

# PROPUESTAS CLINICAS PARA EL SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA POR IgA

CONSEJO DE GLOMERULOPATÍAS

ANBA

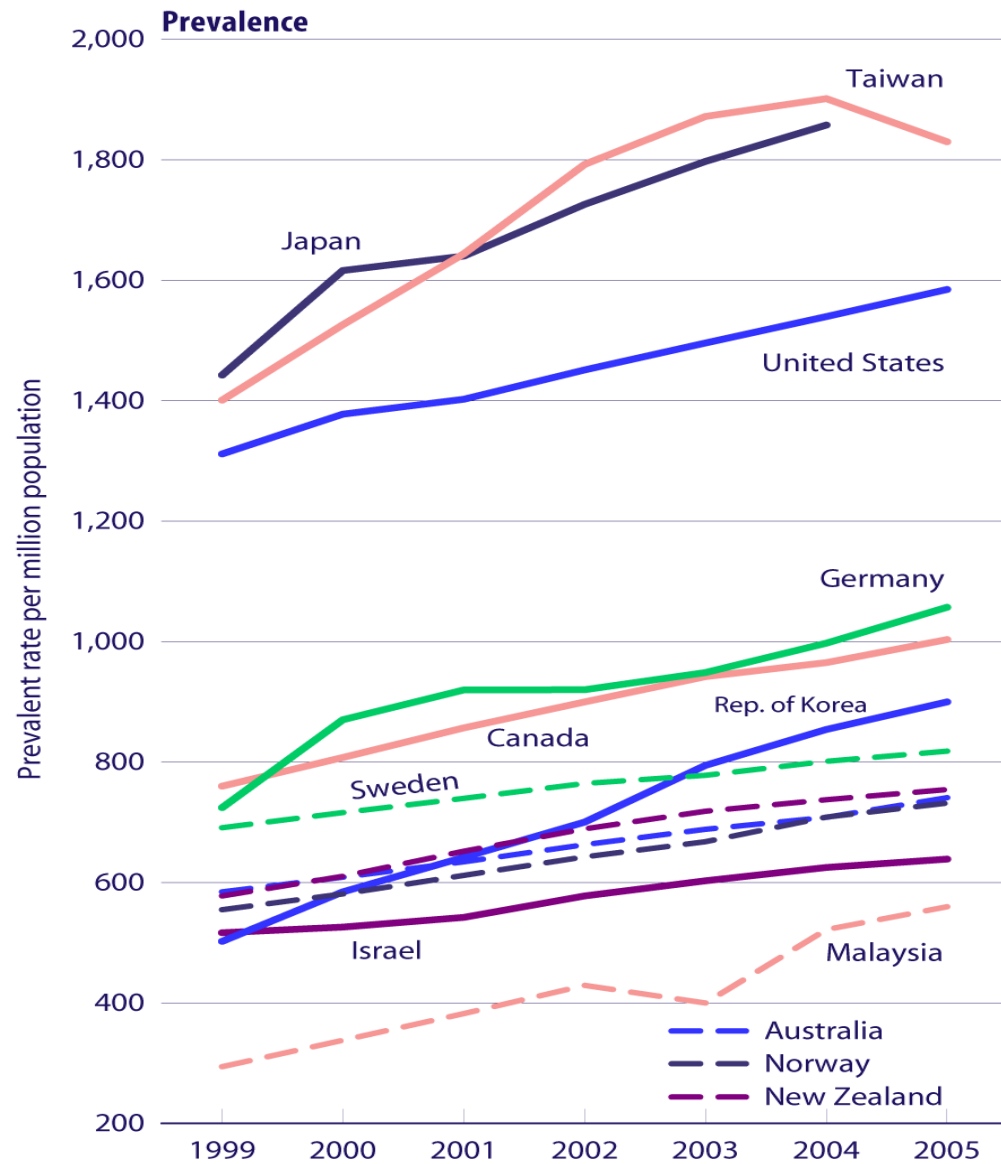
  
HOSPITAL BRITANICO  
DE BUENOS AIRES

