Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS ID NC-025

Nefropatía IgA

Mario Espinosa Hernández[1], **Rosa Ortega**[1]

[1] Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Actualizado el **23 de diciembre de 2023**

Palabras clave: Budesonida, Mesangial IgA, Nefropatía IgA, Rituximab

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Mario Espinosa Hernández, Rosa Ortega. Nefropatía IgA. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatia-iga/

CONTENIDO

Introducción 1
Patología 2
Clasificación de Oxford 4
Clínica 7
Patogénesis 7
IgA deficiente en galactosa (IgA gal def) 8
Formación de inmunocomplejos 9
Aclaramiento de IgA 9
Activación de células mesangiales 9
Activación del complemento 9
Factores genéticos 10
Biomarcadores 10
Pronóstico 10
Indicaciones de biopsia renal 11
Tratamiento 12
Intervenciones generales no inmunosupresoras 13
Tratamiento inmunosupresor 14
Situaciones especiales 16
Trasplante 16
Puntos clave 16
Referencias bibliográficas 17

Introducción

La nefropatía IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular primaria más frecuente en todo el mundo [1] [2]. Se puede presentar a cualquier edad pero existe un pico en la segunda y tercera década de la vida. Afecta más a a varones en una razón 2-3:1.

En nuestro país, según los datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, supone el 15% del total de biopsias renales, siendo la primera causa de enfermedad renal biopsiada. La incidencia anual es de 6,2 casos por millón de población.

Se ha estimado que del 3 al 16% [3] [4] de los individuos sanos pueden presentar depósitos de IgA. La existencia de esta Nefropatía IgA latente en la población sana es importante por dos razones:

- Debe tenerse en cuenta cuando se realicen estudios genéticos comparando pacientes con IgA con la población sana.
- En cuanto a la patogenia debe separarse claramente el proceso de depósito de IgA en el mesangio con la aparición del daño renal.

Patología

Actualmente para su diagnóstico se requiere una biopsia renal que muestre un depósito predominante de IgA a nivel mesangial (Figura 1). También se puede detectar IgG ó IgM en el 0-85 % de los casos (media 20%). En más del 70% de los casos se detecta C3 y properdina y casi nunca C1q. También se detecta C4, C4d [5], lectina de unión a manosa [6] y el complejo terminal del complemento C5b-C9. Estos hallazgos sugieren que existe activación del complemento por la vía alternativa y de las lectinas. La IgA depositada en el mesangio es exclusivamente de la subclase IgA1 y es deficiente en galactosa (IgA-gal-def), una característica bioquímica de importancia central en la patogénesis de la NIgA [7]. Las características de la NIgA en microscopía de luz pueden variar enormemente entre los pacientes y dentro de la misma muestra individual. Se dice que cualquier lesión histológica al microscopio de luz puede estar presente. Sin embargo lo más común es un aumento de la matriz y de la celularidad mesangial. También se pueden observar focos de necrosis, semilunas y esclerosis segmentaria (es decir, que afecta sólo a una parte de un glomérulo) en los glomérulos. Los hallazgos de inmunofluorescencia (IF) son los que definen la enfermedad y están comentados anteriormente. La microscopía electrónica (ME) muestra por lo general depósitos electrón-densos correspondientes a los depósitos inmunes de la microscopía de IF y se observan generalmente en áreas mesangiales y paramesangiales (Figura 2).

Figura 1. Imagen del estudio de inmunofluorescencia (IgA) mostrando un patrón mesangial difuso en un paciente con Nefropatía IgA (cortesía Dra Ortega).

