRD (52%) and of losing more than 50% of baseline renal function (57%), than the rest of patients included in analysis I (11% and 16% respectively) ($P = 0.00$) Patients with TA-proteinuria > 0.75 g / d and persistent

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

hematuria presented a higher diastolic blood pressure, with no other significant differences in baseline characteristics or treatments received by these groups.

Analysis II: Prognostic value of macroscopic hematuria as clinical presentation in IgA nephropathy

159 patients were included in analysis II, presenting fifty-seven (36%) of them macroscopic hematuria at the debut of the disease. The reasons to perform the diagnostic renal biopsy were different in both groups. Thus, the prevalence of chronic renal failure was of 7% and 39%, and the prevalence of AKI of 63% and 21% in the groups with and without macroscopic hematuria respectively ($p < 0,01$). At baseline patients with macroscopic hematuria had significantly higher serum creatinine and hematuria, while patients without macroscopic hematuria presented a higher proteinuria and blood pressure. At the end of the follow-up, 31% of the patients without macroscopic reached ESRD and 25% of them lost at least 50% of their baseline renal function. Meanwhile among patients with macroscopic hematuria the prevalence of ESRD was 17% and the loss of 50% of renal function of 14% ($p = 0.07$ and $p = 0.09$ respectively). 36 of the 57 patients with macroscopic hematuria at the debut of the condition presented with an AKI. These patients were significantly older and were more frequently under anticoagulative therapy (23% vs 0%, $p < 0.01$). At the end of the follow-up, patients with macroscopic hematuria and AKI achieved ESRSD in 17% of the cases and patients with macroscopic hematuria without AKI in 10% ($p = 0.06$). Only the prevalence of ESRD in the group of patients with macroscopic hematuria without AKI was significantly lower than the presented by the group without macroscopic hematuria. The age at diagnosis of patients with HM in our population was bimodal, with a median age of 40 years. The prevalence of AKI at diagnosis among those patients over 40 years old was 96% meanwhile was of 31% between those younger ($p < 0.01$). The need for acute dialysis was also greater in the first of the groups (32% vs. 3%, $p < 0.01$). Baseline renal function, and blood pressure among older patients were worse and this patients presented a greater degree of fibrosis in renal biopsy. The percentage of patients who achieved ESRD and the combined outcome ESRD + exitus was higher among patients older than 40 years, although only the difference in the percentage of exitus was statistically significant (0% in patients younger than the median age versus 18% in the group of patients older than the median age; $p = 0.01$). 18 of the 57 patients with macroscopic hematuria received immunosuppressive therapy. Although

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

immunosuppressed patients had unfavorable baseline characteristics, with a significantly higher serum creatine, proteinuria and AKI rate, the initiation of this therapy was not associated with better results, being more frequent in those treated to achieve IRCT (29% versus 7% in non-immunosuppressed, $p = 0.03$.) The prevalence of anticoagulated patients was significantly higher among patients with macroscopic hematuria (19% versus 1% in patients without hematuria, $p < 0.01$). None of the anticoagulated patients were younger than the median age, being a 37% of patient older than the median age under anticoagulation therapy.

CONCLUSIONS

The remission of hematuria has a favorable effect on the progression of the IgAN, whereas its persistence in significant amounts is an independent risk factor for the loss of renal function. The presence of hematuria and proteinuria together during follow-up are risk factors for progression towards IRCT in the IgAN. Gross hematuria is a frequent symptom at the debut of the disease in patients with IgAN and the first cause of acute kidney injury in the disease. Patients with macroscopic hematuria at the onset of IgAN show a no significant better clinical evolution than those without hematuria, although the presence of an AKI at diagnosis and being older worsens the prognosis of the disease. Anticoagulant therapy could be a precipitin factor of the appearance of outbreaks of macroscopic hematuria and acute renal failure in patients with IgAN. These findings suggest that hemo-proteinuria should be taken into account in therapeutic decisions and in the design of prospective clinical trials.

CAPÍTULO 1.
INTRODUCCIÓN

1.1. NEFROPATÍA IgA:

1.1.1. DEFINICIÓN

La NIgA fue descrita por primera vez en el año 1968 por Berger y Hinglais gracias a la aplicación de la inmunofluorescencia al mundo de la nefropatología¹. En este artículo seminal ya se definía la NIgA como un proceso que afectaba a pacientes jóvenes, que se presentaban clínicamente con hematuria y proteinuria y en la cual a nivel histológico existía proliferación mesangial, junto con un depósito mesangial de IgA de manera dominante o codominante en la inmunofluorescencia, pudiendo en ocasiones aparecer depósitos de Inmunoglobulina G (IgG) o factor C3 del complemento (Figura 1). Esta definición se ha mantenido hasta nuestros días, por lo que la inmunofluorescencia es la herramienta básica en el diagnóstico de la enfermedad.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La NIgA se considera la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo². No obstante, dado que es necesaria la realización de una biopsia renal y el uso de inmunofluorescencia para el diagnóstico definitivo de la enfermedad, su prevalencia real no es totalmente conocida. Otros factores que dificultan que se conozca con exactitud la epidemiología de esta patología son: a) la ausencia de clínica en algunos de los enfermos que la padecen, b) el difícil acceso a la atención sanitaria en países en los que la prevalencia del trastorno podría ser elevada, o incluso en países desarrollados y c) la variabilidad existente en las políticas de biopsias renales de distintos centros³. Pese a ello, se estima que la NIgA afecta a 2,5 de cada 100.000 adultos, aunque según la literatura esta casuística podría variar en diferentes áreas geográficas, estimándose que de forma global existe un aumento en la prevalencia de la enfermedad según nos desplazamos de sur a norte y de oeste a este (Figura 2). De este modo, la NIgA supone el 10–20% de todas las glomerulopatías primarias biopsiadas en Estados Unidos, el 20–30% en algunos países europeos, y llega a ser el 40-50% de los casos en países asiáticos (4). Aunque esto se podría justificar por diferencias en políticas de prevención sanitaria, algunos trabajos en los que se realizó estudio con GWAS han demostrado la presencia de una mayor tasa de mutaciones que facilitan la aparición de la enfermedad en sus

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

variantes más agresivas en países nórdicos y asiáticos⁵, con las consecuencias que esto conlleva.

En cuanto al sexo de los pacientes con NIgA, mientras que en los países europeos parece que la enfermedad afecta más a los varones, (proporción 2:1), esta diferencia no se ha objetivado en estudios realizados en países asiáticos⁶.

Por último, pese a que en el pasado se consideraba que la NIgA era un trastorno que afectaba de manera prioritaria a pacientes jóvenes, trabajos recientes indican que la edad al diagnóstico de los pacientes que sufren la enfermedad es cada vez mayor, siendo además el trastorno más agresivo cuando afecta a ancianos⁷.

1.1.3. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

Desde la primera descripción de la NIgA por Berger se postuló que el depósito de IgA en el mesangio glomerular era la piedra angular en la patogenia de la enfermedad¹. Con el paso de los años esta teoría se ha confirmado y ahora se conoce que la inmunoglobulina que se deposita en este trastorno es una IgA de tipo 1 con un defecto bioquímico. No obstante, no todos los pacientes en los que se deposita esta IgA anómala desarrollan la enfermedad, existiendo trabajos en los que se ha descrito su depósito en el parénquima renal en un 3-16% de pacientes sanos asiáticos (candidatos a ser donantes de trasplante renal de donante vivo), que no presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad⁸.

En el momento actual la teoría patogénica más aceptada en la NIgA es la de los cuatro “hits” publicada por Suzuki y colaboradores en el año 2011⁹. Según la misma existen cuatro eventos que dan lugar a la aparición de la enfermedad y que son los siguientes (Figura 3.):

Evento 1: Aparición en plasma de IgA tipo 1 pobremente galactosilada:

Los homínidos presentan dos subtipos de IgA, denominadas IgA tipo 1 (IgA-1) e IgA tipo 2 (IgA-2). La función de la IgA-2 es actuar como primera línea defensiva ante las infecciones bacterianas en las mucosas, lugar donde se producen. Por su parte, la función de la IgA-1, que se encuentra circulante en plasma, no es conocida. A nivel bioquímico la IgA-1 se caracteriza por presentar una región bisagra compuesta por 13 residuos de prolina, serina y treonina, 6 de los cuales de forma fisiológica se glicosilan por la unión a los mismos de N-acetil galactosamina y galactosa¹⁰. Desde mediados de los años 90, se conoce que en la NIgA existe un depósito exclusivamente de IgA-1

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

pobrementemente galactosilada en su región bisagra¹¹. La presencia en el 70-80% de los enfermos con NIgA de una concentración sérica de IgA-1 en el percentil 90 de la normalidad apoyan estos hallazgos¹².

Parece que la pobre glicosilación de esta IgA-1 anómala se debe a un déficit en la enzima que se encarga de unir la galactosa a la n-acetil galactosamina (1,3-β-galactosiltransferasa) o de la chaperona que permite la función de dicha transferasa (Chaperona Core 1 β1,3 galactosiltransferasa). También puede existir un aumento en la N-acetilgalactosamina-específica de la α2,6-sialiltransferase, enzima encargada de la unión del siálico a la galactosa y que es la señal que evita que continúe el proceso de galactosilación de la N acetil galactosamina¹³.

Mientras que la IgA-1 normal se produce en la médula ósea, el aumento de la concentración sérica de IgA-1 anómalamente galactosilada tras infecciones de las mucosas (faringitis) apuntan a que las mismas se produce en esta segunda localización. Para justificar este fenómeno existe la teoría de que clones de linfocitos precursores de células plasmáticas productoras de IgA-1, son capaces de migrar desde la médula ósea a las mucosas, para quedar alojados en el tejido linfoide asociado a las mismas¹⁴. Esto también justificaría la existencia de brotes de NIgA asociados a la exposición de algunos antígenos alimentarios, llegándose a hablar incluso de la importancia del eje intestino-riñón en este trastorno¹⁵.

Evento 2: Producción de anticuerpos contra la IgA pobrementemente galactosilada:

La NIgA es una enfermedad autoinmune, en la que se crean anticuerpos de tipo IgG o IgA contra la región bisagra de la IgA-1 pobrementemente galactosilada. Esto se demuestra porque en pacientes con NIgA casi toda la IgA-1 anómala plasmática aparece formando inmunocomplejos con dichos autoanticuerpos, existiendo además trabajos que muestran que los niveles séricos de IgG contra IgA-1 de estos enfermos se asocia a la gravedad de la enfermedad y de la proteinuria.

El motivo de producción de estos autoanticuerpos no es del todo conocido, postulándose que una reacción cruzada tras la infección por patógenos que presentan epítomos similares a la región pobrementemente galactosilada de IgA-1 podrían justificarlo¹⁶.

Evento 3: Formación de inmunocomplejos patogénicos que contienen IgA-1:

En el momento actual no se conoce si los inmunocomplejos observados en el mesangio renal de pacientes con NIgA se forman en el plasma y se depositan, o si se deben a un primer depósito mesangial de la IgA-1 pobrementemente galactosilada, con una unión posterior de los autoanticuerpos in situ. La presencia de elevadas concentraciones

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

del receptor mielóide Fc para IgA, (CD89) en su forma soluble en el plasma de pacientes con NIgA indican que el mismo podría jugar un papel en la formación de los inmunocomplejos y/o su depósito en el mesangio renal¹⁷.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con vasculitis IgA sin afectación renal se pueden detectar inmunocomplejos IgA1-autoanticuerpos, que por tanto no son nefritogénicos per se. La capacidad de los inmunocomplejos de producir daño renal dependerá de su tamaño, posibilidad de eliminarse del plasma y de su actividad biológica. Esto a vez depende de la proporción de IgA-1 y autoanticuerpos por los que estén formados. La existencia de trastornos que dificultan la eliminación de estos inmunocomplejos (enfermedades hepáticas), también facilitan la aparición de la enfermedad⁹.

Evento 4: Depósito mesangial de inmunocomplejos IgA1-autoanticuerpos, activación celular e inicio de daño renal:

El depósito de inmunocomplejos en el mesangio renal actúa como disparadero para ocasionar el daño observado en la enfermedad. Este depósito se debe a que las células mesangiales presentan receptores para la IgA-1 pobremente galactosilada, conociéndose en la actualidad dos: el receptor de la transferrina (CD 71) y la isoforma de β -1,4-galactosiltransferase.

La interacción de las células mesangiales con los inmunocomplejos ocasiona que éstas produzcan angiotensina II, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de necrosis tumoral α , Interleucina 6 y componentes de la matriz mesangial, dando lugar a inflamación, a proliferación de células y matriz mesangiales y por último a fibrosis. Esto ocasiona el daño observado en la histología y las manifestaciones clínica típicas de la enfermedad.

Los mediadores proinflamatorios producidos por las células mesangiales también podrían ocasionar transformaciones en los podocitos, alterando su función y facilitando la aparición de proteinuria y hematuria¹⁷.

En un porcentaje importante de pacientes con NIgA aparecen depósitos de factores del sistema del complemento en la biopsia renal (C3 y en ocasiones C4d), postulándose un papel importante del mismo en su patogenia. La ausencia de depósitos de C4 y C1q indica que las vías del complemento que estarían implicadas serían la alterna y/o la de las manosas, pero no la vía clásica¹⁸. En estudios GWAS se ha demostrado que la delección de los genes que codifican los factores reguladores del

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

complemento CHFR3 y CHFR5 protegen de la enfermedad, lo que apoyaría la importancia del sistema del complemento en la patogenia de este trastorno¹⁹.

Aportaciones de la genética:

Diferentes trabajos en los que se han realizado estudios genéticos mediante GWAS han descrito 18 loci de riesgo para el desarrollo de NIgA. Estos loci están implicados en algunos de los eventos que forman parte de la teoría de los 4 hits, existiendo mutaciones en los genes que codifican el procesamiento y presentación de antígenos (mutaciones en región de los complejos mayor de histocompatibilidad), del sistema del complemento (loci de CFHR1/3 y ITGAM-ITGAX), regulación de la producción de IgA en la mucosa intestinal (loci TNFSF13 y LIF/OSM), y del sistema inmune innato contra patógenos (loci DEFA, CARD9, ITGAM-ITGAX, y VAV3). La aparición de estos loci de riesgo se puede deber a la presión de factores ambientales, siendo las infecciones por helmintos una de las más importantes, ya que alguna de las mutaciones observadas en la NIgA protege contra la infección por estos parásitos⁵.

1.1.4. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La NIgA es que es una enfermedad muy heterogénea en su forma de presentación clínica, con un espectro que abarca desde la a microhematuria asintomática al fracaso renal agudo por glomerulonefritis proliferativa. No obstante, los signos clínicos típicos de la enfermedad son la hematuria glomerular, proteinuria, hipertensión arterial y deterioro de la función renal.

La forma de debut más habitual en los pacientes afectados de NIgA son los brotes de hematuria macroscópica asociada a la infección de vías respiratorias altas (50% de los casos), que se resuelve con el paso de los días, para que el enfermo pase a sufrir microhematuria, proteinuria, hipertensión arterial y en ocasiones cierto deterioro de la función renal. Por otra parte, el 30-40% de los enfermos con NIgA se diagnostican estando asintomáticos, tras objetivarse hematuria microscópica o proteinuria en un análisis de orina rutinario. Otras formas de debut son la insuficiencia renal crónica (15%)³, y las denominadas formas atípicas de la enfermedad como son la hipertensión arterial maligna (7%-15%)²⁰, el fracaso renal agudo (FRA) (9-12%)²¹ y el síndrome nefrótico (5%)²². Pese a lo previamente descrito, algunos trabajos indican que la prevalencia de estas formas de presentación podría estar cambiando, con un aumento en

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

el porcentaje de pacientes que debutan con manifestaciones clínicas agresivas (FRA, IRC), si bien un cambio en la política biopsias renales podrían justificar dicho cambio⁷.

Las causas de FRA en la NIgA (descartada la etiología funcional) son la transformación en una glomerulonefritis con proliferación extracapilar, el daño tubular agudo por brotes de hematuria macroscópica o la existencia de otro proceso parenquimatoso renal distinto, como por ejemplo una nefritis intersticial inmunoalérgica²³.

1.1.5. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico definitivo de la NIgA sigue siendo exclusivamente histológico y se basa en los hallazgos de la inmunofluorescencia.

Al microscopio óptico y mediante la técnica de hematoxilina-eosina lo más habitual es encontrar en estos pacientes proliferación de la matriz y/o células mesangiales (4 o más células por área), generalmente global, aunque en ocasiones ser focal (Figura 1). No obstante, y de forma paralela a lo que ocurre con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, el espectro de hallazgos mediante esta técnica puede ser muy variable, pudiendo desde no encontrarse nada reseñable a objetivarse una proliferación extracapilar (1/3 de los casos), que en un 1% de los pacientes afectará al 50% de los glomérulos de la biopsia, denominándose entonces NIgA crescética²². La prevalencia de NIgA crescética aumenta hasta un 5% en los casos que presentan anticuerpos anti-neutrófilos (ANCA). Es relativamente frecuente encontrar datos de necrosis fibrinoide de la pared vascular de estos pacientes²⁴. Otros hallazgos en la microscopía óptica de enfermos con NIgA son: proliferación endocapilar (1/3 de los enfermos), glomeruloesclerosis focal (suele indicar cronicidad del proceso) y cilindros hemáticos y/o datos de necrosis tubular aguda, sobre todo en pacientes que se presentan con fracaso renal agudo asociado a hematuria macroscópica²⁵. Un hallazgo menos frecuente en nuestra experiencia, pero que apareció en un tercio de los enfermos de una serie de pacientes franceses con NIgA es la microangiopatía trombótica, por lo que la presencia de la misma en una biopsia renal debe de hacernos sospechar de esta enfermedad²⁶.

La microscopía de inmunofluorescencia es la herramienta fundamental para el diagnóstico de la enfermedad, siendo necesario un depósito de IgA de manera dominante o codominante con otras inmunoglobulinas (IgG o C3) para el diagnóstico

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

del trastorno. El depósito de IgA es mayoritariamente mesangial, pero en un 1/3 de los pacientes pueden aparecer a nivel parietal. El depósito a dicho nivel es un signo de mayor actividad, pudiéndose acompañarse al microscopio óptico de una mayor proliferación mesangial, extracapilar y/o endocapilar además de un mayor daño crónico.

El depósito de IgG y C3 (esta última en el 90% de los pacientes afectados) puede aparecer, pero nunca con una intensidad mayor que el de la IgA. La positividad para C1q es rara y será débil cuando aparezca, siendo necesario excluir el diagnóstico de nefritis lúpica si su intensidad es mayor²⁵. Entorno al 30% de los pacientes pueden presentar depósitos de C4d en la biopsia renal¹⁸. En cuanto al depósito de cadenas ligeras es más frecuente el depósito de cadenas λ que κ ²⁷.

En la microscopía electrónica se objetivan depósitos mesangiales, aunque también pueden aparecer a nivel subepitelial y subendotelial.

Pese a no permitir un diagnóstico definitivo, existen signos clínicos y analíticos que nos pueden hacer sospechar que un paciente presenta una NIgA. De este modo, la existencia de una clínica compatible (brote de hematuria macroscópica tras infección de mucosas), y la existencia de microhematuria de origen glomerular y proteinuria mantenida en el tiempo debe hacernos pensar en la enfermedad. No obstante, dada la escasa sensibilidad y especificidad de estos parámetros, se están intentando describir y validar nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad²⁸. Entre los que están levantando mayores expectativas destacan:

Marcadores séricos: La presencia en suero de unos niveles elevados de IgA-1 pobremente galactosilada¹², de micro-RNAs implicados en el proceso de O-glicosilación, de CD89 soluble y de inmunocomplejos IgA-1 pobremente galactosilada-IgG²⁹⁻³⁰, podrían ser útiles en el diagnóstico de la enfermedad, aunque el último de los marcadores también puede aparecer elevado en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Marcadores urinarios: La presencia en orina de inmunocomplejos IgA-1 e IgG y de CD89s³¹, y la existencia de unos niveles urinarios bajos de los micro-RNAS miR-29b-c y altos de miR-93 se han relacionado con el diagnóstico y actividad de la enfermedad³².

1.1.6. HISTORIA NATURAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

Pese a que hasta hace unos años se consideraba que la NIgA era una enfermedad con buen pronóstico, en el momento actual sabemos un porcentaje importante de los pacientes que la padecen desarrollarán IRCT a largo plazo.

De este modo, un estudio multicéntrico en el que se estudiaba la historia natural de la enfermedad describió que en dos cohortes de pacientes con NIgA de Glasgow y Toronto tan solo un 63.9% y un 61.6% de los casos no alcanzaron la IRCT tras 10 años de seguimiento³³. Similares resultados se han encontrado por otros grupos, con una prevalencia del 15% de IRCT a los 10 años de seguimiento³⁴. Cabe destacar que en el grupo de pacientes que no llegaron a diálisis, la evolución clínica fue benigna, manteniéndose una función renal muy cercana a la normal.

Dada la heterogeneidad en la evolución de los enfermos con NIgA y que el tratamiento de los pacientes sin respuesta al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es la inmunosupresión, es importante conocer cuáles son los factores pronósticos de la enfermedad, ya que el estudio de los mismos permitiría categorizar a los pacientes en función de su riesgo de progresión hacia la IRCT, y por ende conocer cuales se pueden beneficiar de dicho tratamiento. Además, algunos de estos factores de riesgo se pueden usar como marcadores subrogados de evolución de la NIgA, lo que es importante en el diseño de ensayos clínicos en esta patología en la que los resultados principales (IRCT) pueden aparecer tras muchos años de seguimiento¹³.

Los marcadores pronósticos más importantes descritos hasta ahora en la enfermedad y recogidos en las guías KDIGO son³⁵:

A. Factores clínicos:

- Hipertensión arterial mal controlada durante el seguimiento³⁶.
- Deterioro de la función renal al diagnóstico del cuadro.
- Presencia de proteinuria.
- Otros factores pronósticos no tan reconocidos en la literatura pero que han sido destacados por algunos grupos serían la presencia de hipoalbuminemia³⁷, el tener una mayor edad al diagnóstico³⁸ y la hematuria, si bien de este último parámetro hablaremos más detalladamente durante la discusión.

Entre los factores pronósticos clínicos, la proteinuria es sin duda el más relevante y reconocido en la NIgA. Esto se debe a que en diversos trabajos se ha

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

demostrado que presentar una proteinuria mediana durante el seguimiento superior a 1g/día se asocia a una mala supervivencia renal y a una aceleración en la caída de la TFG³⁹. Por ese motivo, en el momento actual la proteinuria es el parámetro usado en la práctica clínica para decidir cuando un paciente debe recibir tratamiento y para monitorizar la respuesta al mismo.

B. Factores histológicos:

La relevancia de los hallazgos histológicos en la evolución de la NIgA se conoce desde hace años. Por este motivo se han desarrollado varias clasificaciones pronósticas atendiendo a los mismos. Las más conocidas son la diseñada por Haas en año 1997²⁵ y la clasificación de Oxford publicada en el año 2009⁴⁰, siendo la segunda la más utilizada por la comunidad científica actualmente. La clasificación de Oxford fue creada por el consenso de un grupo de patólogos de la International IgA nephropathy Network y la Renal Pathology Society tras realizarse un análisis retrospectivo en el que se relacionaron diversos hallazgos histológicos con una mala evolución clínica. En este trabajo los parámetros que fueron predictores de una caída del 50% de la función renal inicial y de alcanzar la IRCT fueron la existencia de proliferación mesangial (M), la aparición de glomerulosclerosis focal (S) y la fibrosis túbulo-intersticial (T). Por otro lado, la existencia de proliferación endocapilar (E) no se asoció a lo previo, pero si a una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, por lo que este parámetro también quedó incluido.

El acrónimo de estos 4 parámetros se denomina MEST y se recomienda incluir clasificaciones numéricas para los mismos en la descripción histológica de los informes de las biopsias renales de los pacientes con NIgA. Se hará de la siguiente manera:

- Hiper celularidad mesangial (M): Las células mesangiales se cuentan por área mesangial y se clasifican de 0-3 en cada glomérulo:

0: < 4 células mesangiales por área mesangial;

1: 4-5 células mesangiales por área mesangial;

2: 6-7 células mesangiales por área mesangial;

3: > 8 células mesangiales por área mesangial.

Después, se hace la media de todos los glomérulos estudiados y según el resultado se clasifican las biopsias como M0 si la media es inferior al 0,5 o M1 si es mayor del 0,5. Por ser muy laborioso, en la práctica clínica se podría clasificar como M1 aquellos enfermos con proliferación mesangial en más del 50% de los glomérulos y M0 si es inferior a dicho porcentaje.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- Glomeruloesclerosis segmentaria (S): Definida por la presencia en el ovillo glomerular de esclerosis en cualquiera de sus regiones (S1), o no (S0). Cuando hay esclerosis glomerular, la existencia de afectación podocitaria expresada como TIP lesión o proliferación de podocitos, se asocia a una peor evolución a largo plazo, y a mejor respuesta a tratamiento.

- Hiper celularidad endocapilar (E): Definida como su presencia (E1) si la hiper celularidad afecta a la luz capilar y ocasiona su estrechez, o ausencia (E0) si no existe la misma. La proliferación endocapilar se asocia a peor evolución en aquellos pacientes no tratados.

- Atrofia tubular/fibrosis intersticial (T): Se asignará un grado T0, T1 o T2 si el porcentaje de la fibrosis intersticial y atrofia tubular es del 0-25; 26-50 o >50 por ciento respectivamente. T se relaciona con el estado de cronicidad de la enfermedad el momento de la biopsia.

Una debilidad de la clasificación de Oxford es que no se incluyeron para su elaboración a pacientes con una TFGe<30ml/min, que llegaron a diálisis en menos de un año o aquellos que presentaron lesiones necrotizantes o semilunas. Tampoco se incluyeron pacientes con una proteinuria inferior a 0,5g/24h.

La clasificación de Oxford fue validada en el estudio europeo VALIGA, en el que además se describió que una proteinuria por debajo de 0,6 gr/día, con una histología M1, E1, es un factor de riesgo para desarrollar proteinuria mayor de 2 g/24g en el futuro⁴¹.

Trabajos recientes han demostrado que la presencia de semilunas en la biopsia renal de pacientes con NIgA tiene un valor pronóstico. Por este motivo se ha postulado la necesidad de incluir este parámetro histológico en la clasificación de Oxford. Este parámetro se denominaría C por su inicial en inglés (Crescent) y se graduaría de la siguiente manera:

-C0: Ausencia de semilunas

-C1: semilunas en menos de un 25% de los glomérulos.

-C2: semilunas en más del 25% de los glomérulos.

Se ha identificado una peor evolución en los pacientes con NIgA y C1 en la biopsia renal que no reciben inmunosupresión comparados con aquellos que la reciben y una mala evolución en los pacientes con C2 independientemente del tratamiento recibido⁴².

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Además de los hallazgos en la hematoxilina y eosina, los hallazgos mediante inmunohistoquímica también permiten conocer el riesgo de progresión hacia la IRCT.

Así en un trabajo del grupo de enfermedades glomerulares de la sociedad española de nefrología (GLOSEN), se demostró que los pacientes que fijaban C4d tenían más riesgo de desarrollar IRCT¹⁸, siendo la supervivencia renal a los 10 años del 43.9% en el 32.2% de pacientes capaces de fijar C1q, respecto a la supervivencia del 90.9% en los pacientes C4d negativo ($p= 0.0005$). Dado que el C4d es un producto de la activación de la vía clásica del complemento o de las lectinas, se puede intuir su importancia en la patogenia de algunos de los pacientes que padecen la enfermedad.

Algunos grupos han elaborado “scores pronósticos”, para intentar mediante una fórmula matemática conocer cuál va a ser la evolución de los enfermos en función de una serie de factores clínicos e histológicos, siendo los más conocidos los realizado por el grupo de Berthouix³⁶ y Goto⁴³. Estos scores no se suelen emplear en la práctica clínica. Recientemente se ha publicado un nuevo modelo predictivo pronóstico de la NIgA que incluye los datos clásico clínicos e histológicos al debut de la enfermedad, que se ha validado en diversos centros del mundo⁴⁴, habiéndose realizado una aplicación móvil que permite realizar de una forma sencilla una primera aproximación pronóstica a los pacientes con la enfermedad.

1.1.7. TRATAMIENTO

Pese a que la NIgA es una entidad descrita el en año 1969 su tratamiento no está bien definido, aunque si existe consenso en que deben aplicarse una serie de medidas generales y otras concretas en su manejo.

El tratamiento general se basa en el inicio de las medidas habituales para cualquier paciente con enfermedad renal como son: a) recomendar una dieta sana y equilibrada y la realización de ejercicio físico, b) evitar el sobrepeso, c) tratar de conseguir un buen control lipídico y de la tensión arterial (especialmente importante), siendo los fármacos recomendados para ello los bloqueantes del SRAA⁴⁵ y d) abandono del hábito tabáquico.

Por su parte, el tratamiento específico de la NIgA consiste en tomar medidas para lograr una proteinuria mediana en el tiempo inferior a 0,75 o 1 g/día³⁹, ya que es el factor predictor más importante de la evolución de la enfermedad. Para alcanzar este objetivo las guías KDIGO recomiendan el uso de bloqueantes del SRAA^{35,46}. En el caso

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

de que tras 3-6 meses de bloqueo del SRAA no se alcance la proteinuria deseada, se recomienda realizar 6 meses de tratamiento con esteroides. Los esteroides no se recomiendan si la TFGe es inferior a 50 ml/min, ya que en pacientes con IRC las posibilidades de desarrollar efectos adversos con esta terapia son mayores y los beneficios no están tan contrastados⁴⁷.

También se recomienda el uso de esteroides y ciclofosfamida en los enfermos que presentan una NIgA por semilunas y el tratamiento con esteroides en monoterapia en pacientes con síndrome nefrótico por una NIgA sin más lesiones histológicas.

Pese a las recomendaciones de las guías y que la NIgA es una enfermedad de origen autoinmune, la utilidad del tratamiento inmunosupresor sigue en discusión. Esta polémica se recrudeció tras la publicación del estudio STOP-IgA en el que tras una optimización del tratamiento con BSRAA se administraba inmunosupresión vs placebo a aquellos enfermos que persistían con proteinuria superior a 0,75g/día. El tratamiento inmunosupresor dio lugar a un descenso superior de la proteinuria que el encontrado en el grupo placebo, pero no a un enlentecimiento en la caída de la TFGe. Cabe destacar la gran eficacia del tratamiento con BSRAA en este estudio, que consiguió la remisión de la proteinuria en un muy elevado porcentaje de enfermos⁴⁸.

Por el contrario, a favor de la inmunosupresión están los datos publicados por Tesar en pacientes del estudio VALIGA. En el mismo, el tratamiento con esteroides se asoció a una mejor evolución clínica que el placebo, que además fue más llamativo en pacientes con enfermedad renal crónica con TFG de hasta 30 ml/min⁴⁹. Por otro lado, el estudio TESTING, comparó la evolución de un grupo de pacientes tratado con esteroides y un grupo control tras optimizarse el BSRAA, demostrándose una menor aparición del evento combinado (llegada a diálisis, fallecimiento o pérdida de un 40% de la función renal inicial) en el grupo tratado. Sin embargo, el estudio TESTING se detuvo por una alta tasa de efectos adversos en el grupo tratado, sobre todo infecciones. Es importante resaltar que en este trabajo no se usó profilaxis antibiótica y que la dosis de esteroides administrada fue elevada⁵⁰. Por último, en un estudio post-hoc del STOP-IgA el grupo de enfermos tratados con esteroides si presentó mejor evolución clínica que otros grupos de tratamiento⁵¹.

Un nuevo abordaje en el tratamiento con esteroides en la NIgA surgió tras la publicación del estudio NEFIGAN. En el mismo se comparó el uso de un esteroide con escasa absorción intestinal (budesonida) frente a placebo. Según la teórica farmacodinámica de la budesónida este esteroide no actuaría a nivel sistémico, sino

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

sobre las placas de Peyer ubicadas en el ilion distal, donde según la hipótesis del eje intestino-riñón se ocasiona gran parte de la IgA-1 anómala que se deposita a nivel renal. En este trabajo se demostró una estabilización de la función renal y un descenso de la proteinuria en los pacientes tratados con budesonida, frente a una pérdida de función renal en el grupo placebo, siendo esta diferencia significativa⁵². Algunos de los pacientes tratados desarrollan efectos adversos típicos de los esteroides sistémicos, existiendo dudas sobre si no existe un paso real de budesonida a la sangre.

Otros tratamientos inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina, agentes alquilantes, rituximab) no se han demostrado eficaces en la NIgA, siendo el micofenolato mofetil el único inmunosupresor diferente a los esteroides que quizás se podría utilizar en el tratamiento de la enfermedad. Existen trabajos a favor^{53,54} y en contra⁵⁵⁻⁵⁷ de la utilidad de este fármaco. Cabe destacar que en los estudios con poca respuesta al micofenolato los enfermos presentaban biopsias renales con un grado fibrosis intersticial importante. Además, en los trabajos con respuesta terapéutica, los enfermos incluidos eran asiáticos, y en los que existió mala evolución eran caucásicos. Sin embargo, recientemente se ha publicado un trabajo realizado sobre población británica, en el que tras un ciclo de tratamiento con micofenolato existía una mejoría en las lesiones proliferativas (endo y extracapilar) en biopsias de control⁵⁸.

Algunos autores abogan por el uso de ácidos grasos de pescado⁵⁹ o la realización de tonsilectomía junto con la administración de esteroides en pacientes con NIgA⁶⁰, pese a que ambos abordajes tienen poca evidencia científica⁶¹. Últimamente se han publicado trabajos en los que el tratamiento con hidroxicloroquina asociados al BSRAA podría reducir la proteinuria en la NIgA⁶².

Pese a que la NIgA es una enfermedad crónica, las guías recomiendan un tratamiento inmunosupresor recortado en el tiempo (6 meses). El motivo por el que no es preciso realizar un tratamiento crónico no queda claro, aunque algunos trabajos apuntan a la posibilidad de que exista un “efecto legado”⁶³, tal como se ha demostrado en otras enfermedades como la diabetes mellitus.

Así pues, aunque la proteinuria es el parámetro utilizado como guía en el tratamiento de la NIgA, dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y que los resultados del tratamiento inmunosupresor guiados por este parámetro no son siempre efectivos (pese a la toxicidad que conlleva), es necesario conocer otros marcadores que nos ayuden a realizar un tratamiento más selectivo y eficaz de la enfermedad.

1.2 HEMATURIA: DEFINICIÓN, CUANTIFICACIÓN E IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL Y EN LA NEFROPATIA IgA

La hematuria se define como la presencia de sangre en la orina. La misma se puede calificar como macroscópica si se puede apreciar a simple vista, o como microscópica si es necesario usar técnicas complementarias (tiras reactivas o análisis microscópico en la práctica clínica habitual) para determinarla.

Tira reactiva de orina: Consiste en una tira de cartón con reactivos que se introduce en una muestra de orina fresca. Si existe en la misma grupos hemo, el reactivo cambia de color, identificando su presencia. La sensibilidad de este método se sitúa entre 91-100% con una especificidad del 65-99%. Esta técnica puede considerarse cuali-cuantitativa, ya que en función de la cantidad de hematíes en la orina, el color hacia el que vira el reactivo es diferente. Sin embargo, nunca va a permitirnos determinar el número exacto de hematíes presentes en la muestra. Además, es necesario tener en cuenta que algunos pacientes pueden presentar positividad en la tira de orina, pero no hematuria, ya que ante la existencia de hemólisis intravascular o rhabdomiólisis importantes se liberan una gran cantidad de grupos hematos a la sangre que se pueden filtrar a la orina, ocasionando un falso positivo. También dan lugar a falsos positivos las orinas infectadas. Por otro lado, orinas con altas concentraciones de ácido ascórbico pueden dar lugar a falsos negativos. Por todo esto, la positividad de la tira de orina obligará a la realización de una técnica cuantitativa como es el sedimento de orina

Examen microscópico o sedimento de orina. Esta técnica debe realizarse por personal experto y siguiendo una metodología estandarizada en una muestra centrifugada y concentrada de la primera orina de la mañana del paciente. En la misma, se aplicará una gota de orina sobre el portaobjetos, que se extenderá de manera homogénea con el cubreobjetos y se observará a través del microscopio óptico. La hematuria se cuantificará como número de hematíes por campo (HxC). Será considerada patológica la presencia de 3 o más HxC. Mediante esta técnica también se podrá determinar la existencia de otras células, cilindros, bacterias o cristales, que pueden ayudar al diagnóstico de la enfermedad. Además, se podrá objetivar la morfología de los hematíes (normales o dismórficos) y la composición de los cilindros, lo que también ayudará al diagnóstico del cuadro clínico del paciente.