# CONSIDERACIONES GENERALES

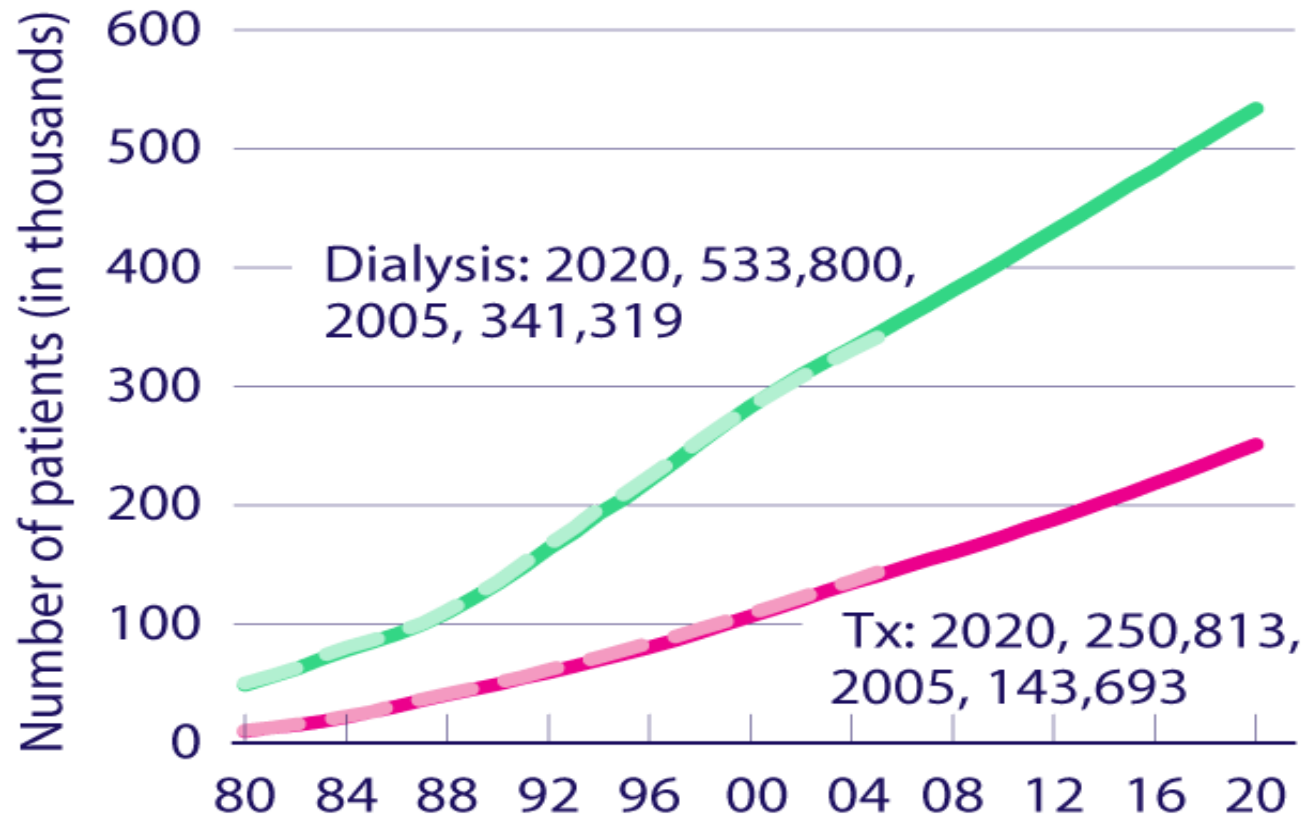


**Prevalencia  
de la enfermedad  
renal crónica terminal  
(por millón)**

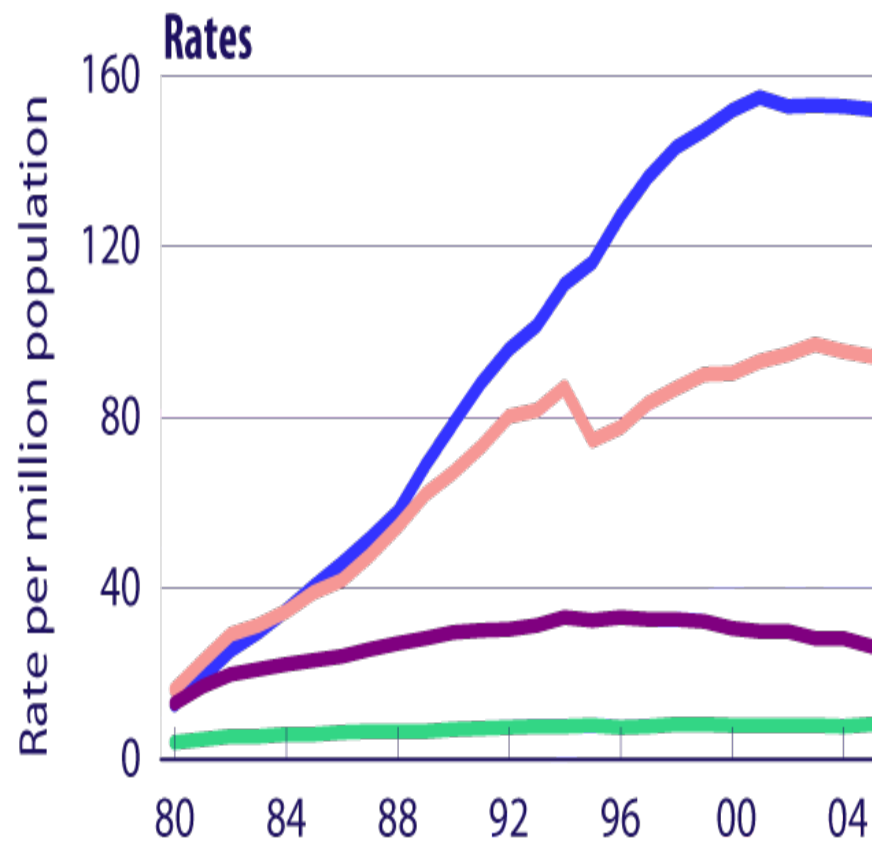
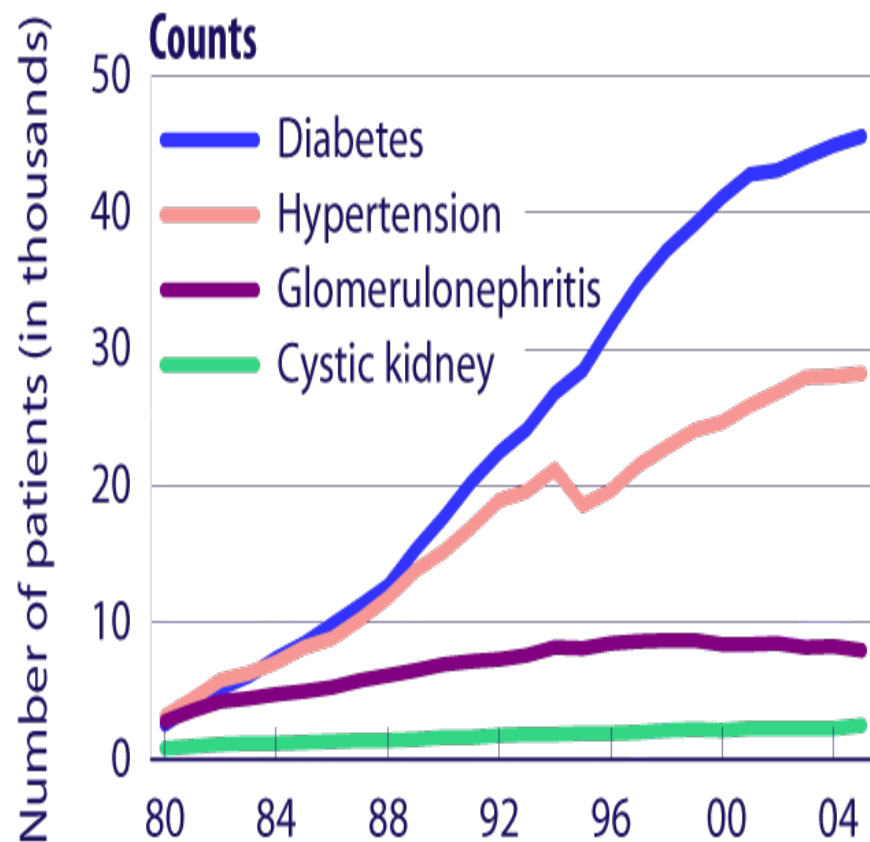
**USRDS 2007**