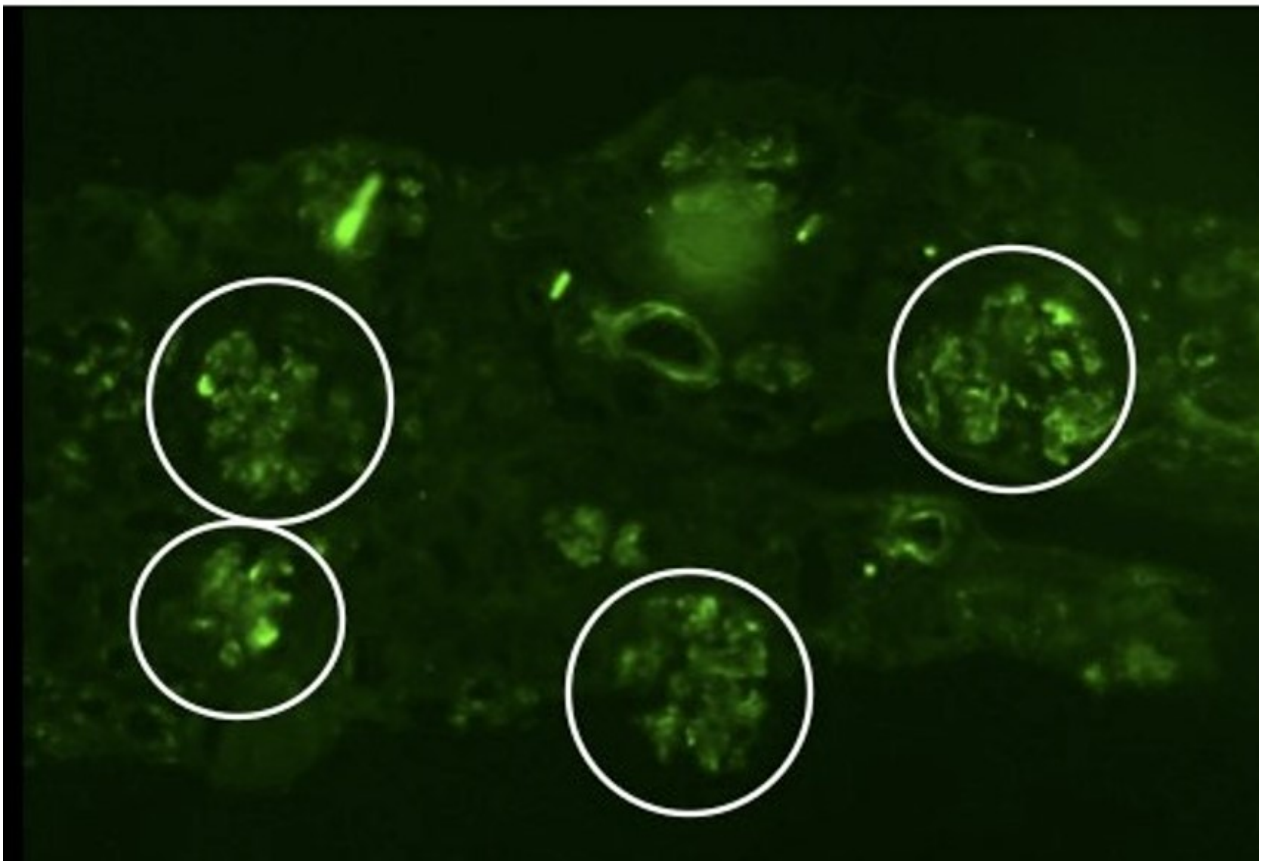
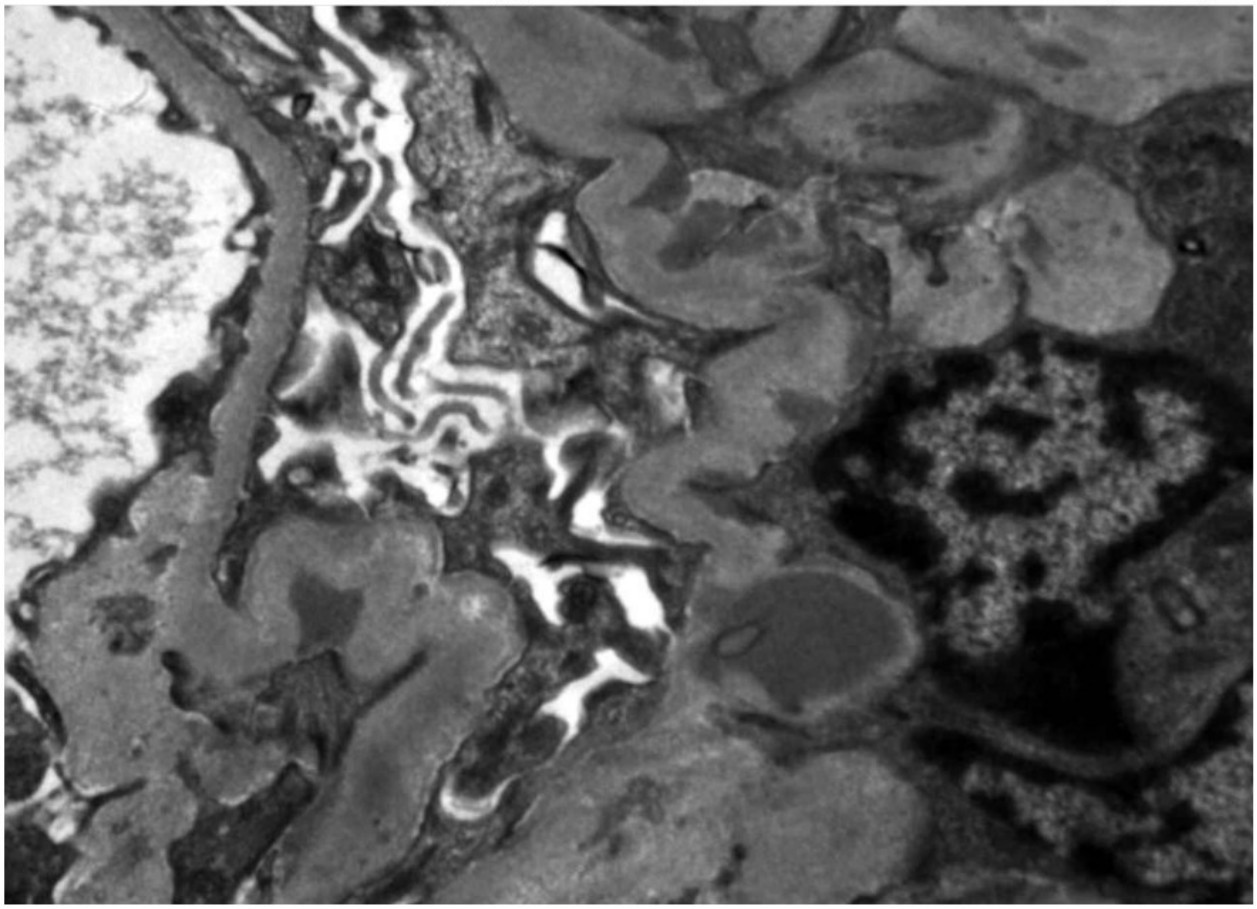


Figura 2. Imagen del estudio de microscopia electrónica con depósitos amorfos electrodensos a nivel mesangial y paramesangial en un paciente con Nefropatía IgA



Clasificación de Oxford

Se han descrito varios sistemas para clasificar las lesiones microscópicas de la NIgA, sin embargo, hasta el momento no hay una clasificación universalmente aceptada. La más usada es la de Hass (Tabla 1). Un panel de expertos estudió y siguió durante 5 años a 265 pacientes [9] [10]. Las biopsias fueron evaluadas por diferentes patólogos y se identificaron las variables de mejor reproductibilidad que en un análisis retrospectivo se relacionaron con la evolución renal (Figura 3) y (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de Haas

I. Mesangio-proliferativa mínima
II. Esclerosante focal
III.Proliferativa focal
IV. Proliferativa difusa
V. Esclerosante crónica

Figura 3. Imágenes representativas de las lesiones valoradas en la clasificación de Oxford: A. hipercelularidad mesangial (M1). B. hipercelularidad endocapilar (E1). C. esclerosis segmentaria (S1). D. atrofia tubular/fibrosis intersticial (T1)