La hematuria macroscópica se puede determinar mediante observación directa, y se debe a la presencia suficientes hematíes en la orina para ocasionar que la misma pase

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

a tener un color marrón o rojizo (más de 5.000 hematíes/mm³). La existencia de hematuria macroscópica siempre es patológica, siendo necesario un estudio de los pacientes que la padecen.

Las causas de hematuria son múltiples, pero desde el punto de vista clínico se suelen clasificar en dos grandes grupos. Así estaremos hablando de hematuria glomerular cuando la misma se deba al paso de hematíes a través de la barrera de filtración glomerular, y no glomerular cuando la sangre provenga de cualquier otro punto de la vía urinaria o riñón (incluidos túbulos). Las propiedades de la orina tanto microscópicas como macroscópicas nos pueden ayudar a distinguir el origen de la hematuria, tal como se observa en la tabla 1.

Todas las enfermedades glomerulares, incluida la NIGa presentan hematuria de origen glomerular.

Pese a que en el pasado se pensaba que la presencia de sangre en la orina era simplemente un síntoma de diversas enfermedades, en el momento actual se postula que la hematuria glomerular puede ser nociva *per se* para el riñón, y facilitar el desarrollo y avance hacia la IRCT⁶⁴. Algunos trabajos que corroborarían esta teoría serían los publicados por el grupo de Vivante, en el que en una población de pacientes jóvenes, la presencia de hematuria microscópica persistente aislada se correlacionaba con una mayor probabilidad de aparición de IRCT a largo plazo (18,5 veces a los 22 años de seguimiento)⁶⁵, o el trabajo de Yuste y colaboradores en la que dentro de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria, la caída anual de función renal fue significativamente mayor en el grupo de enfermos jóvenes con hematuria asociada a la proteinuria, que en aquellos con proteinuria aislada⁶⁶.

En el momento actual se conoce que la presencia de hematuria puede dar lugar a daño en las células tubulares, siendo el mecanismo propuesto para justificarlo el siguiente:

El paso de hematíes a través de la barrera de filtración glomerular va a ocasionar que estos se rompan, liberando hemoglobina, que es capaz de ocasionar la producción de radicales libres de oxígeno, activando la peroxidación lipídica y disminuyendo la disponibilidad de óxido nítrico. Esto da lugar a vasoconstricción intra-renal e isquemia, y en último término a daño renal. Además, la hemoglobina puede ser captada por las células tubulares a través del receptor megalina-cubilina, para en su interior separarse en grupo hemo y globina. El grupo hemo puede ocasionar daño mitocondrial, activar la inflamación, sobre todo a través del factor nuclear $\kappa\beta$, activar la oxidación, inducir la

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

apoptosis por la activación de las vías de las caspasas e incluso producir lesión directa sobre el ADN, dando lugar todos estos mecanismos a daño y muerte celular. La liberación de citoquinas que suscita dicho grupo hemo además condiciona una situación proinflamatoria y profibrótica, que puede contribuir al daño crónico observado en pacientes con brotes de hematuria repetidos. Como mecanismos de compensación en estos pacientes, la hemo-oxigenasa es capaz de transformar el grupo hemo en biliverdina, que es antioxidante. Además, en la reacción se libera monóxido de carbono y se induce la síntesis de ferritina, que es la proteína más implicada en el almacenamiento de hierro libre. La isoforma-1 de la hemo-oxigenasa es la más implicada en amortiguar el estrés oxidativo inducido por el grupo hemo. (figura 4) Por último, el depósito de hierro en el parénquima renal secundario a hematuria es un estímulo que ocasiona la infiltración del mismo por macrófagos CD163+, que están implicados en una mala evolución de los pacientes que sufren un brote de hematuria macroscópica⁶⁷.

Recientemente autores de nuestro grupo han demostrado que el mismo mecanismo de acción se puede dar lugar en los podocitos, con las importantes repercusiones que la podocitopenia tiene en la función renal a largo plazo⁶⁸.

Pese a que los mecanismos previamente comentados se han demostrado en pacientes con brotes de hematuria macroscópica, parece razonable que una hematuria en menor grado, pero persistente en el tiempo también pudiera dañar el parénquima renal siguiendo estas vías, sobre todo en enfermos con una lesión renal previa, y por tanto con menor reserva funcional y menor capacidad compensadora de los mismos. No obstante, ningún trabajo ha demostrado este punto.

A pesar de lo anteriormente comentado, los trabajos que versan sobre la relevancia de la hematuria en la NIgA no son muchos, y como comentaremos en la discusión sus resultados son contradictorios. Además, muchos de los mismo se han realizado sobre población asiática⁶⁹⁻⁴³ y tienen importantes limitaciones metodológicas. Por este motivo realizar un trabajo como el presente, para esclarecer si la hematuria es un factor a tener en cuenta en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con NIgA es de gran importancia.

CAPÍTULO 2.
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS DEL TRABAJO

La hematuria es junto con la proteinuria la manifestación clínica más importante de la NIgA. A pesar de ello, la relevancia de la hematuria como factor predictor de riesgo en este trastorno no está clara en la literatura. Esto se debe a la escasez de trabajos diseñados para tratar este tema de manera concreta, siendo además los resultados de los mismo contradictorios. Otro problema es que el diseño de muchos de estos trabajos presenta limitaciones como son el escaso tiempo de seguimiento, la determinación puntal de la hematuria (que es un parámetro que varía con el tiempo) o la no determinación de la hematuria mediante técnicas cuantitativas.

No obstante, dado el relativo mal pronóstico a largo plazo de los pacientes que sufren NIgA, y la dificultad para decidir qué enfermos deben recibir tratamiento, esclarecer la influencia de la presencia de hematuria (tanto al debut del cuadro como en su posterior evolución) en la progresión de la enfermedad hacia la IRCT es de vital importancia.

Por lo anteriormente expuesto y por lo comentado en la introducción, la hipótesis de nuestro trabajo es que tanto la hematuria persistente en el tiempo, como el debut clínico de la NIgA en forma de fracaso renal agudo asociado a brotes de hematuria macroscópico son relevantes en la enfermedad, pudiendo ser marcadores que nos ayuden a delimitar el pronóstico de la enfermedad y conocer que pacientes deben recibir un tratamiento con tantos efectos adversos como es el inmunosupresor.

2.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVO PRINCIPAL:

-Estudiar si la hematuria persistente y/o en elevada cuantía en el momento de su presentación clínica (Hematuria macroscópica) se asocia con una mala evolución de la función renal a largo plazo en pacientes con NIgA (supervivencia renal y global de la población).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Describir la relación existente entre hematuria y factores predictores clásicos de NIgA.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

2. Establecer si la presencia de hematuria y su intensidad se asocian con patrones histológicos concretos en biopsias renales de estos enfermos.
3. Describir si alguna forma de presentación clínica de la NIgA se asocia a mayor probabilidad de presentar hematuria persistente y establecer qué factores predisponen a estos enfermos a sufrir daño por la misma.
4. Conocer la influencia del tratamiento inmunosupresión en la evolución de la hematuria y si la misma puede ser un marcador de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

CAPÍTULO 3.
MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes mayores de 16 años diagnosticados de NIgA primaria mediante biopsia renal en nuestro centro desde diciembre de 1975 a diciembre de 2017 y con un correcto seguimiento en consultas fueron seleccionados para la realización de este estudio.

Se descartaron por tanto pacientes con formas secundarias de la enfermedad como por ejemplo aquellos que presentaron vasculitis asociada a IgA (antigua púrpura de Schönlein-Henoch), hepatopatías crónicas o Lupus Eritematoso Sistémico. También pacientes con forma de presentación clínica no bien caracterizada o con seguimientos erráticos en consultas de nefrología.

-Para el **análisis I** (Valor pronóstico de la hematuria persistente en la NIgA) se excluyeron de la base de datos los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

a) Enfermos en los que no se disponía de suficiente información sobre el grado de hematuria presente en varias visitas durante su seguimiento.

b) Enfermos con un tiempo de seguimiento inferior a tres años.

Los pacientes incluidos en el análisis I se clasificaron en subgrupos siguiendo los siguientes criterios:

1. En función de su hematuria media en el tiempo (TA-Hematuria): Se dividieron en pacientes con hematuria persistente (H+) (TA-Hematuria >5 hematíes por campo) y pacientes con hematuria mínima o negativa (H-) (TA-Hematuria ≤5 hematíes por campo).

2. En función de su proteinuria mediana en el tiempo (TA-Proteinuria): pacientes con TA-Proteinuria > 0.75 g/d y pacientes con TA-Proteinuria ≤0.75 g/d).

3. En función de la desaparición de la hematuria: Pacientes en los que desapareció la hematuria y pacientes en los que no desapareció la hematuria.

-Para el **análisis II** (Valor pronóstico de los brotes de hematuria macroscópica al debut de la nefropatía IgA). Se analizaron todos los pacientes de la base de datos. A los mismos se les dividió en función de la presencia o no de HM al debut del cuadro. En este análisis describimos las características basales, tratamiento recibido y evolución de los pacientes con HM.

Además, los enfermos del análisis II con hematuria macroscópica se clasificaron en subgrupos atendiendo a los siguientes criterios:

1. En función de la presencia o no de FRA en el momento del diagnóstico.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

2. En función de su edad al diagnóstico de la enfermedad: Se dividieron en pacientes con edad mayor a la mediana (EMM) e inferior a la mediana (EIM) de edad de la población (40 años).

3.2 DATOS CLINICOS Y ANALÍTICOS

Se recogieron los datos clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en nuestro estudio en el momento basal, en la primera, segunda, tercera y cuarta semana, al sexto mes y anualmente hasta el final del seguimiento.

-Los siguientes datos clínicos fueron recogidos: Edad, sexo, altura, peso, tensión arterial, comorbilidades, forma de presentación clínica de la enfermedad, causa de fracaso renal agudo si lo hubiese, presencia de hematuria macroscópica, duración de hematuria macroscópica, causa de fin del seguimiento y tiempo de seguimiento.

-Los siguientes parámetros analíticos fueron recogidos: creatinina sérica (Crs), proteínas séricas, albumina sérica, ácido úrico sérico, proteinuria mediana de cada periodo de 6 meses, hematíes en el sedimento de orina.

El sedimento de orina fue examinado por personal experto y siguiendo una metodología estandarizada en una muestra centrifugada y concentrada de la primera orina de la mañana del paciente. En este trabajo la hematuria la expresamos en número de hematíes por campo de alta potencia.

En todos los pacientes del estudio se calculó la TA-Proteinuria, y en aquellos enfermos en los que se tenían suficientes datos sobre sus sedimentos de orina se calculó la TA-Hematuria.

En cuanto a la histopatología, las biopsias renales de los pacientes incluidos en este estudio fueron revisadas por el nefropatólogo de nuestro centro, y clasificadas en función de los hallazgos histológicos de acuerdo a la clasificación de Oxford según lo referido en el apartado 1.1.6⁴⁰.

Los motivos clínicos por los que los pacientes se sometieron a biopsia renal fueron recogidos.

Todos los tratamientos recibidos fueron recogidos, incluyéndose tratamientos hipotensores, bloqueantes del SRAA, corticoides, y otras drogas inmunosupresoras.

3.3 OBJETIVOS

Tanto en el análisis I como en el análisis II la variable final principales fue la supervivencia renal al final del seguimiento, definida como ausencia de IRCT, y/o la pérdida de 50% o más de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) basal.

3.4 DEFINICIONES

El momento basal se definió como aquel en el que se realizó la biopsia renal diagnóstica de NIgA y el fin del seguimiento como el momento en el que el enfermo fallecía, alcanzaba la IRCT (TFGe menor de 15 ml/min, inicio de terapia renal sustitutiva o recepción de trasplante renal pre-diálisis), se perdía su seguimiento o el mismo llegaba hasta diciembre de 2017.

La TFGe fue calculada a través de la ecuación de MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease abbreviated equation.

La TA-Proteinuria se calculó en cada caso realizándose la media de las medianas de proteinuria de cada periodo de 6 meses de seguimiento en nuestra población de estudio.

La misma metodología que para la TA-Proteinuria fue usada para el cálculo de la TA-Hematuria, a partir de los datos sobre el número de hematíes por campo presente en cada visita para cada paciente. Aquellos sedimentos de orina en los que los pacientes presentaban un brote de hematuria macroscópica fueron excluidos del cálculo.

Se definió el brote de hematuria macroscópica como la presencia en la orina de la suficiente cantidad de sangre para que la misma fuera percibida por el paciente y/o investigador sin necesidad del uso de microscopía óptica.

Se definió la desaparición de la hematuria como la ausencia de hematuria o la presencia de 5 o menos HxC en todos los sedimentos de orina de al menos los tres últimos años de seguimiento. En todos los pacientes que cumplieron este criterio, el tiempo hasta la desaparición y desde la desaparición de la hematuria al final del seguimiento fueron calculados.

Desde el punto de vista de la presentación clínica, se definió:

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

1. Anomalía urinaria asintomática: Presencia de proteinuria, acompañada o no de hematuria, con función renal normal.

2. Insuficiencia renal crónica: Presencia de una TFGe inferior a 60 ml/min durante un periodo igual o superior a 3 meses.

3. Hipertensión arterial maligna: Presencia de una presión arterial sistólica/diastólica superior a 180/120 mmHg y en el fondo de ojo de una retinopatía hipertensiva grado III o III/IV de la clasificación de Keith-Wagener-Barker²⁰.

4. Para ser diagnosticado de FRA los pacientes debían cumplir uno o más de estos criterios⁷⁰:

- Aumento de la creatinina plasmática $\geq 0,3$ mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) en 48 horas.
- Aumento de la creatinina plasmática $\geq 1,5$ veces la creatinina basal, el cual se presume que ha ocurrido durante los 7 días previos.
- Volumen de orina $< 0,5$ ml/kg/h en 6 horas.

Cuando el fracaso renal agudo se dio en pacientes que presentaban proliferación extracapilar en un 50% de los glomérulos o más se consideró que el paciente tenía un FRA asociado a semilunas. Si el FRA se daba en pacientes con brotes de hematuria macroscópica y el principal hallazgo histológico era la presencia necrosis tubular aguda con o sin cilindros hemático se consideró que el paciente sufría un FRA-H.

5. Síndrome nefrótico: si la proteinuria era $> 3,5$ g/día y la albúmina sérica inferiores de 3 g/dl.

3.5 ANALISIS ESTADÍSTICOS

Las variables con distribución normal fueron presentadas como media \pm desviación estándar. Y comparadas usando el test de la T de Student, ANOVA o el coeficiente de correlación de Pearson según fuera necesario. Proteinuria, TA-Proteinuria y TA-Hematuria están expresadas como mediada con rangos intercuartílicos (percentil 25 y 75) y analizados usando test de medianas. Fue aplicado el Test de Kolmogorov-Smirnov para identificar las variables cuantitativas de distribución normal.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y comparadas usando el test de Fisher y chi-cuadrado. La tasa de caída de TFGe fue calculado en cada paciente y presentado como la tasa anual de pérdida de función renal. La probabilidad acumulada de desarrollar IRCT se estimó mediante el método de

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Kaplan–Meier y las curvas de supervivencia se compararon mediante el test de Breslow. La supervivencia para cada paciente se calculó desde el momento basal hasta el final del seguimiento. Modelos de riesgo proporcional de Cox, uni y multivariante se realizaron para explorar la influencia de diversas variables en la aparición de IRCT. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico IBM SPSS statistics 25.

CAPÍTULO 4.
RESULTADOS

4.1 ANALISIS I: VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMATURIA PERSISTENTE EN LA NIgA

Pacientes:

Como se muestra en la figura 5, de los 187 pacientes revisados 112 fueron incluidos en el análisis I.

Repercusión de la TA-hematuria en la evolución clínica:

Según se comentó en el apartado de material y métodos, los pacientes incluidos en el análisis I se dividieron en función de su TA-Hematuria en pacientes con hematuria persistente (TA-Hematuria >5 hematíes por campo) (H+) y pacientes con hematuria mínima o negativa (TA-Hematuria ≤5 hematíes por campo) (H-). Sesenta y seis pacientes fueron H- y 46 pacientes H+.

Características basales:

Las características basales y hallazgos histológicos de toda la población y de cada uno de los grupos se refleja en la tabla 2. Todos los pacientes de la serie presentaron hematuria en el momento basal, siendo la misma significativamente mayor en el grupo con hematuria persistente. No se hallaron otras diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las características demográficas, tensión arterial, función renal o proteinuria basales.

A nivel histológico se encontró hiper celularidad mesangial en un 34% de los pacientes con H-, comparado con un 54% en los pacientes H+ (p=0,04). Además, los pacientes con hematuria persistente presentaron mayor proliferación endocapilar y glomeruloesclerosis segmentaria, aunque de una forma no significativa.

Evolución y Tratamiento:

Como muestra la tabla 3, el tiempo de seguimiento de los pacientes de nuestro estudio fue de 14±10,2 años. Como era de esperar, la TA-hematuria fue mayor en el grupo de pacientes con hematuria persistente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [0,2 (0-3,1) HxC vs 24,7 (13-71) HxC; (p<0,01)]. La TA-proteinuria fue mayor en el grupo H+, aunque no alcanzando la significación estadística.

En cuanto al tratamiento, el porcentaje de pacientes que recibió bloqueantes del SRAA o terapia inmunosupresora fue similar en ambos grupos (Tabla 3).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Objetivos:

Al final del seguimiento 21 enfermos (17,2%) alcanzaron la IRCT, siendo la caída anual de la TFGe de $-2,34 \pm 5$ ml/min $1,73 \text{m}^2/\text{año}$.

Como se muestra en la tabla 4, la evolución del grupo con hematuria mínima o negativa fue mejor que en el grupo de enfermos con hematuria persistente. De este modo, siete pacientes (10.6%) con H- desarrollaron IRCT, comparado con 14 enfermos (30,4%) en el grupo de paciente con hematuria persistente ($P < 0,01$). La proporción de pacientes que presentaron una reducción del 50% de la TFGe inicial fue también significativamente mayor en el grupo de enfermos con H+ (37% versus 15,2%, $P < 0,01$).

Pese a que los pacientes con hematuria persistente presentaron una caída anual de su TFGe mayor, la misma no fue estadísticamente significativa ($-1,54 \pm 3,92$ versus $-3,34 \pm 6,12$ ml/min $1,73 \text{m}^2/\text{año}$, $p = 0,06$).

Como se refleja en la figura 6, la supervivencia renal definida como estar libre de IRCT (Figure 6A) o de haber perdido al menos el 50% de la función renal basal (Figure 6B) fue significativa mejor en los pacientes con hematuria mínima o negativa (98,2%, 94,2%, 87% para la IRCT y 96,4%, 86,3% y 83,9 para la reducción del 50% de la función renal basal después de 5, 10 y 15 años) que en los pacientes con hematuria persistente (88,5%, 76,6%, 72,5% para la IRCT y 83,5%, 74,5%, y 65,3 para la reducción del 50% de la función renal basal respectivamente); ($p = 0,03$ para IRCT y $p < 0,01$ para la reducción del 50% de la función renal).

Análisis uni y multivariable

En el análisis univariable los factores estadísticamente asociados a la supervivencia renal fueron: TA-hematuria, TA-proteinuria, edad al diagnóstico, función renal basal, presión arterial sistólica y diastólica al diagnóstico, la presencia de hiper celularidad mesangial y la fibrosis túbulo-intersticial en la biopsia renal. Por otra parte, en el análisis multivariable, TA-hematuria, TA-proteinuria, función renal basal, y la presencia de fibrosis túbulo-intersticial se mantuvieron como factores predictores independientes de enfermedad renal crónica terminal en nuestra población (Tabla 5).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Impacto de la desaparición de la hematuria en la caída de la función renal.

La hematuria desapareció según los criterios definidos en material y métodos en 53 pacientes (46%). Cuarenta y cuatro (84,6%) de ellos pertenecía al grupo H- y 8 (15,4%) al grupo con hematuria persistente.

Como se muestra en la tabla 6, la tasa de pérdida de función renal anual decreció de manera significativa tras la desaparición de la hematuria en los pacientes en los que ocurrió este evento (desde $-6,45 \pm 14,66$ ml/min $1,73\text{m}^2/\text{año}$ a $-0,18 \pm 2,56$ ml/min $1,73\text{m}^2/\text{año}$, $P < 0,01$).

Interacción entre TA-hematuria y TA-proteinuria.

Tras categorizar a los pacientes en función de su TA proteinuria durante el seguimiento (mayor o menor a $0,75\text{g}/\text{día}$), analizamos la supervivencia de ambos grupos. Como se muestra en la figura 7, los pacientes con TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/día presentaron una mejor supervivencia renal (98,3%, 94,4% y 89,4% después de 5, 10 y 15 años de seguimiento respectivamente) que aquellos pacientes con TA-proteinuria $>0,75$ g/d ($87,8\%$, $75,5\%$ y $68,1\%$, respectivamente) ($p = 0,001$). Además, la pérdida de función renal anual fue significativamente menor en los pacientes con proteinuria $\leq 0,75$ g/día [$-1,08$ vs $-4,20$ ml/min $1,73\text{m}^2/\text{año}$ ($p = 0,01$)].

Sin embargo, cuando los dos grupos de pacientes se subdividieron en función de la magnitud de su hematuria mediana durante el seguimiento, encontramos que aquellos con una TA-proteinuria $>0,75$ g/d y hematuria persistente ($n = 21$) tuvieron una peor supervivencia renal que el resto de grupos [TA-proteinuria $>0,75$ g/día y hematuria mínima o negativa ($n = 22$); TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/día y hematuria persistente ($n = 25$); y TA-proteinuria $\leq 0,75$ g/d y hematuria mínima o negativa ($n = 44$)] (Figura 8).

Como muestra la tabla 7 la única diferencia estadísticamente significativa en las características basales entre los pacientes con TA-Proteinuria $>0,75\text{g}/\text{día}$ y hematuria persistente y resto de los enfermos fue que los primeros presentaron una mayor presión arterial diastólica. Además, a nivel histológico el grupo con proteinuria $>0,75\text{g}/\text{día}$ y H+ tenían una mayor hiper celularidad mesangial, que casi alcanzó la significación estadística.

Durante el seguimiento, la TA-proteinuria y TA-hematuria fueron estadísticamente mayores en el grupo con proteinuria $>0,75$ g/día y H+, sin que existieran diferencias en el tratamiento con BSRAA o inmunosupresor recibido por ambos grupos (tabla 8).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

En cuanto a los resultados principales, en el grupo con proteinuria $>0,75\text{g/día}$ y H+, 11 pacientes (52%) alcanzaron la IRCT y 12 (57%) presentaron una caída $>50\%$ de su función renal basal, mientras que sólo 10 (11%) y 15 pacientes (16%) alcanzaron estos resultados respectivamente entre el resto de los enfermos ($P<0,01$) (Tabla 9). Por último, la pérdida de función renal anual estimada por Kaplan Meier también fue significativamente mayor en los enfermos con proteinuria $>0,75\text{ g/día}$ y hematuria persistente (Figura 8).

4.2 ANÁLISIS II: VALOR PRONÓSTICO DE LOS BROTOS DE HEMATURIA MACROSCÓPICA AL DEBUT DE LA NEFROPATÍA IgA

Pacientes:

Como se muestra en la figura 5, de los 187 pacientes revisados, 159 fueron incluidos en el análisis II. Los 28 enfermos excluidos lo fueron por no presentar un correcto seguimiento o por padecer una NIgA secundaria.

Cincuenta y siete (36%) de los enfermos incluidos en el análisis presentaron hematuria macroscópica al debut del cuadro.

Características basales y evolución de los pacientes de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro:

Características basales:

Aunque la función renal inicial determinada por TFGe fue similar en ambos grupos, los pacientes con HM presentaron unas cifras de Crs superiores ($2,98\pm 2,5\text{ mg/dl}$ frente a $2,02\pm 1,7\text{ mg/dl}$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,01$). Como se observa en la tabla 10, la hematuria determinada como HxC fue significativamente superior entre los enfermos con HM al debut del cuadro. Por otra parte, la proteinuria y presión arterial fueron estadísticamente inferiores entre los pacientes con HM ($0,85(0,40-1,95)$ vs. $1,95(0,77-1,62)$ g/día y $127\pm 23/76\pm 18$ vs. $137\pm 24/83\pm 16\text{ mmHg}$, respectivamente).

La prevalencia de enfermos anticoagulados fue de tan sólo un 1% en los enfermos sin HM y del 19% entre los enfermos con HM al debut del cuadro ($p<0,01$). No existieron diferencias en las características histológicas según la clasificación de Oxford entre ambos grupos.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Como se observa en la figura 9, la distribución por edad de los pacientes que se presentaron con HM presentaba una distribución bimodal, teniendo la mayor parte de los pacientes una edad entre 11 y 20 años y posteriormente entre 70 y 80 años.

Mientras que entre los enfermos con HM un episodio de FRA fue el motivo más frecuente para la realización de la biopsia renal (63%), entre los enfermos sin HM lo fue una IRC de causa no clara (39%). De hecho, la diferencia en la prevalencia de IRC (7% frente a 39%) y FRA (63% frente a 21%) entre los enfermos con y sin HM fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Las causas de FRA entre la población con HM fueron: FRA asociado a hematuria en 31 casos, FRA por semilunas en 2 casos, FRA asociada a hipertensión arterial maligna en 2 casos y existió un caso de FRA asociado a nefritis intersticial inmunoalérgica.

Evolución y tratamiento:

Tras un tiempo de seguimiento similar en ambos grupos, la función renal estimada por Crs fue estadísticamente superior en el grupo con HM ($3,28 \pm 2,86$ mg/dl frente a $2,37 \pm 2,27$ mg/dl; $p = 0,03$). La proteinuria final fue similar en ambos grupos, pero la TA-P fue superior en el grupo de enfermos sin HM [$0,84(0,38-1,75)$ g/día frente a $0,50(0,20-0,84)$ g/día; $p = 0,01$].

Un 75% de los pacientes con HM recibieron tratamiento con bloqueantes del SRAA, mientras que un 90% de los enfermos sin HM fueron tratados con estos fármacos ($p < 0,01$). Por otro lado, una mayor proporción de enfermos con HM recibieron tratamiento inmunosupresor, aunque sin alcanzar la significación estadística (Tabla 11).

Objetivos:

Los resultados de los grupos con y sin HM se muestra en la tabla 12. Al final del seguimiento el 30 % de los enfermos sin HM llegaron a la IRCT frente al 17% de los enfermos con HM ($p = 0,07$). También los enfermos sin HM perdieron en un mayor porcentaje el 50% de su función renal basal. Por el contrario, un 9% de los enfermos con HM fallecieron, mientras que este evento ocurrió en el 5% de los eventos sin HM ($p = 0,33$)

En la figura 10 se muestran las curvas de supervivencia renal definida como el estar libre de IRCT al final del seguimiento en los pacientes con y sin HM. Como se puede observar la supervivencia renal fue superior en el grupo de pacientes sin HM, pero sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,22$).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Relevancia del fracaso renal agudo como factor modificador de la evolución en los pacientes con hematuria macroscópica al debut del cuadro.

Características basales:

De los 57 enfermos del análisis II con HM, hasta 36 fueron biopsiados por un deterioro agudo de la función renal.

Como se observa en la tabla 13, los grupos con y sin FRA fueron similares en cuanto a sus características basales, aunque como cabía esperar, los enfermos con FRA presentaron una Crs significativamente superior y una TFGe inferiores a las observadas en el grupo sin FRA ($4\pm 2,5$ mg/dl y 42 ± 28 ml/min/ $1,73m^2$ frente a $1\pm 0,4$ mg/dl y 69 ± 27 ml/min/ $1,73m^2$, respectivamente). También existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad y en el porcentaje de pacientes anticoagulados al diagnóstico de la enfermedad, ambos mayores entre los enfermos con FRA. De este modo, mientras que 10 pacientes (28%) en el grupo con FRA recibían tratamiento con dicumarínicos al debut del cuadro, ningún enfermo estaba anticoagulado en el grupo sin FRA ($p=0,03$).

A nivel histológico, los enfermos con FRA presentaron un mayor porcentaje de semilunas que el grupo sin FRA (Tabla 13).

Evolución y tratamiento:

El tiempo de seguimiento en el grupo sin FRA fue de 16 ± 12 años, mientras que en el grupo con FRA fue de 8 ± 10 años ($p=0,03$).

Al final del seguimiento la función renal estimada por TFGe y Crs fueron mejores en el grupo de enfermos sin FRA, siendo la determinada por Crs estadísticamente significativa ($1,7\pm 2,7$ mg/dl frente a $2,7\pm 2,4$ mg/dl $p=0,03$) (Tabla 14).

Los enfermos con FRA recibieron terapia inmunosupresora en el 65% de los casos, mientras que sólo un 24% de pacientes se trataron en el grupo sin FRA ($p=0,04$).

Objetivos:

Un 22% de los enfermos con FRA llegaron a diálisis, resultado alcanzado por el 10% de los enfermos sin FRA. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Relevancia de la edad como factor determinante en la evolución de los pacientes con hematuria macroscópica al debut del cuadro.

Distribución de edad de la población con HM del análisis II al debut de la NIgA:

En la figura 9 se representa la edad agrupada por décadas de los pacientes del análisis II con HM al diagnóstico de la enfermedad. Dicha distribución fue bimodal, siendo la mediana de edad de nuestra población de 40 años. Como se comentó en el

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

apartado de material y métodos, subdividimos a los pacientes del análisis II con HM en función de si presentaban una edad inferior (EIM) o mayor (EMM) a la mediana de edad de esta población.

Características basales

Como era de esperar, los pacientes con una EMM fueron más mayores, con una edad de 63 ± 15 años entre los enfermos >40 años y de 25 ± 9 años en los enfermos <40 años ($p<0,01$). Los pacientes con una EMM presentaron una peor función renal basal con una Crs de $4,1\pm 2,5$ mg/dl y una TFG de 22 ± 16 ml/min/ $1,73m^2$, frente a una Crs de $1,8\pm 1,8$ mg/dl y una TFGe de 79 ± 48 ml/min/ $1,73m^2$ en los enfermos con EIM, (para ambos parámetros $p<0,01$). La tensión arterial sistólica en los pacientes con EMM fue de 131 ± 14 mmHg y de 120 ± 12 mmHg en los enfermos con EIM, ($p<0,01$) (Tabla 15). La tasa de FRA y la de necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) secundaria al mismo al diagnóstico fue también superior entre los pacientes mayores a 40 años, con una prevalencia de 96% frente a 31% ($p<0,01$) y de 32% frente a 3% ($p=0,01$) para FRA y TRS, respectivamente. Como se observa en la figura 11, el porcentaje de pacientes que debutaron con FRA aumentó progresivamente según los pacientes incrementaban su edad, para ser del 100% a partir de la quinta década de la vida.

A nivel histológico los enfermos mayores a 40 años presentaron mayor grado de esclerosis glomerular y fibrosis túbulo-intersticial, siendo únicamente la diferencia en T1-T2 estadísticamente significativa (21% en los enfermos con una EMM vs 3% en los pacientes con EIM, $p=0,03$).

Un 37% de los enfermos mayores a 40 años estaba en tratamiento anticoagulante al debut del cuadro. Ningún enfermo menor a 40 años recibía dicumarínicos ($p<0,01$).

Evolución y tratamiento:

El tiempo de seguimiento en los pacientes con una EMM fue de 6 ± 8 años frente a 16 ± 12 años en los enfermos con una EIM, ($p<0,01$). Pese a que la Crs final en los enfermos mayores a 40 años fue similar a la presentada por los enfermos más jóvenes, la función renal estimada mediante MDRD fue inferior entre el grupo de enfermos más mayores (40 ± 23 ml/min/ $1,73m^2$ frente a $63,31$ ml/min/ $1,73m^2$, $p<0,01$) (Tabla 16). También la TA-H fue mayor en los enfermos con una EMM [$43(1-43)$ HxC frente a $4(0-25)$ HxC, $p=0,03$].

Un 75% de los enfermos mayores a 40 años recibió tratamiento inmunosupresor y un 81% bloqueantes del SRAA, mientras que entre los pacientes con EIM recibieron

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

inmunosupresión en un 24% y en un 55% bloqueo del SRAA. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Resultados en los pacientes del análisis II con HM categorizados según su edad:

En la tabla 17 se muestran los resultados de esta población. El porcentaje de pacientes que alcanzó la IRCT, falleció y el outcome combinado IRCT + exitus fue superior entre los pacientes mayores a 40 años, aunque únicamente la diferencia en el porcentaje de exitus fue estadísticamente significativa (0% en los enfermos con una EIM frente a un 18% en el grupo con EMM, $p = 0,01$). El tiempo en alcanzar la IRCT fue de 24 meses en los pacientes con una EIM y de 7 meses entre los pacientes con una EMM, si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Como se muestra en la tabla 17 el porcentaje de pacientes con FRA y HM que recuperaron un 50% de la Crs máxima al debut del cuadro fue superior entre los enfermos con una EMM (41% frente a 56%) si bien esta diferencia no fue significativa. En la figura 11 se refleja que el porcentaje de pacientes que presentó una recuperación del 50% de la Crs al diagnóstico fue inferior en la séptima y octava década de la vida.

CAPÍTULO 5.
DISCUSIÓN

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

La nefropatía IgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo y padecer este trastorno se asocia a una disminución de la supervivencia renal⁴. Pese a esta elevada prevalencia y pese a las importantes consecuencias económicas y sobre la salud que tiene la enfermedad, en el momento actual persiste la discusión sobre qué pacientes deben recibir tratamiento, e incluso qué tipo de tratamiento es el más adecuado. Por este motivo, tener herramientas que nos ayuden a conocer qué enfermos van a tener una peor evolución clínica y una mejor respuesta al tratamiento es fundamental.

El objetivo de este estudio es evaluar si la hematuria es un factor pronóstico en la NIgA, tanto en forma de brotes de hematuria macroscópica al debut del cuadro, como en forma de hematuria microscópica y mantenida durante la evolución de la enfermedad. Esto es relevante ya que la hematuria es un síntoma clásico en la NIgA (se conoce su asociación a la enfermedad desde su primera descripción) y además está virtualmente presente en todos los pacientes al debut del cuadro, siendo en muchas ocasiones el síntoma guía para su diagnóstico^{1,3,13}.

Pese a lo comentado previamente, y que determinar la presencia de hematuria mediante análisis microscópico es inocuo, barato y relativamente sencillo, en pocos estudios se ha analizado la influencia de la hematuria en los resultados finales de la NIgA, siendo además los hallazgos de los mismo discordantes. De este modo, en algunos trabajos se muestra que la hematuria puede tener relevancia en la evolución a largo plazo del cuadro⁷¹⁻⁷⁴, mientras que en otros este hecho no se pudo demostrar, ni siquiera categorizando a los pacientes por su grado de proteinuria inicial⁷⁵⁻⁷⁸.