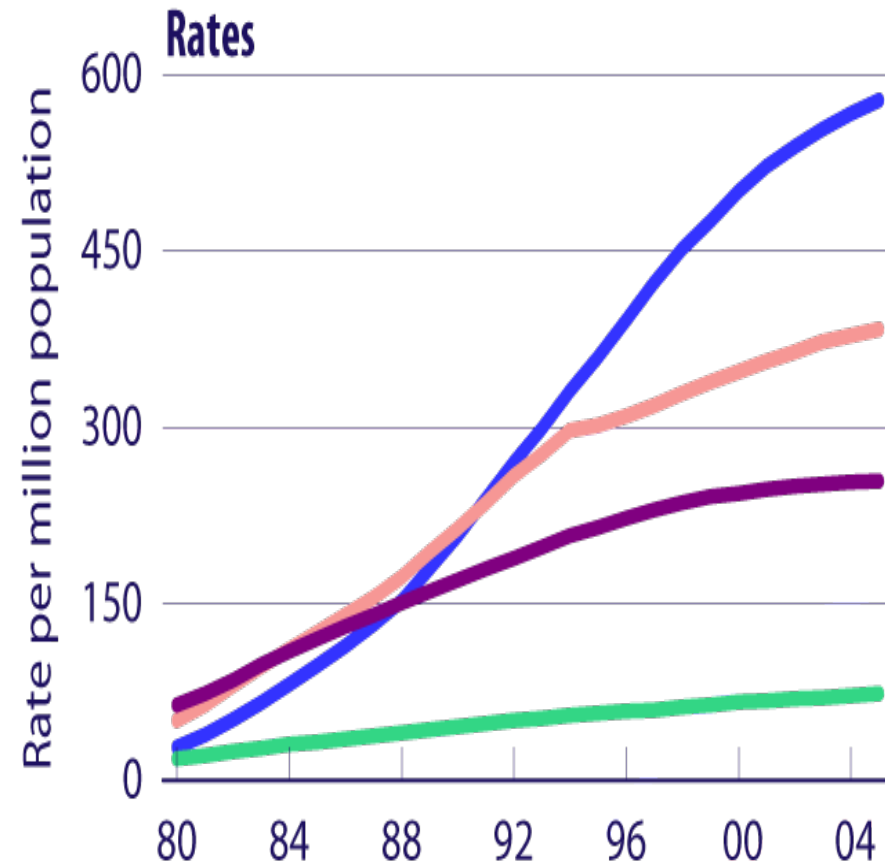
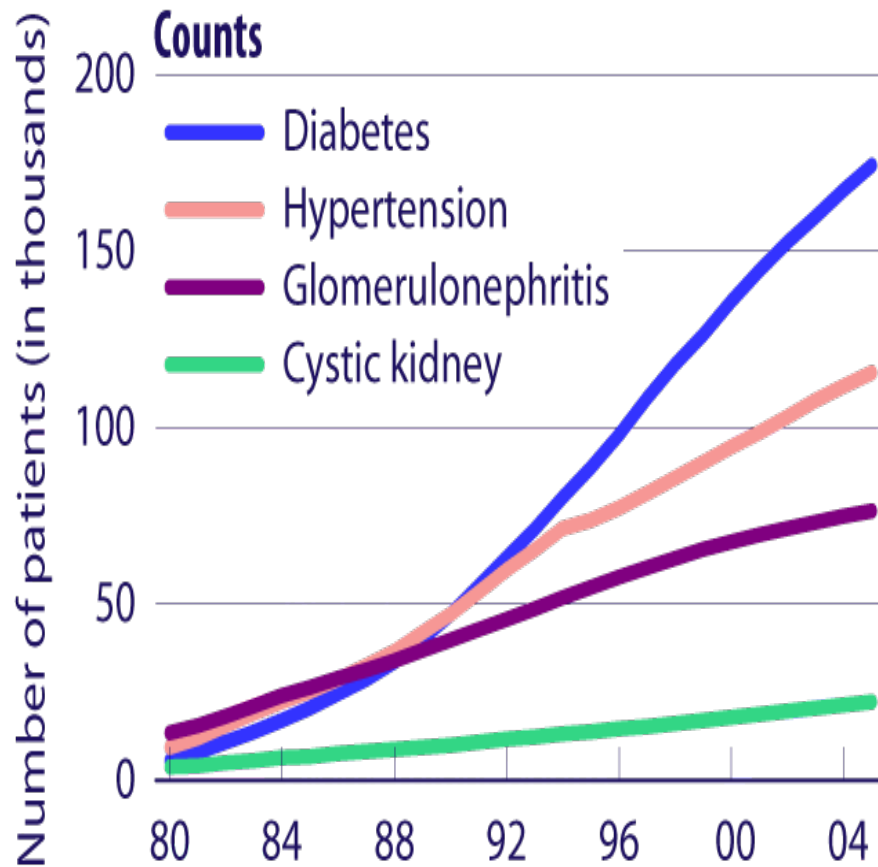
## Crecimiento proyectado de poblaciones prevalentes de enfermedad renal crónica terminal, según modalidad