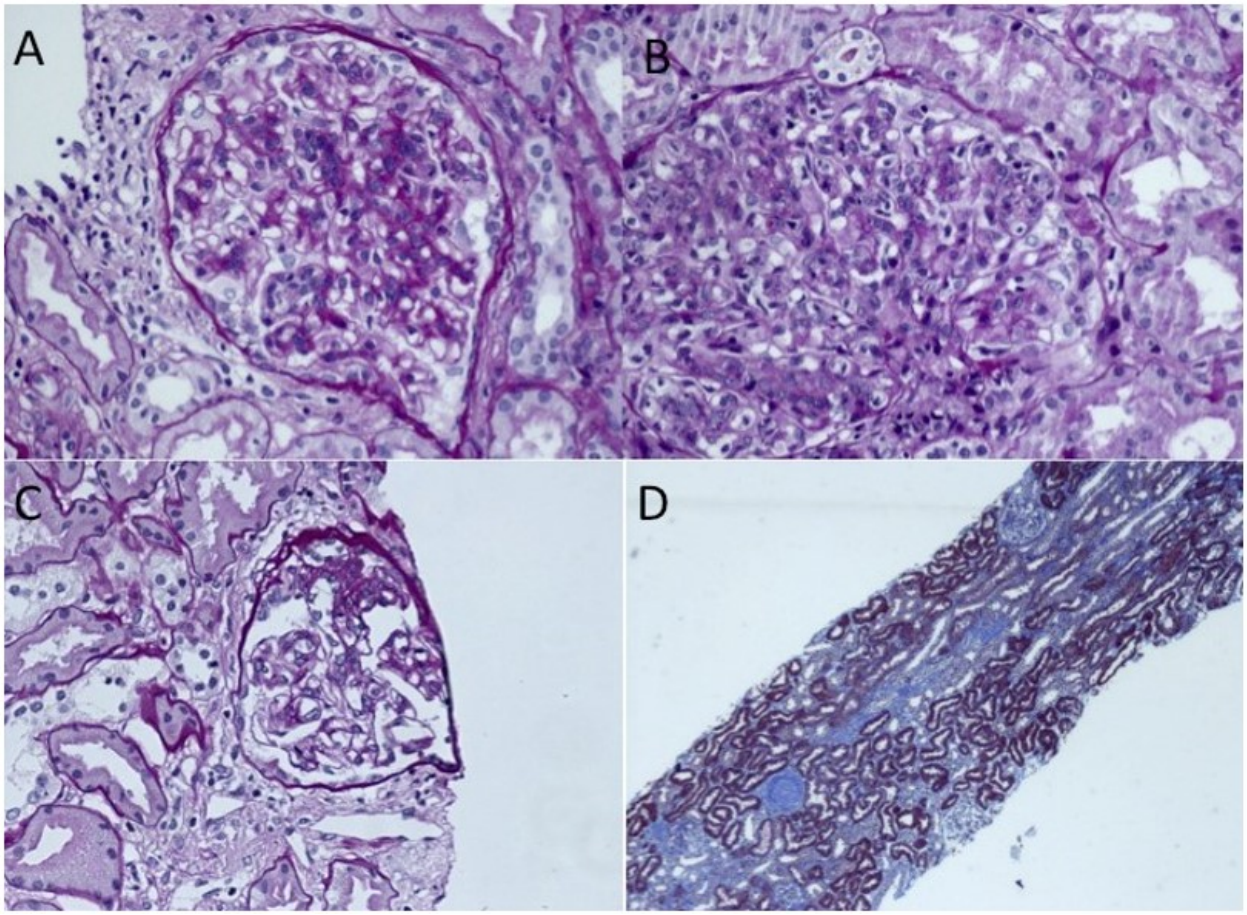


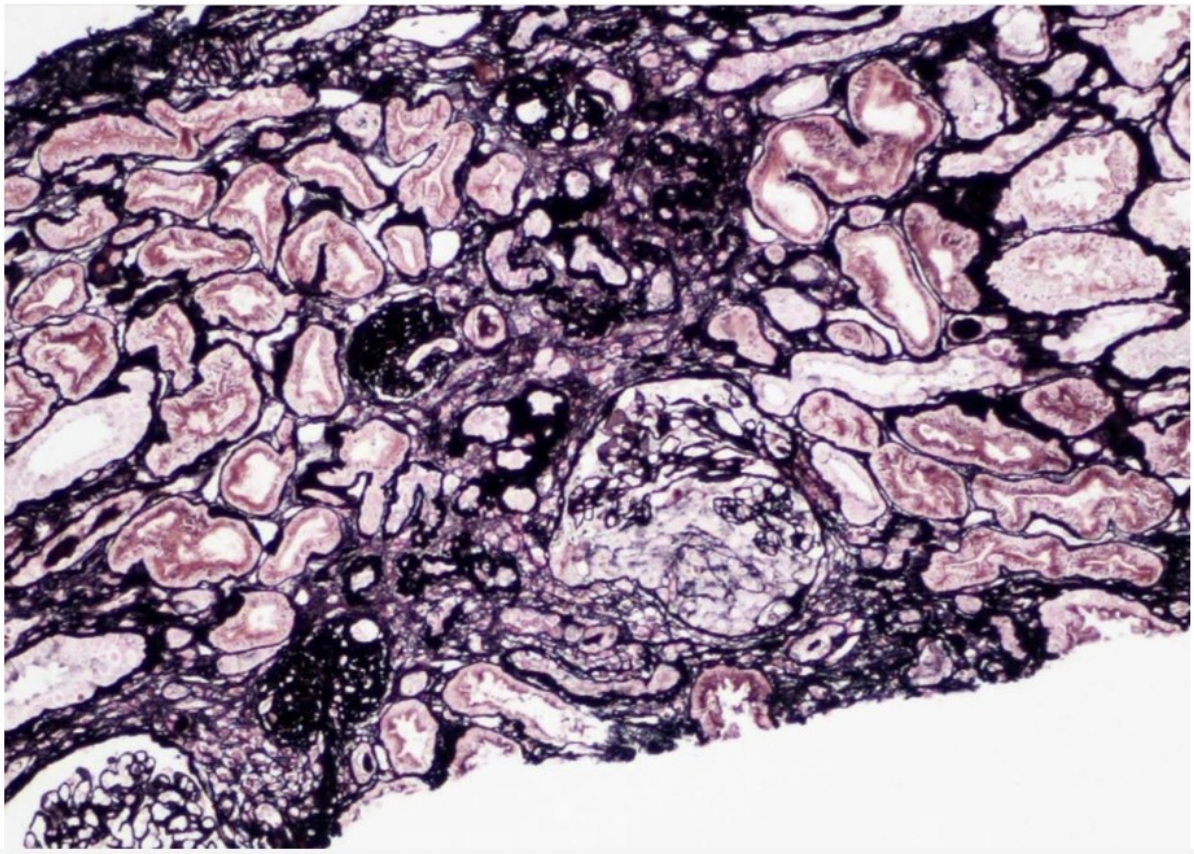
Tabla 2. Clasificación de Oxford

M. Hipercelularidad **M**esangial 0= <50%; 1=>50% glomérulos afectos.
E. Proliferación **E**ndocapilar 0= Ausente, 1= Presente
S. Glomeluroe**S**clerosis Segmentaria 0= Ausente; 1=Presente
T. Fibrosis **T**úbulo-intersticial. 0= <25%; 1= 25-50%; 2= >50%
C. Semilunas (en %). C0, 0%, C1, 1-25%, C2, >25% de los glomérulos

- – Hipercelularidad mesangial: presencia de hipercelularidad mesangial en menos o más del > 50% de los glomérulos (M0/M1), (Figura 3)A
- – Hipercelularidad endocapilar: hipercelularidad ausente o presente en pared o dentro del capilar glomerular que provoca estrechamiento de la luz (E0/E1), (Figura 3)B
- – Glomeruloesclerosis segmentaria: ausencia o presencia de esclerosis en cualquier parte del penacho glomerular en al menos 1 glomérulo de la muestra (S0/S1), (Figura 3)C
- – Atrofia tubular/Fibrosis Intersticial: porcentaje de área cortical afecta por atrofia tubular o fibrosis intersticial T0 (0-25%), T1 (26-50%), T2 (> 50%), (Figura 3)D

A este Score MEST, recientemente se ha propuesto añadir la presencia de semilunas [11]; C0, no semilunas, C1 semilunas celulares y fibrocelulares en 25% de los glomérulos con semilunas (Figura 4).

