



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBULINA A EN LA  
POBLACIÓN MEXICANA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y  
FACTORES PRONÓSTICOS**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA :**

**MANUEL ALEJANDRO MÁRQUEZ MARTÍNEZ**

**TUTOR DE TESIS :  
DR. JUAN MANUEL MEJIA VILET**

Facultad de Medicina



**COTUTOR DE TESIS  
DR. RICARDO CORREA ROTTER**

**CIUDAD DE MÉXICO, 18 DE JULIO DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBULINA A EN LA POBLACIÓN MEXICANA,  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRÓNOSTICOS**



**JUAN MANUEL MEJÍA VILET**

TUTOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



**RICARDO CORREA ROTTER**

CO TUTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA UNAM  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



**SERGIO PONCE DE LEÓN**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## CONTENIDO

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>AGRADECIMIENTOS .....</b>                                  | <b>4</b>         |
| RESUMEN.....  | 5                |
| <b><u>INTRODUCCIÓN.....</u></b>                               | <b><u>6</u></b>  |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                               | 15               |
| JUSTIFICACIÓN.....  | 16               |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                                | 17               |
| OBJETIVOS.....  | 18               |
| OBJETIVO GENERAL.....   | 18               |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                    | 18               |
| <b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>                              | <b><u>19</u></b> |
| TIPO DE ESTUDIO.....  | 19               |
| POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA.....                 | 19               |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN .....                                  | 19               |
| PERFIL DE LOS PACIENTES.....                                  | 19               |
| DATOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS... | 19               |
| VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....                          | 20               |
| RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....        | 22               |
| <b><u>RESULTADOS</u></b>                                      | <b><u>23</u></b> |
| <b><u>DISCUSIÓN</u></b>                                       | <b><u>34</u></b> |
| <b><u>CONCLUSIONES</u></b>                                    | <b><u>38</u></b> |
| <b><u>REFERENCIAS</u></b>                                     | <b><u>39</u></b> |
| <b><u>ANEXOS</u></b>  | <b><u>45</u></b> |

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi madre y a mi esposa, gracias a su apoyo y comprensión en estos años como residente, por soportar mis desveladas, y no estar en algunos momentos importantes.

## RESUMEN

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es la causa más común de nefropatía primaria en la mayoría de los países desarrollados. La edad de presentación es variable, con un pico de incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida. La enfermedad tiene una presentación clínica variable: hematuria macroscópica, anomalías asintomáticas del sedimento urinario como hematuria microscópica o proteinuria subnefrótica, deterioro de la función renal o con un síndrome nefrótico. Objetivos:(1) Describir las características clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de nefropatía por IgA en la población mexicana, (2) investigar los factores que determinan el pronóstico de la enfermedad (3) evaluar la utilidad de los criterios histopatológicos de la clasificación de Oxford como factor pronóstico de progresión de la enfermedad. **Métodos.** Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Nefropatía por IgA mediante biopsia renal percutánea (BRP) entre los años 2008 y 2014. Se compararon las características clínicas de presentación en estos pacientes, los tratamientos recibidos y se investigaron los factores pronósticos de la enfermedad. Todas las biopsias se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Oxford y fueron analizadas por el mismo patólogo.

**Resultados.** En total se revisaron 31 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de la proteinuria al momento de la BRP fue de 1.98 g/24h (Rango intercuartilar [RIC] de 0.73 a 3.7 g/24h). Al momento de la BRP, 22 sujetos (71%) tuvieron una proteinuria igual o mayor a 1g/24h. La media de la tasa de filtrado glomerular (TFG) inicial fue  $80.6 \pm 42.36$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>). El tratamiento que recibieron estos sujetos fue: IECA 22 sujetos (71%), ARA2 11 sujetos (35.4%), espironolactona 2 sujetos (6.4%), doble bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona 7 sujetos (22.5%), esteroides 15 sujetos (50%), ácidos omega-3 3 sujetos (9.4 %), ciclofosfamida (CFM) 2 sujetos (6.4%) e inhibidor de calcineurina (ICN) 1 sujeto (3.1%). En total, 13 pacientes (41.9%) alcanzaron una proteinuria menor de 500mgs/24h. No se observó diferencia en el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) entre el grupo tratado sin inmunosupresión y aquel manejado con esteroides ( $p=0.216$ ). En total 7 pacientes (22.6%) disminuyeron su tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menos de 50 % y 6 pacientes (19.4%) progresaron a ERCT. Para este desenlace, no existió diferencia entre presentación como anomalías urinarias asintomáticas o síndrome nefrótico. Los pacientes que se presentaron como deterioro de la función renal progresaron más frecuentemente a ERCT ( $p=0.024$ ). Ningún paciente de aquellos que se presentaron como síndrome nefrótico alcanzó menos de 500mgs de proteinuria. Mientras que 33.5 y 42.6% de pacientes que se presentaron como AUA alcanzaron esta cifra a 6 y 12 meses de seguimiento.

## **INTRODUCCIÓN**

La nefropatía por inmunoglobulina A (NIgA) constituye la nefropatía primaria más común en la mayoría de los países desarrollados (1, 2). En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) la nefropatía por IgA, ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las biopsias analizadas en el periodo de tiempo del 2000 al 2012 (Registro Institucional de Biopsias Renales).

La edad de presentación es variable, con un pico de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida, y con predominio en la población masculina cercano a 2:1 (2,3).

## **CUADRO CLÍNICO**

La nefropatía IgA usualmente se presenta de alguna de las siguientes maneras: (4,5):

- a) Hematuria macroscópica, usualmente posterior a un episodio de infección de vías respiratorias superiores, la cual se observa en un 40 a 50 % en población pediátrica o adulta joven (5); puede existir también dolor a nivel de flancos, y febrícula, lo cual pudiera confundirse con datos de infección de vías urinarias o urolitiasis. Estos episodios pueden llegar a recurrir.
- b) Un 30 a 40 % de los pacientes se presentan con anormalidades asintomáticas del sedimento urinario, como hematuria microscópica y proteinuria en rangos subnefróticos (menores de 3 gramos en 24 horas), por tanto detectados usualmente en exámenes de escrutinio (6).
- c) Un 10 % de los casos se presentan con deterioro de la función renal o con un síndrome nefrótico, constituyendo esta última presentación un factor pronóstico desfavorable para desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (2,4).

Otras presentaciones menos comunes descritas son la hipertensión maligna, glomerulonefritis rápidamente progresiva, o como lesión renal aguda secundaria a la oclusión tubular por eritrocitos.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia renal percutánea (BRP). Las características histopatológicas observadas son: (8):

- Microscopía de luz: proliferación mesangial focal o en ocasiones difusa, con expansión mesangial.
- Inmunofluorescencia: predominio de depósito de inmunoglobulina A a nivel del mesangio, ya sea solo o acompañado de depósitos de IgG, IgM o C3. En menor medida pueden observarse depósitos a nivel de la pared capilar.

A través de los años, se han realizado múltiples intentos de clasificar a la nefropatía IgA, sin embargo, al no existir un consenso, cada centro utilizaba una distinta. En 2009, se llevo a cabo una reunión entre la Organización Internacional de Nefropatía por IgA y la Sociedad Renal de Patología, con la meta de identificar las características patológicas que predijeran de manera más exacta, el pronóstico o progresión de la nefropatía por IgA; estableciéndose entonces la clasificación de Oxford (9, 10). Se analizaron de forma retrospectiva y por distintos patólogos un total de 250 biopsias renales con la finalidad de identificar las variables histológicas que fueran totalmente reproducibles. Las siguientes variables se correlacionaron con un desenlace renal:

- Hiper celularidad mesangial.
- Glomeruloesclerosis segmentaria.
- Hiper celularidad endocapilar.
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

A cada una de estas variables se les asignó un puntaje, de acuerdo a su ausencia o presencia.