Los trabajos previamente comentados presentan algunas limitaciones, que hemos intentado subsanar en el nuestro. Dichas limitaciones son las siguientes:

- 1) La mayoría de las poblaciones estudiadas en los trabajos previos son de origen asiático, mientras que la nuestra es una población caucásica. Estudios genéticos y observacionales parecen demostrar que la evolución de la NIgA no es igual en diferentes localizaciones geográficas y etnias⁵. Por este motivo es interesante conocer si la hematuria tiene un valor diferente en diferentes razas.

- 2) Al contrario que en trabajos previos, en los que existía un tiempo de seguimiento corto, para la realización del análisis I únicamente hemos seleccionado casos en los existiera un tiempo de seguimiento prolongado (al menos de 3 años), y en

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

los que existiera un registro exquisito del grado de hematuria durante el seguimiento de nuestros pacientes, siendo el tiempo de seguimiento medio de 14 años.

3) Mientras que en muchos trabajos se usa la hematuria en un momento puntual del seguimiento para clasificar a los pacientes como con o sin hematuria (diagnóstico o biopsia generalmente), en este estudio para cuantificar el grado de hematuria hemos usado un parámetro denominado TA-hematuria. Este parámetro se calcula realizando la media de la hematuria cuantificada mediante sedimento de orina en todas las visitas registradas del paciente. Por este motivo, la TA-hematuria es capaz de reflejar de una forma más exacta la intensidad de la hematuria global durante todo el seguimiento, no quedando restringido a un momento puntual de la evolución.

4) En algunos trabajos, la hematuria se determina mediante tira de orina (técnica cuali-cuantitativa), mientras que nosotros sólo usamos técnicas cuantitativas (sedimento de orina).

Pensamos que estos aspectos han dado lugar a que los resultados encontrados en los análisis I y II, que a continuación paso a discutir, son interesantes y aportan información valiosa sobre la hematuria en la NIgA.

5.1 ANALISIS I: VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMATURIA PERSISTENTE EN LA NIgA

Los datos del análisis I muestran en su conjunto que la persistencia y magnitud de la hematuria durante el seguimiento de los enfermos con NIgA tienen relevancia en la progresión clínica de la enfermedad a largo plazo. Esta afirmación la basamos en los siguientes hallazgos:

1) En nuestro estudio aquellos pacientes con hematuria persistente en el seguimiento (TA-hematuria ≥ 5 HxC) presentaron una mayor probabilidad de alcanzar la IRCT y de perder un 50% de la función renal basal a lo largo del tiempo, que aquellos con hematuria mínima o negativa.

2) En los enfermos de nuestra serie desapareció la hematuria en casi la mitad de los casos durante el seguimiento (52 pacientes, 46%). Tras este evento existió una disminución de la caída de la tasa de filtrado glomerular estimado desde -6.45 ± 14.66 ml/min/1.73m²/año a -0.18 ± 2.56 ml/min/1.73m²/año, (P<0.01).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

En la obtención de estos resultados parece claro que el uso de la TA-hematuria como método de cuantificación de la hematuria ha sido determinante. Esta teoría se vería reforzada por el hecho de que el único estudio en NIgA publicado en el que se usó la TA-hematuria para cuantificar la hematuria presentó unos resultados similares a los nuestros, demostrando una influencia negativa de la magnitud y persistencia de la hematuria en el pronóstico de la enfermedad. En el análisis multivariable de dicho trabajo, la TA-hematuria, la función renal en el momento de la biopsia, la presión arterial y la proteinuria fueron los parámetros que tuvieron influencia en la supervivencia renal. Como deficiencias en ese artículo, la interacción entre TA-proteinuria y TA-hematuria no fue analizada y los datos histológicos no fueron reflejados⁷⁹, pese a la importancia que los hallazgos de la biopsia tienen en la evolución de la enfermedad^{40,41,80}. En este sentido, en nuestro trabajo hemos encontrado una asociación significativa entre la existencia de hematuria persistente y la presencia de hiper celularidad mesangial en la biopsia renal. Además, en el grupo de pacientes con hematuria persistente existía una mayor proporción de pacientes con hiper celularidad endocapilar y glomeruloesclerosis segmentaria, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Así pues, nuestros datos indicarían que la hematuria tiene relevancia en la progresión de los enfermos con NIgA hacia la IRCT, siendo un biomarcador de actividad y severidad del daño histológico en la NIgA.

El otro punto interés en el análisis I fue la relevancia de la interacción entre TA-hematuria y TA-proteinuria. De este modo, mientras que los pacientes de nuestro trabajo que presentaron una TA proteinuria superior a 0,75g/día tuvieron una peor evolución clínica, cuando los mismos eran subdivididos en función de su TA-hematuria, únicamente el grupo con TA-proteinuria superior a 0,75 g/día y hematuria persistente (TA-Hematuria $\geq 5\text{HxC}$) presentó una supervivencia renal inferior al resto de grupos, siendo la supervivencia renal del grupo con TA-proteinuria superior a 0,75 g/día y hematuria mínima similar a la de los grupos con una proteinuria inferior a 0,75 g/día.

El efecto nocivo de la proteinuria en la enfermedad renal se conoce en profundidad (81,82), siendo la NIgA es una entidad especialmente sensible a la misma. De este modo, mientras que en otras glomerulopatías primarias es preciso padecer una proteinuria en rango nefrótico para presentar una mala evolución clínica⁸³, en la NIgA basta una proteinuria moderada (mayor a 1gr/día) para que los enfermos incrementen de una forma significativa su riesgo de alcanzar la IRCT. Por este motivo la proteinuria

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

sigue siendo el parámetro fundamental para iniciar y monitorizar el tratamiento en esta enfermedad^{70,84-86}. Sin embargo, como se comentó en la introducción, algunos hallazgos de la literatura apuntan que la hematuria podría tener un papel patogénico en la evolución hacia la insuficiencia renal crónica en la NIgA y otros procesos hematúricos⁸⁷⁻⁹⁰, debido al daño que ocasionan sobre las células tubulares y podocitos la hemoglobina y el hierro liberado por los hematíes al romperse a nivel intratubular^{69,71}.

Dados los hallazgos de nuestro estudio, pensamos que la interacción entre hematuria y proteinuria, no previamente analizado hasta donde sabemos, podrían ser relevantes por dos motivos. Por una parte, parece probable que la suma de los efectos deletéreos que la hematuria y la proteinuria tienen por separado pudiera justificar el aumento de riesgo de alcanzar la IRCT en pacientes con hemoproteinuria mantenida. Por otro lado, la interacción entre hematuria y proteinuria podría tener importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas en la NIgA, ya que, de acuerdo con nuestros datos, únicamente aquellos pacientes con hemoproteinuria persistentemente elevada en el seguimiento tienen una mala evolución de la función renal a largo plazo y por tanto estos deberían de ser considerados como los mayores candidatos para recibir tratamiento con esteroides u otros agentes inmunosupresores.

Los hallazgos de nuestro estudio también tienen relevancia para la investigación y en la elaboración de estudios y ensayos clínicos controlados, ya que quizás la remisión de la hematuria podría servir como marcador subrogado de evolución de la enfermedad renal en la NIgA, y porque la presencia o ausencia de hematuria podría emplearse para caracterizar mejor los enfermos incluidos en los ensayos clínicos, seleccionando de una manera más exacta los que se beneficiarían o no de tratamiento inmunosupresor

5.2 ANÁLISIS II: VALOR PRONÓSTICO DE LOS BROTOS DE HEMATURIA MACROSCÓPICA AL DEBUT DE LA NEFROPATÍA IgA

La hematuria macroscópica, sobre todo asociada a procesos infecciosos de las vías respiratorias altas, es uno de las formas de presentación clínica descrita como más frecuencia en la NIgA³. Los datos obtenidos en el análisis II de nuestro grupo confirma esta premisa, ya que el 36% de los enfermos presentó HM al debut del cuadro, siendo el FRA la causa más frecuente de biopsia renal en este grupo de enfermos. Además, el FRA asociado a hematuria fue la primera causa de deterioro agudo de la función renal.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Por su parte, en el grupo de pacientes sin HM el principal motivo de biopsia renal fue la IRC, generalmente con proteinuria no nefrótica, de causa no filiada.

Al final del seguimiento, los pacientes sin HM tuvieron una peor evolución clínica, con casi el doble de probabilidad de alcanzar la IRCT y presentando una peor supervivencia renal, si bien en ninguno de los análisis se alcanzaron diferencias con significación estadística.

La controversia sobre la repercusión de la hematuria macroscópica en la evolución clínica de los pacientes con NIgA surgió en los años 80. En este periodo algunos autores como DÁmico⁹² defendieron que la presencia de hematuria macroscópica era inocua e incluso un marcador de buen pronóstico de la enfermedad. No obstante, otros autores como Kincaid-Smith o Praga, describieron que los brotes de hematuria macroscópica en ocasiones se asociaban a episodios de FRA^{93,94}. Más tarde, autores de nuestro grupo describieron que alguno de estos enfermos nunca recuperaban su función renal basal, siendo la edad, la duración de la hematuria macroscópica, la función renal basal y grado de deterioro de la función renal, los principales marcadores de dicha falta de recuperación⁹⁵.

Los hallazgos de nuestra serie podrían indicar que la existencia de HM al debut del cuadro se podría asociar a un buen pronóstico en la NIgA, ya que, aunque la diferencia en la evolución de ambos grupos no fue estadísticamente significativa, la tasa de IRCT en los enfermos con HM fue casi la mitad de la presentada por los enfermos sin HM. Lo llamativo de los brotes de hematuria, que podrían ocasionar una búsqueda de atención médica e inicio precoz de seguimiento por un nefrólogo en los enfermos con HM, quizás podría justificar esta mejor evolución clínica. De hecho, los enfermos sin HM tenían una mayor prevalencia de IRC al diagnóstico, una mayor TA-proteinuria y mayores datos de cronicidad en la biopsia renal, aunque la diferencia en los hallazgos histológicos no fue estadísticamente significativa.

Además, en el análisis II, cuando se clasificaban los enfermos con hematuria macroscópica atendiendo a la presencia o no de FRA al debut del cuadro, la evolución a largo plazo de aquellos con deterioro agudo de la función renal fue peor. Aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística, la tasa de IRCT entre los enfermos sin HM y el subgrupo de pacientes con HM sin FRA sí fue significativamente superior. Dicha diferencia no se alcanzó entre los enfermos sin HM y el subgrupo de pacientes con HM y FRA.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Al analizar las características basales de los pacientes con hematuria macroscópica nos llamó la atención que una parte importante de los mismos tenían una edad avanzada, existiendo un 18,6% de enfermos con una edad comprendida entre 70 y 80 años y siendo la mediana de edad de 40 años.

Algunos trabajos han mostrado que la prevalencia de la NIgA en pacientes mayores no es desdeñable, y aunque no está clara la causa, en los últimos años parece que la edad de los enfermos al diagnóstico de la enfermedad se está incrementado. Además, la forma de presentación clínica en este grupo de edad parece ser más agresiva^{38,96,97}. Entre los enfermos con HM del análisis II hemos encontrado datos similares a los previamente descritos, presentando la población mayor a 40 años unas características basales que se asocian en la literatura a un peor pronóstico (mayor grado fibrosis en la biopsia renal, peor función renal basal y una mayor tensión arterial sistólica al diagnóstico), y una peor evolución clínica a largo plazo, con una mayor tasa de IRCT y exitus, siendo únicamente la segunda de las variables estadísticamente significativas. Esta mala evolución es concordante con lo recientemente publicado por nuestro grupo en un trabajo multicéntrico realizado sobre pacientes mayores de 65 años con NIgA⁹⁸. En el mismo describimos una supervivencia libre de IRCT en este grupo de tan sólo 74%, 48% y 26% a los 1, 2 y 5 años respectivamente.

Un hallazgo a destacar en el subgrupo de pacientes mayores con HM fue la alta tasa de FRA que presentaron. De este modo, todos los pacientes mayores a 50 de este subgrupo presentaron como causa de la realización de biopsia renal un fracaso renal agudo asociado a hematuria macroscópica, precisando un porcentaje importante de los mismos de diálisis aguda. Además, en estos enfermos existió una menor probabilidad de reducir un 50% de la Crs basal presentada tras el FRA, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta peor evolución en pacientes mayores se podría deber a que el parénquima senil podría ser más sensible al daño tubular asociado a la hematuria, como demuestra la existencia de un mayor grado de fibrosis intersticial en los pacientes mayores a 40 años de nuestra serie, con las connotaciones pronósticas que esto conlleva⁹⁹.

De este modo se podría decir que una edad avanzada y la presencia de un deterioro agudo de la función renal son factores modificadores de la evolución a largo plazo de los pacientes con NIgA que presentan HM al debut del cuadro.

En los enfermos con FRA asociada a HM de nuestra serie, los hallazgos histológico más habituales fueron la presencia de numerosos cilindros hemáticos y

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

necrosis tubular aguda. Esto remeda las anomalías más frecuentemente descritas en las biopsias renales de pacientes con una entidad descrita en el año 2009 por Brodsky y colaboradores llamada nefropatía asociada a la anticoagulación (NAA)¹⁰⁰. La NAA es un trastorno consistente en la aparición de un deterioro de la función renal en pacientes bajo tratamiento anticoagulante que presentan una sobredosificación de dicumarínicos, aunque también se han descrito casos en pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes de acción directa¹⁰¹. Patogénicamente la NAA se debe a un sangrado glomerular por el exceso de anticoagulación, con formación de cilindros hemáticos que provocan la aparición de un FRA por oclusión tubular y de necrosis del epitelio tubular de la nefrona. Los datos de la literatura indican que esta entidad es más prevalente de lo que inicialmente se pensaba. De este modo, en estudios observacionales realizados sobre grandes poblaciones con miles de pacientes se ha descrito una tasa de FRA por nefropatía asociada a anticoagulación de entre 2 y 26 casos por año de seguimiento¹⁰²⁻¹⁰⁴ y que hasta al 20% de los pacientes anticoagulados que sufrían sobredosificación por dicumarínicos presentaban un deterioro de la función renal tras el cuadro, sin una causa clara que lo justificara^{105,106}. En nuestra cohorte de enfermos con NIgA, hasta el 19% de los enfermos con HM al debut del cuadro estaban bajo tratamiento anticoagulante, mientras que sólo un 1% de los enfermos sin HM lo recibían. Este porcentaje se elevaba hasta un 28% en los pacientes con FRA asociada a HM, existiendo sólo un enfermo con esta forma de presentación entre los enfermos no anticoagulados. Cuando analizamos a los pacientes con HM en función de su edad, el 37% de los enfermos mayores a 40 años estaban anticoagulados, mientras que ninguno de los enfermos menores a 40 años recibía este tratamiento, siendo la tasa de FRA asociado a HM mucho mayor entre los pacientes mayores a 40 años. Los hallazgos de nuestro estudio junto con el conocimiento acumulado sobre la NAA, sugieren que los pacientes con NIgA sometidos a anticoagulación podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar brotes de hematuria macroscópica, dado el “sustrato hematúrico” de esta entidad, o incluso que el estar anticoagulado podría intensificar un brote de hematuria espontáneo o secundario a una infección, para dar lugar a un episodio de FRA, siendo el síntoma guía que serviría para el diagnóstico de la enfermedad. La existencia en la literatura de casos de nefropatía asociada a anticoagulación en pacientes con NIgA, pero no a otros tipos de glomerulopatías apoyaría esta teoría¹⁰⁷.

5.3 Limitaciones y nuevas perspectivas

Nuestro estudio (análisis I y II) presenta múltiples limitaciones, ya que es un estudio retrospectivo, con un relativamente pequeño número de pacientes. Sin embargo, como ventajas presenta el que se ha llevado a cabo en una cohorte de enfermos bien caracterizados, con datos histológicos completos y analizados según la clasificación de Oxford, con un seguimiento prolongado y con unas visitas recogidas de manera protocolizada y sistemática, donde todos los parámetros analíticos y clínicos de interés fueron recogidos.

Pese a los hallazgos de nuestro trabajo, estudios prospectivos en los que la presencia y cantidad de la hematuria sea valorado son necesarios para demostrar que la reducción y desaparición de la misma tiene un efecto beneficioso en los resultados a largo plazo.

CAPÍTULO 6.
CONCLUSIONES

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- 1) La remisión de la hematuria tiene un efecto favorable en la progresión de la NIgA, mientras que su persistencia en cantidades significativas es un factor independiente de riesgo en la pérdida de función renal.
- 2) La presencia de hematuria y proteinuria de manera conjunta durante el seguimiento son factores de riesgo para la progresión hacia la IRCT en la NIgA.
- 3) La hematuria es un marcador que debería tenerse en cuenta en el manejo clínico de la NIgA, pudiendo ayudar a definir que enfermos se beneficiarían de tratamiento inmunosupresor.
- 4) La hematuria debería tenerse en cuenta en la elaboración de ensayos clínicos en la NIgA, para caracterizar de manera adecuado los pacientes que participan y como marcador subrogado de evolución de la enfermedad
- 5) La hematuria macroscópica es un síntoma frecuente al debut de la enfermedad en los pacientes con NIgA y la primera causa de fracaso renal agudo en la enfermedad.
- 6) La presencia de fracaso renal agudo y ser anciano empeora el pronóstico en los pacientes con hematuria macroscópica al debut del cuadro
- 7) El tratamiento anticoagulante podría ser un factor que precipitara la aparición de brotes de hematuria macroscópica y fracaso renal agudo asociado en pacientes con NIgA.

TABLAS

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 1. Hematuria glomerular vs no glomerular

	Glomerular	No glomerular
Coloración	Color coñac	Roja, rosada
Coágulos	Ausentes	Presentes
Hematíes dismórficos	>80%	<20%
Cilindros	Hemáticos	Ausentes
Proteinuria	Frecuente	Infrecuente, salvo si hematuria macroscópica

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 2. Características basales de los pacientes del análisis I categorizados en función de su TA-Hematuria.

	Todos los pacientes (n= 112)	Hematuria mínima durante el seguimiento (n= 66)	Hematuria persistente durante el seguimiento (n= 46)	P
<i>Características basales</i>				
Varones (%)	78 (69,6)	45 (68,2)	33 (71,7)	0,68
Edad (años)	41±18	40±19	43±16	0,43
Crs (mg/dl)	1,8±1,4	1,8±1,3	1,9±1,1	0,68
TFGe(ml/min/1,73m²)	58±34	61±40	50±28	0,12
TAS (mmHg)	133±26	132±26	134±26	0,64
TAD (mmHg)	81±18	80±15	82±21	0,52
Proteinuria (g/d)	1,4 (0,4-2,7)	1,5 (0,3-2,7)	1,5 (0,7-2,4)	0,97
Hematuria (HxC)	50 (15-100)	25(9-100)	90 (31-100)	0,02
<i>Biopsia renal</i>				
M1 (%)	48 (42)	23 (34)	25 (54)	0,04
E1 (%)	9 (8)	3 (4.5)	6 (13)	0,1
S1 (%)	33 (29)	15 (22)	18 (39)	0,06
T1-T2 (%)	24 (21)	14 (21)	10 (21)	0,94

Abreviaturas: Crs: Creatinina sérica; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada, TAS: Presión arterial sistólica; TAD: Presión arterial diastólica; M1: Hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: Presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: Fibrosis/atrofia túbulo intersticial >25%.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 3: Evolución y tratamientos recibidos de los pacientes del análisis I clasificados en función de su TA-hematuria.

	Todos los pacientes (n= 112)	Hematuria mínima durante el seguimiento (n= 66)	Hematuria persistente durante el seguimiento (n= 46)	P
Seguimiento (años)	14±10	16±11	11±8	<0,01
TA-H (HxC)	5 (0-20)	0,2 (0-3,1)	24,7 (13-71)	<0,01
TA-P (g/d)	0,5 (0,1-1,1)	0,4 (0,1-1)	0,7 (0,3-1,3)	0,08
TA-TAS (mmHg)	130(120-133)	130(125-132)	129(120-133)	0,21
TA-TAD(mmHg)	80(70-81)	80(70-83)	80(72-82)	0,91
TA-TAM (mmHg)	95(89-98)	94(86-98)	95(90-100)	0,98
Tratamientos recibidos				
Bloqueo del SRAA (%)	94 (84)	56 (84)	38 (82)	0,75
Tratamiento IS (%)	44 (39)	23 (34)	21 (45)	0,24
Monoterapia con CS (%) /duración (meses)	12(10,7)/7±9	7(10,6)/3,5(1,8)	5(10,9)/11,6(12,7)	0,96/0,15
Segundo agente IS (%)	32(28,6)	16(24,2)	16(34,8)	0,22
CS + MMF (%) /duración (meses)	27(24,1)/16±12	15(22,7)/15,11±13,19	12(26,1)/17,45±12,52	0,68/0,68
CS + AZA (%) /duración (meses)	3(2,7)/23±28	0/0	3(6,5)/23±28	0,03/
CS + CYC (%) /duración (meses)	2(1,8)/1	1(1,5)/1	1(2,2)/1±0	0,79/1
Bolos de esteroides (%)	11 (9,8)	5(7,6)	6(13)	0,33

Abreviaturas: HxC hematíes por campo; TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; TA-TAS: Presión arterial sistólica media en el tiempo; TA-TAD: Presión arterial diastólica media en el tiempo; TA-TAM,,: Media de la presión arterial media en el tiempo, IS: inmunosupresor; Cs: corticoides; MMF: micofenolato mofetil; AZA: azatioprina; CYC: ciclofosfamida

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 4. Resultados de los pacientes del análisis I categorizados en función de su TA-Hematuria.

	Todos los pacientes (n= 112)	Hematuria mínima durante el seguimiento (n= 66)	Hematuria persistente durante el seguimiento (n= 46)	P
IRCT, no. (%)	21 (17,2)	7 (10,6)	14 (30,4)	<0,01
Reducción del 50% de la función renal, no. (%)	27 (22,1)	10 (15,2)	17 (37)	<0,01
Tasa de caída de la función renal anual (ml/min per 1,73m²/año)	-2,34±5	-1,54±3,92	-3,34±6,12	0,06

Abreviaturas: IRCT: insuficiencia renal crónica terminal;

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 5. Análisis uni y multivariable de los factores implicados en la progresión hacia la IRCT de los pacientes incluidos en el análisis I.

	Univariable	P	Multivariable	P
	HR		HR	
TA-H	4,21 (1,66-10,64)	0,02	2,84 (1,06-7,3)	0,04
TA-P	4,88 (1,88-12,65)	0,01	2,82 (1,04-7,66)	0,04
Edad basal	1,02 (1,01-1,05)	0,04	0,97 (0,94-0,99)	0,04
Función renal basal	0,96 (0,94-0,98)	0,00	0,97 (0,95-0,99)	0,03
Tratamiento IS	1,66 (0,67-4,09)	0,26		
PAS	1,01 (1,01-1,02)	0,02		
PAD	1,01 (1-1,03)	0,02		
M1	2,67 (1,11-6,45)	0,03		
E1	2,16 (0,62-7,43)	0,22		
S1	2,45 (0,98-6,09)	0,05		
T1-2	5,55 (2,29-13,33)	0,03	3,19 (1,72-8,87)	<0,01

Abreviaturas: HR: Hazard ratio; TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; IS: Inmunosupresor; PAS: presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica; M1: presencia de hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: Atrofia tubular /fibrosis intersticial >25%.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 6. Tasa de caída de la función renal antes y después de la desaparición de la hematuria en pacientes del análisis I.

	Antes de desaparición de la hematuria	Después de desaparición de hematuria	P
Tasa de caída anual de la función renal (TFGe) (ml/min 1,73m²/año)	-6,45±14,66	-0,18±2,56	<0,01
Seguimiento(meses)	5,98±5,92*	10,71±9,5**	<0,03

*Intervalo entre momento basal y desaparición de la hematuria

** Intervalo entre desaparición de la hematuria y última visita

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 7. Características basales e histopatológicas de los pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente del análisis I.

	Pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/día y hematuria persistente (n= 21)	Otros pacientes (n=91) *	P
Varones (%)	18 (85,7)	60 (65,9)	0,07
Edad (años)	43±16	41±18	0,69
Caucásicos (%)	20 (95,2)	87 (96,7)	0,75
Crs (mg/dl)	1,9±0,9	1,8±1,2	0,65
TFGe (ml/min/1.73m²)	48±26	59±38	0,21
TAS (mmHg)	137±21	132±27	0,43
TAD (mmHg)	88±19	79±17	0,03
Proteinuria (g/d)	2,7 (1,2-4,4)	1 (0,4-2,2)	0,08
Hematuria (HxC)	50 (28-100)	40 (10-100)	0,60
Biopsia renal			
M1 (%)	13 (61,9)	35 (38,5)	0,05
E1 (%)	3 (14,3)	6 (6,6)	0,24
S1 (%)	8 (38,1)	25 (27,5)	0,33
T1-T2 (%)	7 (33,3)	17 (18,7)	0,14

* Incluidos pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/día y mínima o no hematuria; TA-Proteinuria ≤ 0,75 g/día y hematuria persistente; y TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/d y mínima o no hematuria.

Abreviaturas: Crs: creatinina sérica, TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado, TAS: presión arterial sistólica, TAD: Presión arterial diastólica, HxC: hematíes por campo. TA-H: Hematuria media en el seguimiento, TA-P: Proteinuria media en el seguimiento. M1: presencia de hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: atrofia/fibrosis túbulo/intersticial >25%.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 8. Seguimiento y tratamiento de los pacientes con TA-proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente y del resto de grupos en el análisis I.

	Pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/día y hematuria persistente (n= 21)	Otros pacientes (n=91) *	P
Seguimiento (años)	11±8,7	14,7±10,5	0,15
TA-H (HxC)	20 (11-59)	3 (0-15)	<0,01
TA-P (g/día)	1,7 (1-3,7)	0,4 (0,2-0,8)	<0,01
TAS-TA	130(125-140)	126(120-130)	<0,01
TAD-PA	80(72-84)	80(70-82)	0,36
TAM-TA	97(94-103)	93(87-98)	0,07
Tratamiento			
Bloqueo RAAS (%)	19 (90,5)	75 (82,4)	0,36
Tratamiento (%)	8 (38,1)	36 (39,6)	0,90
Monoterapia con Cs (%) /duración (meses)	0/0	12(13,2)/ 7±9	0,07/0,08
Segundo tratamiento IS (%)	8(31,8)	24(26,4)	0,28
CS+MMF (%) / duración(meses)	5(24)/17±12	22(24)16±13	0,97/0,87
CS+AZA (%) /duración (meses)	2(9,5)/7±7	1(1,1)/55	0,03/0,14
CS+CYC (%) / duración (meses)	1(4,8)	1(1,1)	0,25/1
Bolos de esteroides (%)	0	12(13)	0,07

*Incluidos pacientes con TA-Proteinuria >0.75 g/día y mínima o no hematuria; TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/día y hematuria persistente; y TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/d y mínima o no hematuria.

Abreviaturas: HxC hemáties por campo; TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; TA-TAS: Presión arterial sistólica media en el tiempo; TA-TAD: Presión arterial diastólica media en el tiempo; TA-TAM,: Media de la presión arterial media en el tiempo, IS: inmunosupresor; Cs: corticoides; MMF: micofenolato mofetil; AZA: azatioprina; CYC: ciclofosfamida

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 9. Resultados de los pacientes con TA-proteinuria >0,75 g/d y hematuria persistente del análisis I.

	Pacientes con TA-Proteinuria >0,75 g/día y hematuria persistente (n= 21)	Otros pacientes (n=91) *	P
IRCT no. (%)	11 (52,4)	10 (11)	<0,01
Reducción del 50% en la función renal basal, n°. (%)	12 (57,1)	15 (16,5)	<0,01
Tasa de deterioro de la función renal (ml/min 1,73m²/año)	5,7±7,2	1,5±4	<0,01

* Incluidos pacientes con TA-Proteinuria >0.75 g/día y mínima o no hematuria; TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/día y hematuria persistente; y TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/d y mínima o no hematuria.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 10. Características basales de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.

	Toda la cohorte (N=159)	HM al debut (N=57)	No HM al debut (M=102)	P
Varones (%)	110(75)	43 (77)	67 (66)	0,17
Edad (años)	44±19	44±23	43±16	0,80
Crs (mg/dl)	2,35±2,07	2,98±2,5	2,02±1,7	<0,01
TAS (mmHg)	134±24	127±23	137±24	0,01
TAD (mmHg)	81±17	76±18	83±16	0,01
TFGe(ml/min/1,73m²)	55±39	51±46	56±34	0,34
Tratamiento anticoagulante; n° (%)	11(7)	10(19)	1(1)	0,00
Proteinuria (gr/día)	1,55(0,15-3)	0,85(0,40-1,95)	1,95(0,77-1,62)	0,02
Hematuria (HxC)	89±86	148±80	56±70	0,00
M1, n° (%)	64(40)	24(42)	40(39)	0,72
E1; n° (%)	11(7)	6(11)	5(5)	0,18
S1; n° (%)	51(32)	16(28)	35(34)	0,42
T1-2; n° (%)	28(18)	7(13)	21(20)	0,18
C; n° (%)	19(12)	9(16)	10(10)	0,26

Abreviaturas: HM: hematuria macroscópica; Crs: Creatinina sérica; TAS: Presión arterial sistólica; TAD: Presión arterial diastólica; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada; M1: Hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: Presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: Fibrosis/atrofia túbulo intersticial >25%, C: porcentaje de semilunas.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 11. Evolución y tratamiento de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.

	Toda la cohorte (159)	HM al debut (N=57)	No HM al debut (M=102)	P*
Seguimiento (años)	11±11	12±12	10±10	0,62
TA-H	5(0-27)	5(0,5-16,2)	8,25(0-85)	0,39
TA-P	0,7(1,5)	0,50(0,20-0,84)	0,84(0,38-1,75)	0,01
Crs final	2,93±2,70	2,37±2,27	3,28±2,86	0,03
TFGe final	47±36	52±30	45±38	0,20
Proteinuria final	0,40(0,15-1,22)	0,38(0,12-0,60)	0,53(0,20-0,84)	0,35
<i>Tratamientos recibidos</i>				
Bloqueo del SRAA, n° (%)	134(86)	42(75)	92(90)	0,00
Tratamiento IS, n° (%)	66(41)	28(49)	38(37)	0,14

Abreviaturas: HM: hematuria macroscópica, TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; Crs: Creatinina sérica, TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado, SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; IS: inmunosupresor

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 12. Resultados de la población del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.

	Toda la cohorte (159)	HM al debut (N=57)	No HM al debut (M=102)	P
IRCT; n° (%)	41(25)	10(17)	31(30)	0,07
Exitus; n° (%)	10(6)	4(9)	5(5)	0,33
Reducción del 50% de la función renal, no. (%)	34(21)	8(14)	26(25)	0,09

Abreviaturas: HM: hematuria macroscópica, IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 13. Características basales de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro categorizados por la presencia de FRA.

	No HM al debut (M=102)	HM con FRA (N=36)	HM sin FRA (N=21)
Varones (%)	67 (66)	29(81)	15(71)
Edad (años)	43±16 ^{*,**}	55±21*	25±11
Crs (mg/dl)	2,02±1,7 ^{*,**}	4±2,5*	1±0,4
TAS (mmHg)	137±24*	131±24	122±20
TAD (mmHg)	83±16	77±20	74±10
TFGe(ml/min/1,73m²)	56±34*	42±28*	69±27
Tratamiento anticoagulante; n°(%)	1(1) ^{**}	10(28)*	0
Proteinuria (gr/día)	1,95(0,77-1,62)	1(0,5-2)	0,58(0,29- 2,4)
Hematuria (HxC)	56±70 ^{*,**}	155±75	134±85
M1, n° (%)	40(39)	14(39)	10(48)
E1; n° (%)	5(5)	4(11)	2(10)
S1; n° (%)	35(34)	11(31)	5(24)
T1-2; n° (%)	21(20)	5(14)	2(9)
C; n° (%)	10(10)	5±15*	1±4

Abreviaturas: HM: hematuria macroscópica, TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; Crs: Creatinina sérica, TAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado, M1: Hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: Presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: Fibrosis/atrofia túbulo intersticial >25%, C: porcentaje de semilunas.

*p vs HM sin FRA <0,05

**p vs HM con FRA<0,05

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 14. Evolución, tratamiento y resultados de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro categorizados por la presencia FRA.

	No HM	HM y FRA (N=36)	HM sin FRA (N=21)
Seguimiento (años)	10±10*	8±10*	17±12
TA-H	8,25(0-85)	15(1-103)	0(0-36)
TA-P	0,84(0,38-1,75)	0,53(0,35-0,86)	0,2(0-0,83)
Crs final	3,28±2,86*	2,7±2,4*	1,7±2
TFGe final	45±38*	42±28*	68±27
Proteinuria final	0,53(0,20-0,84)	0,53(0,35-0,86)	0,2(0-0,84)
<i>Tratamiento recibido</i>			
Bloqueo del SRAA, n° (%)	92(90)	21(60)	8(38)
Tratamiento IS, n° (%)	38(37)**	23(64)*	5(24)
Monoterapia con CS; n° (%)	8(8)**	12(33)*	1(5)
Segundo agente IS (%)	15(28)	10(28)	4(10)
<i>Resultados</i>			
IRCT; n°(%)	31(30)*	8(22)	2(10)
Exitus; n°(%)	5(5)	5(14)	0(0)
Reducción del 50% de la función renal, no. (%)	26(25)**	3(8)	5(24)

Abreviaturas: HM: Hematuria macroscópica; TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; Crs: Creatinina sérica; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; IS: inmunosupresor; Cs: corticoides; MMF: micofenolato mofetil; AZA: azatioprina; CYC: ciclofosfamida; IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal;

*p vs HM sin FRA <0,05

**p vs HM con FRA<0,05

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 15. Características basales de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro, mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años).

	Menores a 40 años (N=29)	Mayores a 40 años (N=28)	P
Varones (%)	23(80)	21(75)	0,69
Edad (años)	25±9	63±15	<0,01
Crs (mg/dl)	1,8±1,8	4,1±2,5	<0,01
TAS (mmHg)	120±12	131±14	<0,01
TAD (mmHg)	74±19	75±10	0,15
TFGe(ml/min/1,73m²)	79±48	22±16	<0,01
Tratamiento anticoagulante; n° (%)	0	10(37)	<0,01
Proteinuria (gr/día)	0,6(0,3-2,5)	1(0,5-1,8)	0,44
M1, n° (%)	13(49)	11(39)	0,67
E1; n° (%)	3(10)	3(11)	0,94
S1; n° (%)	6(21)	10(36)	0,20
T1-2; n° (%)	1(3)	6(21)	0,03
C; n° (%)	5(17)	4(14)	0,76

Abreviaturas: Crs: Creatinina sérica; TAS: Presión arterial sistólica; TAD: Presión arterial diastólica; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada; M1: Hiper celularidad mesangial en más del 50% de los glomérulos; E1: presencia de hiper celularidad endocapilar; S1: Presencia de glomeruloesclerosis segmentaria; T1-T2: Fibrosis/atrofia túbulo intersticial >25%, C: porcentaje de semilunas.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 16. Evolución y tratamiento de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años).