Figura 4. Imagen de semiluna celular glomerular en un paciente con Nefropatía IgA



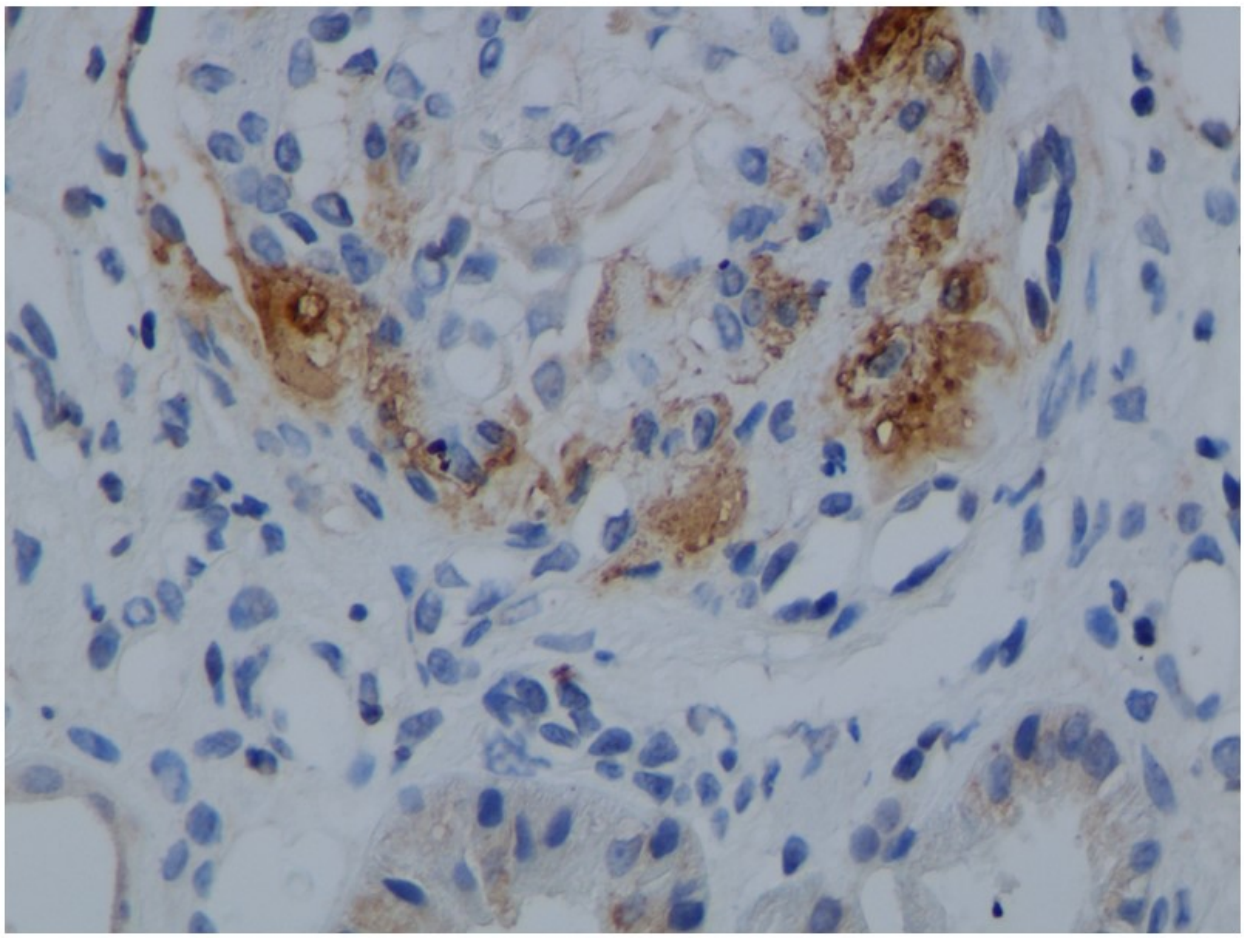
Clínica

La presentación clínica depende de la edad del paciente. Más del 75% de los niños se presentan con hematuria macroscópica tras un episodio muy reciente de infección respiratoria o digestiva. Los adultos suelen presentarse con proteinuria, hematuria microscópica ó hipertensión, solos o en combinación. La relación hombre-mujer es de 2-3:1 para los niños y adultos en la mayoría de los países, mientras que la proporción es de aproximadamente 1:1 en Asia. El síndrome nefrótico y la glomerulonefritis rápidamente progresivas se presentan en menos del 10% de los casos. También es poco frecuente pero algunos casos se presentan como hipertensión maligna. También infrecuente es la presentación con insuficiencia renal aguda con o sin oliguria; esto suele ser debido a la presencia de semilunas o a la hematuria glomerular que conduce a oclusión o daño tubular [12]. Igualmente, la púrpura de Henoch-Schönlein es una entidad con las mismas características clínicas e histológicas que la NIgA pero que además presentan una púrpura palpable debido a una vasculitis leucocitocástica en los capilares de la dermis. También es frecuente la afectación digestiva.

Patogénesis

El evento inicial en la patogénesis de la NIgA es el depósito mesangial de IgA que es predominantemente polimérica de la subclase IgA1 conteniendo la cadena J. Pueden existir depósitos de IgG, C3 y C4d (Figura 5) que pueden condicionar un mal pronóstico [13].