- Hipercelularidad mesangial (M): el número de células mesangiales es evaluada por área mesangial definiendo una clasificación que va de 0 a 3 puntos por cada glomérulo, en la cual cero significa que hay menos de cuatro células mesangiales por área mesangial; un puntaje de uno significa que hay de cuatro a cinco células mesangiales; un puntaje de dos significa que hay de seis a siete células mesangiales por área mesangial. Con el puntaje total se realiza un promedio y se asigna como M0 si el promedio es menor de 0.5 o M1 si el promedio es mayor de 0.5.
- Esclerosis segmentaria (S): se define como presente (S1) si una parte del ovillo glomerular tiene esclerosis o ausente (S0) si no existe esclerosis glomerular.
- Hipercelularidad endocapilar (E): definida como presente (E1), si se observa hipercelularidad en la luz capilar, o ausente (E0).
- Atrofia tubular/fibrosis intersticial (T): El porcentaje de área cortical involucrado por atrofia tubular o fibrosis intersticial se cuantifica asignándole un puntaje de T0 si el área involucrada es de 0 a 25 %, T1 si involucra del 26 al 50 % o T3 si involucra más del 50 %.

## **ASOCIACIONES CLÍNICAS**

La mayoría de los casos de nefropatía por IgA se encuentran limitados al riñón, sin embargo esta enfermedad puede también estar asociada con otras patologías. Algunas de estas asociaciones son bien conocidas, mientras que otras son más de origen anecdótico.

Las enfermedades que cursan con depósito de IgA a nivel glomerular comúnmente son:

- Púrpura de Henoch-Schonlein, es una vasculitis sistémica, con un componente cutáneo que es caracterizado por el depósito de complejos inmunes de inmunoglobulina A. La fisiopatogenia es similar a la nefropatía por IgA, y hasta el 54 % de los niños tienen involucro renal al diagnóstico (50).
- Cirrosis: particularmente la cirrosis alcohólica (11), constituyéndose como la forma más común de nefropatía por IgA secundaria; aunque también se puede encontrar en otras patologías como la hepatitis B y C (12, 13). La fisiopatogenia se ha relacionado con la pobre remoción de los complejos inmunes constituidos por IgA por las células de Kupffer en el hígado(14).
- Enfermedad celiaca: el depósito de IgA en el tejido renal es común en la enfermedad celiaca, presentándose hasta en un tercio de los pacientes. La gran mayoría de los afectados tienen evidencia clínica de enfermedad renal (15).
- Infección por VIH: aunque la gloméruloesclerosis focal y segmentaria variedad colapsante, es la forma más clásica glomerulopatía observada en pacientes con infección por VIH, existen otras presentaciones renales entre las cuales, la nefropatía IgA es comúnmente reportada (16). Una característica importante de esta afección, es el hallazgo en microscopía electrónica de estructuras túbulo reticulares en las células endoteliales, hallazgo que sugiere infección por VIH.

En el diagnóstico diferencial, una de las patologías más importantes a excluir es la nefropatía por membranas delgadas, ya que esta se puede presentar solamente con hematuria aislada (17), por tanto, la biopsia es determinante para excluir el diagnóstico.

## **PATOGENESIS**

El evento inicial en el daño de la nefropatía por IgA es el depósito a nivel del mesangio de IgA, la cual es predominantemente de tipo polimérica de la subclase IgA1 (1, 4)

Existen cuatro elementos claves que contribuyen a la nefropatía por IgA, y la extensión en la cual cada uno opera, determina la gravedad, el curso y el pronóstico subsecuente en cada individuo (18),

- Generación de complejos inmunes circulantes de tipo IgA con características biológicas y químicas que favorezcan el depósito a nivel mesangial.
- La habilidad del sistema reticuloendotelial de remover efectivamente estos complejos inmunes de tipo IgA patogénicos de la circulación.
- La afinidad de las células mesangiales para acumular y reaccionar ante estos complejos IgA1 hipo-glucosilados.
- La tendencia del riñón para responder a la lesión, al montar una respuesta progresiva hacia la esclerosis glomerular y fibrosis intersticial, en lugar de resolver la inflamación sin estas secuelas.

Características de la IgA patogénica: Un aumento de los niveles plasmáticos de IgA no es suficiente para producir depósitos de IgA a nivel del mesangio. Por tanto, se cree que existe más de un mecanismo que conlleva a la producción de estos complejos IgA depositados (19, 20). Algunas de las anomalías descritas en la IgA circulante y su producción son las siguientes:

- La IgA circulante es aniónica y las cadenas ligeras lambda están sobre expresadas.
- Existe un aumento en la cantidad de IgA polimérica en el suero.
- Existe una alta proporción de IgA1 pobremente O-galactosilada.

- Existe una alteración en la sialilación de IgA1.

La IgA1 pobremente O-galactosilada tiene tendencia a agregarse así como a formar complejos antígeno-anticuerpo con IgG dirigidos hacia la porción N-acetilgalactosamina en la región de bisagra de la IgA (21). Ambos mecanismos favorecen la generación de agregados macromoleculares de IgA1 polimérica y asociada con complejos inmunes, los cuales pueden depositarse a nivel del mesangio.

Los cambios en la sialilación de IgA1 producen una disminución en el aclaramiento de los complejos inmunes IgA1 y la persistencia de estos complejos a nivel de la circulación. Los complejos inmunes de IgA1 con un alto contenido de ácido siálico se unen fuertemente a nivel de mesangio, producen apoptosis y suprimen la proliferación de las células mesangiales. Además, se ha postulado que la IgA se une a componentes de la matriz extracelular debido a su carga negativa.

## **ETIOLOGÍA**

La etiología de la nefropatía por IgA es desconocida; se piensa que los procesos infecciosos contribuyen en la patogenia (1, 4), de casos en los cuales existe un depósito predominante de IgA polimérica o de subclase IgA1. También se ha sugerido que la nefropatía por IgA resulta de hipersensibilidad a antígenos presentes en alimentos, en vista de la alta asociación con enfermedad celiaca, sin embargo no existe una evidencia contundente.

Aunque la nefropatía por IgA es considerada una enfermedad esporádica, su presencia entre ciertas familias sugiere que puede existir una predisposición genética, por lo menos entre algunos individuos (24). Como ejemplo, en un estudio de Italia, se estudiaron 269 personas asintomáticas, familiares de primer grado de pacientes con nefropatía por IgA (25), encontrándose hematuria microscópica persistente en 42 pacientes (15.6 %), a éstos individuos se les practicó una BRP,

la cual confirmó la presencia de nefropatía por IgA únicamente en 4 de estos pacientes.

## **PRONÓSTICO**

El pronóstico de la enfermedad es generalmente bueno para aquellos pacientes que no presentan o tienen mínima proteinuria ( $< 1$  g/día), y que además cuentan con una función renal normal al diagnóstico (11). Aquellos pacientes que desarrollan proteinuria de mayor grado en el seguimiento o deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), la progresión a enfermedad renal crónica terminal es de 15 a 25 % a 10 años y de 20 a 30 % a 20 años (12, 13), con una disminución en la TFGe lenta, que varía de 1 a 3 mL por año.

Los pacientes que desarrollaran progresión presentan una de las siguientes tres características clínicas o de laboratorio al momento del diagnóstico, y cada uno de estos es un marcador independiente de mal pronóstico (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32):

- Creatinina sérica (CrS) elevada al momento del diagnóstico.