	Menores a 40 años (N=29)	Mayores a 40 años (N=28)	P
Seguimiento (años)	16±12	6±8	<0,01
TA-H	4(0-25)	43(1-43)	0,03
TA-P	0,3(0,1-0,94)	0,5(0,4-0,7)	0,24
Crs final	2,1±2,2	2,6±2,3	0,44
TFGe final	63±31	40±23	<0,01
Proteinuria final	0,3(0,1-0,7)	0,3(0,1-0,6)	0,80
<i>Tratamientos recibidos</i>			
Bloqueo del SRAA, n° (%)	16(55)	22(81)	0,03
Tratamiento IS, n° (%)	7(24)	21(75)	<0,01

Abreviaturas: TA-H: Hematuria media en el tiempo; TA-P: Proteinuria media en el tiempo; Crs: Creatinina sérica; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; IS: inmunosupresor

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 17. Resultados de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad de la población (40 años):

	Menores a 40 años (N=29)	Mayores a 40 años (N=28)	P
IRCT; n° (%)	4(14)	6(21)	0,44
Tiempo hasta IRCT (meses)	24(11-96)	7,5(1-132)	0,52
Exitus antes de alcanzar IRCT; n° (%)	0(0)	4(18)	0,01
Tiempo hasta exitus (meses)		40(31-71)	
IRCT + Exitus; n (%)	4(14)	10(36)	0,05

Abreviaturas: HM: hematuria macroscópica, IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Tabla 18. Número de pacientes con fracaso renal agudo y recuperación del 50% y del 25% de la función renal basal (Creatinina sérica) de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro mayores y menores a la mediana de edad (40 años):

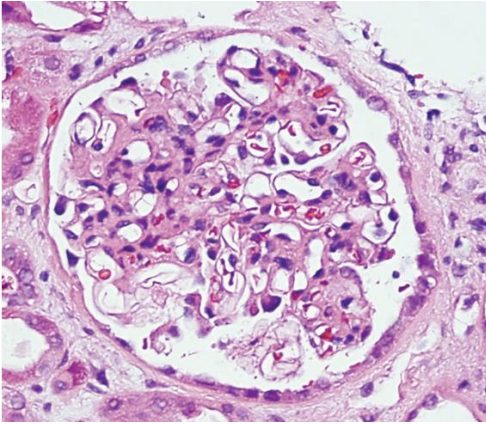
	Menores a 40 años	Mayores a 40 años	P
Pacientes con FRA/recuperación 25% de Crs basal (%)	9/6(67)	27/20(74)	0,66
Pacientes con FRA/recuperación 50% de la Crs basal (%)	9/5(56)	27/11(41)	0,44

Abreviaturas: FRA fracaso renal agudo; Crs: Creatinina sérica

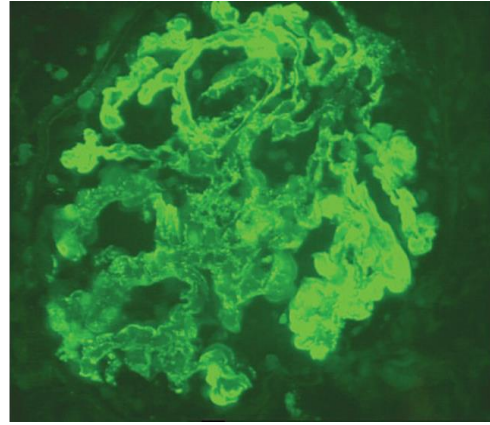
FIGURAS

Figuras 1A y 1B. Histología de pacientes con Nefropatía IgA. Cortesía de Dr. Miguel Angel Martínez.

1A



1 B



1a) Imagen al microscopio óptico teñida con hematoxilina-eosina de biopsia renal de paciente con nefropatía IgA. Se puede observar una proliferación de las células y matriz mesangial, además de la presencia de hematíes intratubulares

1b) Imagen de inmunofluorescencia con depósito a nivel mesangial de inmunoglobulina IgA.

Figura 2. Prevalencia de la Nefropatía IgA en distintas regiones del mundo. Adaptado de Kiryluk K et al⁵.

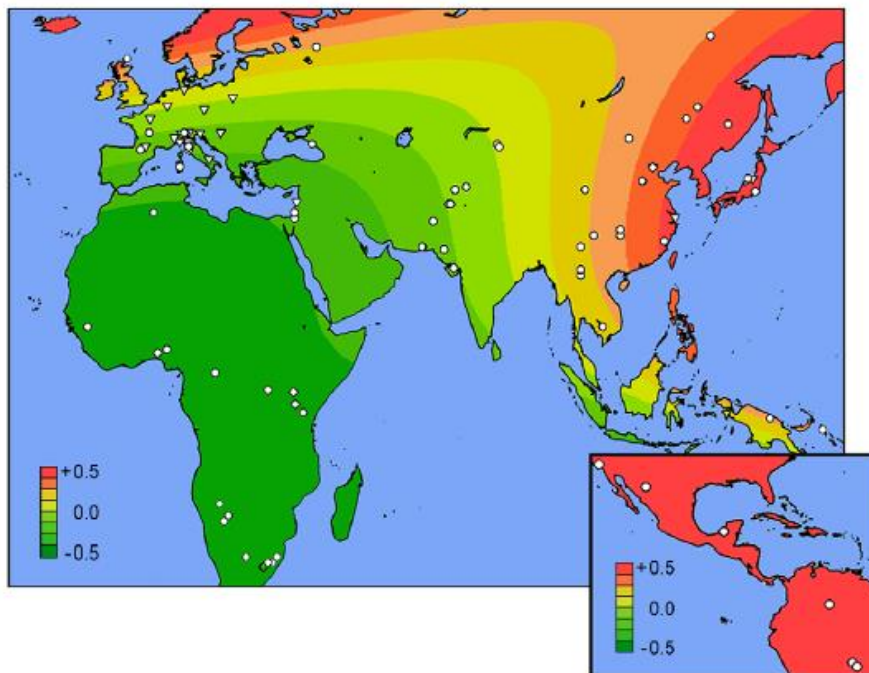


Figura 3. Teoría patogénica de los 4 hits en la nefropatía IgA Adaptado de Magistroni R y cols².

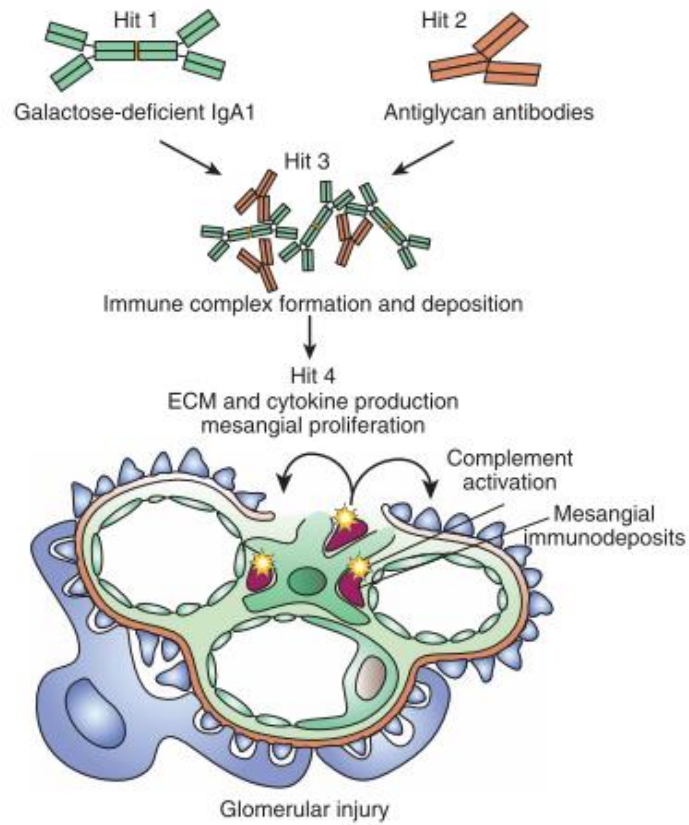
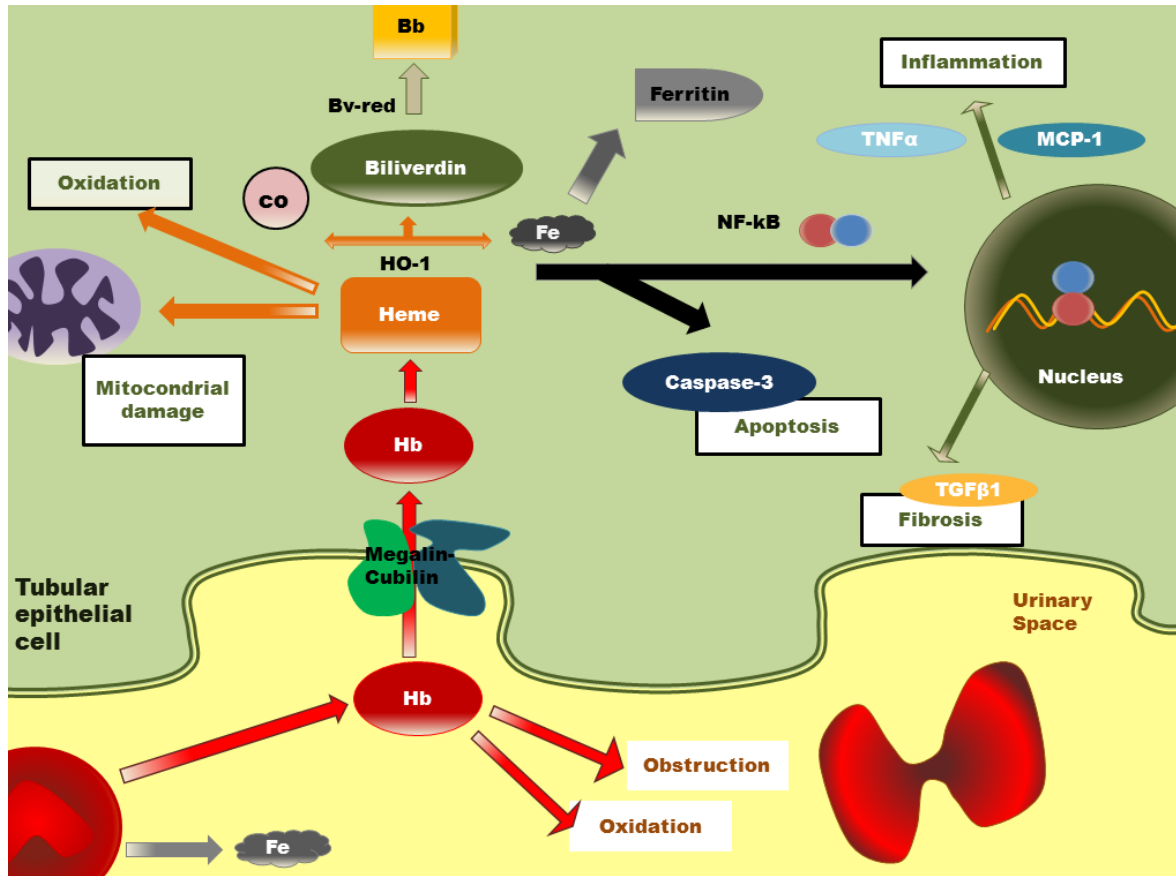
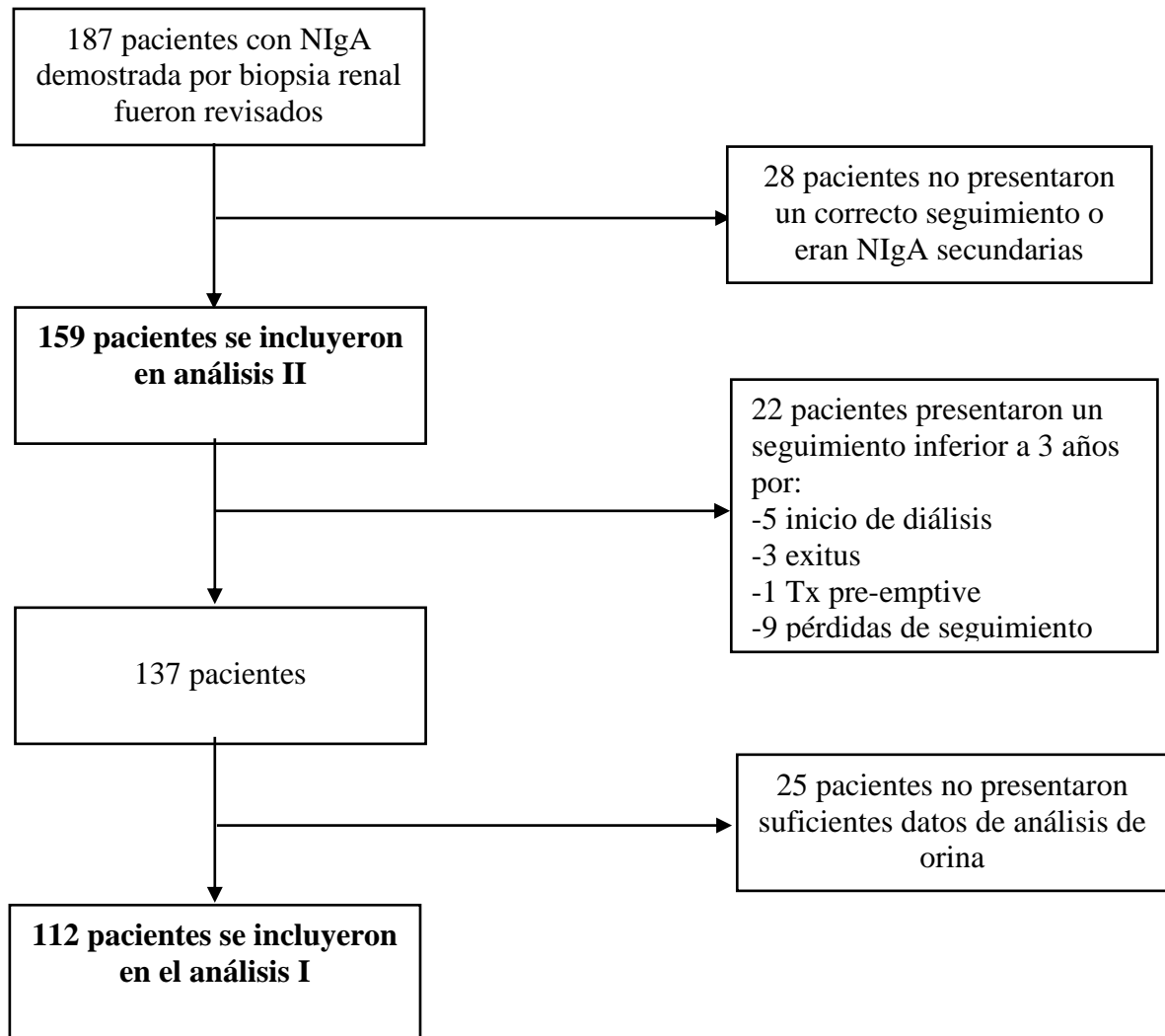


Figura 4. Mecanismo de daño tubular en pacientes con hematuria. Adaptado de Yuste C y cols¹⁰⁸.



Hb: hemoglobina; Bb: Bilirrubina; Bv-red: biliverdina reductasa; CO: monóxido de carbono; Fe: hierro; HO-1: hemoxygenasa 1; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; Nf-Kb: factor nuclear kappa b; TGF-β: factor transformador de crecimiento beta; TNF-α: factor alfa de necrosis tumoral.

Figura 5. Flujo de pacientes revisados e incluidos en los análisis I y II.



VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Figure 6 A. Supervivencia renal (libre de IRCT) de pacientes del análisis I en función de la TA-hematuria.

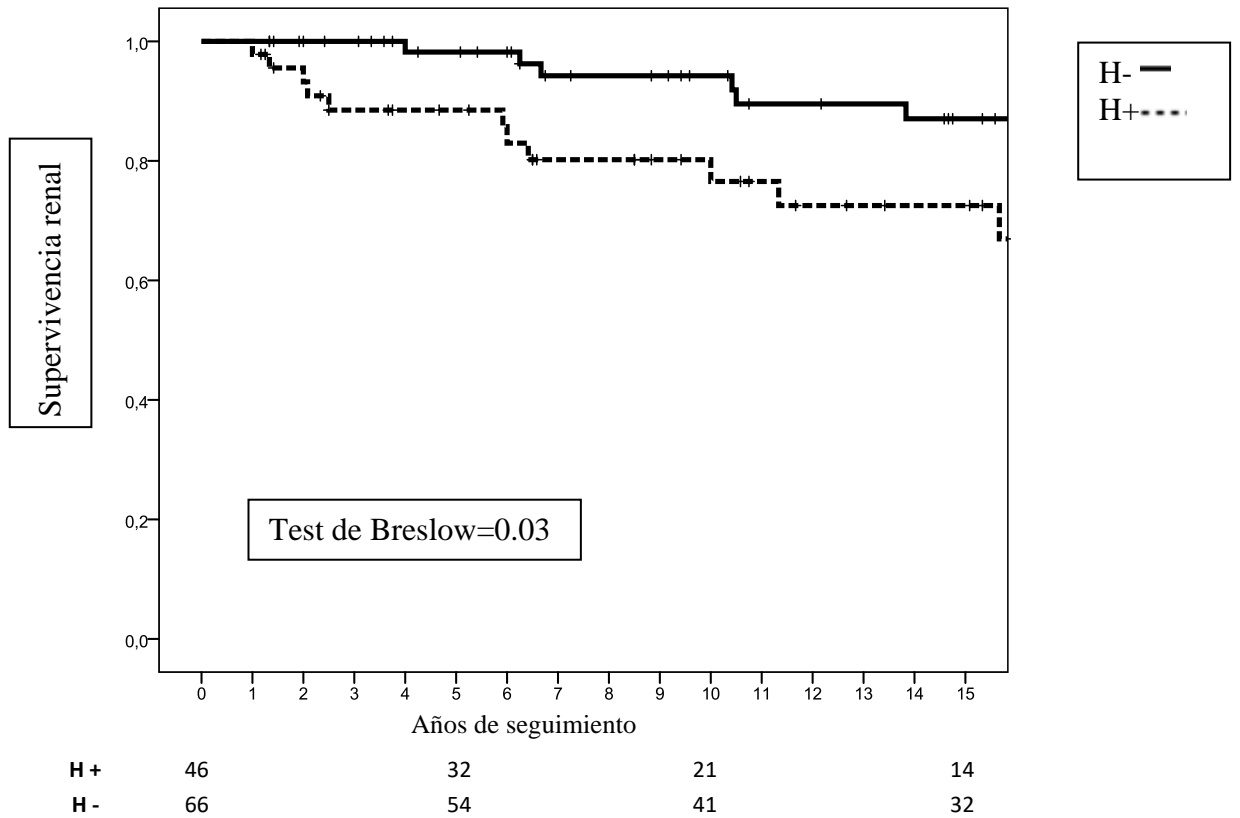
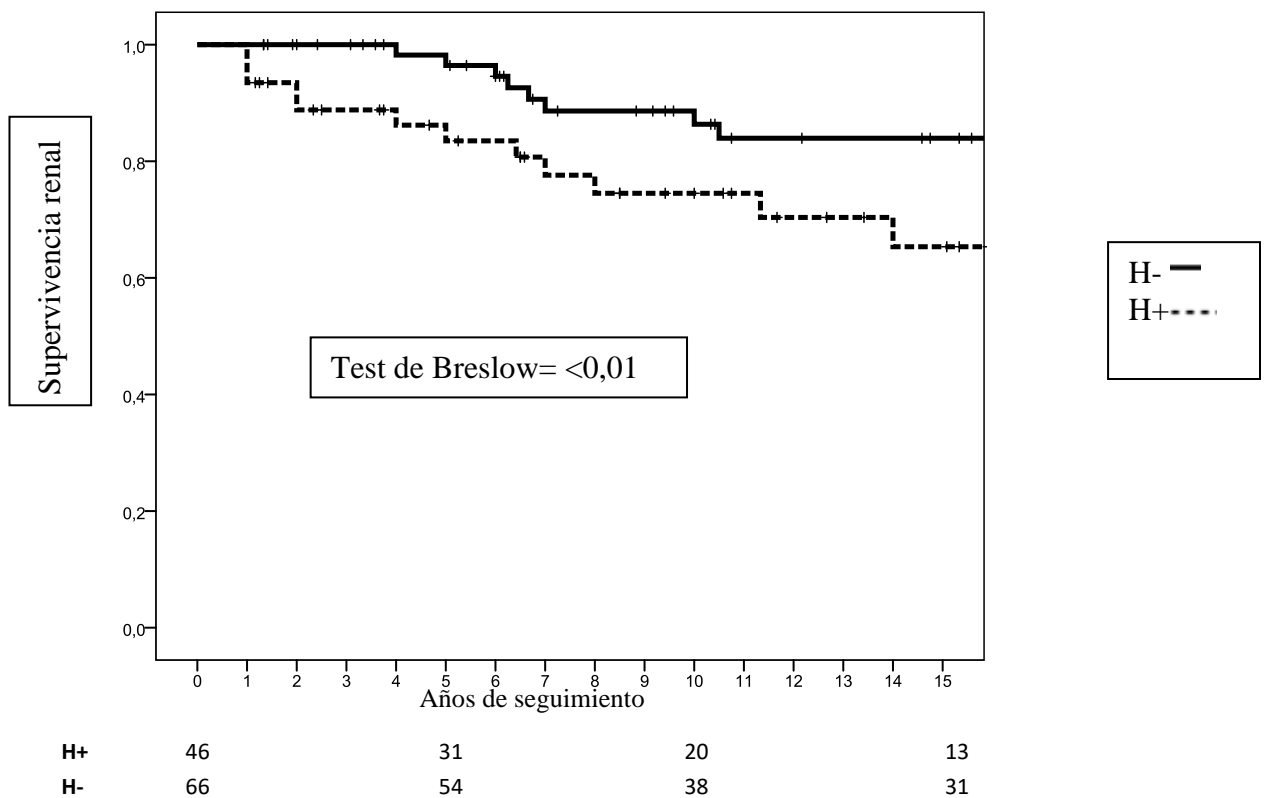


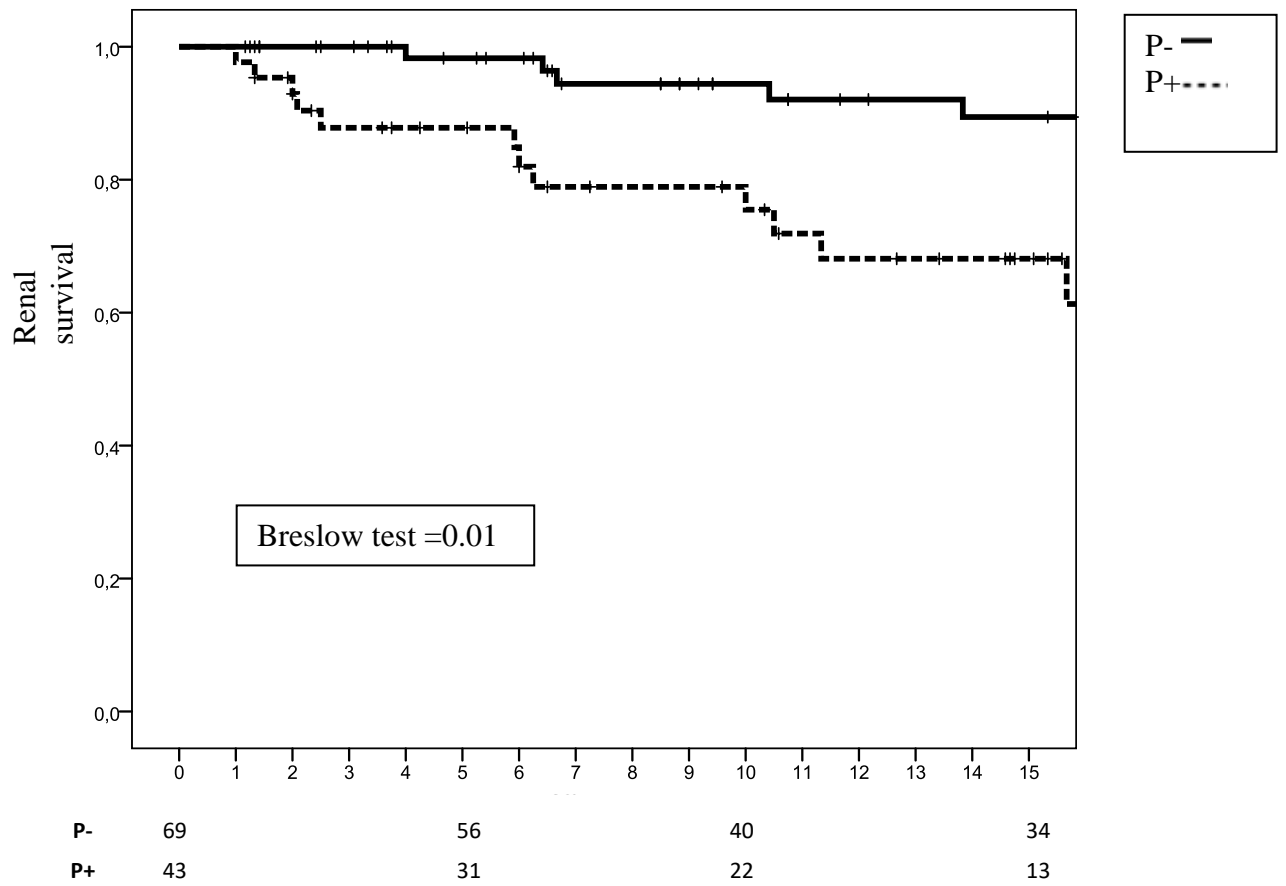
Figura 6 B. Supervivencia renal (sin caída del 50% de la función renal basal) de pacientes del análisis I en función de la TA-hematuria.



Abreviaturas: H-: Pacientes con TA-hematuria ≤ 5 HxC; H+: Pacientes con TA-hematuria > 5 HxC

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

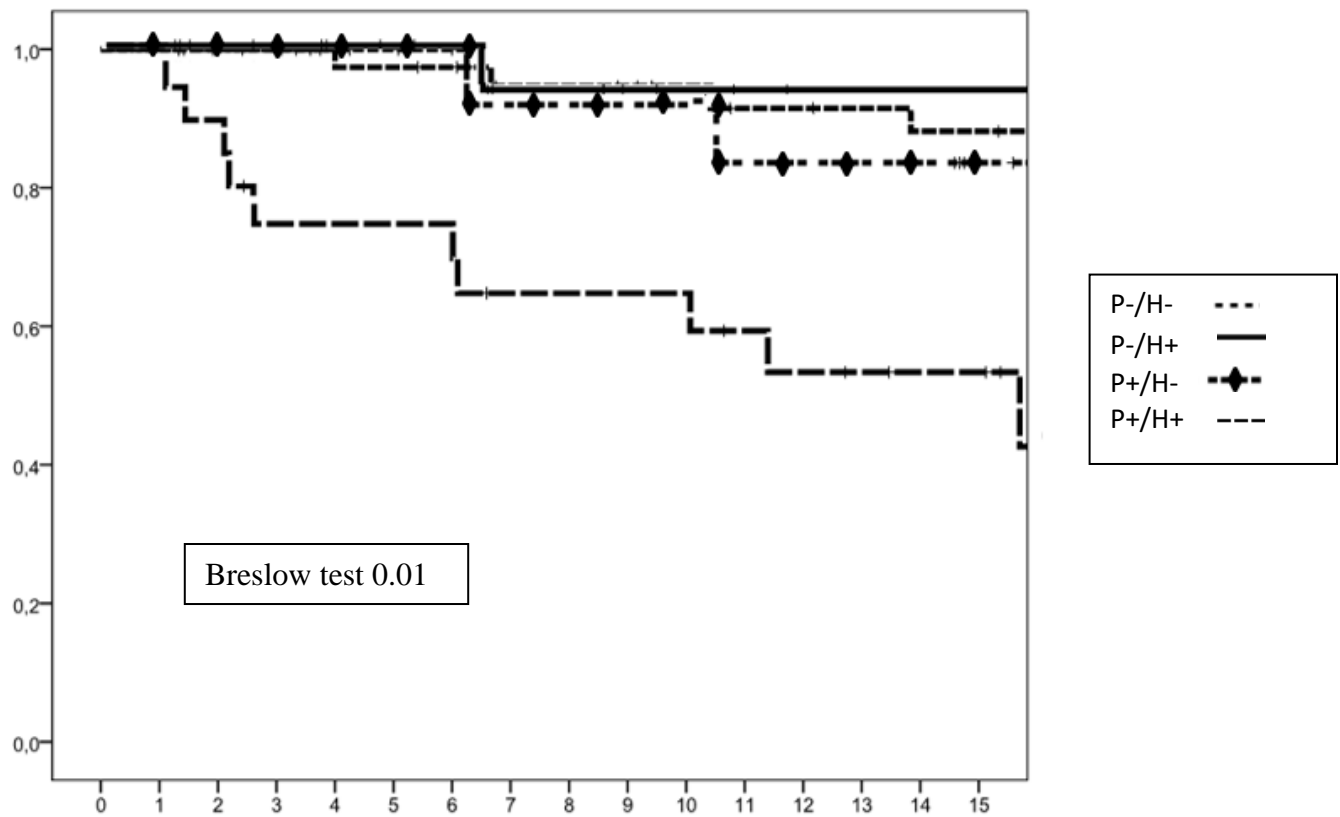
Figura 7. Supervivencia renal (libre de IRCT) categorizado por TA-proteinuria en los pacientes del análisis I.



Abreviaturas: P+: proteinuria >0,75g/día; P-: proteinuria ≤ 0.75g/día

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Figura 8. Supervivencia renal (libre de IRCT) categorizado por TA-proteinuria y TA-hematuria en los pacientes del análisis I.



P-/H-	44	38	28	25
P-/H+	25	18	10	8
P+/H-	22	17	11	6
P+/H+	21	15	11	7

Abreviaturas:

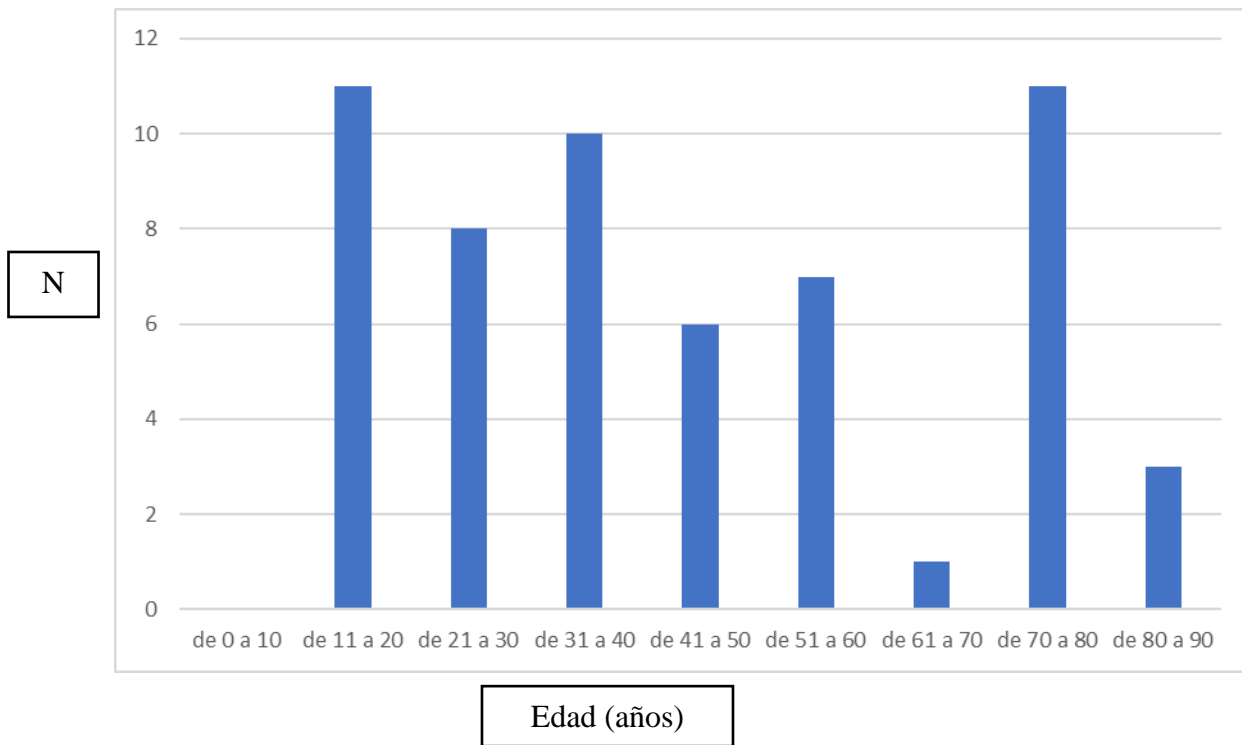
P-/H-: Pacientes con TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/día y TA-Hematuria ≤ 5 HxC.

P-/H+: Pacientes con TA-Proteinuria ≤ 0.75 g/día y TA-Hematuria > 5 HxC.

P+/H-: Pacientes con TA-Proteinuria > 0.75 g/día y TA-Hematuria ≤ 5 HxC.

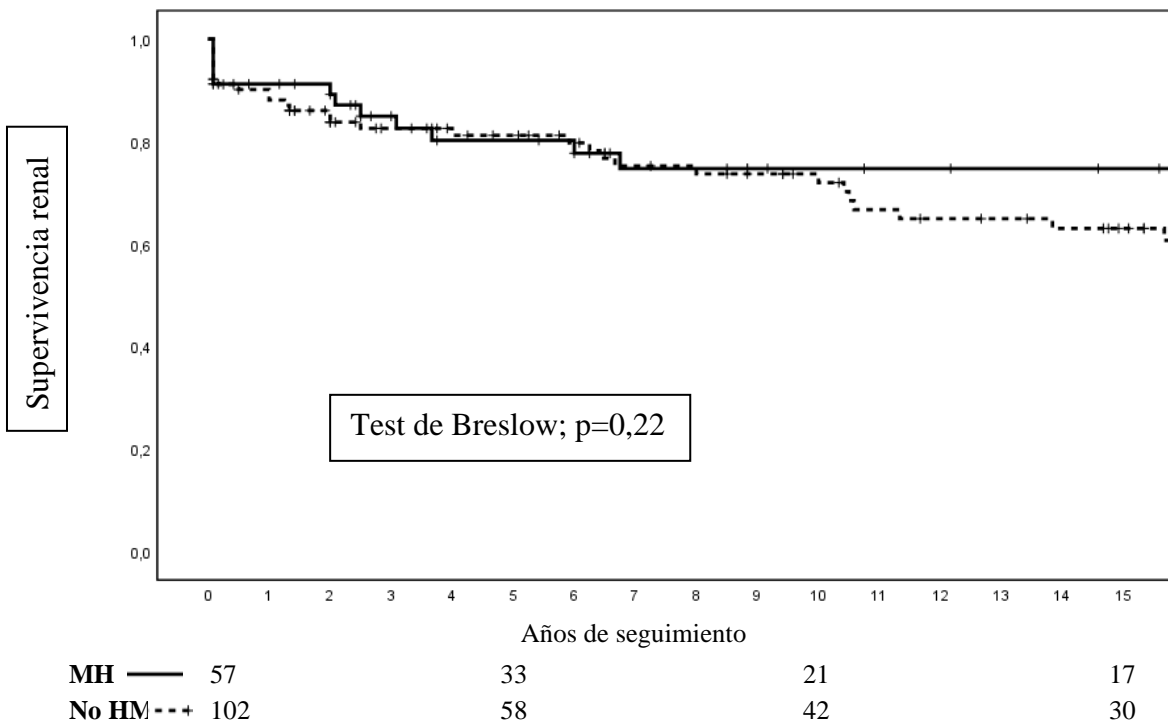
P+/H+: Pacientes con TA-Proteinuria > 0.75 g/día y TA-Hematuria > 5 HxC.

Figura 9. Edad de los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut del cuadro dividido por decenios.