Figura 5. Imagen del estudio mediante inmunohistoquímica de C4d positivo en un paciente con Nefropatía IgA



En la patogénesis de la NIgA existen varios puntos clave:

IgA deficiente en galactosa (IgA gal def)

No cabe duda que en los pacientes con NIgA existe un aumento de la fracción de la IgA 1 circulante que es deficiente en galactosa. Se considera que la IgA deficiente en galactosa puede ser producida por células plasmáticas de la médula ósea, pero no se dispone de información sobre los factores que controlan la síntesis y tampoco se sabe si ésta es continua o sólo intermitente en respuesta a determinados estímulos.

La causa de la hipoglicosilación tampoco es conocida. Hasta la fecha no hay evidencia de mutaciones o delecciones en el DNA que codifica la síntesis de la región bisagra de la IgA1 ni de alteraciones transcripcionales. Se ha demostrado que este déficit de glicosilación se hereda con un patrón autosómico dominante y parece ser un factor de predisposición aunque no suficiente para inducir nefropatía, ya que niveles elevados de IgA deficiente en galactosa pueden ser demostrados en familiares de primer grado de pacientes con NIgA que nunca desarrollan la enfermedad renal. Algunos autores consideran incluso la hipótesis de que la IgA podría depositarse en el mesangio renal en todos los individuos que presentan déficit de glicosilación y que este depósito, si no se dan otras circunstancias añadidas, no provoca nunca lesión renal.

Formación de inmunocomplejos

Como consecuencia de la deficiencia de galactosa, existe una exposición de grupos de N-acetilgalactosamina en la región bisagra de la IgA1. El reconocimiento de estos epítopos por anticuerpos anti-IgG o anti-IgA1 conduce a la formación de complejos inmunes.

Existen dos teorías: a) estos complejos inmunes se forman en la circulación y posteriormente se depositan en mesangio ó b) se forman in situ en el mesangio después de haberse depositado allí la IgA1 deficiente en galactosa. El origen de los estos anticuerpos anti-glicanos no está completamente definido. Algunos virus y bacterias expresan N-acetilgalactosamina en sus superficies celulares; una infección con tales patógenos pueden facilitar la síntesis de anticuerpos anti-glicanos que reaccionan de forma cruzada con la IgA deficiente en galactosa.

Aclaramiento de IgA

Aclaramiento sistémico. Las alteraciones de la IgA sistémica y de los inmunocomplejos que contienen IgA son las responsables de su mayor persistencia en el suero de los pacientes. Puede existir también un aclaramiento hepático reducido [14] y una expresión reducida de expresión de CD89 en las células mieloides [15] con una disminución de la capacidad de unión de IgA al receptor CD89 de las mismas.

Aclaramiento mesangial. Cómo ya se ha comentado el depósito de IgA mesangial no siempre se asocia con daño glomerular. Más aún este depósito puede ser reversible ya que biopsias secuenciales en pacientes en remisión [16] o tras un trasplante inadvertido [17] han mostrado que desaparece la IgA. El receptor de la transferrina CD71 de las células mesangiales es uno de los candidatos propuestos para explicar este déficit de aclaramiento por el mesangio de la IgA depositada.

Activación de células mesangiales

El segundo paso necesario para desarrollar NIgA es la interacción de los depósitos de IgA1 con las células mesangiales. El resultado de esta interacción es la proliferación de células mesangiales, el aumento de la síntesis de matriz mesangial y/o la lesión celular. Las células mesangiales activadas secretan componentes de la matriz extracelular, aumentan la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible y la liberación de diversos mediadores de la lesión renal que no son exclusivos de la NIgA, como la angiotensina II, la aldosterona, citoquinas proinflamatorias y profibróticas y factores de crecimiento. Estos estímulos cuando se prolongan provocan expansión e hipercelularidad mesangial, apoptosis, estrés oxidativo, activación del complemento, lesión de los podocitos y de las células tubulares, aumento de la permeabilidad glomerular y lesiones de esclerosis glomerular, así como, atrofia y fibrosis túbulo-intersticial. Estas lesiones desencadenan hipertensión, proteinuria, hematuria e insuficiencia renal.

Activación del complemento

La activación del complemento tiene un papel probablemente fundamental en la patogenia de la NIgA. Existen datos que implican activación de la vía de las lectinas y de la vía alternativa. La IgA1 puede activar ambas vías in vitro. Se han demostrado componentes de la vía alternativa (properdina y FH) y de la vía de las lectinas (MBL, MASP1, MASP2 y C4d) en mesangio. Tra-

bajos realizados en España mostraron que el depósito de C4d es un factor de mal pronóstico a largo plazo [12]. Estas hipótesis se apoyan en los estudios de asociación genómica que demostraron que la delección FHR1-3 protege de la NIgA. De esta manera la delección homocigota en FHR1-3 sólo se presenta en 1 de 106 pacientes (0.9%) con NIgA mientras que esta delección homocigota se presenta en el 5.9% de la población sana española [18] y en el 6.5% de los pacientes con poliquistosis renal. Interesantemente, esta delección en FHR1-3 se asocia con un haplotipo particular en FH que presenta niveles elevados de FH [19]. De esta manera un exceso de FH en relación a FHR1-3 confiere protección para el desarrollo de NIgA. La hipótesis es que estos productos FHR1-3 competirían con FH en la regulación de la vía alternativa del complemento.

Factores genéticos

Los factores genéticos influyen sin duda en la patogénesis de la NIgA [20]. Se ha calculado que un 5% de los pacientes con NIgA tienen un familiar con NIgA confirmada con biopsia, hematuria microscópica o proteinuria. El modo de herencia es normalmente autonómica dominante con penetrancia incompleta. La IgA deficiente en galactosa es un rasgo hereditario en diversos grupos raciales o étnicos. Sin embargo, la mayoría de los parientes con niveles séricos elevados de IgA1 galactosa-deficientes nunca tienen manifestaciones clínicas de insuficiencia renal. Por lo tanto, otros factores deben ser necesarios para la expresión de la enfermedad. Los estudios de asociación genómica han identificado algunos locus de susceptibilidad; en el DQ, en el cromosoma 6p21, en el 1q32 en el conjunto de genes que codifican el factor H del complemento (cuyo papel ya hemos comentado anteriormente) y en el 22q12.41.

Biomarcadores

Aunque el nivel sérico de IgA1 deficiente en galactosa es frecuentemente elevado en pacientes con NIgA, la sensibilidad y especificidad de este hallazgo de laboratorio son insuficientes para sustituir a la biopsia renal. Los niveles de anticuerpos IgG-específicos de glicano podrían ser útiles para valorar la progresión y la respuesta al tratamiento. Otros marcadores que se han asociado con peor pronóstico y mayor proteinuria son la excreción urinaria de factor de crecimiento epidérmico, podocitos y lectina de unión a manosa, niveles plasmáticos de C3a y factor de crecimiento fibroblastos o los niveles séricos de ácido úrico.