Un estudio japonés de 2270 pacientes con nefropatía por IgA demostró que la incidencia acumulada de enfermedad renal crónica terminal a 7 años variaba directamente con la concentración de creatinina sérica y por ende de la TFGe al momento del diagnóstico (33); creatinina sérica (CrS)  $< 1.25$  mg/dL: 2.5 %; CrS 1.26 a 1.67 mg/dL: 26 %; CrS  $> 1.68$  mg/dL: 71 %.

- Hipertensión.

Cuando hay hipertensión en el momento del diagnóstico, esto es predictivo de peor pronóstico (29, 30); la incidencia acumulada de evolución hacia diálisis o muerte fue mucho mayor en pacientes con hipertensión al momento del diagnóstico que en aquellos que no lo presentaban: 15% contra 3 % a 10 años, y 41 % contra 6 % a 20 años.

Se ha postulado que el pronóstico adverso asociado con hipertensión es debido a que constituye un marcador de mayor gravedad de lesión glomerular. Si la

hipertensión no es tratada, esto conlleva como esperado a un deterioro mas rápido de la función renal.

- Proteinuria persistente (más de seis meses) mayor de 1000 mg por día.

La relación entre el aumento de proteinuria y un peor pronóstico se debe en parte a que es un marcador de gravedad de enfermedad glomerular. La progresión es muy lenta o ausente en los pacientes que tienen una proteinuria menor de 1 gramo al día (29, 30, 33).

En un estudio francés, publicado en 2011 (30), se estudiaron 332 pacientes con una edad media de 36 años: la incidencia de diálisis y muerte fue significativamente mayor en aquellos que presentaban proteinuria mayor a 1 gramo al día: 17 % contra 3 % a 10 años, y de 41 % contra 10 % a 20 años.

En otro estudio observacional (34), de población canadiense, 542 pacientes con nefropatía por IgA con edad media de 38 años y un seguimiento promedio de 6.5 años, la tasa de disminución de la función renal fue 24 veces más rápida en pacientes con proteinuria de más de tres gramos al día, comparado con pacientes que presentaban una excreción menor a 1 gramo por día: 0.72 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> por mes, contra 0.03 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> por mes; con una razón de momios para desarrollo de enfermedad renal crónica de 10.

Los pacientes en quienes se presenta con una excreción urinaria de proteínas por arriba de tres gramos al día, que presentaron remisión parcial (proteinuria menor de 1 gramo al día) tuvieron una tasa similar de progresión a falla renal que aquellos pacientes con proteinuria que debutaron menor de 1 gramo al día (34).

- Pacientes que se presentan con hematuria sin proteinuria:

Los pacientes que presentan episodios recurrente de hematuria macroscópica sin proteinuria, presentan un riesgo bajo para progresión a enfermedad renal crónica, en comparación con aquellos pacientes con proteinuria y hematuria persistente. (35)

### **Clasificación histológica:**

Aunque las características clínicas son un fuerte indicador pronóstico, ciertos hallazgos a nivel de la biopsia renal se han asociado con un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad; estos incluyen tanto marcadores de inflamación severa como marcadores de enfermedad crónica (9, 10, 35).

Se han descrito numerosos esquemas para clasificar los hallazgos de la biopsia renal, los cuales correlacionan con el pronóstico clínico de los pacientes, en análisis multivariados. Los indicadores de mayor correlación con un pobre pronóstico son el grado o la extensión de la esclerosis glomerular, así como la fibrosis tubulointersticial (35, 36, 37).

La clasificación histológica actual en mayor uso es la de Oxford (9, 10); esta clasificación ha sido validada en población europea (38), norteamericana (39) y china (40). El valor predictivo de cada variable también es similar tanto en adultos como en niños (41, 42). Sin embargo, uno de los puntos débiles de esta clasificación es que no incluye la presencia de semilunas o lesiones necrotizantes, debido a que en las observaciones de los estudios, estas representaban una muestra pequeña.

## ***1. Planteamiento del problema.***

La nefropatía por IgA es una de las principales enfermedades glomerulares a nivel mundial. En años previos, se creía que esta enfermedad tenía necesariamente un curso clínico benigno, sin embargo, este concepto ha cambiado en años recientes en virtud de conocerse indicadores que pueden predecir un pronóstico menos favorable.

Si bien se desconoce la prevalencia exacta de esta enfermedad en población mexicana, de acuerdo a los datos del registro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), pudiera representar una de las principales etiologías de enfermedades glomerulares.

Este estudio describe las características clínicas de presentación, así como los factores pronósticos asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, en una población de un tercer nivel de atención con diagnóstico por BRP de nefropatía por IgA.

## ***2. Justificación***

La nefropatía por IgA constituye la primera causa de enfermedad glomerular primaria en el mundo. Datos recientes sugieren que la enfermedad no siempre tiene un curso benigno, progresando en un porcentaje de los casos a enfermedad renal crónica terminal.

En México, se carece de datos sobre la prevalencia, presentación o curso clínico de la nefropatía por IgA. En este estudio se busca definir las características clínicas de presentación de pacientes atendidos en un tercer nivel de atención, así como los factores asociados con la progresión a enfermedad renal crónica terminal. Este estudio podría sentar bases para definir la necesidad y características de estudios posteriores así como a entender mejor que población es aquella que potencialmente puede beneficiarse del tratamiento inmunosupresor.

### ***3. Pregunta de investigación***

¿Cuáles son las características de presentación clínica o de laboratorio que se asocian con deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada en pacientes mexicanos con nefropatía por IgA demostrada por BRP?

## **4. Objetivos**

- **Objetivo primario**

Describir las características clínicas y de laboratorio de presentación de pacientes con nefropatía por IgA atendidos en el INCMNSZ.

Determinar la asociación entre las características clínicas y los hallazgos de laboratorio al momento de presentación o diagnóstico por BRP en pacientes mexicanos con nefropatía IgA, con progresión al deterioro de la función renal, definido como disminución de la tasa de filtración glomerular.

- **Objetivos secundarios**

- Determinar la prevalencia de la nefropatía IgA como indicación de BRP en el INCMNSZ entre 2008 y 2014.
- Describir las características clínicas y de laboratorio de presentación de los pacientes con nefropatía IgA sometidos a BRP.
- Determinar la asociación entre la modalidad de tratamiento recibido (conservador o inmunosupresión) y la respuesta al mismo, definida como reducción de proteinuria a menos de 500 mg/24 horas.
- Determinar la asociación entre la modalidad de tratamiento, (conservador o inmunosupresión) con el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, definida como: tasa de filtrado glomerular < 15 ml/min, inicio de terapia de sustitución renal o trasplante renal.
- Determinar la asociación entre las características clínicas y de laboratorio con el desarrollo de deterioro de la tasa filtración glomerular definido como una TFGe <50% en comparación con la basal.

## **5. Materiales y Métodos**

### ***Tipo de estudio, población en estudio y tamaño de la muestra***

Se realizó un estudio observacional, de cohorte retrolectiva, longitudinal, de todos los pacientes con nefropatía por IgA que fueron sometidos a BRP en el periodo entre enero de 2008 y diciembre de 2014, en el INCMNSZ.

Se establecieron los siguientes criterios de selección:

### ***Criterios de inclusión:***

- Pacientes a quien se le practicó una BRP y se estableció el diagnóstico histológico de nefropatía por IgA en el INNSZ entre enero de 2008 y diciembre de 2014.
- Seguimiento por un mínimo de 6 meses a partir de la fecha de BRP.

### ***Criterios de exclusión:***

- Pacientes con expediente no disponible o incompleto.
- Pacientes con resultados de la BRP insuficiente o cuyo resultado se encuentre no disponibles o incompleto.
- Pacientes con trasplante renal previo.