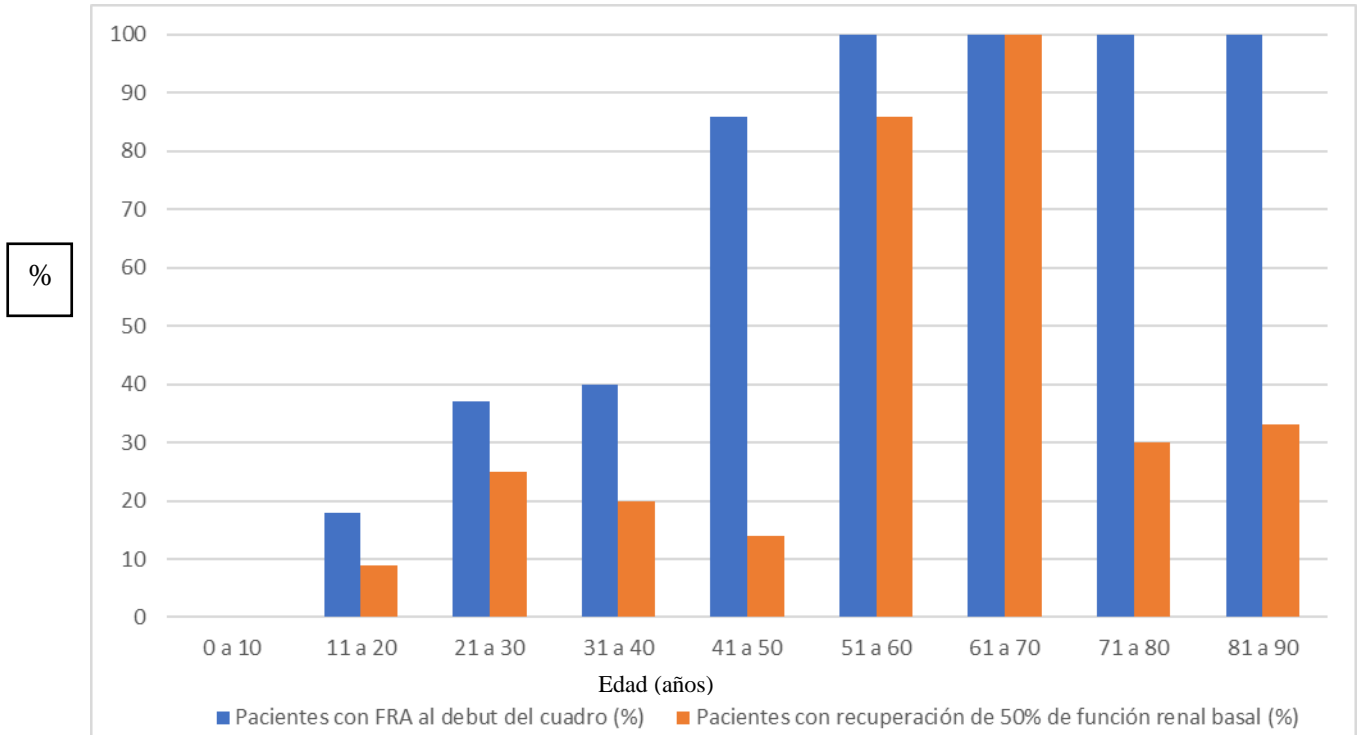
VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Figura 10. Supervivencia renal de los pacientes del análisis II categorizados por la presencia de hematuria macroscópica al debut del cuadro.



VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Figura 11. Porcentaje de pacientes con fracaso renal agudo al inicio del cuadro y porcentaje de pacientes con recuperación del 50% de la función renal basal entre los pacientes del análisis II con hematuria macroscópica al debut de la enfermedad:



ANEXOS

7.1 ARTÍCULOS PUBLICADOS DIRECTAMENTE CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverro T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. **Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy.** J Am Soc Nephrol. 2017 Oct;28(10):3089-3099

7.1 Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Oct;28(10):3089-3099

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy

Angel M. Sevillano,* Eduardo Gutiérrez,* Claudia Yuste,* Teresa Cavero,* Evangelina Mérida,* Paola Rodríguez,* Ana García,* Enrique Morales,* Cristina Fernández,† Miguel Angel Martínez,‡ Juan Antonio Moreno,§ and Manuel Praga*||

Departments of *Nephrology and †Pathology, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ‡Research and Clinical Epidemiology Unit, Department of Preventive Medicine, Hospital Clinic, San Carlos, Madrid, Spain; §Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory, Fundación Instituto de Investigaciones Sanitarias-Fundación Jiménez Díaz, Autónoma University, Madrid, Spain; and ||Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

ABSTRACT

Hematuria is a cardinal symptom in IgA nephropathy, but its influence on the risk of disease progression has been scarcely investigated. We followed a cohort of 112 patients with IgA nephropathy for a mean \pm SEM period of 14 ± 10.2 years, during which clinical and analytic risk factors (including urine sediment examination) were regularly recorded. According to the magnitude of time-averaged hematuria, we classified patients as those with persistent hematuria and those with negative or minimal hematuria. We also classified patients according to the magnitude of time-averaged proteinuria (>0.75 or ≤ 0.75 g/d). The proportion of patients reaching ESRD or a 50% reduction of renal function was significantly greater among patients with persistent hematuria than patients with minimal or negative hematuria (30.4% and 37.0% versus 10.6% and 15.2%, respectively; $P=0.01$). Multivariable analysis revealed time-averaged hematuria, time-averaged proteinuria, renal function at baseline, and the presence of tubulointerstitial fibrosis on renal biopsy as independent predictors of ESRD. After hematuria disappearance, which occurred in 46% of the patients, the rate of renal function decline changed from -6.45 ± 14.66 to -0.18 ± 2.56 ml/min per 1.73 m^2 per year ($P=0.001$). Patients with time-averaged proteinuria >0.75 g/d had significantly poorer renal survival than those with time-averaged proteinuria ≤ 0.75 g/d. However, on further classification by time-averaged hematuria, only those patients with time-averaged proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria had significantly worse renal survival than those in the other three groups. In conclusion, remission of hematuria may have a significant favorable effect on IgA nephropathy outcomes.

J Am Soc Nephrol 28: 3089–3099, 2017. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010108>

Microscopic hematuria, accompanied by variable amounts of proteinuria, is the most common clinical manifestation of IgA nephropathy (IgAN).^{1–3} Slow progression to ESRD occurs in a substantial proportion of patients with IgAN over long-term follow-up. Several observational retrospective studies have identified hypertension, renal function at diagnosis, and the magnitude of proteinuria during follow-up as the most important clinical predictors of ESRD.^{4–13} Of them, a sustained protein excretion above 0.75–1 g/d is considered as the most determinant predictor of progression, and treatment recommendations are mainly on the basis of the magnitude of proteinuria.^{5–15} More recently,

several studies have shown that histologic lesions included in the Oxford Classification of IgAN (mesangial and endocapillary hypercellularity, segmental

Received January 31, 2017. Accepted April 29, 2017.

Published online ahead of print. Publication date available at www.jasn.org.

Correspondence: Dr. Manuel Praga, Department of Nephrology, Hospital 12 de Octubre, Avda de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain or Dr. Juan Antonio Moreno, Fundación Jiménez Díaz, Avda Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain. Email: mpragat@senefro.org or JAMoreno@fjd.es

Copyright © 2017 by the American Society of Nephrology

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

sclerosis, and interstitial and tubular fibrosis) are independently associated with renal outcomes and significantly improve the prediction of disease progression to ESRD.¹⁶⁻¹⁸

Macroscopic hematuria bouts, typically associated with pharyngeal infections, constitute one of the most frequent forms of presentation, and microscopic hematuria usually persists after the resolution of these episodes in most of the patients.¹⁻³ The frequency of gross hematuria episodes tends to decrease over time, and microscopic hematuria can disappear in some patients, either spontaneously or after receiving immunosuppressive treatments. In other patients, however, persistent and severe microscopic hematuria is found in urine sediment examination for a long time. Despite being one of the fundamental symptoms of IgAN, few studies have systematically analyzed the influence that the persistence and magnitude of hematuria might have on the risk of ESRD in this entity.

Previous studies about the prognostic influence of hematuria on IgAN have yielded discordant results. In some of them, patients with hematuria had a worse prognosis,^{6,9,19,20} but this result was not confirmed in others.²¹⁻²⁴ A common shortcoming in these studies was, however, that the analysis of hematuria was performed only at the onset of the disease or some isolated point in the evolution of patients. Likewise, in most studies, the magnitude of hematuria (*i.e.*, the number of red blood cells [RBCs] per microscopic field) was not quantified.

Here, we present a study about the influence of hematuria on a cohort of patients with IgAN followed over a long period

of time with regular and systematic visits, in which all recognized clinical and analytic risk factors for the progression of the disease (BP, proteinuria, and renal function) and analysis of the urinary sediment (presence of hematuria and its magnitude) were systematically recorded. This close and systematic monitoring of hematuria over time gives us a unique opportunity to consistently analyze the influence of hematuria on progression of the disease as well as the interaction of hematuria with proteinuria and other clinical and histologic risk factors for progression.

RESULTS

Patients

The main characteristics of included patients are shown in Table 1. All patients presented hematuria at baseline. Patients were followed for a mean of 14±10.2 years. Patients were categorized according to the degree of time-averaged hematuria (TA-hematuria) into two groups: patients with negative or minimal hematuria (TA-hematuria of 0.2 [0-3.1] red blood cells per high-power field [RBC × hpf]; *n*=66) and those with persistent hematuria (TA-hematuria of 24.7 [13-71] RBC × hpf; *n*=46) during follow-up. Patients with persistent hematuria presented a significantly more severe hematuria at presentation than those with negative or minimal hematuria (Table 1). There were no differences between both groups in

Table 1. Characteristics of patients categorized by the magnitude of TA-hematuria

Characteristics	All Patients, <i>n</i> =112	Minimal or Negative Hematuria during Follow-Up, <i>n</i> =66	Persistent Hematuria during Follow-Up, <i>n</i> =46	<i>P</i> Value
Baseline				
Men (%)	78 (69.6)	45 (68.2)	33 (71.7)	0.68
Age, yr ^a	41.5±17.9	40±19	43±16	0.43
White (%)	108 (96.4)	63 (95.4)	45 (97.8)	0.49
Scr, mg/dl ^a	1.8±1.4	1.8±1.3	1.9±1.1	0.68
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2a}	58±34	61±40	50±28	0.12
SBP, mmHg ^a	133±26	132±26	134±26	0.64
DBP, mmHg ^a	81±18	80±15	82±21	0.52
Proteinuria, g/d ^b	1.4 (0.4-2.7)	1.5 (0.3-2.7)	1.5 (0.7-2.4)	0.97
Hematuria, RBC × hpf ^b	50 (15-100)	24.5 (8.5-100)	90 (31-100)	0.02
Follow-up and treatment				
Follow-up, yr ^a	14±10.2	16.2±11	10.9±8.2	<0.001
TA-H, RBC × hpf ^b	5 (0-20)	0.2 (0-3.1)	24.7 (13-71)	<0.001
TA-P, g/d ^b	0.5 (0.1-1.1)	0.4 (0.1-1.0)	0.7 (0.3-1.3)	0.08
TA-MBP, mmHg ^b	95 (89-98)	94 (86-98)	95 (90-100)	0.98
RAAS blockade (%)	94 (84)	56 (84)	38 (82)	0.75
Renal biopsy (%)				
M1	48 (42)	23 (34)	25 (54)	0.04
E1	9 (8)	3 (4.5)	6 (13)	0.10
S1	33 (29)	15 (22)	18 (39)	0.06
T1-T2	24 (21)	14 (21)	10 (21)	0.94

Scr, serum creatinine; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; TA-H, time-averaged hematuria; TA-P, time-averaged proteinuria; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; M1, mesangial hypercellularity; E1, endocapillary hypercellularity; S1, segmental glomerulosclerosis; T1-T2, tubular atrophy/interstitial fibrosis >25%.

^aMean±SD.

^bMedian (interquartile range).

Table 2. Immunosuppressive treatments

Treatment	All Patients, n=112	Minimal or Negative Hematuria during Follow-Up, n=66	Persistent Hematuria during Follow-Up, n=46	P Value
IS treatments (%)	44 (39)	23 (34)	21 (45)	0.24
CS monotherapy	12 (27)	7 (30)	5 (24)	0.96
CS + MMF	27 (61)	15 (65)	12 (57)	0.68
CS + AZA	3 (7)	—	3 (14)	
CS + CYC	2 (5)	1 (5)	1 (5)	0.79
Duration of CS treatment, mo ^a	7.3±6.6	6.6±1.6	6.8±1.5	0.70
Cumulative dose of CS, mg/kg ^b	58 (31–69)	61 (43–67)	49 (28–81)	0.37

IS, immunosuppressive; CS, corticosteroid; MMF, mycophenolate mofetil; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide.

^aMean±SD.

^bMedian (interquartile range).

demographic characteristics, renal function, BP, or proteinuria at baseline. There was a trend for higher time-averaged proteinuria (TA-proteinuria) in patients with persistent hematuria compared with patients with negative or minimal hematuria, but it did not reach statistical significance. The proportion of patients receiving renin-angiotensin blockers and immunosuppressive treatments was similar in both groups (Tables 1 and 2).

In regard to renal biopsy findings, mesangial hypercellularity was found in 34% of patients with negative or minimal hematuria compared with 54% of patients with persistent hematuria ($P=0.04$) (Table 1). There was a nonsignificant trend of greater prevalence of endocapillary hypercellularity and segmental glomerulosclerosis among patients with persistent hematuria compared with patients with minimal or negative hematuria (Table 1). TA-hematuria was higher among patients with a mesangial score >0.5 (10 [1–43] versus 3 [0–15] RBC × hpf in patients with a mesangial score <0.5 ; $P=0.06$), presence of segmental glomerulosclerosis (10 [0–50] versus 2 [0–19] RBC × hpf in patients with absence of segmental glomerulosclerosis; $P=0.17$), and endocapillary hypercellularity (10 [5–32] versus 4 [0–20] RBC × hpf in patients with absence of endocapillary hypercellularity; $P=0.45$), although these differences did not reach statistical significance.

Outcomes

At the end of follow-up, 21 patients (17.2%) had reached ESRD (Table 3). The rate of renal function decline was -2.34 ± 5 ml/min per 1.73 m^2 per year. As shown in Table 3, renal outcomes were better in patients with negative or minimal hematuria compared with those with persistent hematuria. Seven patients (10.6%) with minimal or negative hematuria developed

ESRD compared with 14 patients (30.4%) with persistent hematuria during follow-up ($P=0.01$). The proportion of patients showing a 50% reduction of renal function was also significantly greater among the latter (37% versus 15.2%; $P=0.01$). Compared with patients with persistent hematuria, patients with negative or minimal hematuria experienced a nonsignificant slower rate of renal function decline (-1.54 ± 3.92 versus -3.34 ± 6.12 ml/min per 1.73 m^2 per year; $P=0.06$).

As shown in Figure 1, renal survival, defined by a status free of ESRD (Figure 1A) or a status free of 50% reduction of renal function (Figure 1B), was significantly better in patients with negative or minimal hematuria (98.2%, 94.2%, and 87% for ESRD and 96.4%, 86.3%, and 83.9% for 50% reduction of renal function after 5, 10, and 15 years, respectively) than in patients with persistent hematuria (88.5%, 76.6%, and 72.5% for ESRD and 83.5%, 74.5%, and 65.3% for 50% reduction of renal function, respectively; $P=0.03$ for ESRD and $P=0.01$ for 50% reduction of renal function).

By univariate analysis, TA-hematuria, TA-proteinuria, age at diagnosis, renal function at baseline, systolic and diastolic BP at baseline, and the presence of mesangial hypercellularity and tubulointerstitial fibrosis in renal biopsy were factors significantly associated with renal survival (ESRD). In the multivariable model, TA-hematuria, TA-proteinuria, renal function at baseline, and the presence of tubulointerstitial fibrosis remained as independent predictors of ESRD (Table 4).

Effect of Hematuria Disappearance on the Rate of Renal Function Decline

Hematuria disappeared, according to the definition stated in Concise Methods, in 52 patients (46%). Forty-four (84.6%) of

Table 3. Outcomes

Outcomes	All Patients, n=112	Minimal or Negative Hematuria during Follow-Up, n=66	Persistent Hematuria during Follow-Up, n=46	P Value
ESRD, no. (%)	21 (17.2)	7 (10.6)	14 (30.4)	0.01
50% Reduction in renal function, no. (%)	27 (22.1)	10 (15.2)	17 (37)	0.01
Rate of renal function decline, ml/min per 1.73 m^2 per yr	-2.34 ± 5	-1.54 ± 3.92	-3.34 ± 6.12	0.06

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

CLINICAL RESEARCH | www.jasn.org

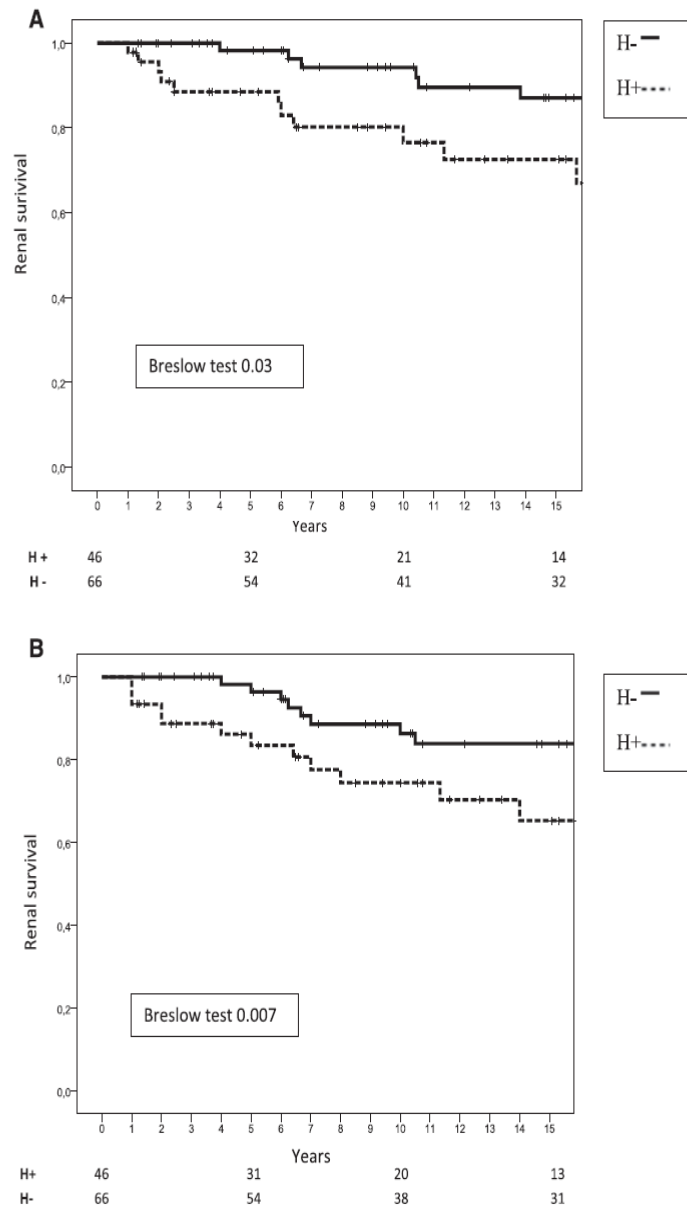


Figure 1. Renal survival according to TA-hematuria. (A) Renal survival (free of ESRD) according to TA-hematuria. (B) Renal survival (free of 50% reduction of renal function) according to TA-hematuria. H⁻, patients with TA-hematuria ≤ 5 RBC \times hpf; H⁺, patients with TA-hematuria > 5 RBC \times hpf.

them belonged to the group of patients with negative or persistent hematuria, and eight (15.4%) belonged to the group of persistent hematuria. Median time to reach remission of hematuria was 5.98 ± 5.92 years. As shown in Table 5, the rate of renal function decline experienced a significant slowing after hematuria disappearance (from a rate of -6.45 ± 14.66 to -0.18 ± 2.56 ml/min per 1.73 m^2 per year; $P=0.001$). In patients who received immunosuppressive treatments, TA-hematuria decreased significantly from 36 (6–100) RBC \times hpf before treatment to 3 (0–12) RBC \times hpf after treatment

($P=0.001$). There was a nonsignificant trend for a shorter median time to reach hematuria remission among patients who received immunosuppressive treatments compared with among nontreated patients (5.48 ± 5.87 versus 7.55 ± 6.32 years, respectively; $P=0.28$), but it should be considered that immunosuppressive drugs were administered at different times of patient evolution. Similarly, Kaplan–Meier analysis of the probability of hematuria remission showed a nonsignificant trend for a shorter time to reach hematuria remission among treated (40%, 51%, and 69% at 5, 10, and 15 years,

Table 4. Univariate and multivariate analyses of independent prognostic factors for renal survival (ESRD)

Risk Factor	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
TA-H	4.21 (1.66 to 10.64)	0.02	2.84 (1.06 to 7.3)	0.04
TA-P	4.88 (1.88 to 12.65)	0.01	2.82 (1.04 to 7.66)	0.04
Age at baseline	1.02 (1.01 to 1.05)	0.05	0.97 (0.94 to 0.99)	0.05
Renal function at baseline	0.96 (0.94 to 0.98)	<0.001	0.97 (0.95 to 0.99)	0.03
IS treatments	1.66 (0.67 to 4.09)	0.26		
SBP	1.01 (1.01 to 1.02)	0.02		
DBP	1.01 (1 to 1.03)	0.03		
M1	2.67 (1.11 to 6.45)	0.03		
E1	2.16 (0.62 to 7.43)	0.22		
S1	2.45 (0.98 to 6.09)	0.06		
T1–T2	5.55 (2.29 to 13.33)	0.03	3.19 (1.72 to 8.87)	0.001

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; TA-H, time-averaged hematuria; TA-P, time-averaged proteinuria; IS, immunosuppressive; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; M1, present mesangial hypercellularity; E1, present endocapillary hypercellularity; S1, present segmental glomerulosclerosis; T1–T2, tubular atrophy/interstitial fibrosis >25%.

respectively) compared with nontreated patients (27%, 48%, and 53% at 5, 10, and 15 years, respectively; $P=0.19$).

Interaction of TA-Hematuria and TA-Proteinuria

We analyzed renal survival of patients according to the amount of TA-proteinuria during follow-up. As shown in Figure 2, those patients with a TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d had a significantly better renal survival (98.3%, 94.4%, and 89.4% after 5, 10, and 15 years, respectively, of follow-up) than patients with TA-proteinuria >0.75 g/d (87.8%, 75.5%, and 68.1% after 5, 10, and 15 years, respectively, of follow-up; $P=0.001$). Renal function decline was also significantly slower in the former (-1.08 versus -4.20 ml/min per 1.73 m² per year; $P=0.02$). However, when these two groups of patients were subdivided according to the magnitude of hematuria during follow-up, we found that the patients who had maintained TA-proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria during follow-up ($n=21$) had a significantly worse renal survival than the other three groups of patients (TA-proteinuria >0.75 g/d and minimal or negative hematuria [$n=22$], TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d and persistent hematuria [$n=25$], and TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d and negative or minimal hematuria [$n=44$]), whereas no significant differences were found between the latter three groups (Figure 3).

The characteristics and outcomes of patients with TA-proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria during follow-up are shown in Table 6. Compared with the remaining patients, they had a greater diastolic BP at baseline, a nonsignificant

trend for greater proteinuria at baseline and time-averaged mean BP (TA-MBP) during follow-up, and an almost significantly greater number of patients with mesangial hypercellularity in renal biopsy. TA-proteinuria and TA-hematuria were significantly greater than in the remaining patients, and outcomes were significantly worse: 11 patients (52%) reached ESRD and 12 (57%) showed a $>50\%$ decline in renal function compared with ten (11%) and 15 (16%), respectively, among the remaining patients ($P=0.001$). The rate of renal function decline was significantly faster as shown in Table 6.

Eight (31%) of 21 patients with TA-proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria received immunosuppressive treatments. As shown in Table 7, there were no differences in outcomes between treated and nontreated patients, although the former presented a nonsignificant higher proteinuria and hematuria at baseline. TA-hematuria and TA-proteinuria showed a significant decrease after immunosuppressive treatment, and there was a marked, although nonsignificant, reduction in the rate of renal function decline after treatment (Table 7).

DISCUSSION

Taken together, our data show that the magnitude and persistence of hematuria during follow-up have a significant influence on the progression of the disease in patients with IgAN. The probability of ESRD or a renal function decline $>50\%$ over time was significantly higher in those patients with persistent hematuria compared with patients with minimal or negative hematuria during follow-up. Almost one half of the patients (52; 46%) showed disappearance of hematuria along the follow-up. After its disappearance, a significant slowdown in the rate of loss of renal function was observed from -6.45 ± 14.66 to -0.18 ± 2.56 ml/min per 1.73 m² per year ($P=0.001$).

Hematuria is one of the clinical hallmarks of IgAN, and its finding is virtually constant at the time of diagnosis.^{1–3} Despite the great clinical and diagnostic importance of hematuria in IgAN, few studies have analyzed its influence on the final outcome of the disease, and the results have been discordant.

Table 5. Rate of renal function decline before and after hematuria disappearance

Variable	Before Hematuria Disappearance	After Hematuria Disappearance	P Value
Rate of renal function decline, ml/min per 1.73 m ² per yr ^a	-6.45 ± 14.66	-0.18 ± 2.56	0.001
Follow-up, mo	5.98 ± 5.92^b	10.71 ± 9.5^c	0.003

^aSlope of eGFR.

^bInterval between baseline and hematuria disappearance.

^cInterval between hematuria disappearance and last visit.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

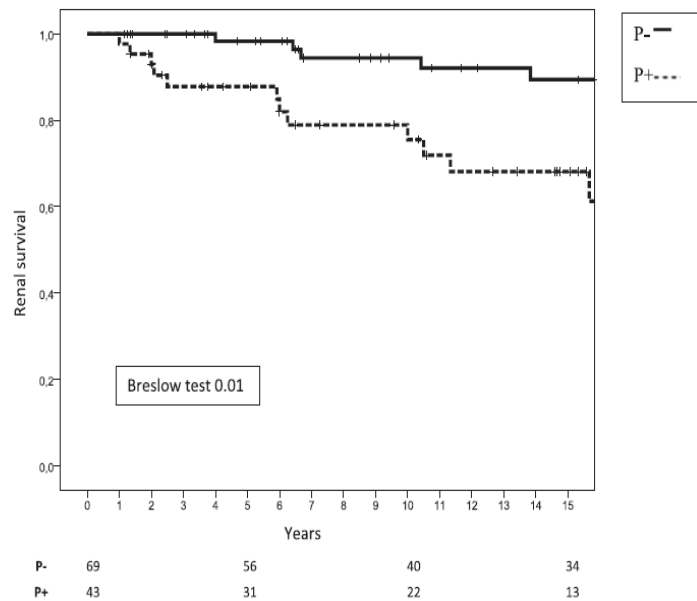


Figure 2. Renal survival (free of ESRD) according to TA-proteinuria. P-, patients with TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d; P+, patients with TA-proteinuria > 0.75 g/d.

Although some studies suggested a significant influence of hematuria on the risk of developing ESRD,^{6,9,19,20} others could not confirm this finding.^{21–24} However, the robustness of these studies was reduced by the way in which hematuria was

evaluated (at the onset of the disease, at the time of renal biopsy, or by cross-sectional studies) without longitudinal data.^{23,24} In other studies, urine dipsticks were used, and the magnitude of hematuria was not quantified.²⁰

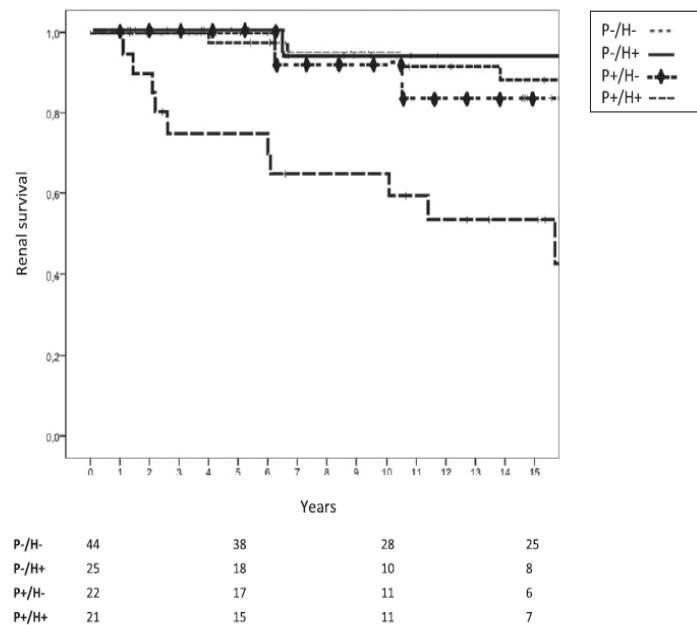


Figure 3. Renal survival (free of ESRD) according to TA-proteinuria and TA-hematuria. P-/H-, patients with TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d and TA-hematuria ≤ 5 RBC \times hpf; P-/H+, patients with TA-proteinuria ≤ 0.75 g/d and TA-hematuria > 5 RBC \times hpf; P+/H-, patients with TA-proteinuria > 0.75 g/d and TA-hematuria ≤ 5 RBC \times hpf; P+/H+, patients with TA-proteinuria > 0.75 g/d and TA-hematuria > 5 RBC \times hpf.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Table 6. Characteristics and outcomes of patients with TA-proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria

Variable	Patients with TA-Proteinuria >0.75 g/d and Persistent Hematuria, n=21	Other Patients, n=91 ^a	P Value
Baseline			
Men (%)	18 (85.7)	60 (65.9)	0.07
Age, yr ^b	43±16	41±18	0.69
White (%)	20 (95.2)	87 (96.7)	0.75
Scr, mg/dl ^b	1.9±0.9	1.8±1.2	0.65
eGFR, ml/min per 1.73 m ^{2b}	48±26	59±38	0.21
SBP, mmHg ^b	137±21	132±27	0.43
DBP, mmHg ^b	88±19	79±17	0.03
Proteinuria, g/d ^c	2.7 (1.2–4.4)	1 (0.4–2.2)	0.08
Hematuria, RBC × hpf ^c	50 (28–100)	40 (10–100)	0.60
Follow-up and treatment			
Follow-up, yr ^b	11±8.7	14.7±10.5	0.15
RAAS blockade (%)	19 (90.5)	75 (82.4)	0.36
IS treatments (%)	8 (38.1)	36 (39.6)	0.90
TA-H, RBC × hpf ^c	20 (11–59)	3 (0–15)	<0.001
TA-P, g/d ^c	1.7 (1–3.7)	0.4 (0.2–0.8)	<0.001
TA-MBP, mmHg ^c	97 (94–104)	93(87–98)	0.07
Kidney biopsy (%)			
M1	13 (61.9)	35 (38.5)	0.05
E1	3 (14.3)	6 (6.6)	0.24
S1	8 (38.1)	25 (27.5)	0.33
T1–T2	7 (33.3)	17 (18.7)	0.14
Outcomes			
ESRD no. (%)	11 (52.4)	10 (11)	<0.001
50% Reduction in renal function, no. (%)	12 (57.1)	15 (16.5)	<0.001
Rate of renal function decline, ml/min per 1.73 m ² per yr	5.7±7.2	1.5±4	<0.001

Scr, serum creatinine; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; IS, immunosuppressive treatment; TA-H, time-averaged hematuria; TA-P, time-averaged proteinuria; M1, mesangial hypercellularity; E1, endocapillary hypercellularity; S1, segmental glomerulosclerosis; T1–T2, tubular atrophy/interstitial fibrosis >25%.

^aIncludes patients with TA-P>0.75 g/d and minimal or negative hematuria, TA-P≤0.75 g/d and persistent hematuria, and TA-P≤0.75 g/d and negative or minimal hematuria.

^bMean±SD.

^cMedian (interquartile range).

At the end of follow-up, 17.2% of our patients had reached ESRD. This rate of disease progression is similar to that reported in other European cohorts with similar risk factors for progression.^{3,4,8} Almost all of our patients were white, and some studies have suggested that patients with IgAN of Pacific Asian origin have different clinical characteristics and an increased risk of progression to ESRD.²⁵ Hence, the influence of hematuria on the prognosis of IgAN might not be the same in non-European populations. However, the only study, as far as we know, in which hematuria was longitudinally determined and quantified, similar to our study, also showed a detrimental influence of the magnitude and persistence of hematuria on the prognosis of the patients, and it was performed in China.⁹ In the multivariate analysis of this study, only time-averaged values during follow-up of BP, proteinuria, and hematuria as well as renal function at the time of renal biopsy had a significant influence on renal survival. However, in this study, the interactions between TA-proteinuria and TA-hematuria were not analyzed, and histologic data were not available.⁹

Several studies published in recent years have shown that histologic lesions included in the Oxford Classification of IgAN

(mesangial and endocapillar hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, and tubulointerstitial fibrosis) are independent predictors of outcome.^{16–18} We found a significant association between TA-hematuria and the presence of mesangial hypercellularity as well as a nearly significant relationship between TA-hematuria and the presence of endocapillary hypercellularity and segmental glomerulosclerosis. These data indicate that hematuria can be considered as a biomarker of the activity of IgAN and the severity of renal histologic damage. However, data suggest that hematuria by itself actively collaborates in the progression of the disease by inducing renal damage at different nephron sites. It has been shown that hematuria induces a direct cytotoxic effect on tubular cells through the oxidative stress caused by the hemoglobin and iron released by broken RBCs into the renal tubule.^{26–28} This hematuria-induced renal damage might not be unique to IgAN but could also contribute to the progression of other renal diseases characterized by hematuria, which several studies have suggested.^{29–31}

At present, therapeutic recommendations on IgAN are on the basis of the amount and persistence of proteinuria.^{14,15,32–34}

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

Table 7. Influence of immunosuppressive treatments on the outcomes of patients with TA-proteinuria >0.75 g/d and persistent hematuria

Variable	All Patients, n=21	Treated, n=8	Nontreated, n=13	P Value
Baseline Scr, mg/dl ^a	1.9±0.9	2±1.2	1.9±0.7	0.60
Baseline proteinuria, g/d ^b	2.7 (1.2–4.4)	3.3 (1.3–5.6)	1.8 (1.2–3.3)	0.38
Baseline hematuria, RBC × hpf ^b	50 (28–100)	78 (33–100)	36 (14–87)	0.31
ESRD, no. (%)	11 (52)	4 (50)	7 (53.8)	0.86
50% Reduction in renal function, no. (%)	12 (57)	4 (50)	8 (61.5)	0.60
Rate of renal function decline, ml/min per 1.73 m ² per yr ^a	-5.67±7.20	-5.75±8.19	-5.63±6.87	0.97
TA-P before/after IS treatment, g/d ^b		2.9 (1.2–5.7)/1 (0.44–2.5) ^c		
TA-H before/after IS treatment, RBC × hpf ^b		75 (20–100)/12 (4–20) ^d		
Rate of renal function decline before/after IS treatment, ml/min per 1.73 m ² per yr ^a		-10.2±12.7/-2±5.02 ^e		
IS treatments (%)				
CS monotherapy		0 (0)		
CS + MMF		5 (62)		
CS + AZA		2 (25)		
CS + CYC		1 (12)		
Duration of CS treatment, mo ^a		5.62±2.97		
Cumulative dose of CS, mg/kg ^b		60 (44–66)		

Scr, serum creatinine; TA-P, time-averaged proteinuria; IS, immunosuppressive treatment; TA-H, time-averaged hematuria; CS, corticosteroid; MMF, mycophenolate mofetil; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide.

^aMean±SD.

^bMedian (interquartile range).

^cP=0.01.

^dP=0.02.

^eP=0.12.

Thus, the Kidney Disease Improving Global Outcomes glomerular guidelines recommend treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB) in patients with proteinuria >1 g/d (>0.5 g/d in children).¹⁴ According to this guideline, corticosteroid treatments should be reserved for those patients who maintain levels of proteinuria above these limits after 3–6 months of optimized supportive treatment, including ACEI or ARB and adequate BP control. In agreement with previous studies, we found that a TA-proteinuria >0.75 g/d was an independent risk factor for disease progression. However, when we divided patients with TA-proteinuria >0.75 g/d between those with minimal or negative TA-hematuria and those with persistent hematuria, we found that only those patients with levels of proteinuria >0.75 g/d combined with persistent hematuria during follow-up showed a significantly worse prognosis, whereas those patients who present only proteinuria or hematuria during follow-up have a clearly better prognosis (Figure 3).