Pronóstico

No es una enfermedad benigna pues un 20-30% de los casos desarrolla insuficiencia renal crónica terminal (IRCt) a los 20 años del diagnóstico y, por otra parte, es bien conocida la característica de ser una enfermedad extremadamente variable con un grupo de pacientes (70%) de excelente pronóstico a largo plazo y otro grupo (30%) que desarrollan IRCt en un corto espacio de tiempo. Un 10% de los pacientes requieren tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) a los cinco años del diagnóstico y este porcentaje se incrementa al 15%, 20% y 30-40% a los 10, 15 y 20 años, respectivamente.

Los factores clínicos asociados a un mal pronóstico (Tabla 3) son la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, la HTA, y la proteinuria tanto al diagnóstico como en el seguimiento [21]. Es de destacar que una proteinuria de más de 1 g/día tiene un riesgo de IRCt 46 veces superior a los pacientes con una proteinuria menor de 0,5 g/día. Por razones que no están claras la magnitud de la proteinuria confiere un mayor riesgo de IRCt en los pacientes con IgA comparados con otras nefropatías.

Tabla 3. Factores clínicos e histológicos asociados a mal pronóstico

Clínicos	**Histológicos**
Mal pronóstico	**Mal Pronóstico**
-Edad -Proteinuria > 1g/d -Hipertensión -Función renal	Criterios histológicos de Oxford -M, Proliferación mesangial -E, Proliferación endocapilar. -S, Esclerosis segmentaria -T, Atrofia/Fibrosis Túbulo-Intersticial -C, Proliferación extracapilar
Buen pronóstico	**Buen pronóstico**
Hematuria macroscópica (sin proteinuria y GFR normal)	Ausencia de depósito de C4d

Los criterios histológicos según la clasificación de Oxford [22] que se asocian independientemente a un peor pronóstico son la hipercelularidad mesangial (M1), la glomeruloesclerosis segmentaria (S1), y el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial (T1-2). El depósito de C4d mesangial también se ha mostrado que es un factor pronóstico para una peor supervivencia [12]. Otras características histológicas que pueden estar asociados con un pobre resultado clínico incluyen el depósito glomerular de lectina de unión a manosa y los datos de microangiopatía trombótica, así como, la presencia de semilunas (C1, C2) en la biopsia renal.

Indicaciones de biopsia renal

Dado su curso benigno en los pacientes con hematuria aislada sin proteinuria no se suele indicar la biopsia renal. Se suele realizar cuando existen factores de mal pronóstico tales como proteinuria > 0.5-1 gr/24 horas o insuficiencia renal.

Tratamiento

A pesar de todos estos avances todavía no hay un tratamiento específico para la NIgA ni se han realizado adecuados estudios controlados y doble ciego que muestren cual es la mejor estrategia para tratar esta enfermedad. El curso mismo de la enfermedad en muchos pacientes con un descenso muy lento del GFR (1-3 ml/min/año) hacen muy difícil realizar estudios clínicos que aclaren estas dudas.

Varios grupos de expertos han dado recomendaciones según los estudios disponibles, que se presentan en la (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento de la Nefropatía IgA según las Guías KDIGO

Recomendación
-IECA oBRA si proteinuria > 1 g/d. Incrementar dosis según PA
Sugerencias
Proteinuria
- IECA o BRA si proteinuria 0.5-1 g/d
- Corticoides (6 meses) si proteinuria > 1 g/d después de 3-6 meses de terapia con IECA/BRA y eGFR > 50 ml/min.
- Aceite de pescado si proteinuria > 1 g/d después de 3-6 meses de terapia apropiada.
Presión arterial (diana)
-< 130/80 mmHg si proteinuria < 1 g/d
-< 125/75 mmHg si proteinuria > 1g/d
Insuficiencia renal rápidamente progresiva.
-Corticoides y ciclofosfamida (o azatioprina) si Gn extracapilar con semilunas (>50%) y rápido deterioro de la función renal.
-Tratamiento de soporte si NTA o cilindros hemáticos en la biopsia
Tratamiento sin beneficio probado
- Inmunosupresores con eGFR < 30 ml/min a menos que presenten semilunas y rápido deterioro de la función renal.
- Micofenolato.
- Agentes antiplaquetarios.
-Amigdalectomía

Indudablemente estas recomendaciones van dirigidas a los pacientes con los factores clínicos e histológicos de mal pronóstico comentados anteriormente.

Inicialmente existen 2 aproximaciones terapeúticas:

1) Intervenciones generales no específicas de la NIgA, para enlentecer el deterioro de la función renal (Tabla 5). Estas se hacen en los pacientes que tienen riesgo de progresión.

Tabla 5 | Tratamiento de soporte en la Nefropatía IgA.

- Control de TA < 125/75 mmHg
- Tratamiento con IECA ó ARA (con aumento de dosis)
- Restricción de sodio
- Control de la ingesta proteica si GFR < 60 ml/min
- Considerar estatinas si colesterol total > 200 mg/dl.
- Control del síndrome metabólico
- Terapia con antagonistas de aldosterona si proteinuria no controlada (vigilar hiperpotasemia).
- Abandono del tabaco
- Evitar AINE

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. BRA: bloqueo del receptor de la angiotensina. GFR: tasa de filtrado glomerular. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

2) Tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores dirigidos específicamente a los mecanismos patogénicos implicados. Estas medidas se hacen en pacientes seleccionados.

Intervenciones generales no inmunosupresoras

Las dos terapias no inmunosupresoras (no específicas) incluyen inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina e hipolipemiantes.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II). Ambos han demostrado eficacia en reducir la proteinuria y enlentecer la pérdida de GFR en estudios clínicos y observacionales. Sin embargo su eficacia no se ha demostrado en pacientes con proteinuria < 500 mg/24h [23].

Uso combinado IECA-ARA2: La adición de IECA más ARAII produce más efecto antiproteinúrico a corto plazo [24]. Sin embargo esta terapia no se puede recomendar de manera general por varias razones.