## Incidencia de Enfermedad Renal Crónica Terminal ajustada de acuerdo al diagnóstico primario



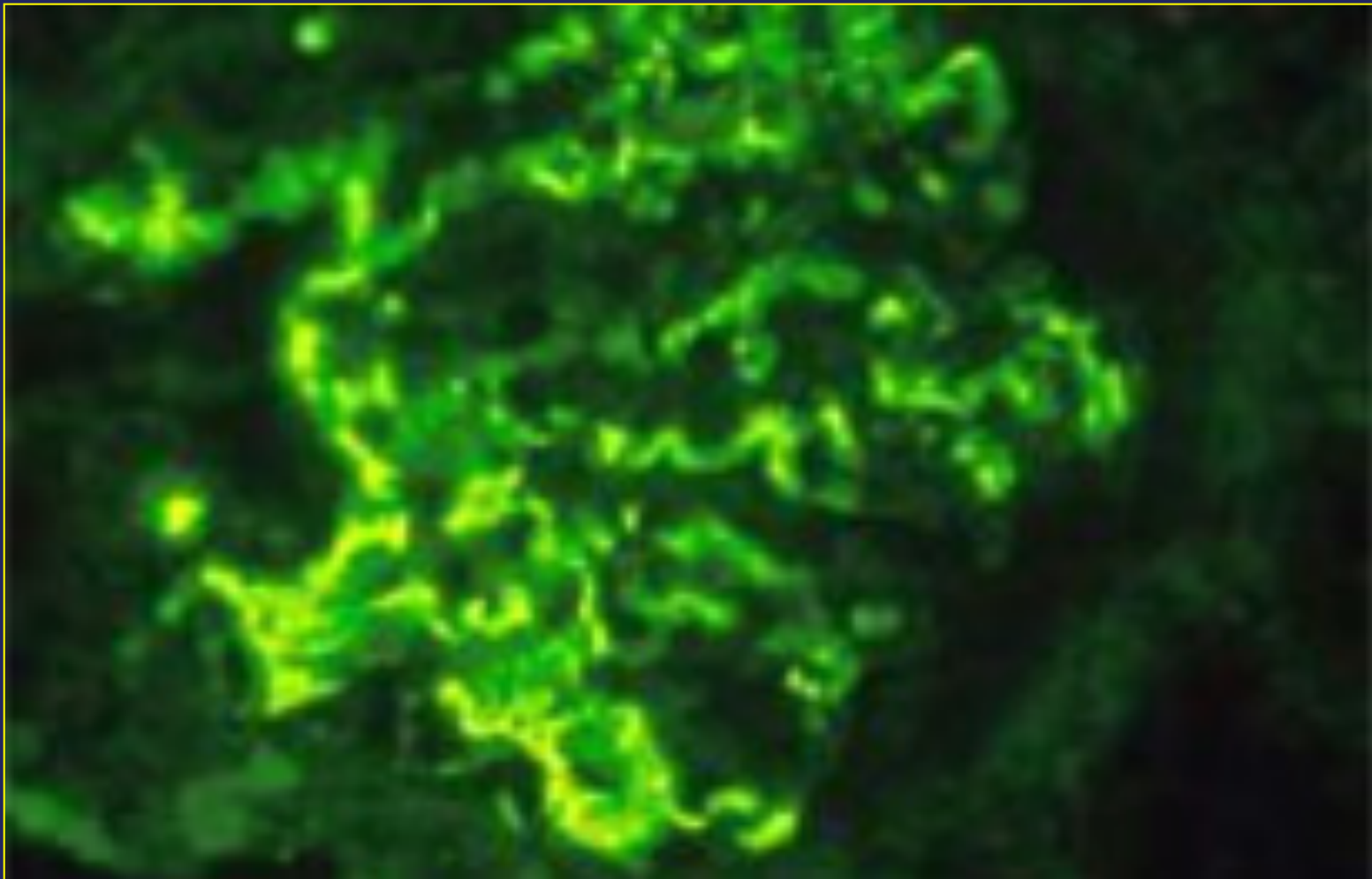
# Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica Terminal ajustada de acuerdo al diagnóstico primario







## NEFROPATIA POR IgA



**La nefropatía por IgA es la causa más frecuente de glomerulonefritis primaria a nivel mundial.**

**Comprende el 10% de las biopsias renales en USA.**

**Si bien se la consideró una entidad de curso indolente y benigno, ahora se le reconoce una lenta e insidiosa evolución a la Enfermedad Renal Crónica Terminal.**

**Muchos pacientes ingresan en un cuadro de remisión clínica sostenida o bien cursan con hematuria o proteinurias de bajo grado en forma persistente.**

**Sin embargo el pronóstico es variable y la evolución difícil de predecir con exactitud en cada caso en particular.**

*D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1992; 20: 315-321.*

*Alamartine E et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis. An extensive study with univariate and multivariate analyses. Am J Kidney Dis 1991; 18: 12-20.*

*Donadio JV et al. IgA nephropathy. New Engl J Med 2002; 347:738-746.*

*Li LS, et al. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China. Analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int 2004; 66: 920-933.*

*Tumlin JA et al. Idiopathic IgA nephropathy. Pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1054-1061.*

*Geddes CC et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1541-1555.*

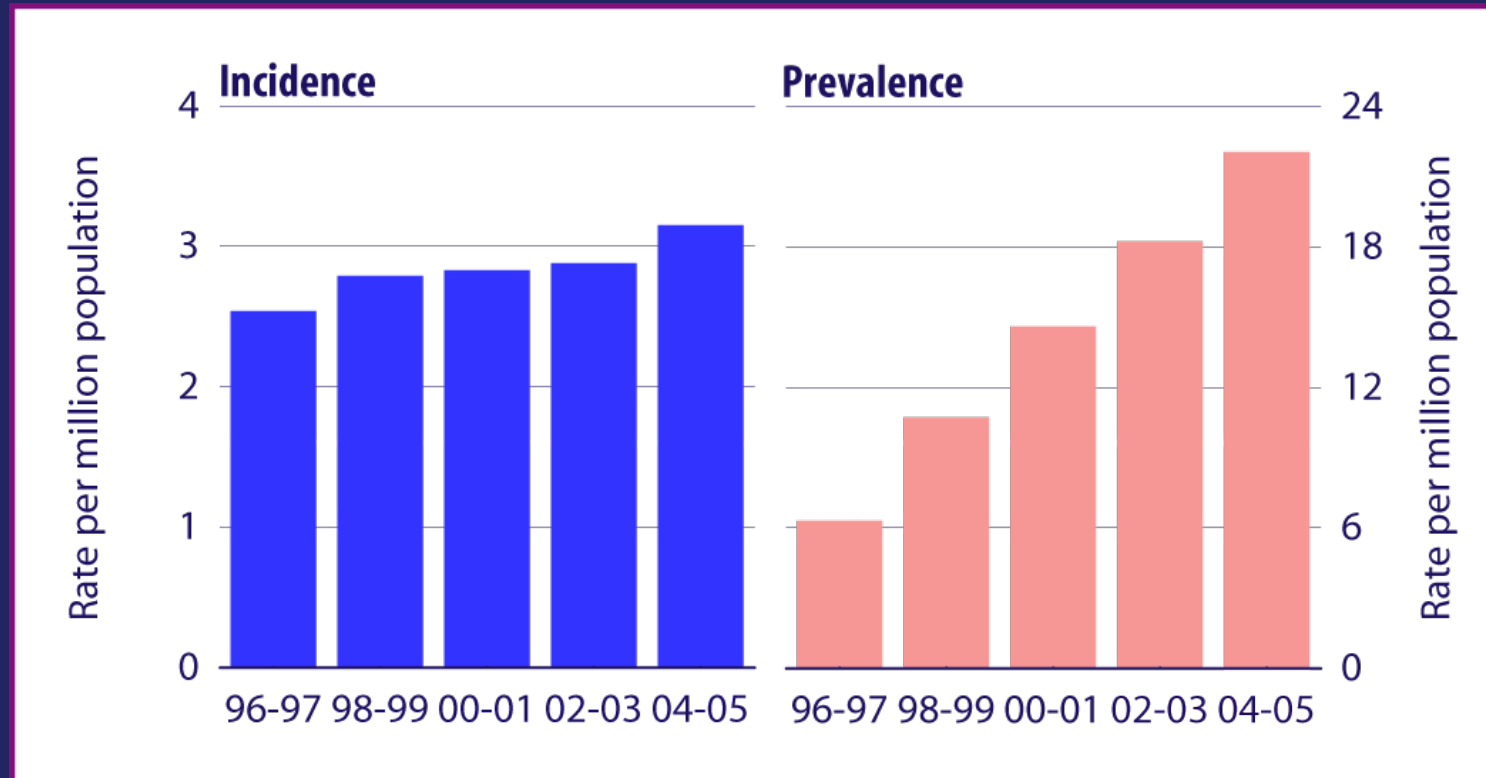
**En su evolución natural presenta deterioro de la función renal en grado variable en relación al tiempo de evolución**