### ***Datos demográficos, características clínicas y bioquímicas:***

Al momento de la BRP ( $\pm$  un mes), se registraron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal, creatinina sérica, proteinuria en orina de 24 horas, albúmina sérica, presencia o ausencia de hematuria y datos de presión arterial sistólica y diastólica. Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula CKD-EPI.

En el seguimiento a 6 meses, al año, así como a su última consulta de nefrología, para la cual se documentó la fecha de la misma y tiempo desde el diagnóstico. En los puntos referidos se registraron nuevamente creatinina sérica, proteinuria en

orina de 24 horas, albúmina sérica, presencia o ausencia de hematuria y la presencia o ausencia de hipertensión arterial sistémica. Se calculó nuevamente la tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula CKD-EPI. Adicionalmente, se registró la fecha de desarrollo de tasa de filtración glomerular estimada menor de 50% con respecto a la creatinina sérica inicial así como la fecha de desarrollo de enfermedad renal crónica terminal.

***Definición de variables y escalas de medición:***

- Hematuria:

Presencia de más de 5 eritrocitos por campo en una muestra de orina centrifugada al azar, notado en el examen general de orina más reciente previo a la biopsia.

- Índice de masa corporal:

El índice de masa corporal se calculó mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup>.

- Tasa de filtración glomerular estimada:

Se calculó mediante la fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

- Proteinuria:

Evaluada en una recolección de orina de 24 horas.

- Remisión completa:

Definida como la disminución en la proteinuria en 24 horas a menos de 500 mg.

- Remisión parcial:

Definida como una disminución en la proteinuria de 24 horas por debajo de 1000 mg en 24 horas.

- Hipertensión arterial sistémica:

Definida como una presión arterial sistólica de  $> 140$  mmHg, o una presión arterial diastólica de  $> 90$  mmHg, o el uso de antihipertensivos.

- Deterioro severo de la función renal:

Disminución de la TFGe por debajo de 50% de la basal

- Progresión a enfermedad renal crónica terminal:

Disminución de la TFGe por debajo de  $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  con requerimiento de terapia de sustitución renal mediante diálisis o trasplante renal.

## ***6. Recolección de datos y análisis de los resultados:***

Se revisaron los expedientes de los pacientes disponibles en el archivo clínico del INCMNSZ. Se diseñó la hoja de recolección de datos con la información clínica de cada paciente (Anexo 1).

Las variables cualitativas dicotómicas se expresan como frecuencias y porcentaje. Las variables cualitativas se expresan como mediana y rango intercuartilar. Para las variables cuantitativas se evaluó la distribución de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk. Aquellas con distribución normal se expresan como medias y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no normal se expresan como medianas y rangos intercuartilares.

Para la comparación de variables basales entre los grupos de manejo conservador e inmunosupresor se utilizó Chi cuadrada para variables nominales, ANOVA para variables continuas con distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas con distribución no normal. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier y se analizaron mediante prueba de log-rank para los desenlaces de remisión (parcial y completa) así como para progresión a enfermedad renal crónica terminal. Mediante análisis de regresión de Cox se determinaron los factores asociados con el desarrollo de ambos desenlaces.

Este análisis se realizó en una base de datos en la cual se capturó la información recolectada de cada paciente y se utilizó el software de SSPS versión 17.0.

## **7. RESULTADOS**

De un total de 917 BRP practicadas desde enero de 2008 a diciembre de 2014, 35 biopsias en 30 pacientes correspondieron a nefropatía por IgA (3.8%). Se excluyó un paciente debido a que no se contaba con los datos histopatológicos completos.

### *7.1 Perfil demográfico*

Como se describe en la Tabla 1, la distribución por género fue de 16 hombres (53.3 %) y 14 mujeres (46.7 %), con una relación hombre:mujer de 1.13 a 1. Todos los pacientes fueron mestizos mexicanos. La mediana de tiempo desde los síntomas iniciales hasta la realización de la BRP fue de 3.5 meses (rango intercuartilar [RIC] 1-10.8 meses).

Al momento de la BRP la media de edad fue 31.8 años, con una desviación estándar de  $\pm 10.8$  años con un rango desde 17 años a 55 años. La media de creatinina sérica fue de 1.05 (DE  $\pm 0.94$ ) mg/dL, y la TFGe fue de 83.6ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC (DE 41 mL/ min/1.73m<sup>2</sup>). Al momento de la biopsia renal 13 pacientes (43.3%) presentaron una TFGe menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC, mientras que 13 pacientes (43.3%) presentaron una TFGe > 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC.

La mediana de presión arterial sistémica fue de 119/70 mmHg, con presión arterial media de 92 $\pm$ 10mmHg. Ninguno de nuestros pacientes tenía diagnóstico de hipertensión arterial sistémica al momento de la BRP. La media de índice de masa corporal fue de 25.4 kg/m<sup>2</sup>, (DE 4.5 kg/m<sup>2</sup>). La excreción de proteínas en 24 horas fue 1.4 g / 24 horas (rango intercuartilar 0.6–4.5g/24h).

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 3.1 años.

Tabla 1. Características de presentación clínica de los pacientes

| Característica   | Valor       |
|--|-------------|
| Edad (media±DE)  | 31.8 ± 10.8 |
| Género masculino; n (%)  | 16 (53.3)   |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (media±DE)  | 25.4±4.5    |
| Creatinina sérica [mg/dl], (media±DE)  | 1.05 (0.94) |
| Tasa de filtración glomerular estimada [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (media±DE)                                | 83.6±41     |
| Presión arterial media [mm/Hg], (media±DE)   | 92±10       |
| Proteinuria de 24 horas [g/24h], (media±DE)  | 1.4±DE      |
| Tiempo de seguimiento ([años], mediana (RIC) )   | 3.1 (RIC)   |
| Tratamiento recibido, n( %)  |             |
| IECA* o ARA II**   | 27 (83.3)   |
| Ambos (IECA + ARA II)  | 7 (21.8)    |
| Esteroide  | 14 (46.8)   |
| Cualquier otro inmunosupresor  | 4 (9.4)     |
| *IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; **ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II |             |

### 7.2 Indicación de BRP

Las indicaciones para realizar la BRP en estos pacientes fueron: hematuria-proteinuria en 17 (55%), síndrome nefrótico en 7 (22.5%) y deterioro de la función renal en 7 (22.5%)

Al momento de la biopsia renal, 3 pacientes (9.3 %) tenían antecedente de diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein en la infancia, un paciente (3.1%) con diagnóstico de VIH-SIDA, un paciente (3.1%) con diagnóstico de síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (3.1%) y un paciente con diagnóstico de obesidad grave (3.1 %).

A cuatro sujetos se les realizó una segunda BRP, 2 de ellos por aumento de la proteinuria y en 2 por deterioro de la función renal.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, sólo 1 paciente (3.3%) presentó proliferación extracapilar. La mediana de fibrosis intersticial y atrofia tubular fue 15% (RIC 5-30%).

### *7.3 Proteinuria y tasa de filtrado glomerular basales*

La mediana de la proteinuria al momento de la BRP fue de 1.4 g/24h (RIC 0.73 a 3.7 g/24h). La mediana de proteinuria inicial en hombres fue 1.4 g en 24hrs. y en mujeres 2.4 g/24 h, esta diferencia no fue significativa estadísticamente ( $p= 0.76$ ).

Al momento de la BRP 22 sujetos (71%) tuvieron una proteinuria igual o mayor a 1 g/24 horas, y 11 sujetos (34 %) presentaron una proteinuria igual o mayor a 3 g/24 horas.