- En los ensayos clínicos de combinación se compararon ambos fármacos con dosis normales de uno de ellos y no con dosis elevadas. No está claro si es más beneficioso asociar estos fármacos a dosis bajas o usar uno de ellos a dosis máximas.
- A pesar de la reducción de proteinuria, los ensayos clínicos randomizados no han mostrado su eficacia a largo plazo en preservar función renal.
- Aunque el estudio ONTARGET [25] incluyó una población muy diferente a los pacientes con NIgA en edad y riesgo cardiovascular, sus conclusiones deben tenerse en cuenta y de manera general no se debe recomendar la asociación.
- Antes de usar la combinación de IECA+ARAII (en pacientes en los que la proteinuria no consigue bajar de 0.5-1 gr/24h) parece más apropiado usar las dosis máximas recomendables y asociar otras terapias antiproteinúricas, como dieta baja en sal, diltiazem, verapamil, ó antagonistas de los receptores mineralcorticoides.

Estas recomendaciones van dirigidas a los pacientes con proteinuria persistente crónica y no debe ser aplicable a los pacientes con comienzo agudo de síndrome nefrótico cuya histología es de cambios mínimos. Estos pacientes deben tratarse con corticoides de manera similar al síndrome nefrótico por cambios mínimos.

Terapia hipolipemiante para pacientes seleccionados con LDLc elevado o riesgo cardiovascular. Aunque algunos estudios sugieren un posible beneficio en la progresión de la enfermedad renal crónica, tal efecto no se ha demostrado en metaanálisis ni en estudios randomizados.

Aceite de pescado. Los beneficios del aceite de pescado, a través de sus mecanismos antiinflamatorios, no han mostrado que tengan un papel claro en preservar la función renal en los pacientes con NIgA [26]. Es un tratamiento mal aceptado por los pacientes por su mal sabor de boca y molestias digestivas.

No obstante sus efectos cardiovasculares si han sido contrastados, no es dañino y podría intentarse en pacientes de mal pronóstico que no responden a otras terapias.

ISGLT2. El uso de ISGLT2 ha demostrado retrasar la progresión a ERC (estudio DAPA-CKD) por lo que lo que actualmente se recomiendan en todos los pacientes en los que no disminuye la proteinuria < 0.5g/d tras uso de IECA/ARAII y presentan un GFR> 25 ml/min.

Tratamiento inmunosupresor

Corticoides

Varios ensayos clínicos han apoyado el uso de corticoides para reducir la proteinuria. Sin embargo las nuevas evidencias cuestionan el beneficio sostenido y a largo plazo sobre la función renal del uso de corticoides durante un período corto de tiempo.

En un estudio que incluyó 86 adultos con proteinuria moderada (1-3,5 g/día) y leve reducción del GFR (Cr sérica media de 1 mg/dl), los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento de soporte o corticoides (1 gr de metil-prednisolona durante 3 días en los meses 1,3 y 5

combinado con 0.5 mg/kg de prednisolona oral cada 48 oras durante 6 meses [27]. En este estudio no se usó de manera rutinaria IECA. A los 5 y 10 años los pacientes tratados con corticoides tenían mejor función renal que los no tratados. En otro estudio [28] 97 pacientes con proteinuria >1g/día y GFRe >50 ml/min fueron randomizados a recibir terapia con ramipril y un curso de 6 meses de prednisona (0.8-1 mg/kg/día durante 2 meses con reducción de dosis durante los siguientes 4 meses) o ramipril solo. Los pacientes tratados con prednisona tuvieron redujeron la incidencia de ERCt (2% vs 14%).

The STOP-IgAN study [29] ha puesto en cuestión los beneficios de los corticoides a largo plazo. En él los pacientes que recibieron corticoides más otros inmunosupresores consiguieron más tasa de remisión clínica (17% vs 5%, p<0.05). Sin embargo esto no fue asociado con una mejor tasa de pérdida de función renal.

Micofenolato

Hay pocos estudios, con resultados conflictivos, que han evaluado la eficacia de micofenolato en la NIgA. Actualmente la mayoría de los autores y las guías de práctica clínica KDIGO no lo recomiendan como terapia de primera línea. Es importante tener en cuenta que el micofenolato aumenta el riesgo fetal y no debería usarse en mujeres que están o podrían quedarse embarazadas.

Inhibidores de la calcineurina

La experiencia del uso de ciclosporina o tacrolimus en la NIgA es muy limitada. Aunque se ha observado reducción de la proteinuria, la nefrotoxicidad asociada a su uso ha desaconsejado su uso. Sí se ha comunicado efectos beneficiosos en pacientes con síndrome de Schonlein-Henoch y proteinuria en rango nefrótico

Rituximab

En un estudio 34 pacientes con proteinuria >1 g/d y GFRe <90 ml/min fueron randomizados a recibir rituximab o tratamiento conservador [31]. No se observaron diferencias en proteinuria ni en función renal.

Terapia de combinación

La terapia de combinación con corticoides más otro inmunosupresor (generalmente ciclofosfamida o azatioprina) se reserva normalmente para pacientes con enfermedad progresiva. Los estudios publicados muestran resultados contradictorios y no concluyentes sobre la función renal. Teniendo en cuenta las complicaciones asociadas a su tratamiento sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal avanzada, estos tratamientos inmunosupresores deben usarse con mucha precaución.

Budesonida

Se ha realizado un estudio con una formulación modificada de budesonida oral (nefecon). Este corticoide modificado se piensa que actúa localmente en el tejido linfoide del íleo distal y el ciego disminuyendo a este nivel la producción de IgA. Se ha publicado [32] que este

tratamiento en pacientes con proteinuria >0.5-0.75 g/g y GFRe >45 ml/min mejora la caída de GFR. Se observó una caída de -4,7 ml/min en el grupo placebo frente a los que recibieron 8 mg de budesonida (0.32 ml/min) o 16 mg (1.95 ml/min), ($p < 0.05$).

Situaciones especiales

Síndrome nefrótico

En este grupo de pacientes con NIgA y presentación aguda de síndrome nefrótico (con función renal normal) en los que se observan cambios mínimos al microscopio óptico (y fusión podocitaria en el microscopio electrónico) deberían tratarse de igual manera que la nefropatía por cambios mínimos idiopática.

Glomerulonefritis extracapilar

El tratamiento de la NIgA con proliferación extracapilar severa (>50%) no se ha evaluado en ensayos clínicos. Datos aislados sugieren que se deben tratar de igual manera que la glomerulonefritis extracapilar idiopática: pulsos de metil-prednisolona seguidos de corticoides orales, con ciclofosfamida oral o I.V y/o plasmaféresis.

Actualmente hay en marcha varios ensayos clínicos con diversos inhibidores del complemento cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años. Las nuevas guias KDIGO recomiendan incluir a los pacientes con proteinuria >1g/d que no responden a terapia convencional en ensayos clínicos.