The harmful effect that the presence of proteins induces on tubular cells and podocytes has been extensively investigated.^{35,36} Conceivably, these detrimental effects of proteinuria could be synergistic with those induced by hemoglobin and iron released by broken RBCs as discussed above. We think that this interconnection between hematuria and proteinuria, not previously analyzed as far as we know, has important therapeutic implications for patients with IgAN. According to our data, only those patients who persistently present both severe proteinuria and hematuria during the

follow-up should be considered for treatment with corticosteroids or other immunosuppressive agents, and some data of our study are in support of such possibility: as shown in Table 7, we found a significant decrease in both TA-hematuria and TA-proteinuria as well as a nonsignificant slowing in the rate of renal function decline after treatment in those patients with severe proteinuria and hematuria during follow-up who had received immunosuppressants. In addition, in the whole cohort of patients, immunosuppressive treatments induced a significant reduction in TA-hematuria that decreased from 36 (6–100) RBC × hpf before treatment to 3 (0–12) RBC × hpf after treatment (P=0.001). Obviously, prospective studies in which the presence and quantity of hematuria are evaluated at baseline are needed to show that the reduction or disappearance of the hematuria has a favorable effect on outcomes. However, failure to take into account the presence and magnitude of hematuria in patients recruited for prospective therapeutic trials on this disease may have partially distorted the results.

Our study has several limitations, because it is a retrospective study with a relatively small number of patients. However, it has evident strengths, having been carried out in a well characterized cohort of patients with IgAN, histologic data analyzed according to the Oxford Classification of IgAN, and protocolized systematic visits, in which all clinical and analytic parameters of interest were determined. In contrast with previous studies, the systematic determination and quantification of hematuria by means of urinary sediment examination performed at every visit

allowed us to evaluate the influence of this parameter on renal outcomes.

In conclusion, our data show that remission of hematuria has a significantly favorable effect on IgAN progression, whereas its persistence in significant amounts is an independent risk factor for renal function loss. According to our data, patients with persistent hematuria and proteinuria during follow-up are those at risk for progression to ESRD. We suggest that these findings should be taken into account for treatment decisions and the design of therapeutic prospective trials.

CONCISE METHODS

Patients

All of the patients with renal biopsy-proven IgAN and absence of diabetes, liver or systemic diseases, Henoch-Schönlein purpura, or any type of secondary IgAN were evaluated for the study. Twenty of 165 patients initially evaluated were excluded because of a follow-up shorter than 1 year (ESRD in six, death in three, and loss of follow-up in 11). Another 33 patients were excluded because of incomplete data (25) or loss of follow-up (eight). The 112 remaining patients were included in the study.

Patient Follow-Up and Data Collection

Regular visits at intervals of 3, 6, or 12 months were performed in every patient. Proteinuria and urine sediment were tested at every visit throughout follow-up. Urine sediment examination was manually performed by specialized skilled nurses in our renal laboratory. Urine sediment was examined in a centrifuged and concentrated sample of the first urine of the morning within 1 hour after voiding using standardized methodology. Samples were examined at low ($\times 10$) and high power ($\times 40$) on the bright-field microscope. Hematuria was quantified at every visit as RBC \times hpf. Proteinuria was quantified in a 24-hour urine collection at every visit.

The following data were systematically recorded: sex, age at kidney biopsy, systolic and diastolic BP, weight, serum creatinine, eGFR, serum total cholesterol, serum total proteins, serum albumin, 24-hour proteinuria, and hematuria. All of the treatments were recorded, including antihypertensive drugs, renin-angiotensin system inhibitors (either ACEIs or ARBs), corticosteroids, and immunosuppressive drugs.

Renal Biopsy

Renal biopsies were re-evaluated by a nephropathologist (M.A.M.), and lesions were scored according to the Oxford Classification of IgAN: mesangial score <0.5 or >0.5 ; segmental glomerulosclerosis absent or present; endocapillary hypercellularity absent or present; and tubular atrophy/interstitial fibrosis $<25\%$, 26% – 50% , or $>50\%$.

Definitions

Baseline was established as the time of renal biopsy performance. Follow-up was defined as the interval between renal biopsy and the last outpatient visit, death, or ESRD. ESRD was defined as an eGFR lower than $15 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$, a need for chronic dialysis, or renal

transplantation. An average proteinuria was determined for every 6 months during follow-up for each patient. Then, TA-proteinuria was calculated for each patient, representing an average of the mean of proteinuria measurements in every 6-month period. The same methodology was applied for the calculation of TA-hematuria with the number of RBC \times hpf recorded at every visit and TA-MBP with the values of mean BP. Mean BP was calculated as the diastolic BP plus one third of the pulse pressure. Urine sediments performed within an episode of gross hematuria were excluded for the calculation of TA-hematuria. eGFR was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease abbreviated equation.

Patients were divided in two groups according to the magnitude of TA-hematuria: patients with persistent hematuria (TA-hematuria >5 RBC \times hpf) and those with negative or minimal hematuria (TA-hematuria ≤ 5 RBC \times hpf). Patients were also classified according to the magnitude of TA-proteinuria (TA-proteinuria >0.75 or $\leq 0.75 \text{ g/d}$).

Disappearance of hematuria was defined by the absence of hematuria or the presence of <5 RBC \times hpf in all of the urine sediment examinations performed during at least 3 years before the last outpatient visit. For each patient meeting, this criterion (the time of hematuria disappearance) was identified and recorded.

Outcomes

The outcomes were renal survival defined by a status free of ESRD, a renal function decline higher than 50% over time, and the slope of eGFR.

Statistical Analyses

Normally distributed variables are presented as mean \pm SD and compared using *t* test, one-way ANOVA, or Pearson correlation coefficients as appropriate. Proteinuria, TA-proteinuria, TA-hematuria, and TA-MBP are expressed as medians with interquartile ranges (25th and 75th percentiles) and analyzed with mean tests. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages and compared with Fisher and chi-squared tests. The slope of eGFR was calculated in every patient and presented as annual rates of renal function loss. The cumulative probability of developing a defined clinic event (ESRD or a $>50\%$ loss of renal function) was estimated by the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared with the Breslow test. Survival time for each patient was computed from baseline evaluation to last follow-up. Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were performed to explore the influence of several variables on the occurrence of ESRD. A *P* value <0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed with IBM SPSS statistics 22.

ACKNOWLEDGMENTS

Work in this report was funded by Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ISCIII/FEDER) Programa Miguel Servet grants CP10/00479 (to J.A.M.), CPII16/00017 (to J.A.M.), PI13/00802 (to J.A.M.), and PI14/00883 (to J.A.M.); the Spanish

Society of Nephrology (to J.A.M.); Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo (to J.A.M.); the Instituto de Salud Carlos III (to M.P.); Red de Investigación Renal grant RD012/0021 (to M.P.); and ISCIII/FEDER grants 13/02502 (to M.P.), ICI14/00350 (to M.P.), and 16/01685 (to M.P.).

DISCLOSURES

None.

REFERENCES

- Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347: 738–748, 2002
- Wyatt RJ, Julian BA: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 368: 2402–2414, 2013
- D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 36: 227–237, 2000
- Floege J, Feehally J: IgA nephropathy: Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 11: 2395–2403, 2000
- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 728–735, 2001
- 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* 24: 3068–3074, 2009
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18: 3177–3183, 2007
- 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* 22: 752–761, 2011
- 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* 27: 1479–1485, 2012
- Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN): Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 23: 1753–1760, 2012
- Li X, Liu Y, Lv J, Shi S, Liu L, Chen Y, Zhang H: Progression of IgA nephropathy under current therapy regimen in a Chinese population. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 484–489, 2014
- Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K: New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 88: 974–989, 2015
- Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, Shi SF, Lv JC, Zhang H: Measures of urinary protein and albumin in the prediction of progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 947–955, 2016
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis, Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2: 209–217, 2012
- Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, Katafuchi R, Appel GB, Maes BD, Li PK, Praga M, Del Vecchio L, Andrulli S, Manno C, Gutierrez E, Mercer A, Carroll KJ, Schmid CH, Levey AS: Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: An individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 68: 392–401, 2016
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SJ, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H; 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* 76: 534–545, 2009
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Morando L, Camilla R, Tesar V, Lunberg S, Gesualdo L, Emma F, Rollino C, Amore A, Praga M, Feriozzi S, Segoloni G, Pani A, Cancarini G, Durlik M, Moggia E, Mazzucco G, Giannakakis C, Honsova E, Sundelin BB, Di Palma AM, Ferrario F, Gutierrez E, Asunis AM, Barratt J, Tardanico R, Perkowska-Ptasinska A; 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* 86: 828–836, 2014
- Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, Herzenberg AM, Cattran DC; Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia, Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia: The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 89: 167–175, 2016
- Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP: A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: A retrospective study. *Am J Kidney Dis* 49: 763–775, 2007
- Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X, Shen HJ, Qian GL, Liu AM, Mao JH: Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: Clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr* 9: 163–168, 2013
- Lee H, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Chae DW, Kim S, Chin HJ: Mortality of IgA nephropathy patients: A single center experience over 30 years. *PLoS One* 7: e51225, 2012
- Choi S, Lee D, Jeong KH, Moon JY, Lee SH, Lee TW, Ihm CG: Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers. *Clin Nephrol* 72: 353–359, 2009
- Iwasaki C, Moriyama T, Tanaka K, Takei T, Nitta K: Effect of hematuria on the outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephropathol* 5: 72–78, 2016
- Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K: Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 19: 815–821, 2015
- 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* 84: 1017–1024, 2013
- Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, Egido J: Haematuria: The forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 27: 28–34, 2012
- Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Praga M, Egido J: Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol* 31: 523–533, 2016
- Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, Opitz L, Garcia-Rubio I, Baek JH, Spahn DR, Buehler PW, Schaer DJ: Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis* 7: e2064, 2016
- Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R: Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 306: 729–736, 2011

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

www.jasn.org **CLINICAL RESEARCH**

30. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, Santos A, Macias N, Mahillo I, Gutiérrez E, Praga M, Egido J, López-Gómez JM, Moreno JA: Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS One* 10: e0128575, 2015
31. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV: Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: Direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2228–2234, 2014
32. Appel GB, Waldman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 69: 1939–1944, 2006
33. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J: An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 81: 833–843, 2012
34. Floege J, Feehally J: Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 9: 320–327, 2013
35. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G: How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 17: 2974–2984, 2006
36. Ohse T, Inagi R, Tanaka T, Ota T, Miyata T, Kojima I, Ingelfinger JR, Ogawa S, Fujita T, Nangaku M: Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 70: 1447–1455, 2006

See related editorial, “Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker,” on pages 2831–2834.

7.2 OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS

7.2.1 Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, Calviño J, Castillo L, Cobelo C, Delgado-Mallén P, Espinosa M, Fernandez-Juarez G, Fernandez-Reyes MJ, García-Osuna R, García P, Goicoechea M, González-Cabrera F, Guzmán DA, Heras M, Martín-Reyes G, Martínez A, Olea T, Peña JK, Quintana LF, Rabasco C, López Revuelta K, Rodas L, Rodríguez-Mendiola N, Rodríguez E, San Miguel L, Sánchez de la Nieta MD, Shabaka A, Sierra M, Valera A, Velo M, Verde E, Ballarin J, Noboa O, Moreno JA, Gutiérrez E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). **IgA Nephropathy in Elderly Patients**. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Aug 7;14(8):1183-1192

7.2.2 Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, Herencia C, García-Caballero C, Praga M, Egido J. **Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation?** Int J Mol Sci. 2019 May 5;20(9). pii: E2205

7.2.1 Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, Calviño J, Castillo L, Cobelo C, Delgado-Mallén P, Espinosa M, Fernandez-Juarez G, Fernandez-Reyes MJ, Garcia-Osuna R, Garcia P, Goicoechea M, Gonzalez-Cabrera F, Guzmán DA, Heras M, Martín-Reyes G, Martínez A, Olea T, Peña JK, Quintana LF, Rabasco C, López Revuelta K, Rodas L, Rodríguez-Mendiola N, Rodríguez E, San Miguel L, Sanchez de la Nieta MD, Shabaka A, Sierra M, Valera A, Velo M, Verde E, Ballarin J, Noboa O, Moreno JA, Gutiérrez E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). IgA Nephropathy in Elderly Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Aug 7;14(8):1183-1192

IgA Nephropathy in Elderly Patients

Angel M. Sevillano,^{1,2} Monserrat Diaz,³ Fernando Caravaca-Fontán,^{1,2} Clara Barrios,⁴ Carmen Bernis,⁵ Jimena Cabrera,⁶ Jesus Calviño,⁷ Lorena Castillo,⁸ Carmen Cobelo,⁷ Patricia Delgado-Mallén,⁹ Mario Espinosa,¹⁰ Gema Fernandez-Juarez,¹¹ Maria Jose Fernandez-Reyes,¹² Rosa Garcia-Osuna,¹³ Patricia Garcia,¹⁴ Marian Goicoechea,¹⁵ Fayna Gonzalez-Cabrera,¹⁶ Diomaris A. Guzmán,¹⁷ Manuel Heras,¹² Guillermo Martín-Reyes,¹⁷ Alberto Martínez,⁸ Teresa Olea,¹⁸ Jessy Korina Peña,¹⁹ Luis F. Quintana,²⁰ Cristina Rabasco,¹⁰ Katia López Revuelta,¹¹ Lida Rodas,²⁰ Nuria Rodríguez-Mendiola,²¹ Eva Rodríguez,⁴ Luz San Miguel,³ María Dolores Sanchez de la Nieta,²² Amir Shabaka,²³ Milagros Sierra,²⁴ Alfonso Valera,¹⁴ Mercedes Velo,²³ Eduardo Verde,¹⁵ Jose Ballarin,³ Oscar Noboa,²⁵ Juan Antonio Moreno,²⁶ Eduardo Gutiérrez,¹ and Manuel Praga,^{1,2} on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN)

Due to the number of contributing authors, the affiliations are listed at the end of this article.

Abstract

Background and objectives Some studies suggest that the incidence of IgA nephropathy is increasing in older adults, but there is a lack of information about the epidemiology and behavior of the disease in that age group.

Correspondence: Dr. Manuel Praga, Department of Nephrology, Hospital 12 de Octubre. Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. Email: mpraga@senefro.org

Design, setting, participants, & measurements In this retrospective multicentric study, we analyzed the incidence, forms of presentation, clinical and histologic characteristics, treatments received, and outcomes in a cohort of 151 patients ≥65 years old with biopsy-proven IgA nephropathy diagnosed between 1990 and 2015. The main outcome was a composite end point of kidney replacement therapy or death before kidney replacement therapy.

Results We found a significant increase in the diagnosis of IgA nephropathy over time from six patients in 1990–1995 to 62 in 2011–2015 (*P* value for trend =0.03). After asymptomatic urinary abnormalities (84 patients; 55%), AKI was the most common form of presentation (61 patients; 40%). Within the latter, 53 (86%) patients presented with hematuria-related AKI (gross hematuria and tubular necrosis associated with erythrocyte casts as the most important lesions in kidney biopsy), and eight patients presented with crescentic IgA nephropathy. Six (4%) patients presented with nephrotic syndrome. Among hematuria-related AKI, 18 (34%) patients were receiving oral anticoagulants, and this proportion rose to 42% among the 34 patients older than 72 years old who presented with hematuria-related AKI. For the whole cohort, survival rates without the composite end point were 74%, 48%, and 26% at 1, 2, and 5 years, respectively. Age, serum creatinine at presentation, and the degree of interstitial fibrosis in kidney biopsy were risk factors significantly associated with the outcome, whereas treatment with renin-angiotensin-aldosterone blockers was associated with a lower risk. Immunosuppressive treatments were not significantly associated with the outcome.

Conclusions The diagnosis of IgA nephropathy among older adults in Spain has progressively increased in recent years, and anticoagulant therapy may be partially responsible for this trend. Prognosis was poor.

CJASN 14: 1183–1192, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.13251118>

Introduction

IgA nephropathy has been traditionally considered to predominantly affect children and young adults (1,2). However, recent studies suggest that the incidence of IgA nephropathy is increasing among older adults (3–5). Compared with younger adults, older patients with IgA nephropathy exhibit higher rates of hypertension, poorer kidney function, and higher degrees of tubulointerstitial fibrosis at the time of kidney biopsy (6). Likewise, older patients with IgA nephropathy showed a faster decline of kidney function and greater mortality (7). However, most of the data in these studies were obtained from small series of patients, registries of patients with different forms of kidney diseases, or registries of kidney biopsies (8–10) without a detailed description of the patients' characteristics.

In this study, we present the largest series so far reported of older adult patients with biopsy-proven IgA nephropathy. In an initiative from the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), information on 151 older patients with IgA nephropathy (65 years old or older) was collected, with a complete description of their baseline characteristics, forms of presentation, treatments received, and outcome.

Material and Methods

Patients

Twenty-three centers belonging to the GLOSEN participated in the study. The participating centers identified and included in the study all patients with a diagnosis of IgA nephropathy by kidney biopsy in the

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

1184 CJASN

period 1990–2015 who were 65 years of age or older at the time of biopsy. Patients with systemic or hepatic diseases, IgA vasculitis, or any other type of secondary IgA nephropathy and patients with missing data were excluded. ANCAs were negative in all of the patients.

Information on 175 patients was collected following these criteria. Twenty-four patients were excluded because of missing data: lack of information about the type of clinical presentation in 14 patients and lack of information about kidney biopsy in ten patients. The remaining 151 patients were included in the study. All of them were regularly followed after the diagnosis of IgA nephropathy. The baseline and follow-up data were collected from medical records in all participating centers following a uniform protocol. Initiation of kidney replacement therapy (KRT) and the causes of death in patients who died before the start of KRT were carefully recorded.

Kidney Biopsy

Kidney biopsies were re-evaluated at every participating center, and lesions were scored according to the Oxford classification: mesangial score <0.5 or >0.5 ; segmental glomerulosclerosis absent or present; endocapillary hypercellularity absent or present; and tubular atrophy/interstitial fibrosis $<25\%$, 26% – 50% , and $>50\%$. The presence of glomerular crescents was also evaluated and expressed as no crescents, crescents in $<25\%$ of glomeruli, and crescents in $>25\%$ of the glomeruli. The presence of red blood cell casts that occluded kidney tubules was expressed as the percentage of tubules that presented these lesions.

Classification

Patients were classified according to the clinical presentation at the time of kidney biopsy into the following categories: (1) asymptomatic urinary abnormalities, (2) AKI, and (3) nephrotic syndrome. Patients with AKI were subdivided in turn into the following categories: (2a) hematuria-related AKI and (2b) crescentic AKI.

Definitions

Asymptomatic urinary abnormalities were defined by the presence of non-nephrotic proteinuria and/or microscopic hematuria. AKI was defined according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines criteria for AKI diagnosis (11). Nephrotic syndrome was defined as proteinuria >3.5 g/24 h plus hypoalbuminemia. Hematuria-related AKI was defined by a clinical presentation characterized by gross hematuria or very intense non-visible hematuria and the finding of tubular necrosis associated with erythrocyte casts as the most important lesions in kidney biopsy. Crescentic AKI was defined by the presence of crescents affecting 50% or more of the glomeruli (12).

Baseline was established as the time of kidney biopsy performance. Follow-up was defined as the interval between kidney biopsy and the last outpatient visit, death, or the onset KRT (maintenance dialysis or kidney transplantation). eGFR was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease abbreviated equation.

The recovery of kidney function after AKI was calculated as the percentage of serum creatinine decrease after 6 months

of follow-up with respect to baseline serum creatinine. Overall survival was defined as the time from baseline to patient death. Kidney survival was defined as the time from baseline evaluation to requirement for KRT.

Outcomes

The main outcome was a composite end point of KRT or death before KRT.

Secondary outcomes (in patients presenting with AKI) were recovery $\geq 25\%$ and $\geq 75\%$ of baseline kidney function 6 months after AKI.

Control Cohort

We reviewed medical records of patients with biopsy-proven IgA nephropathy younger than 65 years old ($n=135$) at the Hospital 12 de Octubre in the period 1995–2015 to compare their baseline characteristics and outcomes with the cohort of older adult patients with IgA nephropathy.

Statistical Analyses

Cox proportional hazards regression models were used to analyze the main factors associated with the composite end point (death or KRT). The proportional hazard assumption was checked graphically (log-log Kaplan–Meier curves) for all covariates. Parametric and nonparametric tests were chosen as appropriate for descriptive comparisons of continuous variables, and chi-squared tests were used for categorical variables. Descriptive statistics are presented as means and SDs or medians and interquartile ranges for continuous variables and as absolute values and percentages for categorical variables. Statistical methods to estimate the cumulative incidence of KRT while accounting for the competing risk of dying before dialysis initiation and the propensity score matching analysis performed to compare outcomes of the study group with the control cohort of patients younger than 65 years old are described in Supplemental Appendix. $P<0.05$ was considered to be significant. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

Forms of IgA Nephropathy Presentation and Changes over Time

As shown in Table 1, the most common form of presentation was asymptomatic urinary abnormalities (84 patients; 55%) followed by AKI (61 patients; 40%), whereas six (4%) patients presented with nephrotic syndrome. The most common type of AKI was hematuria-related AKI (53 patients; 86%), whereas the remaining patients with AKI corresponded to crescentic IgA nephropathy (eight patients; 13%).

As shown in Figure 1, a clear increase in the diagnosis of IgA nephropathy among patients ≥ 65 years old was observed over time from six patients in the period 1990–1995 to 62 patients in the period 2011–2015 ($P=0.03$). A similar, although nonsignificant, increase was observed in the percentage of IgA nephropathy in patients ≥ 65 years old within the total number of biopsies with the diagnosis of IgA nephropathy (Supplemental Table 1). Within this global increase, the form of presentation that presented a more remarkable increase was hematuria-related AKI

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Table 1. Baseline characteristics and kidney biopsy results of older adults diagnosed with IgA nephropathy in 23 centers belonging to the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases

	All Patients, n=151	Asymptomatic Urinary Abnormalities, n=84	Hematuria-Related AKI, n=53	Crescentic AKI, n=8	Nephrotic Syndrome, n=6
Men (%)	116 (77)	68 (81)	37 (70)	7 (87)	4 (67)
Age, yr	72±5	71±4 ^{a,b,c}	74±5	74±4	75±7
Diabetes mellitus, n (%)	39 (26)	24 (29)	13 (25)	2 (25)	0
Systolic BP, mm Hg	142±20	141±15 ^d	140±22	155±27	149±37
Diastolic BP, mm Hg	78±11	79±11	77±12	82±9	76±9
Serum creatinine, mg/dl	3±2.3	2.1±1.4 ^{b,c}	4.3±2.8	4.7±2.1	1.4±0.6 ^e
eGFR, ml/min per 1.73 m ²	32±22	39±22 ^{b,c}	19±16	15±10	54±26 ^e
Proteinuria, g/d	2.1 (1–4.1)	2.1 (0.8–3.8)	1.2 (0.8–3.5)	7 (2.1–7.6)	4.5 (3.5–6.3) ^f
Macroscopic hematuria, n (%)	45 (30)	0 (0) ^b	41 (77)	4 (50)	0 (0) ^{e,g}
Duration of macroscopic hematuria, d	11±33	0	27±47	2±3.2	0
Microscopic hematuria, n (%)	130 (85)	65 (80) ^c	53 (100)	8 (100)	6 (100) ^e
Oral anticoagulant therapy (%)	30 (20)	11 (13) ^c	18 (34)	0	1 (17)
KRT at presentation, n (%)	14 (9)	1 (1) ^{b,c}	10 (20)	3 (37)	0 (0) ^{e,g}
M1 (%)	100 (66)	49 (58) ^h	39 (74)	6 (75)	6 (100)
E1 (%)	42 (28)	17 (20)	18 (34)	3 (37)	4 (40)
S1 (%)	56 (37)	35 (42)	17 (32)	2 (25)	2 (25)
T1–T2 (%)	77 (51)	41 (49)	28 (53)	5 (62)	3 (50)
ATN (%)	59 (39)	19 (23) ⁱ	35 (66)	3 (38)	2 (33)
Glomeruli with crescents (%)	0.21±0.4	2±6 ^d	3±7 ^l	53±5.8	7±10 ^k

KRT, kidney replacement therapy; M1, mesangial hypercellularity; E1, endocapillary hypercellularity; S1, segmental glomerulosclerosis; T1–T2, tubular atrophy/interstitial fibrosis >25%; ATN, acute tubular necrosis.

^aP=0.00 versus nephrotic syndrome.

^bP<0.001 versus crescentic AKI.

^cP<0.001 versus hematuria-related AKI.

^dP=0.02 versus crescentic AKI.

^eP<0.001 versus hematuria-related AKI.

^fP=0.02 versus hematuria-related AKI.

^gP=0.04 versus crescentic AKI.

^hP=0.04 versus nephrotic syndrome.

ⁱP=0.03 versus hematuria-related AKI.

^jP=0.00 versus crescentic AKI.

^kP<0.001 versus crescentic AKI.

(0%, 14%, 33%, 38%, and 42% in the periods 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015, respectively), whereas other forms of presentation, such as asymptomatic urinary abnormalities (83%, 72%, 62%, 50%, and 52% in the periods 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015, respectively), crescentic AKI (17%, 7%, 5%, 6%, and 3% in the periods 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015, respectively) and nephrotic syndrome (0%, 7%, 0%, 6%, and 3% in the periods 1990–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015, respectively), remained stable.

Baseline Characteristics

Main baseline characteristics are shown in Table 1. Patients presenting with hematuria-related AKI, crescentic AKI, and nephrotic syndrome were significantly older than patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities. As expected, kidney function was significantly worse in patients with hematuria-related AKI and patients with crescentic AKI than in the other groups. Proteinuria was significantly greater in patients with nephrotic syndrome, whereas the presence of visible macroscopic hematuria and the duration of hematuria were significantly higher in the hematuria-related AKI and crescentic AKI groups. The number of patients who were anticoagulated was significantly higher

among hematuria-related AKI compared with the other groups. Significantly greater numbers of patients with hematuria-related AKI and patients with crescentic AKI required acute hemodialysis compared with the other groups. A majority of patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities (84%) showed CKD stage 3 (44%), 4 (33%), or 5 (7%).

Compared with a control cohort of patients with biopsy-proven IgA nephropathy younger than 65 years old, a significantly higher proportion of patients >65 years old showed CKD stages 4 and 5, whereas a significantly lower number of patients >65 years old showed CKD stages 1 and 2 (Supplemental Table 2).

Kidney Biopsies

The presence of mesangial hypercellularity was significantly less common in patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities compared with patients with nephrotic syndrome. Patients with crescentic AKI had a mean number of glomeruli with crescents (53±5.8%) significantly higher than those in the other groups. No other significant differences were found (Table 1).

Treatment and Outcomes

All Patients. One hundred twenty-seven (84%) patients were treated with renin-angiotensin-aldosterone system

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

1186 CJASN

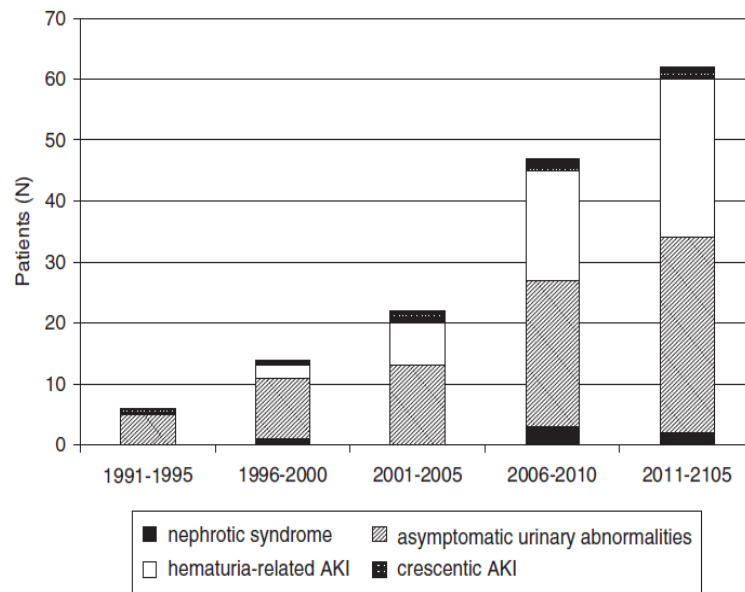


Figure 1. | Clinical presentation of biopsy-diagnosed IgA nephropathy among older adults over time.

(RAAS) blockers, and 70 (46%) patients received immunosuppressive treatments. As shown in Table 2, 40 (26%) patients needed KRT at the end of follow-up, and 29 (20%) patients died before the start of KRT, with no significant differences between groups. Figure 2 shows survival without the composite end point in the whole cohort and the different groups according to the type of clinical presentation. Patient survival and kidney survival are shown in Supplemental Figure 1. For the whole cohort, survival rates without combined end point (KRT or death before KRT) were 74%, 48%, and 26% at 1, 2, and 5 years, respectively. There were no differences in survival among the different groups according with the type of presentation except for patients with crescentic AKI, who presented significantly worse survival rates (50%, 25%, and 12.5% at 1, 2, and 5 years, respectively) (Figure 2). As shown in Supplemental

Figure 2, there were no differences in survival according with the period of diagnosis.

By Cox proportional hazards regression model (Table 3), age and serum creatinine at presentation as well as the degree of interstitial fibrosis in kidney biopsy were the only factors significantly associated with the combined end point (KRT or death before KRT), whereas treatment with RAAS blockers was associated with a significantly better outcome. Over a period of 2 years, treatment with RAAS blockade lowered the chance of reaching the composite outcome by 46% compared with patients not treated with that therapy (40% versus 75%, respectively). However, no association between immunosuppressive treatment and better outcomes was found.

A separate analysis of the main determinants of mortality before KRT and KRT initiation adjusted for competing

	All Patients, n=151	Asymptomatic Urinary Abnormalities, n=84	Hematuria-Related AKI, n=53	Crescentic AKI, n=8	Nephrotic Syndrome, n=6
Follow-up, mo	24 (12–66)	36 (16–72)	19 (4–60)	18 (2–27)	40 (10–120)
Treatment, n (%)					
RAAS blockade	127 (84)	73 (87)	43 (81)	6 (75)	5 (83)
Immunosuppressive treatment	70 (46)	29 (35)	32 (60)	6 (75)	3 (50)
Outcomes					
Composite outcome, n (%)	69 (46)	38 (45)	23 (53)	6 (75)	2 (33)
KRT, n (%)	40 (26)	24 (29)	13 (25)	3 (37)	0 (0)
Death before KRT, n (%)	29 (20)	14 (17)	10 (19)	3 (37)	2 (33)
Incidence rate of composite outcome per 100 patient-yr (95% CI)	12 (9 to 14)	11 (8 to 14)	14 (10 to 21)	20 (7 to 55)	0

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; KRT, kidney replacement therapy; 95% CI, 95% confidence interval.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

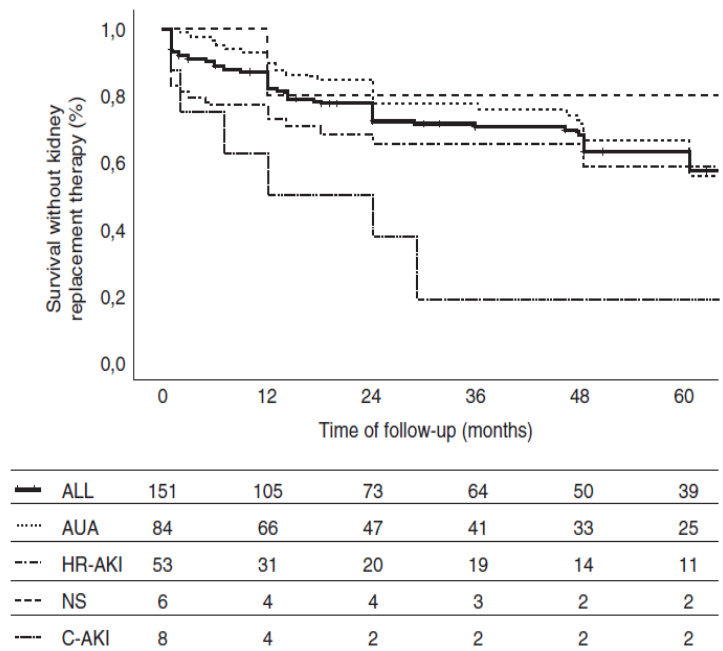


Figure 2. | Survival without kidney replacement therapy according to clinical presentation. Crescentic AKI (C-AKI) versus asymptomatic urinary abnormality (AUA); $P=0.03$. Composite outcome definition: kidney replacement therapy or death before kidney replacement therapy. HR-AKI, hematuria-related AKI; NS, nephrotic syndrome.

risk of death is shown in Supplemental Table 3. Charlson comorbidity index was the main determinant of death before KRT.

Study patients were further compared with a propensity-matched cohort of patients younger than 65 years old with IgA nephropathy and a similar degree of baseline kidney function and interstitial fibrosis in kidney biopsy (Supplemental Table 4). Survival without the composite end point was significantly worse among patients with IgA nephropathy >65 years old compared with younger patients (Supplemental Figure 3).

Patients Presenting with Asymptomatic Urinary Abnormalities. Twenty-four (29%) patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities needed KRT, and 14 (17%) patients died before KRT at the end of follow-up. However, 14 (9%) patients were lost to follow-up. Twenty-nine (35%) patients received immunosuppressive treatments (corticosteroids alone in 21 patients, corticosteroids plus mycophenolate mofetil in seven patients, and mycophenolate mofetil alone in one patient). As shown in Supplemental Table 5, there were no significant differences at baseline between patients who did receive immunosuppressive treatments and those who did not, with the exception of the amount of proteinuria and the number of patients receiving RAAS blockers, which were significantly higher among patients given immunosuppressive treatments. There were no significant differences in the number of patients reaching the combined end point (KRT or death before KRT) according to immunosuppressive therapy (Figure 3A, Supplemental Table 5). As shown in Figure 3B, survival was significantly higher among those patients treated with RAAS blockers compared with those patients who did not receive this treatment.

Patients Presenting with Hematuria-Related AKI. Fifty-three patients presented with hematuria-related AKI, 18 of whom (34%) were receiving oral anticoagulants. Compared with patients <72 years old, the number of patients presenting with macroscopic hematuria and receiving anticoagulant therapy was significantly higher among patients older than 72 years old (Supplemental Table 6). There were no significant differences at baseline between patients treated and not treated with anticoagulants, although the number of patients who received immunosuppressive treatments was significantly higher among patients treated with anticoagulants (Supplemental Table 7).

Anticoagulation was discontinued in four of 18 (22%) patients. No differences were found between these patients and the remaining 14 in whom anticoagulant treatment was maintained regarding kidney function recovery or patient and kidney survival. Thirty-two (60%) patients were treated with immunosuppressive treatment: corticosteroids alone in 21 patients, corticosteroids associated with cyclophosphamide in six patients, corticosteroids associated with mycophenolate mofetil in four patients, and corticosteroids associated with azathioprine in one patient. As shown in Supplemental Table 7, there was a nonsignificant trend for a higher number of patients recovering >25% of kidney function and a lower number requiring KRT among those who received immunosuppressive treatments, although the number of patients with >75% kidney function recovery was similar independent of treatment. There was also a nonsignificant trend for a lower number of patients reaching KRT among those who received immunosuppressive treatments (Figure 3C, Supplemental Table 7).