El valor de creatinina sérica al momento de la biopsia renal fue en promedio de 1.3 mg/dL, con una mediana de 1.05 mg/dL (rango intercuartilar 0.45 hasta cuanto)

La media de la tasa de filtrado glomerular (TFGe) inicial fue 80.6 ml/min/1.72m<sup>2</sup>, con una desviación estándar  $\pm 42.36$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### *7.4 Tratamiento*

Se dividió a los pacientes en dos grupos: aquellos que recibieron tratamiento con algún agente inmunosupresor (esteroides, ciclofosfamida o inhibidor de calcineurina) y aquellos sin tratamiento inmunosupresor.

Un total de 15 pacientes no recibieron tratamiento inmunosupresor. Dentro de este grupo de pacientes, el 83.3% recibieron inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA): un 68 % recibió un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un 34% recibió un antagonista o bloqueador de receptores de angiotensina II (ARA II), mientras que 21.8% recibieron combinación de ambos tratamiento (doble bloqueo del sistema RAAS).

Un 6.2 % de los paciente recibieron espironolactona como parte del tratamiento. En esta cohorte se observó un bajo uso de ácidos grasos omega 3, el cual solo represento el 6.2 % del total de los casos.

De los 32 pacientes, 16 (50 %) recibieron tratamiento inmunosupresor: 11 (73 %) recibieron tratamiento con monoterapia a base de esteroides, 3 (10%) recibieron pulsos de ciclofosfamida combinado con esteroides y un paciente (3%), el cual fue sometido a una segunda BRP y fue tratado con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina).

## 7.5 Desenlaces

La mediana de seguimiento fue 35.5 meses (RIC 20.5-55).

Para el análisis de los desenlaces, se dividió a los pacientes de acuerdo al tratamiento recibido, ya sea conservador contra tratamiento con inmunosupresión. Cuando estos dos grupos se compararon, no fueron estadísticamente diferentes en cuanto a género, edad, índice de masa corporal, presión arterial media, media de proteinuria inicial, albúmina sérica inicial, creatinina sérica inicial y tasa de filtración glomerular estimada inicial. En el grupo que recibió inmunosupresión hubo una mayor prevalencia de síndrome nefrótico (33.7% vs 6.7 %); si bien este valor es numéricamente importante, no alcanzó significancia estadística por el tamaño de la muestra. (**Tabla 2**)

### 7.5.1 Supervivencia libre de disminución de 50% de la TFGe

En total 7 pacientes (23.3%) disminuyeron su TFGe > 50 % al final del seguimiento y 5 pacientes (16.6 %) progresaron a enfermedad renal crónica terminal. Esto no fue diferente entre los dos grupos estudiados.

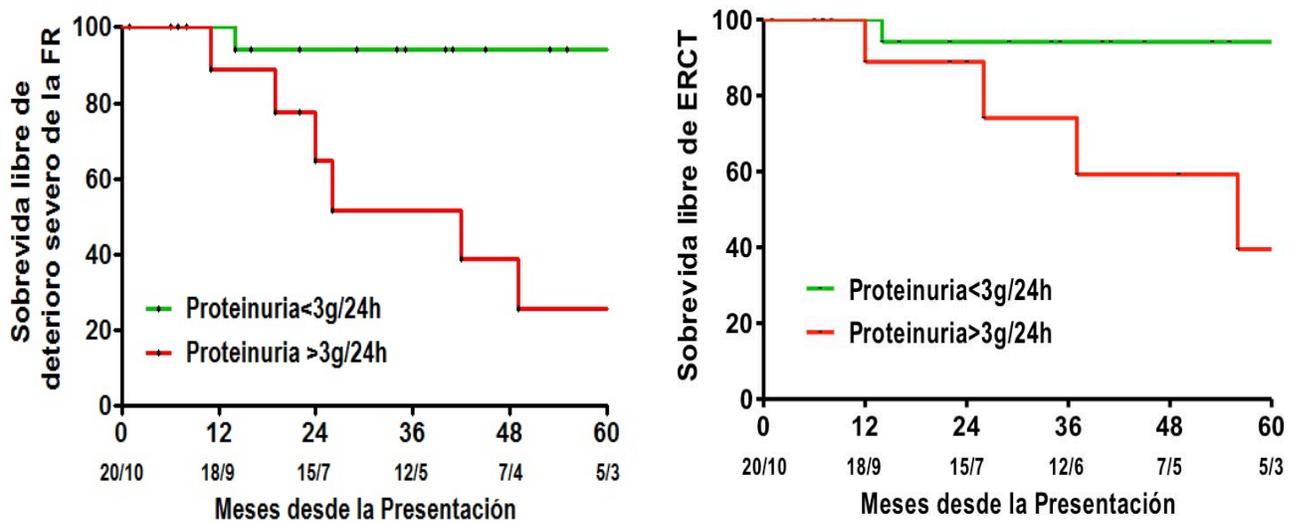
De acuerdo al grado de proteinuria, los pacientes con proteinuria mayor de 3 g/24h a la presentación, tuvieron (más frecuentemente) una disminución > 50 % de su

TFGe, en comparación con los pacientes con proteinuria menor de 3g/24h (HR 11.4, IC95% 2.35-55.9, p=0.003), (**Figura 1a**).

La incidencia de disminución en la TFGe 50 % fue de 7.1%, 15.5%, 20%, 27.3% y 35.3% a 12, 24, 36, 48 y 60 meses de seguimiento.

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor tuvieron una tendencia a mayor progresión a TFGe menor de 50ml/min/m<sup>2</sup>SC en el análisis de supervivencia, p=0.075 (**tabla 2**), como se puede observar en la curva de Kaplan Meier (HR 4.74, IC 95% 0.79-28.5, p=0.060). (**Figura 2a**).

**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para la progresión a TFGe<50 (a) y ERCT (b) de acuerdo al grado de proteinuria a la presentación.