Trasplante

La NIgA tiene una tasa de recurrencia post-trasplante del 30-60% [33]. A pesar de esta alta tasa de recurrencia sólo se pierden por esta razón un 5% de los injertos [34] por lo que los pacientes con NIgA son buenos candidatos para recibir un riñón.

Puntos clave

1. La NIgA es la enfermedad glomerular primaria más frecuente

2. Se caracteriza por el hallazgo de un depósito predominante de IgA en el mesangio mediante el estudio de inmnuofluorescencia. La lesión histológica puede ser muy variada aunque lo más típico es la proliferación mesangial. El diagnóstico es mediante biopsia renal.

3. La biopsia renal se suele realizar cuando existen factores de mal pronóstico tales como proteinuria > 0.5-1 gr/24 horas o insuficiencia renal.

4. La presentación clínica más habitual es con hematuria (macro o microscópica), normalmente tras un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas. La presentación como proteinuria e insuficiencia renal es variable. Muy raramente, los pacientes se pueden presentar con insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico o hipertensión maligna.

5. En la patogénesis, el evento inicial es el depósito mesangial de una IgA deficiente en galactosa.

6. En la patogénesis está implicado un aumento de la IgA de origen mucoso tras estimulación por antígenos de la dieta o infecciones, la formación de inmuno-complejos de IgA, un aclaramiento defectuoso de IgA, la activación del complemento y factores genéticos.

7. Es muy importante el control de la proteinuria y la presión arterial con IECA o ARA II.

8. Se recomienda asociar corticoides o aceite de pescado si tras 3-6 meses con IECA o ARA II no se reduce la proteinuria por debajo de 1 g/día.

9. En los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas se recomienda el uso de prednisona y ciclofosfamida. No se recomienda el uso de micofenolato mofetil o antiagregantes.

10. La amigdalectomía se recomienda en algunos centros, sobre todo en Japón.

11. Los pacientes que presentan una presión arterial normal, un eGFR normal y una proteinuria constantemente <0,20 g/día no requieren tratamiento.

12. Para los pacientes que requieren de diálisis, el trasplante es el tratamiento de elección. Aunque los depósitos de IgA glomerulares suelen reaparecer estos depósitos no suelen afectar la función renal.

Referencias bibliográficas

1. Wyatt R and Julian, B. IgA Nephropathy. N Engl J Med2013; 368; 2402-2414.

2. D´Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q J Med 1987;64:709-27.

3. 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

4. Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. Nephrol Dial Transplant 1989; 4:943.

5. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgAnephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:886-91.

6. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:1724- 34.

7. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgAnephropathy. Kidney Int 2001;59:1077-85.

8. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases.Am J Kidney Dis 29:829-42, 1997

9. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009; 76:534.

10. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009; 76:546.

11. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A, Perkowska-Ptasinska A, Roberts IS, SoaresMF, Trimarchi H,Wang S, Yuzawa Y, Zhang H, Troyanov S, Katafuchi R: A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy J Am Soc Nephrol 2017 ;91 :1014-1021.

12. Gutiérrez E, González E, Hernández E, 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 2007; 2:51.

13. Mario Espinosa, Rosa Ortega, Marina Sánchez, Alfons Segarra, Maria Teresa Salcedo, Fayna González, Rafael Camacho, Miguel Angel Valdivia, Rocio Cabrera, Katia López, Fernando Pinedo, Eduardo Gutierrez, Alfonso Valera, Miryam Leon, Maria Angeles Cobo, Rosa Rodriguez, Jose Ballarín, Yolanda Arce, Beatriz García, María Dolores Muñoz, Manuel Praga, for the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d Deposition with Clinical Outcomes in IgA. Clin J Am Soc Nephrol 2014, 9 897-904.

14. Roccatello D, Picciotto G, Coppo R, et al. The fate of aggregated immunoglobulin A injected in IgA nephropathy patients and healthy controls. Am J Kidney Dis 1991; 18:20.

15. Van Zandbergen G, van Kooten C, Mohamad NK, et al. Reduced binding of immunoglobulin A (IgA) from patients with primary IgA nephropathy to the myeloid IgA Fc-receptor, CD89. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:3058.

16. Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Am J Kidney Dis 2002; 39:493.

17. Cuevas X, Lloveras J, Mir M, et al. Disappearance of mesangial IgA deposits from the kidneys of two donors after transplantation. Transplant Proc 1987; 19:2208.

18. AgustínTortajada, Eduardo Gutiérrez, Elena Goicoechea de Jorge, Jaouad Anter, Alfons Segarra, Mario Espinosa, Miquel Blasco, Elena Roman , Helena Marco, Luis F. Quintana, Josue Gutierrez, Sheila Pinto, Margarita Lopez-Trascasa, Manuel Praga and Santiago Rodriguez de Cordoba. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic

19. Zhu L, Zhai YL, Wang FM, et al. Variants in complement factor H and complement factor H-related protein genes, CFHR3 and CFHR1, affect complement activation in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2015;26:1195–1204.

20. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. J Am SocNephrol 2008;19: 1008-14.

21. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgAnephropathy. J Am SocNephrol 1997;8:199-207.

22. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinico pathological correlations, and classification. Kidney Int 2009;76: 534-45.

23. Li PK, Kwan BC, Chow KM, et al. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Med 2013; 126:162.

24. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38:18.

25. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547.

26. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD003962.

27. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15:157.

28. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:3694.

29. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, ZeierM, Otte B, Panzer U, Peters H, BenckU, Mertens PR, KuhlmannU,WitzkeO, 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 2015. 373: 2225–2236.

30. Park JM, Won SC, Shin JI, et al. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. Pediatr Nephrol 2011; 26:411.

31. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, Sethi S, Tumlin JA, Mehta K, Hogan M, Erickson S, Julian BA, LeungN, Enders FT, Brown R, Knoppova B, Hall S, Fervenza FC:A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28:1306-1313.

32. Bengt C FellstrÖm, Jonathan Barratt, Heather Cook, Rosanna Coppo, John Feehally, Johan W de Fijter, Jürgen Floege, Gerd Hetzel, Alan G Jardine,Francesco Locatelli, Bart D, Maes, Alex Mercer, Fernanda Ortiz, Manuel Praga, Søren S Sørensen, Vladimir Tesar, Lucia Del Vecchio, for the NEFIGAN Trial Investigators. Targeted-release budesonide

33. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, et al. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. Kidney Int. 2001;60:1948–1954.

34. Wang AY, Lai FM, Yu AW, et al. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):588-596.