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Table 3. Associations of clinical characteristics, kidney biopsy results, and treatments with the composite outcome of kidney replacement therapy or death before kidney replacement therapy

Variable (at Presentation)	No. of Events/No. at Risk (n/N)	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Age, yr (per 1 yr older)		1.05 (0.99 to 1.11)	0.10	1.06 (1.01 to 1.10)	0.02 ^a
Men	53/116	1.62 (0.84 to 3.13)	0.15		
Smoking	32/65	1.13 (0.65 to 1.96)	0.67		
Diabetes mellitus	17/39	1.21 (0.64 to 2.28)	0.56		
Oral anticoagulant therapy	12/30	0.78 (0.36 to 1.67)	0.52		
Charlson comorbidity index (per 1-U increment)		1.01 (0.84 to 1.22)	0.88		
Systolic BP, mm Hg (per 10-mm Hg increment)		1.01 (0.99 to 1.02)	0.94		
Diastolic BP, mm Hg (per 10-mm Hg increment)		0.98 (0.95 to 1.01)	0.11		
Serum creatinine (per 1-mg/dl increment)		1.19 (1.07 to 1.33)	0.00	1.20 (1.10 to 1.31)	<0.001 ^a
Serum albumin, g/dl (per 1-g/dl increment)		0.76 (0.47 to 1.23)	0.27		
Proteinuria, g/24 h (per 1-g/24 h increment)		1.04 (0.91 to 1.20)	0.56		
M1	46/100	1.35 (0.74 to 2.45)	0.33		
E1	21/42	0.78 (0.41 to 1.49)	0.44		
S1	28/56	1.17 (0.67 to 2.06)	0.59		
T1–T2	44/77	1.70 (1.09 to 2.65)	0.02	1.94 (1.33 to 2.82)	<0.001 ^a
Crescents >25%	16/32	1.45 (0.70 to 3.03)	0.32		
RAAS blockade	51/127	0.18 (0.09 to 0.36)	<0.001	0.21 (0.12 to 0.39)	<0.001 ^a
Immunosuppressive treatment	32/70	1.22 (0.66 to 2.26)	0.52		

The number of events (composite outcome) in the whole cohort was of 69. 95% CI, 95% confidence interval; M1, mesangial hypercellularity; E1, endocapillary hypercellularity; S1, segmental glomerulosclerosis; T1–T2, tubular atrophy/interstitial fibrosis >25%; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.
^aThese rows denote statistical significances.

Patients Presenting with Crescentic AKI. Of the eight patients presenting with crescentic AKI, six (75%) received immunosuppressive treatments (corticosteroids in four patients and corticosteroids plus cyclophosphamide in two patients). As shown in Table 2, three patients required KRT at the end of follow-up, and three died before KRT.

Patients Presenting with Nephrotic Syndrome. Six patients presented with nephrotic syndrome, which was accompanied by microscopic hematuria in all of them. Three patients were treated with corticosteroids, and complete remission of nephrotic syndrome was achieved in two patients. No patient required KRT, and two patients died 12 and 118 months after presentation (Table 2).

Discussion

Our study shows an increasing number of IgA nephropathy in patients older than 65 years old diagnosed over the last 24 years. The causes of this epidemiologic change are not clear. It could be related to a change in the policy of kidney biopsy indications, but it seems unlikely considering the diversity of centers that participated in the study. Another explanation may be related to the increase in life expectancy and the progressive aging of the Spanish population, a feature shared by most European countries. However, it is important to note that almost one half of our patients presented with symptomatic and aggressive forms of the disease, such as AKI, nephrotic syndrome, and advanced CKD. Therefore, it is possible that the increase in these aggressive presentations resulted in a greater

indication of kidney biopsy in the last years and consequently, a greater number of cases of IgA nephropathy diagnosed among older adult patients.

One of the most salient findings in our study is the high and increasing incidence of AKI as the first manifestation of IgA nephropathy. In the majority of patients presenting with AKI (53 of 61 patients; 86%), the acute impairment of kidney function coincided with an outbreak of gross hematuria or a very intense nonvisible hematuria, and the presence of numerous erythrocyte casts within renal tubules with associated tubular necrosis was the most prominent finding in kidney biopsy. The cause of this increase in hematuria-related AKI is not clear, but our data suggest that the high prevalence of anticoagulant treatments among the older population can contribute, at least partially, to this epidemiologic change. Thus, 18 (34%) of the 53 patients who presented with hematuria-related AKI were receiving anticoagulant treatments, and this proportion rose to 42% among patients older than 72 years old.

Hematuria-related AKI has been reported in patients treated with warfarin (warfarin-related nephropathy) (13), and a similar complication has been described with other types of oral anticoagulants (14). It is plausible to think that anticoagulant treatments in patients with IgA nephropathy, an entity in which persistent microhematuria and gross hematuria episodes are characteristic clinical manifestations, may exacerbate the predisposition of older patients with IgA nephropathy to episodes of gross hematuria-related AKI as our study shows. Notably, no cases of

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

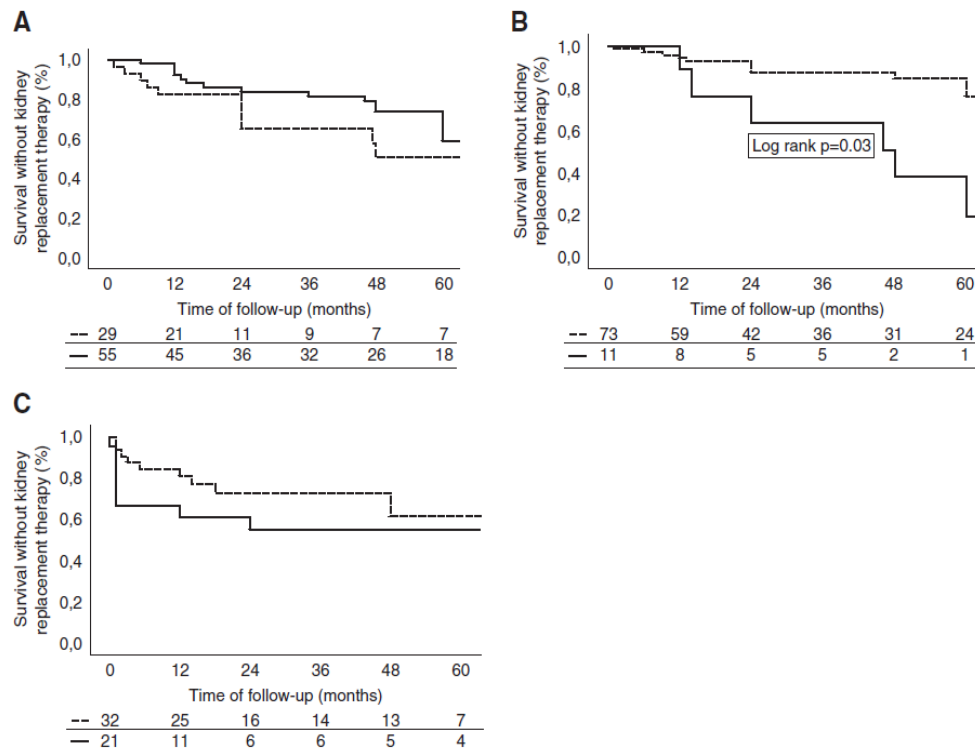


Figure 3. | Survival without kidney replacement therapy by treatment received after diagnosis. (A) Patients with asymptomatic urinary symptoms according to immunosuppressive treatment. Dotted line indicates immunosuppressive therapy. Solid line indicates no immunosuppressive therapy. (B) Patients with asymptomatic urinary symptoms according to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Dotted line indicates renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Solid line indicates no renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (C) Patients with hematuria-related AKI according to immunosuppressive treatment. Dotted line indicates immunosuppressive therapy. Solid line indicates no immunosuppressive therapy.

warfarin-related nephropathy have been reported in patients with glomerular diseases other than IgA nephropathy. However, some studies have shown that an important number of otherwise healthy subjects may have glomerular deposits of IgA without clinical manifestations (15), and it is possible that anticoagulation may precipitate an episode of severe glomerular hematuria in these previously asymptomatic patients. However, more studies are needed to investigate this hypothesis.

Glomerular hemorrhage in Bowman’s space and numerous occlusive erythrocyte casts in tubules with signs of acute tubular injury are found in both patients with anticoagulant-related nephropathy and patients with hematuria-related AKI of IgA nephropathy (13,14,16,17), making the differentiation between the entities very difficult. Some patient reports of patients with IgA nephropathy and hematuria-related AKI precipitated by anticoagulant treatment have been described in recent years (18), but our study is the first to highlight the real incidence of this complication in a large cohort of older patients with IgA nephropathy.

Previous studies have reported that chronic lesions in kidney biopsy are more frequent and that the decline in kidney function is faster in older patients with IgA nephropathy than in younger ones (4,6). However, most of

these data were extracted from registry studies or small series of patients. Our study confirms in a large cohort of patients the poor prognosis of IgA nephropathy in older adults. After 2 years of follow-up, survival without KRT (maintenance dialysis or kidney transplantation) or death before KRT was 48%, and at 5 years, this proportion had decreased to 26%.

The poor outcome of older patients with IgA nephropathy may be related to the advanced CKD found in most of them at presentation, with severe chronic lesions in the kidney biopsy (19,20). In fact, the level of serum creatinine at baseline and the degree of interstitial fibrosis were, along with age at presentation, risk factors associated with the probability of reaching the combined end point of KRT or death before KRT. Those patients presenting with hematuria-related AKI also had poor prognosis, with only 36% and 21% survival without KRT or death before KRT after 2 and 5 years, respectively.

Our group had previously described a greater susceptibility of older patients with IgA nephropathy to the deleterious consequences of hematuria-related AKI, with a significant proportion of patients not recovering their previous kidney function after the cessation of gross hematuria (18,19). To explain these different outcomes, it could be hypothesized that the senile kidney parenchyma is more

sensitive to the tubular damage induced by the hemoglobin released by erythrocytes in the tubular lumen (17,20-22). However, it has been recently shown that hemoglobin uptake by podocytes causes intense oxidative stress and apoptosis, leading to podocyte loss (23).

There is a general consensus about the beneficial effect of RAAS blockers in patients with significant proteinuria and hypertension (24,25). In line with this recommendation, we found an association between RAAS blockers and a better outcome in our cohort in both univariate and multivariable analyses. However, despite the fact that a large majority of our patients were treated with RAAS blockers, the overall prognosis was poor.

The role of immunosuppressive treatment in IgA nephropathy has been questioned by the results of recent studies (26,27) showing that the severity of their side effects may overcome their marginal benefits on kidney function. Nevertheless, information about the influence of immunosuppressive treatments on the outcomes of older patients with IgA nephropathy is remarkably scarce, and very few older adults have been included in prospective therapeutic trials. In our study, immunosuppression was not associated with a better outcome in those patients who presented with asymptomatic urinary abnormalities, whereas there was a nonsignificant trend for a higher rate of baseline kidney function recovery and a lower rate of KRT requirements among those patients presenting with hematuria-related AKI who received immunosuppressive treatments. Nevertheless, prospective controlled trials to determine the possible efficacy of immunosuppressive or other new treatments in older patients with IgA nephropathy are needed.

Our study presents important limitations, mainly related to its retrospective design and the lack of uniform protocols for kidney biopsy indication. The lack of common protocols for the use of immunosuppressive treatments, the variability in the doses and duration of these treatments, and the small number of patients in some of the subgroups hamper the assessment of the influence of immunosuppression. However, the study presents evident strengths, including the largest series of older patients with biopsy-proven IgA nephropathy so far collected; an overview of the changes in the types of clinical presentation in the last 25 years; and a detailed description of the clinical, analytic, and histologic characteristics at presentation. Furthermore, all of the patients were regularly and carefully monitored during follow-up, and the study provides a detailed report of final outcomes and the influence of the treatments received by the patients.

In summary, our study shows that the diagnosis of IgA nephropathy in older adults has progressively increased in the last 25 years, especially at the expense of patients with hematuria-related AKI. Our data suggest that anticoagulant therapy may be, at least partially, responsible for this trend. Our study also illustrates the dismal prognosis of IgA nephropathy in older adults, with survival rates without KRT of 48% and 26% at 2 and 5 years of follow-up, respectively. RAAS blockade was associated with a protective influence on kidney survival, whereas immunosuppressive treatments were not associated with a beneficial influence on patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities. The almost significant

trend that we found regarding a protective role of immunosuppressive treatments on patients with hematuria-related AKI should be explored by means of carefully designed prospective studies. Overall, considering the increasing diagnosis and the poor prognosis of IgA nephropathy in older adults shown by our study, investigations about new therapeutic alternatives for this type of patients are urgently needed.

Disclosures

The authors have nothing to disclose.

Funding

Dr. Moreno was supported by grants from Programa Miguel Servet (CP10/00479, CPII16/00017, PI13/00802 and PI14/00883), the Spanish Society of Nephrology, and Fundación Renal Íñigo Alvarez de Toledo. Dr. Praga was supported by the Instituto de Salud Carlos III and by grants from REDinREN (RD012/0021) and Fondo de Investigaciones Sanitarias (ISCIII/FEDER; grants 13/02502, ICI14/00350, and 16/01685).

Supplemental Material

This article contains the following supplemental material online at <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2215/CJN.13251118/-/DCSupplemental>.

Supplemental Appendix. Statistical analysis.

Supplemental Figure 1. Survival without kidney replacement therapy, death, or the composite end point (RRT or death before RRT) in the whole cohort of patients.

Supplemental Figure 2. Survival without composite end point (RRT or death before RRT) according to the period of diagnostic.

Supplemental Figure 3. Survival without composite end point of patients of our study cohort (>65 years old) and the 12 de Octubre cohort (<65 years old) after a propensity score matching.

Supplemental Table 1. Number of kidney biopsies, number of them with the diagnosis of IgA nephropathy, and number of IgA nephropathy diagnoses in patients >65 years old in each period of time.

Supplemental Table 2. CKD stages at diagnosis in the study cohort of patients >65 years old and a control cohort of patients with IgA nephropathy younger than 65 years old.

Supplemental Table 3. Cox proportional hazard regression model for association between covariates and mortality before kidney replacement therapy or kidney replacement therapy initiation adjusted for competing risk of death (subdistribution hazards model of Fine and Gray).

Supplemental Table 4. Baseline characteristics and outcome of our study cohort (>65 years old) and the 12 de Octubre cohort (<65 years old) after a propensity score matching.

Supplemental Table 5. Patients presenting with asymptomatic urinary abnormalities treated and not treated with immunosuppressive drugs.

Supplemental Table 6. Baseline characteristics and outcomes of patients ≥ 72 and <72 years old.

Supplemental Table 7. Patients presenting with hematuria-related AKI treated and not treated with immunosuppressive drugs.

Supplemental Table 8. Cause of death in patients who died before the start of kidney replacement therapy.

References

1. Floege J, Feehally J: Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 9: 320-327, 2013
2. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, Glassock RJ: IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16001, 2016

3. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, López-Gómez JM; all members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis: Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: Data from the Spanish registry of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 33: 472–477, 2018
4. Duan ZY, Cai GY, Chen YZ, Liang S, Liu SW, Wu J, Qiu Q, Lin SP, Zhang XG, Chen XM: Aging promotes progression of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 38: 241–252, 2013
5. Sumnu A, Gursu M, Ozturk S: Primary glomerular diseases in the elderly. *World J Nephrol* 4: 263–270, 2015
6. Frimat L, Hestin D, Aymard B, Mayeux D, Renoult E, Kessler M: IgA nephropathy in patients over 50 years of age: A multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1043–1047, 1996
7. Cheungpasitpon W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q: Primary IgA nephropathy in elderly patients. *Nephrology (Carlton)* 20: 419–425, 2015
8. Abrass CK: Glomerulonephritis in the elderly. *Am J Nephrol* 5: 409–418, 1985
9. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis: Frequency of renal pathology in Spain 1994–1999. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1594–1602, 2002
10. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 16: 903–920, 2012
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 3: [suppl 1]: S8–S12, 2012
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 3: [suppl 2]: S139–S274, 2012
13. Brodsky SV, Sato A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T: Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 54: 1121–1126, 2009
14. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Sato A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV: Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: Direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2228–2234, 2014
15. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y: Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 63: 2286–2294, 2003
16. 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* 2: 51–57, 2007
17. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, Egido J: Haematuria: The forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 27: 28–34, 2012
18. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F: Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy. *Case Rep Nephrol* 2015: 298261, 2015
19. Catran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H; 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* 76: 534–545, 2009
20. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G, Ragni A, Bestetti Bosisio M: IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol* 16: 251–257, 1981
21. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, Santos A, Macias N, Mahillo I, Gutiérrez E, Praga M, Egido J, López-Gómez JM, Moreno JA: Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS One* 10: e0128575, 2015
22. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Praga M, Egido J: Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol* 31: 523–533, 2016
23. Rubio-Navarro A, Sanchez-Niño MD, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Gutiérrez E, Yuste C, Sevillano Á, Praga M, Egea J, Román E, Cannata P, Ortega R, Cortegano I, de Andrés B, Gaspar ML, Cadenas S, Ortiz A, Egido J, Moreno JA: Podocytes are new cellular targets of haemoglobin-mediated renal damage. *J Pathol* 244: 296–310, 2018
24. 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* 14: 1578–1583, 2003
25. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, Kirschstein M, Linné T: IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 18: 1880–1888, 2007
26. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Panzer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JF, Hilgers RD, Floege J; STOP-IgAN Investigators: Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 373: 2225–2236, 2015
27. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, Monaghan H, Zhao M, Barbour S, Reich H, Catran D, Glascock R, Levin A, Wheeler D, Woodward M, Billot L, Chan TM, Liu ZH, Johnson DW, Cass A, Feehally J, Floege J, Remuzzi G, Wu Y, Agarwal R, Wang HY, Perkovic V; TESTING Study Group: Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: The TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 318: 432–442, 2017

Received: November 11, 2018 Accepted: May 1, 2019

Published online ahead of print. Publication date available at www.cjasn.org.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

1192 CJASN

AFFILIATIONS

¹Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain; ³Department of Nephrology, Fundación Puigvert, Barcelona, Spain; ⁴Department of Nephrology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁵Department of Nephrology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain; ⁶Programa de prevención y tratamiento de las glomerulopatías (PPTG) de Uruguay, Sociedad Uruguaya de Nefrología Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas Montevideo, Montevideo, Uruguay; ⁷Department of Nephrology, Hospital de Lucus Augusti, Lugo, Spain; ⁸Department of Nephrology, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Spain; ⁹Department of Nephrology, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ¹⁰Department of Nephrology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ¹¹Department of Nephrology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Spain; ¹²Department of Nephrology, Hospital General de Segovia, Segovia, Spain; ¹³Department of Nephrology, Hospital de Palamós, Palamos, Spain; ¹⁴Department of Nephrology, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ¹⁵Department of Nephrology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¹⁶Department of Nephrology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Gran Canaria, Spain; ¹⁷Department of Nephrology, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; ¹⁸Department of Nephrology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ¹⁹Department of Nephrology, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain; ²⁰Department of Nephrology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; ²¹Department of Nephrology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ²²Department of Nephrology, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain; ²³Department of Nephrology, Hospital Clínico de Madrid, Madrid, Spain; ²⁴Department of Nephrology, Hospital San Pedro, Logroño, Spain; ²⁵Nephrology Center, Hospital de Clínicas, Department of Medicine, Republic University, Montevideo, Uruguay; and ²⁶Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba, University of Córdoba, Córdoba, Spain

7.2.2 Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, Herencia C, García-Caballero C, Praga M, Egido J. Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int J Mol Sci.* 2019 May 5;20(9). pii: E2205




International Journal of
Molecular Sciences



Review

Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation?

Juan Antonio Moreno ^{1,2,*} , Ángel Sevillano ³, Eduardo Gutiérrez ³, Melania Guerrero-Hue ^{1,2}, Cristina Vázquez-Carballo ¹, Claudia Yuste ³, Carmen Herencia ¹, Cristina García-Caballero ¹, Manuel Praga ³ and Jesús Egido ^{1,4,*}

¹ Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory. Fundación Jiménez Díaz University Hospital-Health Research Institute (FIIS-FJD), Autónoma University of Madrid (UAM), 28040 Madrid, Spain; mell10anie@gmail.com (M.G.-H.); cvazqu01@ucm.es (C.V.-C.); carmen_herencia@hotmail.com (C.H.); crisgcomplutense@gmail.com (C.G.-C.)

² Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University of Córdoba, 14014 Córdoba, Spain

³ Department of Nephrology, Hospital 12 de Octubre, 28040 Madrid, Spain; sevillano.am@gmail.com (Á.S.); eduardogutmat90@hotmail.com (E.G.); claudiayustelozano@yahoo.es (C.Y.); mpragat@senefro.org (M.P.)

⁴ Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: juan.moreno@uco.es (J.A.M.); jegido@quironsalud.es (J.E.)

Received: 29 March 2019; Accepted: 28 April 2019; Published: 5 May 2019



Abstract: Glomerular hematuria is a cardinal symptom of renal disease. Glomerular hematuria may be classified as microhematuria or macrohematuria according to the number of red blood cells in urine. Recent evidence suggests a pathological role of persistent glomerular microhematuria in the progression of renal disease. Moreover, gross hematuria, or macrohematuria, promotes acute kidney injury (AKI), with subsequent impairment of renal function in a high proportion of patients. In this pathological context, hemoglobin, heme, or iron released from red blood cells in the urinary space may cause direct tubular cell injury, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine production, and further monocyte/macrophage recruitment. The aim of this manuscript is to review the role of glomerular hematuria in kidney injury, the role of inflammation as cause and consequence of glomerular hematuria, and to discuss novel therapies to combat hematuria.

Keywords: hematuria; inflammation; oxidative stress; tubular injury; AKI; chronic kidney disease (CKD)

1. Introduction

Hematuria is described as the presence of red blood cells (RBCs) in the urine. Dysmorphic (abnormally shaped) RBCs in the urine are the consequence of RBC egression through the glomerular filtration barrier, and indicate hematuria of glomerular origin. Glomerular hematuria is a frequent manifestation of many renal diseases, and may be classified as microscopic or macroscopic according to its intensity. Recent evidence suggests a negative repercussion of glomerular hematuria on kidney function. In addition, gross hematuria promotes acute kidney injury (AKI), with a subsequent impairment of renal function by different pathological mechanisms, including an exacerbated inflammatory response. In the next sections, we will fully address the role of glomerular hematuria on kidney injury, emphasizing the causes as well as the pathophysiological consequences.

2. Glomerular Hematuria: An Important and Often-Neglected Clinical Sign

2.1. Prevalence of Glomerular Hematuria

The prevalence of hematuria in the general population is certainly unsettled. Screening programs show hematuria in 0.18–16.1% of healthy adults [1–5] and in between 0.03% and 3.9% of children [6–9]. This broad range reflects a relative lack of interest in hematuria, based in its traditionally benign consideration, the absence of standardized methods to detect and quantify hematuria [10,11], or even the difficulties in distinguishing non-glomerular from glomerular hematuria. Moreover, there is striking limited data on the prevalence and severity of glomerular hematuria in renal biopsy registries [12–16]. In these studies, the occurrence of glomerular hematuria ranged between 63.7% and 75.8% of cases. Glomerular hematuria seems to be more frequent in males than in females, regardless of age [17]. Children present more frequent macroscopic hematuria bouts than adults, whereas microhematuria is more common in adults [12,17].

2.2. Common Causes of Glomerular Hematuria

IgA nephropathy (IgAN), the commonest primary glomerulonephritis (GN), is the most frequent cause of glomerular hematuria (Table 1) [12,17]. Approximately half of patients can present with outbreaks of macroscopic gross hematuria (MGH), while the other half can do so with microhematuria. Macroscopic bouts of hematuria are more common in the early stages of IgAN and in children, concomitant with mucosal infections, usually in the respiratory tract and occasionally in the gastrointestinal tract [18].

Table 1. Significance of hematuria in glomerular disease.

Disease	Significance
Lupus nephritis	Classical symptom Marker of activity [19]
ANCA-associated vasculitis	Classical symptom Marker of activity Marker of risk to relapse after response to therapy [20]
Disorders of collagen IV α 345	Classical symptom
IgAN	Classical symptom Marker of activity Probable implicated in progression of the disease Implicated in AKI associated to gross hematuria [21] Probable risk factor to progression to ESRD [22]
Other primary glomerulopathies	Classical symptom Marker of activity [19]

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), vasculitis, and acute glomerular inflammation, as observed in postinfectious GN or lupus, may also be associated with glomerular hematuria. Although hematuria is a usual urinalysis feature in endocapillary GN [23], extracapillary GN [12], and membranoproliferative GN [24], the real prevalence of hematuria in these diseases is mainly based in observational cohorts [25–27]. Data from the Spanish renal biopsy registry [17] reported an unexpectedly high rate of hematuria (50%) among patients that were traditionally considered as not hematuric GN, including minimal change disease, membranous GN, or focal and segmental glomerulosclerosis. In the recently characterized C3 glomerulonephritis (C3GN), hematuria—mainly microhematuria—was also present in 87% of the patients [28]. Interestingly, macrohematuria bouts have been also described in C3GN concurrently with upper respiratory tract infections, mimicking IgAN [29].

Current advances in genetic testing have allowed the condition previously known “benign familial hematuria” to be split into several type-IV collagen-associated diseases, such as Alport syndrome, thin basement membrane disease (TBMN), and the hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms and muscle cramps syndrome (HANAC) [30]. These type IV collagen-related disorders show persistent microscopic hematuria in the early stages, which progress over the years to proteinuria and chronic kidney disease (CKD), dependent on individual genetic background [31]. Further, infections have been reported as a trigger of macroscopic bouts of hematuria in collagen-associated disorders [32,33]. Finally, anticoagulant-related nephropathy (ARN) is a recently described entity characterized by gross glomerular hematuria and AKI in patients receiving warfarin [34] or other types of anticoagulant therapy [35,36]. ARN is secondary to a profuse glomerular hemorrhage as a consequence of over-anticoagulation (INR > 3) [37]. ARN shows a disease rate of 2–26 cases per year of follow-up [38–40] and a prevalence of the entity of 20% in over-coagulated patients (INR > 3) [41]. Unpublished data from our group shows that anticoagulant therapy is associated with AKI related to hematuria bouts in patients with IgAN. This could be a link between ARN and IgAN.

3. Hematuria and Renal Damage: Cause or Consequence?

3.1. Hematuria as a Sign of Glomerular Inflammation and Disease Progression

Although hematuria is a cardinal symptom of renal disease, it has occupied very little relevance as a negative prognostic factor, unlike proteinuria that continues to play a central role in the diagnosis and treatment of kidney diseases. This lack of interest in hematuria is surprising because it is a defining symptom of IgAN and other pathologies. New evidence suggests a link between inflammation and the genesis of glomerular hematuria. In an experimental model of IgAN, treatment with an IgA1 protease decreased IgA1 deposition—a fact that correlated with a decrease in inflammation, mesangial expansion, and from a clinical point of view, with a very significant reduction in hematuria without a significant influence on proteinuria [42]. In IgAN patients, macroscopic hematuria coincides with aero-digestive infections [43], indicating that dysregulation of the mucosal immune system may play an important role in the pathogenesis of hematuria through a mucosa–kidney axis [44]. In fact, the activation of Toll-like receptors (TLRs) by bacterial or viral antigens causes polyclonal lymphocyte proliferation [45,46] and the formation of circulating immune complex [43,47]. Another possible mechanism involved in the exacerbation of macrohematuria by inflammation includes the CX3CL1/CX3CR1 axis. The peripheral mononuclear cells of patients with IgAN have a higher expression of CX3CR1 during the episode of macrohematuria, as well as increased serum and urinary levels of CX3CL1, the unique ligand of CX3CR1 [48]. The CX3CL1/CX3CR1 axis may play a primordial role through its chemotactic activity to recruit infiltrating cells that can modify the glomerular filtration barrier. Increased CX3CL1 expression is not exclusive to IgAN, and can be increased in other glomerular diseases associated with hematuria, such as lupus nephritis [49].

Recent data have shown the value of hematuria as a possible marker of relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. The authors found a significant positive association between the persistence of hematuria and subsequent nephritis relapse, although this association was not significant with the persistence of proteinuria [20]. One of the great future challenges is the establishment of a clear association between the glomerular damage and its potential utility to decide if it is necessary to increase the immunosuppressive treatment. Following these studies, the question arises as to whether hematuria is a simple marker of major renal damage. Hematuria could be an early indicator of recurrence, particularly if we consider that this is the first study examining the value of the level of hematuria in the relapse of vasculitis. Hematuria was previously demonstrated as a marker of flare in patients with systematic lupus erythematosus (SLE). Ding et al. suggested that alterations in the sediment, either in the form of isolated microhematuria or associated with sterile pyuria, were associated with the activity of the SLE, being able to serve as a marker of activity phase [19]. This

hypothesis was confirmed in an analysis based on a prospective study of urine sediment changes in the Ohio SLE study [50].

3.2. Pathophysiological Consequences of Hematuria (AKI and CKD)

3.2.1. Hematuria and AKI

Renal findings in pathologies related to glomerular hematuria usually include tubules filled with RBC casts and acute tubular necrosis, mainly during the gross hematuria bouts. Massive hematuria of glomerular origin produces AKI and damage in tubular cells through different mechanisms: (a) direct tubular damage due to intratubular obstruction of the blood casts, (b) direct tubular toxic effect of hemoglobin (Hb) and heme produced after rupture of the erythrocytes in the tubular lumen, and (c) processes of erythrophagocytosis by the renal tubular cells. Taking all these aspects into account, the duration of macrohematuria bouts becomes a crucial phenomenon for the recovery of renal function. This may be especially relevant in elderly patients and patients with previous chronic renal failure, who may not be able to recover their full functional capacity, especially if the insult is prolonged [21,51].

From a physiopathological point of view, red blood cells in the urine in patients with hematuria release Hb and heme-related products, which are further taken up by tubular cells (Figure 1). Once inside the cell, Hb dissociates, releasing the globins and the heme group, which induces several pathological effects, including oxidative stress, cell death, inflammation, and fibrosis [51,52]. Recent data from our group show that, in addition to the tubular cells, podocytes may be the cellular target of Hb-mediated kidney damage. Thus, Hb induces oxidative damage, podocyte dysfunction, and finally apoptosis, with the detachment of the podocyte from the glomerular capillary [53]. The traffic of Hb through the capillary wall can damage the podocyte, and consequently originate an alteration of the glomerular filtration barrier in patients with glomerular diseases with outbreaks of macroscopic hematuria, such as IgAN. This could explain, at least in part, the deterioration of renal function suffered by those patients after a hematuria bout, especially in elderly patients [21]. However, this hypothesis has not yet been tested. The injury suffered by erythrocytes during their pass throughout the glomerular filtration barrier may promote the release of microvesicles containing microRNA (miRNA). miRNA can be swallowed by nearly all cells, playing an important role in the regulation of oxidative stress and intercellular communication by regulating gene expression. The more prevalent miRNA present in the urinary sediment of IgAN patients with hematuria were mainly derived from urinary erythrocytes, such as miR-25-3p, miR-144-3p, and miR-486-5p [54]. That implies that miRNA delivered by hematuria could act over renal parenchymal cells, changing their gene expression, and could be involved in the pathogenesis and evolution of kidney disease [55]. In other words, the presence of specific miRNA in the sediment could be a marker of the activity of hematuric disease, and may be a useful diagnostic tool. Thus, miR-215-5p and miR-378i appear more frequently in IgAN patients [54,56].

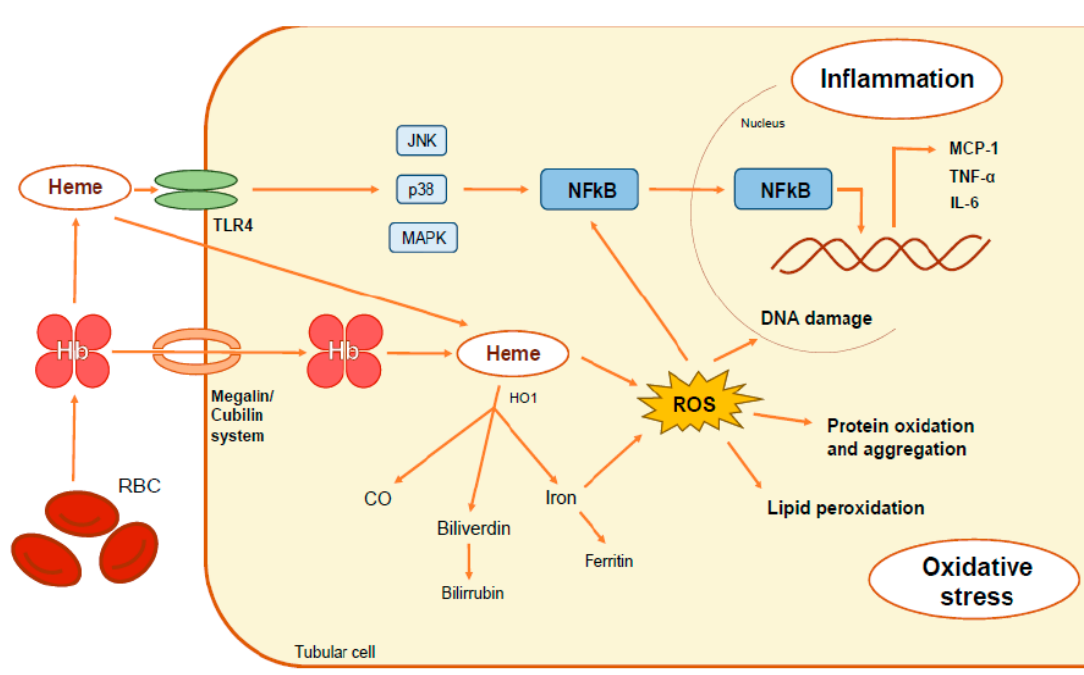


Figure 1. Pathophysiological mechanisms involved in renal damage associated with hematuria. Hemoglobin released by intratubular degradation of erythrocytes may be incorporated into proximal tubules through the megalin-cubilin receptor system or degraded in the tubular lumen, releasing heme. Hb, heme and iron accumulation within tubular cells triggers oxidative stress (lipid peroxidation, protein oxidation and aggregation and DNA damage) and inflammatory cytokine secretion (MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha), and interleukin 6 (IL-6)) throughout NF-κB transcription factor activation. The heme group may be recognized by the Toll-Like Receptor 4 (TLR4), resulting in the activation of the pro-inflammatory downstream signaling pathways like c-Jun kinases, p38, MAPK and NF-κB.

3.2.2. Hematuria as a Risk Factor for CKD

For many years, hematuria has been considered as only a symptom of some renal disorders. However, multiple studies have challenged this concept, pointing out that the presence of hematuria is associated with an increased risk of developing end-stage renal disease (ESRD). Glomerular diseases, specially IgAN, constitute the scenario where the association between hematuria and long-term renal dysfunction have been best analyzed. In this way, the persistence of hematuria in IgAN has been related to a greater probability of developing ESRD compared to patients with minimal or negative hematuria [22]. In fact, in that disease mild hematuria is associated with an increased risk of ESRD after 10 years of follow-up [57].

In an epidemiological study, the presence of isolated microhematuria significantly increased the risk for ESRD after 22 years of follow-up in a young Israeli population [6]. The presence of hematuria was also associated with a faster decline in renal function in advanced CKD patients compared with those without hematuria [58]. Similar findings emerged from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study [59] and the EPPIC (Evaluating Prevention of Progression In Chronic kidney disease) trials [60]. These studies evidenced an increase of the risk of ESRD after two years of follow-up among patients with baseline hematuria and a decrease of the risk to develop ESRD in those without hematuria. Finally, a recent report showed a significant association of hematuria with an increased risk of ESDR in a group of patients with diabetic nephropathy—the first cause of CKD in developed countries [61]. Based on these pieces of evidence, we consider that hematuria should be added to the traditional risk factor of CKD progression.

4. Should Hematuria be Included as a Surrogate Marker in Clinical Trials of Renal Diseases?

The search for adequate surrogate markers of disease progression, including the progression of renal diseases, is a key issue in many clinical conditions. However, the doubling of serum creatinine is currently the only validated marker associated with renal outcome [62]. Some evidence indicates that proteinuria disappearance could also be a good candidate as a surrogate marker, but further studies are necessary before its acceptance [62]. Hematuria is considered a marker of activity in ANCA vasculitis, lupus nephritis, or IgAN [19,20,63], and recent data indicate that the persistence of hematuria in IgAN is associated with increased risk of the development of ESRD [21,64,65]. For that reason, hematuria disappearance could be a surrogate marker of renal outcome in different diseases, such as vasculitis or glomerulonephritis. However, additional studies are necessary to validate this hypothesis.