**20% de los pacientes evoluciona a Insuficiencia Renal Crónica Terminal al cabo de 10 años de enfermedad**

**30% lo hace luego de 20 años**

**50% permanece con algún parámetro de deterioro de la misma.**

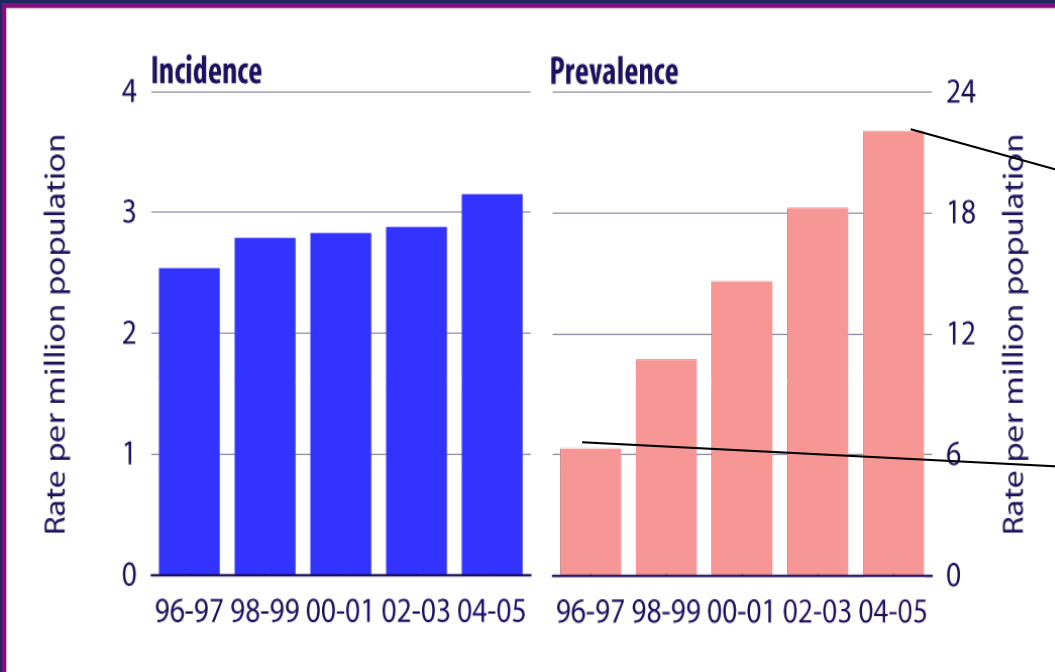
## Tasas de Enfermedad Renal Crónica Terminal Nefropatía por IgA



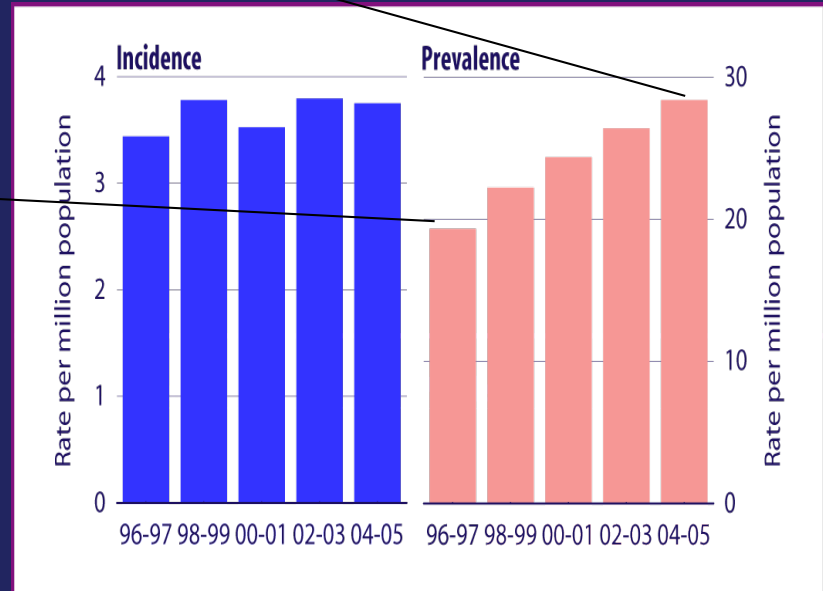
The incidence of ESRD due to IgA nephropathy was stable during the late 1990s and early part of this decade, then rose slightly in 2004–2005, reaching 3.2 cases per million population.

Prevalence, in contrast, has grown steadily since 1996–1997, reaching 22.1 in 2004–2005, and indicating that people are surviving longer with these diagnoses.