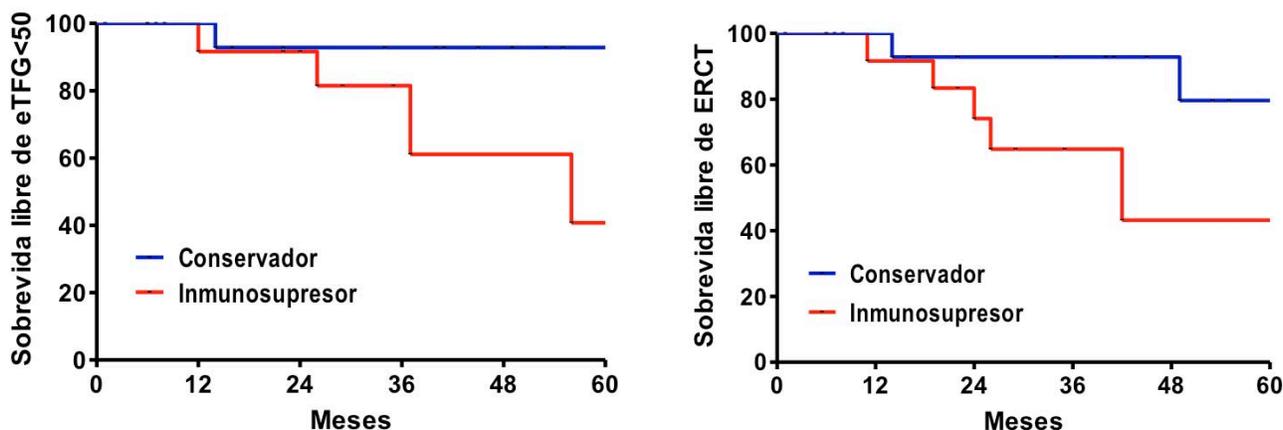


**Tabla 2. Características de los pacientes manejados con tratamiento conservador y con inmunosupresión**

| <b>Característica</b>                          | <b>Conservador<br/>(n=15, 50%)</b> | <b>Inmunosupresión<br/>(n=15, 50%)</b> | <b>Valor p</b> |
|--|------------------------------------|--|----------------|
| <b>Características clínicas</b>                |                                    |  |                |
| <b>Iniciales</b>                               |                                    |  |                |
| Hombres, n (%)                                 | 10(66.7)                           | 6(40)                                  | 0.272          |
| Mestizo-mexicano (%)                           | 100                                | 100                                    | 1.000          |
| Edad en años (media±DE)                        | 33.6±10.8                          | 30.1±10.8                              | 0.379          |
| IMC [kg/m <sup>2</sup> ] (media±DE)            | 26.3±3.9                           | 27.5±8.3                               | 0.623          |
| TAM [mmHg] (media±DE)                          | 92±10                              | 92±11                                  | 0.946          |
| Proteinuria inicial [g/24h]<br>(media±DE)      | 1.8±3.4                            | 3.1±2.1                                | 0.203          |
| Creatinina sérica [mg/dl]<br>media±DE          | 1.2±0.5                            | 1.3±0.8                                | 0.516          |
| TFGe (ml/min/m <sup>2</sup> SC),<br>media±DE   | 87±36                              | 79±47                                  | 0.621          |
| Albúmina (g/dl), media±DE                      | 4±0.6                              | 3.5±1.0                                | 0.110          |
| Síndrome Presentación,<br>n(%)                 |                                    |  |                |
| Síndrome nefrótico                             | 1 (6.7)                            | 5(33.3)                                | 0.169          |
| AUA  | 12 (80.0)                          | 6 (40.0)                               | 0.060          |
| ERC  | 2 (13.3)                           | 4 (26.7)                               | 0.651          |
| <b>Histopatología</b>                          |                                    |  |                |
| Fibrosis intersticial n (%)                    | 15 (10-30)                         | 15 (5-30)                              | 0.762          |
| Atrofia tubular n (%)                          | 15 (10-38)                         | 20 (5-30)                              | 0.720          |
| Semilunas, n (%)                               | 0(0)                               | 1(6.6)                                 |                |
| <b>Seguimiento</b>                             |                                    |  |                |
| Meses de seguimiento,<br>mediana (RIC)         | 45 (22-55)                         | 35 (13-41)                             | 0.190          |
| Ácidos grasos omega-3                          | 0(0)                               | 2 (13.3)                               | 0.226          |
| Inhibidores SRAA                               | 12(80)                             | 13 (87)                                | 1.000          |
| Esteroides orales                              | 0                                  | 12 (80)                                | <0.001         |
| Ciclofosfamida + esteroides                    | 0                                  | 3 (20)                                 | <0.001         |
| Proteinuria < 500mgs/24h                       | 10 (66.7)                          | 3 (20.0)                               |                |
| <b>Desenlaces</b>                              |                                    |  |                |
| Disminución TFG<br><50ml/min/m <sup>2</sup> SC | 2 (13.3)                           | 5 (33.3)                               | 0.075          |
| ERCT   | 1 (6.7)                            | 4 (26.7)                               | 0.089          |

Abreviaturas. IMC: índice de masa corporal, TAM: tensión arterial media, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada mediante fórmula de CKD-EPI, AUA: anormalidades urinarias asintomáticas, ERC: enfermedad renal crónica, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para el desarrollo de a) TFGe menor 50ml/min/m2SC y b) ERCT de acuerdo al tratamiento recibido.



### 7.5.2 Supervivencia libre de enfermedad renal crónica terminal

En total 5 pacientes (19.4%) progresaron a ERCT. La incidencia de enfermedad renal crónica terminal fue de 3.7%, 11.1%, 15.6%, 21.6% y 34.7% a 12, 24, 36, 48 y 60 meses de seguimiento.

Los pacientes con proteinuria inicial >3g/24h a la presentación progresaron con mayor frecuencia a ERCT en comparación con aquellos con proteinuria <3/24h (HR 6.82, IC95% 1.08-43.0, p=0.041). (**Figura 1b**).

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor tuvieron una tendencia a mayor progresión a ERCT respecto a aquellos con tratamiento conservador en el análisis de supervivencia, p=0.089, (**tabla 2**) como se puede observar en la curva de Kaplan Meier (HR 4.07, IC 95% 0.87-19.1, p=0.075) (**Figura 2b**).

No existió diferencia entre la presentación clínica, como anomalías urinarias asintomáticas o síndrome nefrótico y el desenlace de enfermedad renal crónica terminal. Los pacientes que se presentaron inicialmente con deterioro significativo de la función renal progresaron más frecuentemente a ERCT (p=0.024). (**Figura 3b**)

### 7.5.3 Remisión a proteinuria menor de 500mgs

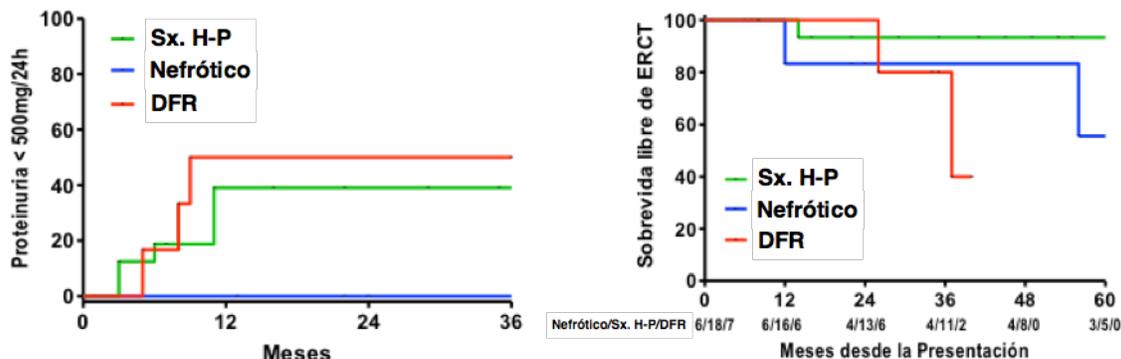
En total, 12 pacientes (40%), alcanzaron una proteinuria menor de 500mg/24h.

En el seguimiento ningún paciente con síndrome nefrótico alcanzó una proteinuria menor de 500mg/24h, mientras que 9 (52.9%) de los pacientes con síndrome de hematuria proteinuria y 3 (42.9%) de los pacientes con deterioro de la función renal al inicio de presentación (pero sin proteinuria nefrótica) disminuyeron su proteinuria por debajo de 500mgs/24h.

La tasa de remisión (definida como proteinuria menor 500mgs) fue 18.8, 39.1 y 39.1% a 6, 12 y 24 meses en el grupo con síndrome hematuria-proteinuria, 16.7, 50.0 y 50.0% en el grupo con deterioro de la función renal, sin diferencia significativa entre estos dos grupos (**Figura 3a**).

Existió una tendencia a mayor número de remisiones (proteinuria < 500mgs) en el grupo con tratamiento conservador en relación al grupo con manejo con esteroides (p=0.080).

Figura 3. a) Posibilidad de alcanzar proteinuria menor de 500mgs en el seguimiento de acuerdo al tipo de presentación. B) Sobrevida libre de ERCT de acuerdo al síndrome glomerular de presentación.



Abreviaturas: Sx H-P: Síndrome hematuria-proteinuria, Nefrótico: síndrome nefrótico, DFR: deterioro de la función renal.

### 7.6 Factores de progresión a TFGe <50 y ERCT

Se realizó análisis de regresión de Cox para determinar los factores asociados a progresión de la enfermedad renal. En el análisis univariado, la presentación con proteinuria mayor de 3 g/24h estuvo asociada con la progresión a TFGe menor de 50ml/min/m<sup>2</sup> SC al seguimiento, mientras que la fibrosis intersticial, atrofia tubular y el tratamiento con inmunosupresores tuvieron solo una tendencia estadística para este desenlace. En el análisis multivariado, la presentación con proteinuria mayor de 3 g/24h se mantuvo con la única tendencia para predecir este desenlace (**Tabla 3**).