5. Hematuria at the Crossroads of Inflammation and Oxidative Stress

The lysis of RBC in the urinary space releases Hb and heme-related products. Hb is incorporated into the kidney through the megalin/cubilin system, and after their oxidation and intracellular destabilization, heme is released and exerts its cytotoxic effect on the renal cells (particularly on the renal tubular epithelium) [66]. Heme consists of a tetrapyrrole ring with an iron atom bound in the center, coordinated to four pyrrole rings [67]. Heme released from the RBC generates oxidative stress, promoting the oxidation of proteins and lipids [68,69], altering the integrity of the cells, and damaging the DNA [70]. The structural instability of heme is essential for the induction of oxidative stress and inflammatory response [71]. Because of its structural properties, especially the hydrophobicity of the porphyrin ring, heme can be incorporated in the lipid bilayer that constitutes cell membranes, where it increases cellular susceptibility to oxidative damage [72]. Additionally, free iron is a potent oxidant and can generate free radicals through the Fenton reaction.

Heme has proinflammatory properties, including leukocyte activation and migration, increased expression of adhesion molecules, and the induction of acute-phase proteins. Thus, heme promotes endothelial activation and elicits the expression of adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and von Willebrand factor [73–75], which facilitates the recruitment and migration of leukocytes [73,76].

Heme also promotes direct pro-inflammatory effects, for example, by activating the production of leukotriene B₄ in tissue macrophages, which acts as a chemotactic agent of neutrophils [77]. Additionally, heme can act directly on neutrophils by delaying their apoptosis [78], enhancing their harmful effect on tissue [78]. Heme has been identified as a damage-associated molecular pattern (DAMP), a group of endogenous molecules derived from damaged cells capable of promoting and exacerbating the immune response. These DAMPs are recognized by pattern-recognition receptors (PRRs), within the family of TLRs. Specifically, heme is a ligand of a member of this family—the TLR4 receptor [79]. The activation of TLR4 by heme induces an inflammatory response through the activation of the transcription factor NF- κ B [75,80]. As a ligand of TLR4, heme promotes the activation of several downstream signaling pathways, such as c-Jun kinases, p38, and MAPK [81], thus inducing an inflammatory response throughout MCP-1 production [82]. The TLR4 antagonist TAK-242 reduced these heme side effects, suggesting a direct relationship between inflammation and heme through TLR4 in renal tubular cells. Another pathway involved in the inflammation induced by heme is the activation of the NLRP3 (nitrogen permease regulator-like 3) inflammasome, leading to the release of different cytokines and chemokines involved in the recruitment of monocytes/macrophages [83].

6. Can We Envision a Therapeutic Approach for Hematuria-Associated Diseases?

There are no specific therapies to decrease adverse effects associated with hematuria in glomerular diseases. However, the more plausible therapeutic option would be oriented towards the prevention of hematuria bouts and treatment of the nephrotoxic effect of hematuria on renal cells.

6.1. Treatment for the Prevention of Gross Hematuria Bouts

Since hematuria was considered as just a benign symptom for decades, no significant effort has been made to treat macrohematuria. Indeed, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines only recommend supportive treatment for IgAN patients in this context, although this population is at high risk of developing acute or chronic kidney failure [21]. Immunosuppressor therapy, and most specifically corticosteroids, seems a logical option to treat macrohematuria episodes because inflammation is implicated in this phenomenon and because patients with IgAN, ANCA-vasculitis, or lupus nephritis that respond to this therapy usually experience hematuria disappearance. However, to date, there is no evidence to support this hypothesis.

The introduction of budesonide—a new oral corticosteroid with fewer systemic adverse events—provides opportunities to further explore therapeutic approaches for patients with persistent episodes of macroscopic hematuria [84]. Interestingly, budesonide treatment reduced hematuria in IgAN patients from the NEFIGAN clinical trial [85]. Since macrohematuria bouts are usually preceded by upper respiratory infection, tonsillectomy may be considered as another approach in IgAN patients with recurrent tonsillitis, though the results are contradictory [86].

6.2. Treatment of the Nephrotoxic Effect of Hematuria

No drug therapy has yet been tested in the management of nephrotoxicity induced by glomerular hematuria. However, based on the actual knowledge of pathogenesis of the damage, some therapeutic options could be effective: (1) alkalinization of the urine to reduce the dissociation of iron from the Hb, (2) diuretics to tubular obstruction by RBC casts, (3) iron chelators (deferiprone or deferoxamine) to decrease iron-nephrotoxicity, and (4) anti-oxidant and anti-inflammatory drugs, such as N-acetylcysteine or Nrf2 inducers. Although there are no current studies reporting beneficial effects on hematuria, a recent paper showed that the administration of N-acetylcysteine prevented Scr increase in 5/6 nephrectomized rats with warfarin-induced AKI [87].

7. Conclusions

Hematuria is a common urinary finding present in several glomerular diseases and patients with bad control of coagulation, among other conditions. Recent studies indicate a pathological role of hematuria in renal damage by promoting AKI and progression to CKD. The renal damage mediated by hematuria is related to nephrotoxic actions of Hb and heme on tubular cells, although data from our studies may suggest that the podocyte may be another cellular target of these molecules. Inflammation and oxidative stress are key processes involved in hematuria-related diseases, and may be plausible targets to develop novel therapeutic approaches.

Funding: Supported by FIS/FEDER CP14/00008, CP16/00017, PI15/00448, PI16/00735, PI16/02057, PI17/00130, PI17/01495, ISCIII-RETIC REDinREN RD012/0021, RD016/0009 FEDER funds, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (RYC-2017-22369), Sociedad Española de Nefrología, Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Comunidad de Madrid Cifra2 B2017/BMD-3686 and Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Woolhandler, S.; Pels, R.J.; Bor, D.H.; Himmelstein, D.U.; Lawrence, R.S. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* **1989**, *262*, 1214–1219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hiatt, R.A.; Ordoñez, J.D. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1994**, *3*, 439–443.

3. Ramirez, S.P.B.; Kapke, A.; Port, F.K.; Wolfe, R.A.; Saran, R.; Pearson, J.; Hirth, R.A.; Messina, J.M.; Daugirdas, J.T. Dialysis Dose Scaled to Body Surface Area and Size-Adjusted, Sex-Specific Patient Mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2012**, *7*, 1977–1987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Chadban, S.J.; Briganti, E.M.; Kerr, P.G.; Dunstan, D.W.; Welborn, T.A.; Zimmet, P.Z.; Atkins, R.C. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2003**, *14*, S131–S138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Ong, L.M.; Punithavathi, N.; Thurairatnam, D.; Zainal, H.; Beh, M.L.; Morad, Z.; Lee, S.Y.; Bavanandan, S.; Kok, L.S. Prevalence and risk factors for proteinuria: The National Kidney Foundation of Malaysia Lifecheck Health Screening programme. *Nephrology* **2013**, *18*, 569–575. [[CrossRef](#)]
6. Vivante, A.; Afek, A.; Frenkel-Nir, Y.; Tzur, D.; Farfel, A.; Golan, E.; Chaiter, Y.; Shohat, T.; Skorecki, K.; Calderon-Margalit, R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* **2011**, *306*, 729–736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hajar, F.; Taleb, M.; Aoun, B.; Shatila, A. Dipstick urine analysis screening among asymptomatic school children. *N. Am. J. Med. Sci.* **2011**, 179–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Chen, W.; Liu, Q.; Wang, H.; Chen, W.; Johnson, R.J.; Dong, X.; Li, H.; Ba, S.; Tan, J.; Luo, N.; et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease: A population study in the Tibetan population. *Nephrol. Dial. Trans.* **2011**, *26*, 1592–1599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Murakami, M.; Hayakawa, M.; Yanagihara, T.; Hukunaga, Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int. Suppl.* **2005**, S23–S27. [[CrossRef](#)]
10. Cohen, R.A.; Brown, R.S. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2330–2338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Moreno, J.A.; Martin-Cleary, C.; Gutierrez, E.; Rubio-Navarro, A.; Ortiz, A.; Praga, M.; Egido, J. Haematuria: The forgotten CKD factor? *Nephrol. Dial. Trans.* **2012**, *27*, 28–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rychlik, I.; Jancova, E.; Tesar, V.; Kolsky, A.; Lacha, J.; Stejskal, J.; Stejskalova, A.; Dusek, J.; Herout, V. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol. Dial. Trans.* **2004**, *19*, 3040–3049. [[CrossRef](#)]
13. Maixnerova, D.; Jancova, E.; Skibova, J.; Rysava, R.; Rychlik, I.; Viklicky, O.; Merta, M.; Kolsky, A.; Reiterova, J.; Neprasova, M.; et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994–2011. *J. Nephrol.* **2015**, *28*, 39–49. [[CrossRef](#)]
14. Schena, F.P. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol. Dial. Trans.* **1997**, *12*, 418–426. [[CrossRef](#)]
15. Paripović, D.; Kostić, M.; Kruščić, D.; Spasojević, B.; Lomić, G.; Marković-Lipkovski, J.; Basta-Jovanović, G.; Smoljanić, Ž.; Peco-Antić, A. Indications and results of renal biopsy in children: A 10-year review from a single center in Serbia. *J. Nephrol.* **2012**, *25*, 1054–1059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Polito, M.G.; de Moura, L.A.R.; Kirsztajn, G.M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: Clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol. Dial. Trans.* **2010**, *25*, 490–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Yuste, C.; Rivera, F.; Moreno, J.A.; López-Gómez, J.M. Haematuria on the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Haas, M.; Racusen, L.C.; Bagnasco, S.M. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: A report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum. Pathol.* **2008**, *39*, 1309–1316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ding, J.Y.C.; Ibañez, D.; Gladman, D.D.; Urowitz, M.B. Isolated Hematuria and Sterile Pyuria May Indicate Systemic Lupus Erythematosus Activity. *J. Rheumatol.* **2015**, *42*, 437–440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Rhee, R.L.; Davis, J.C.; Ding, L.; Fervenza, F.C.; Hoffman, G.S.; Kallenberg, C.G.M.; Langford, C.A.; McCune, W.J.; Monach, P.A.; Seo, P.; et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *13*, 251–257. [[CrossRef](#)]
21. Gutiérrez, E.; González, E.; Hernández, E.; Morales, E.; Martínez, M.A.; 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*, 51–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Sevillano, A.M.; Gutiérrez, E.; Yuste, C.; Caverio, T.; Mérida, E.; Rodríguez, P.; García, A.; Morales, E.; Fernández, C.; Martínez, M.A.; et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 3089–3099. [[CrossRef](#)]

23. Moroni, G.; Pozzi, C.; Quaglini, S.; Segagni, S.; Banfi, G.; Baroli, A.; Picardi, L.; Colzani, S.; Simonini, P.; Mihatsch, M.J.; et al. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol. Dial. Trans.* **2002**, *17*, 1204–1211. [[CrossRef](#)]
24. Sethi, S.; Fervenza, F.C. Membranoproliferative Glomerulonephritis—A New Look at an Old Entity. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 1119–1131. [[CrossRef](#)]
25. Wyatt, R.J.; Julian, B.A. IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2402–2414. [[CrossRef](#)]
26. D’Agati, V.D.; Kaskel, F.J.; Falk, R.J. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 2398–2411. [[CrossRef](#)]
27. Sethi, S.; Zand, L.; Nasr, S.H.; Glassock, R.J.; Fervenza, F.C. Focal and segmental glomerulosclerosis: Clinical and kidney biopsy correlations. *Clin. Kidney J.* **2014**, *7*, 531–537. [[CrossRef](#)]
28. Medjeral-Thomas, N.R.; O’Shaughnessy, M.M.; O’Regan, J.A.; Traynor, C.; Flanagan, M.; Wong, L.; Teoh, C.W.; Awan, A.; Waldron, M.; Cairns, T.; et al. C3 glomerulopathy: Clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *9*, 46–53. [[CrossRef](#)]
29. Pickering, M.C.; D’Agati, V.D.; Nester, C.M.; Smith, R.J.; Haas, M.; Appel, G.B.; Alpers, C.E.; Bajema, I.M.; Bedrosian, C.; Braun, M.; et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* **2013**, *84*, 1079–1089. [[CrossRef](#)]
30. Kovačević, Z.; Jovanović, D.; Rabrenović, V.; Dimitrijević, J.; Djukanović, J. Asymptomatic microscopic haematuria in young males. *Int. J. Clin. Pract.* **2008**, *62*, 406–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Deltas, C.; Pierides, A.; Voskarides, K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr. Nephrol.* **2012**, *27*, 1221–1231. [[CrossRef](#)]
32. Deltas, C.; Pierides, A.; Voskarides, K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol. Dial. Trans.* **2013**, *28*, 2946–2960. [[CrossRef](#)]
33. Kashtan, C.E. Familial hematuria. *Pediatr. Nephrol.* **2009**, *24*, 1951–1958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Brodsky, S.V.; Satoskar, A.; Chen, J.; Nadasdy, G.; Eagen, J.W.; Hamirani, M.; Hebert, L.; Calomeni, E.; Nadasdy, T. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *Am. J. Kidney Dis.* **2009**, *54*, 1121–1126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Escoli, R.; Santos, P.; Andrade, S.; Carvalho, F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Rep. Nephrol.* **2015**, *2015*, 298261. [[CrossRef](#)]
36. Brodsky, S.V.; Mhaskar, N.S.; Thiruveedi, S.; Dhingra, R.; Reuben, S.C.; Calomeni, E.; Ivanov, I.; Satoskar, A.; Hemminger, J.; Nadasdy, G.; et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res. Clin. Pract.* **2017**, *36*, 387–392. [[CrossRef](#)]
37. Brodsky, S.; Eikelboom, J.; Hebert, L.A. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 2787–2793. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Shin, J.-I.; Luo, S.; Alexander, G.C.; Inker, L.A.; Coresh, J.; Chang, A.R.; Grams, M.E. Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *71*, 251–252. [[CrossRef](#)]
39. Chan, Y.-H.; Yeh, Y.-H.; See, L.-C.; Wang, C.-L.; Chang, S.-H.; Lee, H.-F.; Wu, L.-S.; Tu, H.-T.; Kuo, C.-T. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *68*, 2272–2283. [[CrossRef](#)]
40. Yao, X.; Tangri, N.; Gersh, B.J.; Sangaralingham, L.R.; Shah, N.D.; Nath, K.A.; Noseworthy, P.A. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 2621–2632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Brodsky, S.V.; Nadasdy, T.; Rovin, B.H.; Satoskar, A.A.; Nadasdy, G.M.; Wu, H.M.; Bhatt, U.Y.; Hebert, L.A. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* **2011**, *80*, 181–189. [[CrossRef](#)]
42. Lechner, S.M.; Abbad, L.; Boedec, E.; Papista, C.; Le Stang, M.-B.; Moal, C.; Maillard, J.; Jamin, A.; Bex-Coudrat, J.; Wang, Y.; et al. IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *27*, 2622–2629. [[CrossRef](#)]
43. Robert, T.; Berthelot, L.; Cambier, A.; Rondeau, E.; Monteiro, R.C. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol. Med.* **2015**, *21*, 762–775. [[CrossRef](#)]
44. Suzuki, Y.; Suzuki, H.; Nakata, J.; Sato, D.; Kajiyama, T.; Watanabe, T.; Tomino, Y. Pathological role of tonsillar B cells in IgA nephropathy. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, *2011*, 639074. [[CrossRef](#)]

45. Meng, T.; Li, X.; Ao, X.; Zhong, Y.; Tang, R.; Peng, W.; Yang, J.; Zou, M.; Zhou, Q. Hemolytic Streptococcus may exacerbate kidney damage in IgA nephropathy through CCL20 response to the effect of Th17 cells. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e108723. [[CrossRef](#)]
46. Nishikawa, Y.; Shibata, R.; Ozono, Y.; Ichinose, H.; Miyazaki, M.; Harada, T.; Kohno, S. Streptococcal M protein enhances TGF-beta production and increases surface IgA-positive B cells in vitro in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Trans.* **2000**, *15*, 772–777. [[CrossRef](#)]
47. Barratt, J.; Smith, A.C.; Feehally, J. The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)* **2007**, *12*, 275–284. [[CrossRef](#)]
48. Cox, S.N.; Sallustio, F.; Serino, G.; Loverre, A.; Pesce, F.; Gigante, M.; Zaza, G.; Stifanelli, P.F.; Ancona, N.; Schena, F.P. Activated innate immunity and the involvement of CX3CR1-fractalkine in promoting hematuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* **2012**, *82*, 548–560. [[CrossRef](#)]
49. Nakatani, K.; Yoshimoto, S.; Iwano, M.; Asai, O.; Samejima, K.; Sakan, H.; Terada, M.; Hasegawa, H.; Nose, M.; Saito, Y. Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: Association with their severity and diversity in lupus models. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2010**, *299*, F207–16. [[CrossRef](#)]
50. Ayoub, I.; Birmingham, D.; Rovin, B.; Hebert, L. Commentary on the Current Guidelines for the Diagnosis of Lupus Nephritis Flare. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2019**, *21*, 12. [[CrossRef](#)]
51. Moreno, J.A.; Martin-Cleary, C.; Gutierrez, E.; Toldos, O.; Blanco-Colio, L.M.; Praga, M.; Ortiz, A.; Egido, J. AKI Associated with Macroscopic Glomerular Hematuria: Clinical and Pathophysiologic Consequences. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2012**, *7*, 175–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Gutiérrez, E.; Egido, J.; Rubio-Navarro, A.; Buendía, I.; Blanco Colio, L.M.; Toldos, O.; Manzarbeitia, F.; de Lorenzo, A.; Sanchez, R.; Ortiz, A.; et al. Oxidative stress, macrophage infiltration and CD163 expression are determinants of long-term renal outcome in macrohematuria-induced acute kidney injury of IgA nephropathy. *Nephron. Clin. Pract.* **2012**, *121*, c42–53. [[CrossRef](#)]
53. Rubio-Navarro, A.; Sanchez-Niño, M.D.; Guerrero-Hue, M.; García-Caballero, C.; Gutiérrez, E.; Yuste, C.; Sevillano, Á.; Praga, M.; Egea, J.; Román, E.; et al. Podocytes are new cellular targets of haemoglobin-mediated renal damage. *J. Pathol.* **2018**, *244*. [[CrossRef](#)]
54. Duan, Z.-Y.; Cai, G.-Y.; Bu, R.; Lu, Y.; Hou, K.; Chen, X.-M. Selection of urinary sediment miRNAs as specific biomarkers of IgA nephropathy. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 23498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Duan, Z.-Y.; Cai, G.-Y.; Li, J.-J.; Bu, R.; Chen, X.-M. Urinary Erythrocyte-Derived miRNAs: Emerging Role in IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press. Res.* **2017**, *42*, 738–748. [[CrossRef](#)]
56. Tan, K.; Chen, J.; Li, W.; Chen, Y.; Sui, W.; Zhang, Y.; Dai, Y. Genome-wide analysis of microRNAs expression profiling in patients with primary IgA nephropathy. *Genome* **2013**, *56*, 161–169. [[CrossRef](#)]
57. 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. Trans.* **2009**, *24*, 3068–3074. [[CrossRef](#)]
58. Barraca, D.; Moreno, J.A.; Aragoncillo, I.; Praga, M.; Gutiérrez, E.; Vega, A.; Egido, J.; Rubio-Navarro, A.; Mahillo, I.; Santos, A.; et al. Haematuria Increases Progression of Advanced Proteinuric Kidney Disease. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0128575.
59. Orlandi, P.F.; Fujii, N.; Roy, J.; Chen, H.Y.; Lee Hamm, L.; Sondheimer, J.H.; He, J.; Fischer, M.J.; Rincon-Choles, H.; Krishnan, G.; et al. Hematuria as a risk factor for progression of chronic kidney disease and death: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *BMC Nephrol.* **2018**, *19*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Schulman, G.; Berl, T.; Beck, G.J.; Remuzzi, G.; Ritz, E.; Shimizu, M.; Kikuchi, M.; Shobu, Y. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the EPPIC trials and the effect of AST-120. *Clin. Exp. Nephrol.* **2018**, *22*, 299–308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Lin, H.Y.H.; Niu, S.W.; Kuo, I.C.; Lim, L.M.; Hwang, D.Y.; Lee, J.J.; Hwang, S.J.; Chen, H.C.; Hung, C.C. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. *Am. J. Med. Sci.* **2018**, *356*, 268–276. [[CrossRef](#)]
62. Levey, A.S.; Cattran, D.; Friedman, A.; Miller, W.G.; Sedor, J.; Tuttle, K.; Kasiske, B.; Hostetter, T. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am. J. Kidney Dis.* **2009**, *54*, 205–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. 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*, 752–761. [[CrossRef](#)]

64. 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. Trans.* **2012**, *27*, 1479–1485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Coppo, R.; Fervenza, F.C. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 2831–2834. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Tracz, M.J.; Alam, J.; Nath, K.A. Physiology and Pathophysiology of Heme: Implications for Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2007**, *18*, 414–420. [[CrossRef](#)]
67. Kumar, S.; Bandyopadhyay, U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicol. Lett.* **2005**, *157*, 175–188. [[CrossRef](#)]
68. Vincent, S.H. Oxidative effects of heme and porphyrins on proteins and lipids. *Semin. Hematol.* **1989**, *26*, 105–113. [[PubMed](#)]
69. TAPPEL, A.L. The mechanism of the oxidation of unsaturated fatty acids catalyzed by hematin compounds. *Arch. Biochem. Biophys.* **1953**, *44*, 378–395. [[CrossRef](#)]
70. Aft, R.L.; Mueller, G.C. Hemin-mediated DNA strand scission. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 12069–12072.
71. Dutra, F.F.; Bozza, M.T. Heme on innate immunity and inflammation. *Front. Pharmacol.* **2014**, *5*, 115. [[CrossRef](#)]
72. Balla, G.; Jacob, H.S.; Eaton, J.W.; Belcher, J.D.; Vercellotti, G.M. Hemin: A possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. *Arterioscler. Thromb. J. Vasc. Biol.* **1991**, *11*, 1700–1711. [[CrossRef](#)]
73. Wagener, F.A.; Feldman, E.; de Witte, T.; Abraham, N.G. Heme induces the expression of adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E selectin in vascular endothelial cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1997**, *216*, 456–463. [[CrossRef](#)]
74. Immenschuh, S.; Vijayan, V.; Janciauskiene, S.; Gueler, F. Heme as a Target for Therapeutic Interventions. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 146. [[CrossRef](#)]
75. Belcher, J.D.; Chen, C.; Nguyen, J.; Milbauer, L.; Abdulla, F.; Alayash, A.I.; Smith, A.; Nath, K.A.; Heibel, R.P.; Vercellotti, G.M. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood* **2014**, *123*, 377–390. [[CrossRef](#)]
76. Graça-Souza, A.V.; Arruda, M.A.B.; de Freitas, M.S.; Barja-Fidalgo, C.; Oliveira, P.L. Neutrophil activation by heme: Implications for inflammatory processes. *Blood* **2002**, *99*, 4160–4165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Monteiro, A.P.T.; Pinheiro, C.S.; Luna-Gomes, T.; Alves, L.R.; Maya-Monteiro, C.M.; Porto, B.N.; Barja-Fidalgo, C.; Benjamim, C.F.; Peters-Golden, M.; Bandeira-Melo, C.; et al. Leukotriene B4 mediates neutrophil migration induced by heme. *J. Immunol.* **2011**, *186*, 6562–6567. [[CrossRef](#)]
78. Arruda, M.A.; Rossi, A.G.; de Freitas, M.S.; Barja-Fidalgo, C.; Graça-Souza, A. V Heme inhibits human neutrophil apoptosis: Involvement of phosphoinositide 3-kinase, MAPK, and NF-kappaB. *J. Immunol.* **2004**, *173*, 2023–2030. [[CrossRef](#)]
79. Figueiredo, R.T.; Fernandez, P.L.; Mourao-Sa, D.S.; Porto, B.N.; Dutra, F.F.; Alves, L.S.; Oliveira, M.F.; Oliveira, P.L.; Graça-Souza, A.V.; Bozza, M.T. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 20221–20229. [[CrossRef](#)]
80. Lin, T.; Sammy, F.; Yang, H.; Thundivalappil, S.; Hellman, J.; Tracey, K.J.; Warren, H.S. Identification of hemopexin as an anti-inflammatory factor that inhibits synergy of hemoglobin with HMGB1 in sterile and infectious inflammation. *J. Immunol.* **2012**, *189*, 2017–2022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **2008**, *454*, 428–435. [[CrossRef](#)]
82. Nath, K.A.; Belcher, J.D.; Nath, M.C.; Grande, J.P.; Croatt, A.J.; Ackerman, A.W.; Katusic, Z.S.; Vercellotti, G.M. Role of TLR4 signaling in the nephrotoxicity of heme and heme proteins. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2018**, *314*, F906–F914. [[CrossRef](#)]
83. Komada, T.; Usui, F.; Kawashima, A.; Kimura, H.; Karasawa, T.; Inoue, Y.; Kobayashi, M.; Mizushima, Y.; Kasahara, T.; Taniguchi, S.; et al. Role of NLRP3 Inflammasomes for Rhabdomyolysis-induced Acute Kidney Injury. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 10901. [[CrossRef](#)]
84. Lee, C.M.; Hardy, C.M. Cocoa feeding and human lactose intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* **1989**, *49*, 840–844. [[CrossRef](#)]

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 2205

12 of 12

85. Fellström, B.C.; Barratt, J.; Cook, H.; Coppo, R.; Feehally, J.; de Fijter, J.W.; Floege, J.; Hetzel, G.; Jardine, A.G.; Locatelli, F.; et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017, 389, 2117–2127. [CrossRef]
86. Floege, J.; Barbour, S.J.; Cattran, D.C.; Hogan, J.J.; Nachman, P.H.; Tang, S.C.W.; Wetzels, J.F.M.; Cheung, M.; Wheeler, D.C.; Winkelmayer, W.C.; et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019, 95, 268–280. [CrossRef]
87. Ware, K.; Qamri, Z.; Ozcan, A.; Satoskar, A.A.; Nadasdy, G.; Rovin, B.H.; Hebert, L.A.; Nadasdy, T.; Brodsky, S. V N-acetylcysteine ameliorates acute kidney injury but not glomerular hemorrhage in an animal model of warfarin-related nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013, 304, F1421–F1427. [CrossRef] [PubMed]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

REFERENCIAS

1. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1968 Sep;74(9):694–5.
2. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(5):974–89.
3. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 16001-16001.
4. Woo K-T, Chan C-M, Mooi CY, -L-Choong H, Tan H-K, Foo M, et al. The changing pattern of primary glomerulonephritis in Singapore and other countries over the past 3 decades. *Clin Nephrol*. 2010 Nov;74(5):372–83.
5. 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).
6. Shen P, Ding X, Ten J, Ji J, Zou J, Fang Y. Clinicopathological Characteristics and Outcome of Adult Patients with Hematuria and/or Proteinuria Found during Routine Examination. *Nephron Clin Pract*. 2006 May 26;103(4):c149–56.
7. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar;33(3):472–7.
8. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; 63:2286.
9. 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(10):1795–803.
10. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):590–7.
11. 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;104:172–82.
12. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007;71(11):1148–54.
13. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(9):833–43.
 14. Barratt J, Eitner F, Feehally J, Floege J. Immune complex formation in IgA nephropathy: a case of the “right” antibodies in the “wrong” place at the “wrong” time? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3620–3.
 15. Coppo R. The intestine renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;30(3):343-366.
 16. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1668–77.
 17. Daha MR, van Kooten C. Deposition of IgA in primary IgA nephropathy: it takes at least four to tango. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):794–7.
 18. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: A new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):886–91.
 19. Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, Willicombe M, McLean AG, Brookes P, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017;92(4):942–52.
 20. Sevillano AM, Cabrera J, Gutierrez E, Morales E, Merida E, Huerta A, et al. Hipertensión arterial maligna: Una forma de presentación de la nefropatía IgA con mal pronóstico. *Nefrologia.* 2015;35(1):42–9.
 21. Oruc M, Durak H, Yalin SF, Seyahi N, Altıparmak MR, Trabulus S. A Rare Presentation of Immunoglobulin A Nephropathy: Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2017;137(1):8–14.
 22. Herlitz LC, Bomback AS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D’Agati VD, Markowitz GS. IgA Nephropathy with Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1033–9.
 23. Zhang L, Li J, Yang S, Huang N, Zhou Q, Yang Q, et al. Clinicopathological features and risk factors analysis of IgA nephropathy associated with acute kidney injury. *Ren Fail.* 2016 ;38(5):799–805.
 24. Tang Z, Wu Y, Wang Q, Yu Y, Hu W, Yao X, et al. Idiopathic IgA nephropathy

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- with diffuse crescent formation. *Am J Nephrol.* 2002;22(5–6):480–6.
25. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997 Jun; 29(6):829–42.
 26. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A Clinicopathologic Study of Thrombotic Microangiopathy in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):137–48.
 27. Lai KN, Chan KW, Mac-Moune F, Ho CP, Yan KW, Lam CW, et al. The immunochemical characterization of the light chains in the mesangial IgA deposits in IgA nephropathy. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(5):548–51.
 28. Schena P. Biomarkers and Precision Medicine in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):521–30.
 29. Serino G, Pesce F, Sallustio F, De Palma G, Cox SN, Curci C, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(3):683–92.
 30. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, et al. A Panel of Serum Biomarkers Differentiates IgA Nephropathy from Other Renal Diseases. Ahuja SK, editor. *PLoS One.* 2014 May 23
 31. Delanghe SE, Speeckaert MM, Segers H, Desmet K, Vande Walle J, Laecke S Van, et al. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Clin Biochem.* 46(7–8):591–7.
 32. Wang G, Kwan BC-H, Lai FM-M, Chow K-M, Li PK-T, Szeto C-C. Urinary miR-21, miR-29, and miR-93: novel biomarkers of fibrosis. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):412–8.
 33. 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.
 34. D’Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(2):227–37.
 35. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):209–17.
 36. 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

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- ;22(4):752–61.
37. 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.
 38. Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q. Primary IgA nephropathy in elderly patients. *Nephrology*. 2015;20(6):419–25.
 39. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177–83.
 40. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534–45.
 41. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86(4):828–36.
 42. Haas M, Verhave JC, Liu Z-H, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):691–701.
 43. 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*. 2008;24(4):1242–7.
 44. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K et al Cattran DC; International IgA Nephropathy Network. Outcomes M. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019; 179(7): 942-952
 45. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin- converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139: 244–252, 2003
 46. 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.
 47. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- ;353(9156):883–7.
48. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2225–36.
 49. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2248–58.
 50. Jha V, Monaghan H, Zhao M, Barbour S, Reich H, Cattran D, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(5):432–42.
 51. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):317-325.
 52. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2117–27.
 53. Tang S, Leung JCK, Chan LYY, Lui YH, Tang CSO, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(2):802–12.
 54. Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010;77(6):543–9.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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;66(5):783–91.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

58. Beckwith H, Medjeral-thomas N, Galliford J, Grif M, Levy J, Lightstone L, et al. Original Article Mycophenolate mofetil therapy in immunoglobulin A nephropathy : histological changes after treatment. 2017;123–8.
59. Donadio J V., Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A Controlled Trial of Fish Oil in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 1994 Nov;331(18):1194–9.
60. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transpl*. 2014;29(8):1546–53.
61. Zand L, Fervenza FC. Does tonsillectomy have a role in the treatment of patients with immunoglobulin A nephropathy? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1456–9.
62. Liu L, Yang Y, Shi S, Bao Y, Yang C, Zhu S, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jul;74(1):15-22
63. Coppo R. Is a legacy effect possible in IgA nephropathy ? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1657-62.
64. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):523–33.
65. Vivante A, Afek A, MD MHA, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, et al. Persistent Asymptomatic Isolated Microscopic Hematuria in Israeli Adolescents and Young Adults and Risk for End-Stage Renal Disease. *JAMA*. 2011;306(7):729–36.
66. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, et al. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS One*. 2015;10(5):1–12.
67. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(1):28–34.
68. Rubio-Navarro A, Sanchez-Niño MD, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Podocytes are new cellular targets of haemoglobin-mediated renal damage. *J Pathol*. 2018;244(3):296–310.
69. Iwasaki C, Moriyama T, Tanaka K, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

- outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephropathol.* 2016;5(2):72–8.
70. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138.
 71. Feng C-Y, Xia Y-H, Wang W-J, Xia J, Fu H-D, Wang X, et al. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr.* 2013;9(2):163–8.
 72. Manno C, Strippoli GFM, D’Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007;49(6):763–75.
 73. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. 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.
 74. 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.
 75. Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Oct 5;19(5):815–21.
 76. Iwasaki C, Moriyama T, Tanaka K, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephropathol.* 2016;5(2):72–8.
 77. Choi S, Lee D, Jeong K-H, Moon J-Y, Lee SH, Lee T-W, et al. Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers. *Clin Nephrol.* 2009;72(5):353–9.
 78. Lee H, Kim DK, Oh K-H, Joo KW, Kim YS, Chae D-W, et al. Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. *PLoS One.* 2012;7(12):e51225.
 79. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. 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.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

80. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(1):167–75.
81. Ohse T, Inagi R, Tanaka T, Ota T, Miyata T, Kojima I, et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1447–55.
82. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2974–84.
83. Troyanov S, Wall CA, Scholey JW, Miller JA, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004;66(3):1199–205.
84. Yuste C. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol.* 2015;4(2):185.
85. Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):392–401.
86. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* 2018 Apr;14 Suppl 1: S13-S21
87. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, et al. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. Singh SR, editor. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128575.
88. Coppo R. Towards a personalized treatment for IgA nephropathy considering pathology and pathogenesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1832-1838.
89. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011;306(7):729–36.
90. Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, Opitz L, Garcia-Rubio I, Baek JH, et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis.* 2016;7(1):e2064.
91. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(4):523–33.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

92. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G, Ragni A, Bestetti Bosisio M. IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol.* 1981;16(5):251-7.
93. Coppo R, Fervenza FC. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2831-4.
94. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1985;28(1):69-74.
95. Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E, Morales E, Martinez MA, Usera G, et al. Factors That Determine an Incomplete Recovery of Renal Function in Macrohematuria-Induced Acute Renal Failure of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;2(1):51-7.
96. L. Frimat, D. Hestin, B. Aymard, D. Mayeux, E. Renoult, M. Kessler. IgA nephropathy in patients over 50 years of age: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 1043-1047.
97. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 ;33(3):472-7.
98. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, et al. IgA Nephropathy in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Aug 7;14(8):1183-1192
99. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016 Jan;89(1):167-75.
100. Brodsky S V., Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1121-6.
101. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: Direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2228-34.

VALOR DE LA HEMATURIA COMO FACTOR PREDICTOR EN LA NEFROPATIA IgA

102. Shin J-I, Luo S, Alexander GC, Inker LA, Coresh J, Chang AR, et al. Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):251–2.
103. Chan Y-H, Yeh Y-H, See L-C, Wang C-L, Chang S-H, Lee H-F, et al. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. *J Am Coll Cardiol*;68(21):2272–83.
104. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.*;70(21):2621–32
105. Brodsky S V., Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(2):181–9.
106. Ikeda M, Tanaka M, Shimoda S, Saita H, Nishikawa S, Shimada H, et al. Dabigatran-induced anticoagulant-related nephropathy with undiagnosed IgA nephropathy in a patient with normal baseline renal function. *CEN Case Reports.* 2019 Nov;8(4):292-296
107. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case reports Nephrol.* 2015;2015:298261. Available from:
108. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol.* 2015;4(2):185.