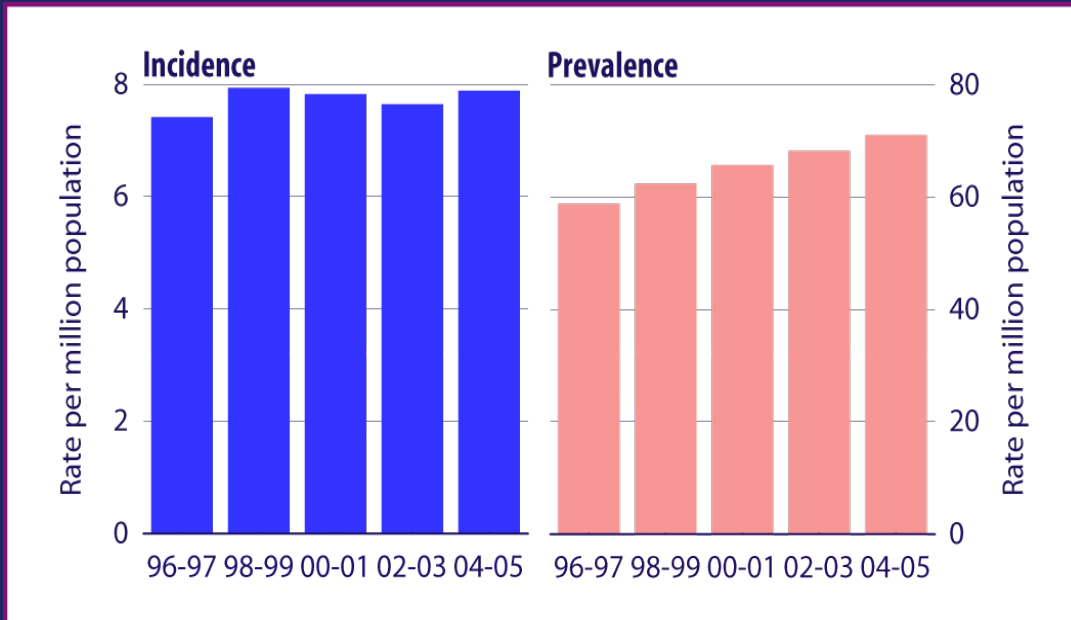
# Tasas de Enfermedad Renal Terminal



**Nefropatía por IgA**



**Lupus Eritematoso Sistémico**



**Poliquistosis Renal**

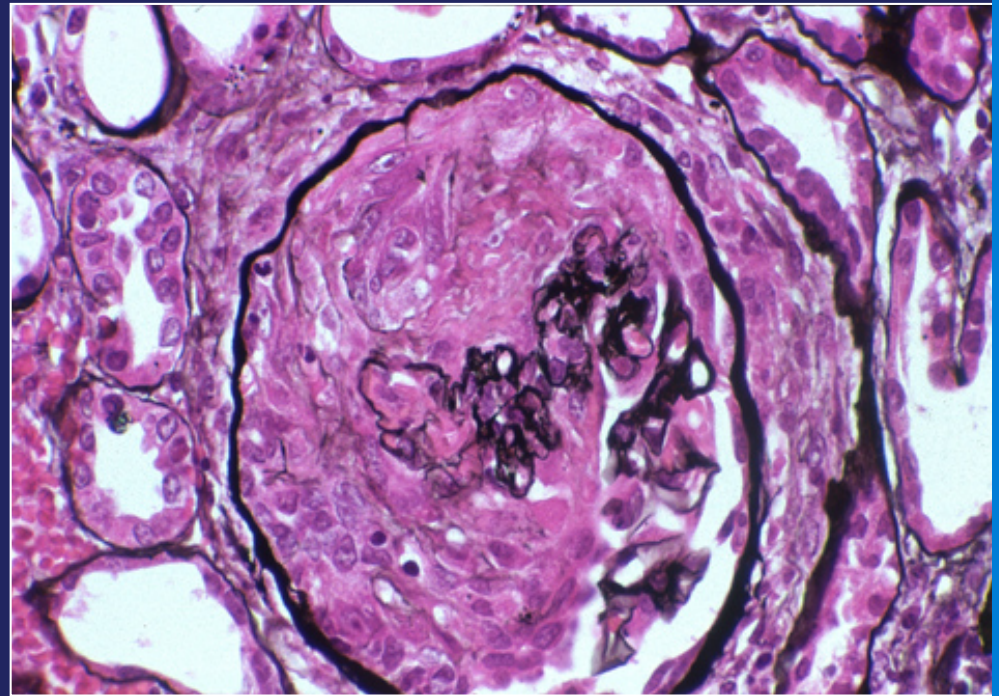
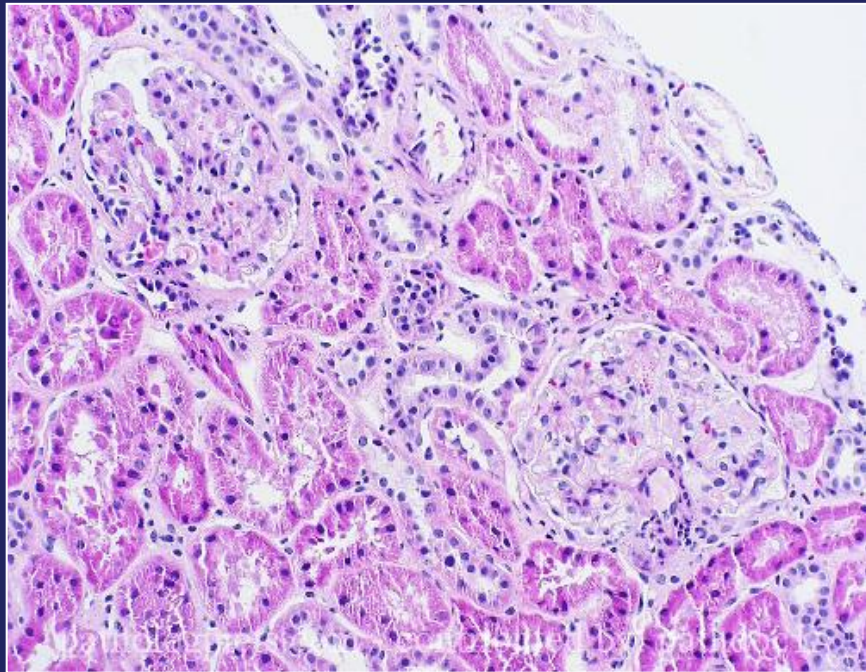
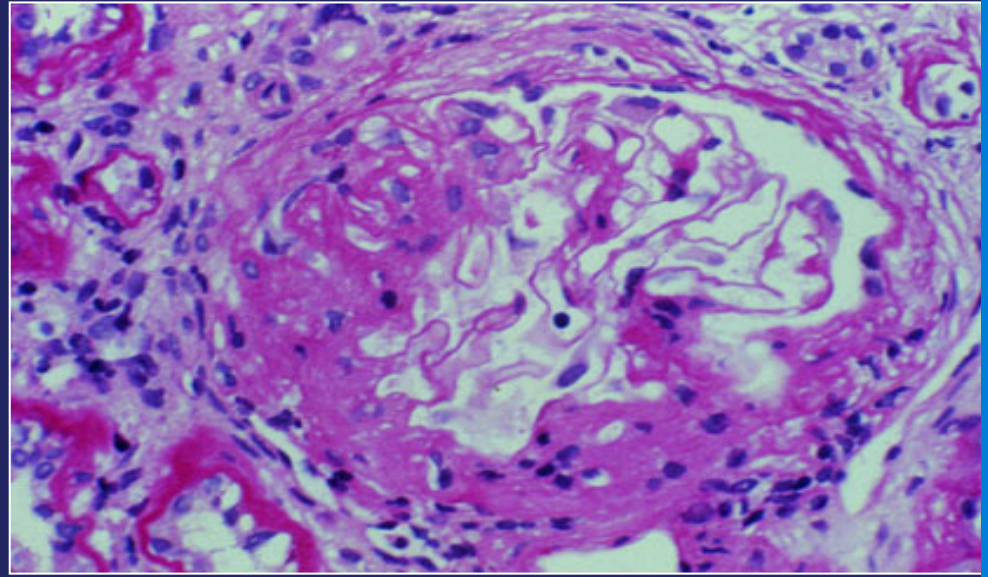
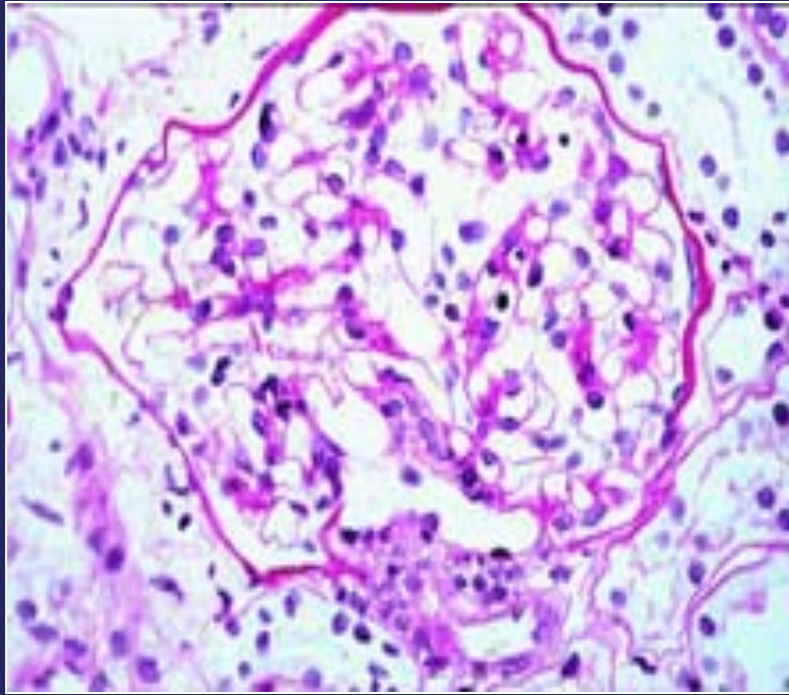
**En su presentación clásica,  
la nefropatía por IgA se caracteriza por un proceso mesangiopático con:**