En el análisis univariado para progresión a ERCT, la proteinuria mayor de 3 g/24h tuvo una tendencia a predecir este desenlace, manteniéndose al ajustar por edad y sexo en el análisis multivariado. (**Tabla 4**)

**Tabla 3. Análisis de regresión de Cox para desarrollo de TFGe menor de 50ml/min/m<sup>2</sup>SC al seguimiento.**

|                              | UNIVARIADO |            |            | MULTIVARIADO |            |            |
|------------------------------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
|                              | HR         | CI 95%     | p          | HR           | CI 95%     | p          |
| Edad, por año                | 0.97       | 0.89-1.06  | 0.473      | 0.99         | 0.87-1.13  | 0.855      |
| Sexo masculino               | 1.47       | 0.33-6.56  | 0.617      | 1.93         | 0.26-14.2  | 0.520      |
| Proteinuria                  |            |            |            |              |            |            |
| Menor de 3g/24h              | 1.00       | Referencia | Referencia | 1.00         | Referencia | Referencia |
| Mayor de 3g/24h              | 12.62      | 1.51-105.1 | 0.019      | 15.25        | 0.91-255   | 0.058      |
| Fibrosis intersticial, c/10% | 1.34       | 0.98-1.84  | 0.069      | 0.78         | 0.26-2.33  | 0.651      |
| Atrofia tubular, c/10%       | 1.33       | 0.99-1.79  | 0.060      | 1.29         | 0.48-3.42  | 0.616      |
| Tratamiento                  |            |            |            |              |            |            |
| Conservador                  | 1.00       | Referencia | Referencia | --           | --         | --         |
| Inmunosupresor               | 5.58       | 0.61-51.0  | 0.098      | --           | --         | --         |

**Tabla 4. Análisis de regresión de Cox para progresión a enfermedad renal crónica terminal al seguimiento.**

|                              | UNIVARIADO |            |            | MULTIVARIADO |            |            |
|------------------------------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
|                              | HR         | CI 95%     | p          | HR           | CI 95%     | p          |
| Edad, por año                | 0.61       | 0.89-1.08  | 0.975      | 0.99         | 0.88-1.13  | 0.946      |
| Sexo masculino               | 0.72       | 0.12-4.40  | 0.724      | 2.03         | 0.26-15.9  | 0.499      |
| Proteinuria                  |            |            |            |              |            |            |
| Menor de 3g/24h              | 1.00       | Referencia | Referencia | 1.00         | Referencia | Referencia |
| Mayor de 3g/24h              | 7.22       | 0.80-65.4  | 0.079      | 9.80         | 0.81-117.9 | 0.072      |
| Fibrosis intersticial, c/10% | 1.27       | 0.82-1.96  | 0.278      | --           | --         | --         |
| Atrofia tubular, c/10%       | 1.21       | 0.83-1.76  | 0.327      | --           | --         | --         |
| Tratamiento                  |            |            |            |              |            |            |
| Conservador                  | 1.00       | Referencia | Referencia | --           | --         | --         |
| Inmunosupresor               | 5.58       | 0.61-51.0  | 0.128      | --           | --         | --         |

De acuerdo al grado de proteinuria, los pacientes con proteinuria mayor a 3g/24h a la presentación tuvieron una tasa mayor de desarrollo de TFGe<50 en comparación con los pacientes con proteinuria entre 1 y 3g/24 (HR 7.35, IC95% 1.47-36.8) y los pacientes con proteinuria <1g/24h (HR 4.74, IC 95% 1.07-20.96,  $p=0.040$ ), (**Figura 1**).

De igual manera, existió una tendencia a mayor progresión a ERCT en aquellos pacientes con proteinuria mayor de 3g/24h a la presentación en comparación con aquellos con proteinuria entre 1 y 3g/24h (HR 6.72, IC95% 0.93, 48.4,  $p=0.059$ ).

## **8. Discusión**

La nefropatía por IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular primaria más frecuente a nivel global y ocupa el tercer lugar en nuestro centro (15% de las glomerulopatías primarias). El desenlace clínico de esta enfermedad varía ampliamente en pacientes de distintos grupos étnicos (43).

En el presente estudio analizamos las distintas características clínicas, tratamientos y desenlaces renales en una cohorte de pacientes con nefropatía por IgA en el INCMNSZ.

En nuestro análisis podemos observar que la mayoría de nuestros pacientes con nefropatía por IgA son jóvenes, con una media de edad de 31 años. Al igual que lo informado en otras series (1-4), la presentación clínica más común fue el síndrome de hematuria-proteinuria, la cual se encontró en el 55 % de nuestra población estudiada. Destaca que a diferencia de series de otros países, (2, 32) una elevada prevalencia de pacientes con síndrome nefrótico y con un deterioro de la función renal fueron más frecuentes en nuestra cohorte, observando una prevalencia de síndrome nefrótico en un 22.5 %. Las tasas elevadas pueden obedecer a una alta frecuencia de esta presentación en nuestra población, como se ha descrito en algunas poblaciones asiáticas (44, 45), o alternativamente corresponder a un reflejo de las prácticas de BRP en nuestra institución, donde el procedimiento se realiza únicamente en aquellas presentaciones más graves.

La mediana de proteinuria inicial en hombres fue 1.4 g en 24h. y en mujeres 2.4 g/24 h, destacando que al momento de la biopsia renal 71% de los pacientes tuvieron una proteinuria igual o mayor a 1gr/24 h y 11 % de nuestra población presentaba niveles de proteinuria > 3 g/24 horas.

Las recomendaciones más recientes de KDIGO (51) incluyen el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina para todos los pacientes con niveles de proteinuria > 500 mg en 24 horas. La gran mayoría de nuestros pacientes (84%) bloqueadores del sistema renina angiotensina, destacando su uso casi universal en aquellos que tenían proteinuria mayor a 1 g en 24 horas.

El uso de inmunosupresión en esta población es debatido, las guías KDIGO lo recomiendan para aquellos pacientes con proteinuria persistente (mayor 1 g en 24 horas) a pesar de tratamiento con inhibidores del eje renina angiotensina. En nuestra cohorte, 23 presentaban proteinuria >1 g/24 horas, sin embargo solamente 16 pacientes recibieron algún tipo de inmunosupresión, siendo el uso de esteroides como monoterapia el pilar inicial de este tratamiento.

Un total de 12 pacientes (75% de los casos que recibieron inmunosupresión) fueron manejados con prednisona en monoterapia, mientras que 3 pacientes (18.7%) recibieron una combinación de esteroide y ciclofosfamida, y un paciente (6%) con recaída de síndrome nefrótico fue manejado con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina).

Al igual que lo observado en estudios como STOP-IgAN (46) o VALIGA (47), no existió diferencia en el desarrollo de ERCT entre el grupo manejado conservadoramente y aquel manejado con esteroides ( $p=0.216$ ).

En el estudio STOP-IgAN solamente 17 % de los pacientes desarrollaron remisión completa de los niveles de proteinuria con el manejo inmunosupresor, mientras que en nuestro estudio la tasa de remisión parcial (proteinuria < 1 gramo en 24 horas) fue de 45.4 % (10 de 22 pacientes) y la tasa de remisión completa (proteinuria < 500 mg en 24 horas) de 31 %. Cabe destacar que de aquellos pacientes que se presentaron como síndrome nefrótico (proteinuria >3g/24h), ninguno alcanzó la meta de remisión completa.