**Expansión de la matriz mesangial  
Tinción positiva a la IF para IgA  
Proliferación de células mesangiales.**

**La histología de la nefropatía por IgA no se limita a estos hallazgos,  
sino que puede presentar rasgos más agresivos, como semilunas,  
cariorrexis y proliferación endocapilar.**

*Haas M. Histological subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathological study of 244 cases.  
Am J Kidney Dis 1997; 29: 829-842.*

*Haas M. Histology and immunohistology of IgA nephropathy.  
Journal of Nephrology, 2005;18:676-680.*



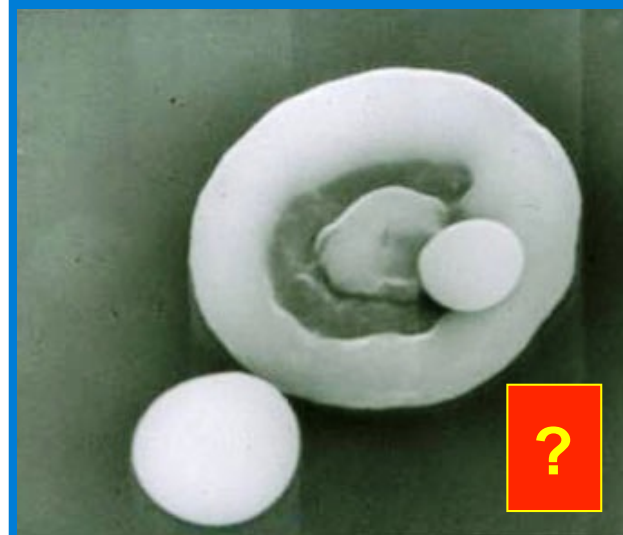
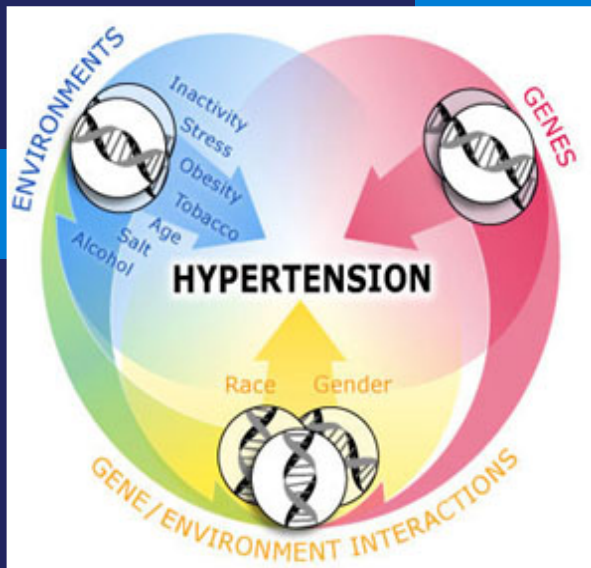
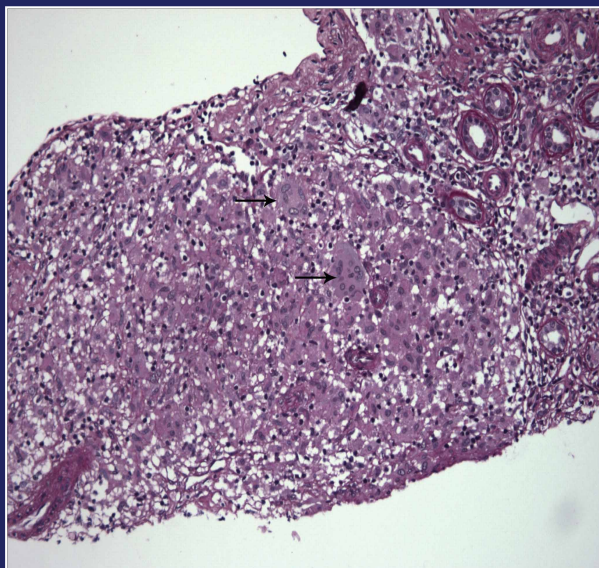
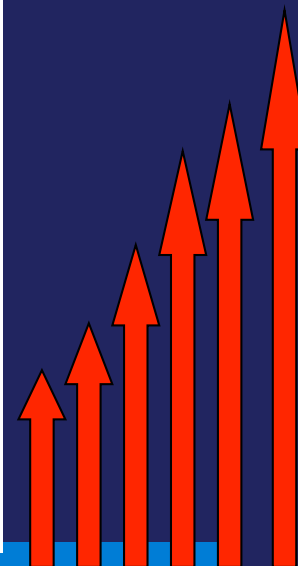
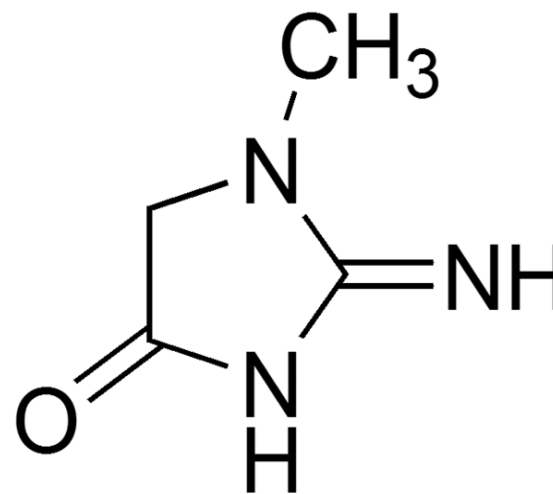
**Se desconoce la significancia pronóstica de las lesiones histológicas específicas en la nefropatía por IgA, en parte por la falta de consenso para elaborar una nomenclatura uniforme para los subgrupos específicos de esta entidad**