Destaca además que un porcentaje pequeño de nuestra población, el 12.5 %, utilizó otro tipo de inmunosupresor además de prednisona como monoterapia, como fue el uso de ciclofosfamida y ciclosporina, sin embargo, aún con el uso de estos inmunosupresores, no se alcanzó una remisión completa de la proteinuria en ninguno de ellos.

Nuestro estudio demuestra que aquellos pacientes que presentan niveles de proteinuria por arriba de 3 g en 24 horas, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. En el estudio VALIGA (47), 61 de los 184 pacientes (33.1 %), tenían una TFG < 60 mL/min, y en el comparativo de los pacientes que recibieron tratamiento con esteroide contra aquellos que solamente recibieron tratamiento con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, 88 % de los pacientes alcanzaron una remisión de la proteinuria < 1g/24h. Un total de 29 pacientes tenían una proteinuria > 3 g /24 horas, de los cuales, el 64 % de los pacientes alcanzaron una proteinuria <1g/24h.

En esta cohorte, un total de 14 pacientes (43.8 %) tenían una tasa de depuración de creatinina en 24 horas < 60 mL/24 horas al momento de la presentación. De estos, 10 pacientes (71.4 %) tenían proteinuria >1g/24h, y 4 de estos pacientes (28.6 %) presentaba una proteinuria en 24 horas >3.5 g.

Un total de 8 pacientes (57.1 %) recibieron tratamiento con inmunosupresión, aún cuando dos de ellas no tenían proteinuria mayor de 1g/24; los 8 pacientes recibieron inmunosupresión, 4 presentaron remisión completa de proteinuria; sin embargo destaca que ninguno de los pacientes que tuvieron proteinuria > 3.5 g /24 horas, tuvieron remisión parcial o completa; 3 pacientes en el seguimiento presentaron una disminución de 50 % de la TFG y 4 pacientes alcanzaron una TFG < 15 ml/min.

Como se mencionó previamente, en uno de los pacientes se observaron semilunas celular en el estudio histopatológico. Este paciente recibió tratamiento con esteroide y ciclofosfamida. La proteinuria al momento de su biopsia renal fue de 2.2 g/24h, y su TFGe era de 34 mL/min. En la serie más grande de pacientes manejados con esteroide y ciclofosfamida (48), no existió beneficio del uso combinado a solo monoterapia con esteroide. Este paciente cursó en su seguimiento con disminución de la proteinuria hasta 1g/24h, y la TFGe tuvo una mejoría hasta 49 ml/min.

## **9. Conclusiones**

Los pacientes con nefropatía por IgA que son sometidos a biopsia renal percutánea en el INCMNSZ se caracterizan por una presentación clínica más grave, con una mayor presentación como síndrome nefrótico y deterioro de la función renal; así como una mayor tasa de desarrollo de ERCT que lo que ha sido informado en la literatura reciente.

La presentación con proteinuria mayor de 3g/24h representa el factor de mal pronóstico más importante para la función renal en esta población de pacientes.

De acuerdo a los resultados de este estudio, no se puede concluir en un beneficio del tratamiento inmunosupresor para aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal.

## **10. Bibliografía**

- 1.** Wyatt RJ. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2402-14.
- 2.** Simon P. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in Western France. *Kidney Int* 2004; 66(3): 905-908.
- 3.** Li LS. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66(3):920-923.
- 4.** Wyatt R, Julian B. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2402–2414.
- 5.** Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):853-858.
- 6.** Hall CL1, Bradley R. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004;62(4):267-272.
- 7.** Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347:738-748.
- 8.** Haas M. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis. In: Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, Silva FG,. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:423-86.
- 9.** Cattran D, Coppo R, Cook T, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76(5):534–45
- 10.** Roberts I, Cook T, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76(5):546–56.
- 11.** Pouria S, Feehally J. Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2279-22782.

- 12.** McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 735-741.
- 13.** Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, Guo MY, Liao LT. Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol* 2003;9(9): 2004-2008.
- 14.** Amore A, Coppo R, Roccatello D, et al. Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab Invest* 1994; 70(1):68-77.
- 15.** Pasternack A, Collin P, Mustonen J, et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol* 1990; 34(2): 56-60.
- 16.** Beaufils H, Jouanneau C, Katlama C, Sazdovitch V, Hauw JJ. HIV-associated IgA nephropathy--a post-mortem study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(1):35-38.
- 17.** Van Paassen P; van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease. The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004;66(3):909-913.
- 18.** Lee HS, Choi Y, Lee JS, Yu BH, Koh HI. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int.* 1989;35(3):880-886.
- 19.** Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24:197-217.
- 20.** Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3520-3528.
- 21.** Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119:1668-1677.

- 22.** Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999; 104:73-81.
- 23.** Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *J Clin Immunol* 1986; 6:74-86.
- 24.** Frimat L, Kessler M. Controversies concerning the importance of genetic polymorphism in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:542-545.
- 25.** Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, et al. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:857-865.
- 26.** Jicheng, Zhang H, Zhou Y, Guangtao, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: A long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology* 2008;13(3):242–6.
- 27.** D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24(3):179-96.
- 28.** Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199-207.
- 29.** Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4):728-35.
- 30.** Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:752-761.
- 31.** Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110:434-437.
- 32.** Le W, Liang S, Hu Y, 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; 27:1479-1485.

- 33.** Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2800-2808.
- 34.** Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177-3183.
- 35.** Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:829-842.
- 36.** Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:342-348.
- 37.** Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:763-775.
- 38.** El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney Int* 2011; 79:643-654.
- 39.** Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011; 80:310-317.
- 40.** Shi SF, Wang SX, Jiang L, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2175-2184.
- 41.** Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010; 77:921-927.
- 42.** Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:715-722.

- 43.** Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1541-1548.
- 44.** Jicheng, Zhang H, Zhou Y, Guangtao, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: A long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology* 2008;13(3):242-6.
- 45.** Li PK, Ho KK, Szeto CC, Yu L, Lai FM. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese--clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(1):64-9.
- 46.** Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New Engl J Med* 2015;373(23):2225-36.
- 47.** Tesar, Troyanov, Bellur, et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(9):2248-58.
- 48.** Ballardie FW, Roberts IS: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):142-8.
- 49.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.
- 50.** Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:859-864.
- 51.** Radhakrishnan J, Cattran D. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82(8):840–56.

# ANEXO 1

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

|                      |               |          |            |                        |                 |      |
|----------------------|---------------|----------|------------|------------------------|-----------------|------|
| Folio:               | No. Registro: |          | Iniciales: |                        | Sexo (M=1, F=2) |      |
| Fecha Nac.           |               | Edad     |            |                        | Número BRP      |      |
| Talla:               |               | Peso:    |            |                        | IMC:            |      |
| Comorbilidad:        | DM:           | HAS:     | Otro:      |                        | Fecha BRP:      |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
| Dx histológico       |               |          |            |                        |                 |      |
| FIAT                 |               |          |            |                        |                 |      |
| Motivo BRP           |               |          |            | Fecha ultima consulta: |                 |      |
|                      | Inicio        | 6 meses  | 1 año      | Final seguimiento      | Comentarios     |      |
| Fecha                |               |          |            |                        |                 |      |
| EGO:                 |               |          |            |                        |                 |      |
| Proteinuria:         |               |          |            |                        |                 |      |
| Creatinina:          |               |          |            |                        |                 |      |
| TFG                  |               |          |            |                        |                 |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
| Hemoglobina          |               | Albúmina |            | Otro: C3               | C4              |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
|                      | IECA          | ARA II   | AMBOS      | ESTEROIDE              | OMEGA 3         | OTRO |
| Tratamiento recibido |               |          |            |                        |                 |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
|                      | Muerte        | ERCT     | TSR        |                        |                 |      |
| Desenlaces           |               |          |            |                        |                 |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |
|                      |               |          |            |                        |                 |      |