**No hay muchos estudios que determinen fehacientemente los hallazgos histológicos de actividad por medio de la histoquímica y la situación clínica concomitante del paciente biopsiado**

*D'Amico G et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. Q J Med 1986; 59: 363-378.*  
*Schena F. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med 1990; 89: 209-215.*



# MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA NEFROPATÍA POR IgA





**DROGAS UTILIZADAS  
EN EL TRATAMIENTO  
DE LA NEFROPATÍA POR IgA**

# **DROGAS UTILIZADAS**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

**MICOFENOLATO**

**CICLOSPORINA**

**CICLOFOSFAMIDA**

**ESTATINAS**

**ACEITE DE PESCADO**

**SITUACIÓN**



**En general, los estudios publicados en relación al tratamiento en la nefropatía por IgA incluyen poblaciones heterogéneas en cuanto a la creatinina plasmática, grados de proteinuria y comorbilidades, lo que hace muy difícil poder establecer niveles ideales de evidencia para cada situación particular.**

**A su vez, los regímenes utilizados emplean más de una de las drogas disponibles.**

**En general, los niveles de evidencia son bajos**

**Por último, las clasificaciones histológicas son dispares, no establecen índices de actividad y el daño crónico es muy frecuente, por lo que la disociación clínico-histológica es aún mayor.**

MICROHEMATURIA + PROTEINURIA < 0.5 + VFG > 60

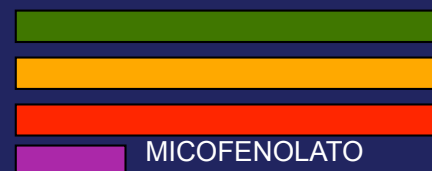
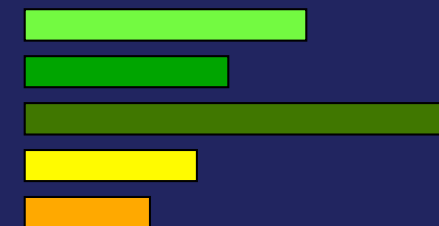
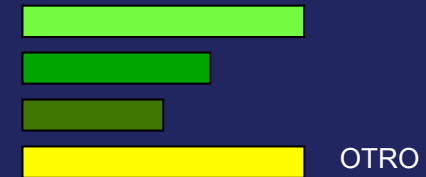
MICROHEMATURIA + PROTEINURIA < 0.5 + VFG > 60 + HTA

MICROHEMATURIA + PROTEINURIA 0.5-1 + VFG > 60

MICROHEMATURIA + PROTEINURIA 0.5-1 + VFG < 60

MICROHEMATURIA + PROTEINURIA > 1 + VFG > 60

MICROHEMATURIA + PROTEINURIA > 1 ó VFG < 60  
o declina un 15% o más en 6 meses/ 1 año





## **CONSIDERACIONES GENERALES DE ALGUNAS DROGAS**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

**MICOFENOLATO**

**CICLOSPORINA**

**CICLOFOSFAMIDA**

**ESTATINAS**

**ACEITE DE PESCADO**



## IECAs - ARA II

Varios estudios han comparado el efecto del tratamiento solo o combinado de los IECAs- ARA II en la albuminuria o proteinuria.

La mayoría de los estudios son paralelos o cruzados, y muchos son pequeños ( $n < 25$ ) y cortos ( $\leq 12$  semanas).

En gral el efecto sobre la proteinuria de la doble terapia es superior a la monoterapia

## IECAs - ARA II

Una de las sugerencias en el tratamiento de los pacientes con nefropatía por IgA sostiene que el beneficio de los IECAs podría reproducir o superar el efecto de las drogas inmunosupresoras.

Este abordaje fue en algunos casos citado como un enfoque nihilista o simplicista, ya que la evidencia que existe demuestra la eficacia de los esteroides solos en impactar sobre la progresión a la insuficiencia renal crónica terminal, más aún si se combina con citotóxicos.

Fenómenos hemodinámicos desencadenan Fenómenos inflamatorios

Fenómenos inflamatorios desencadenan Fenómenos hemodinámicos

## IECAs – ARA II

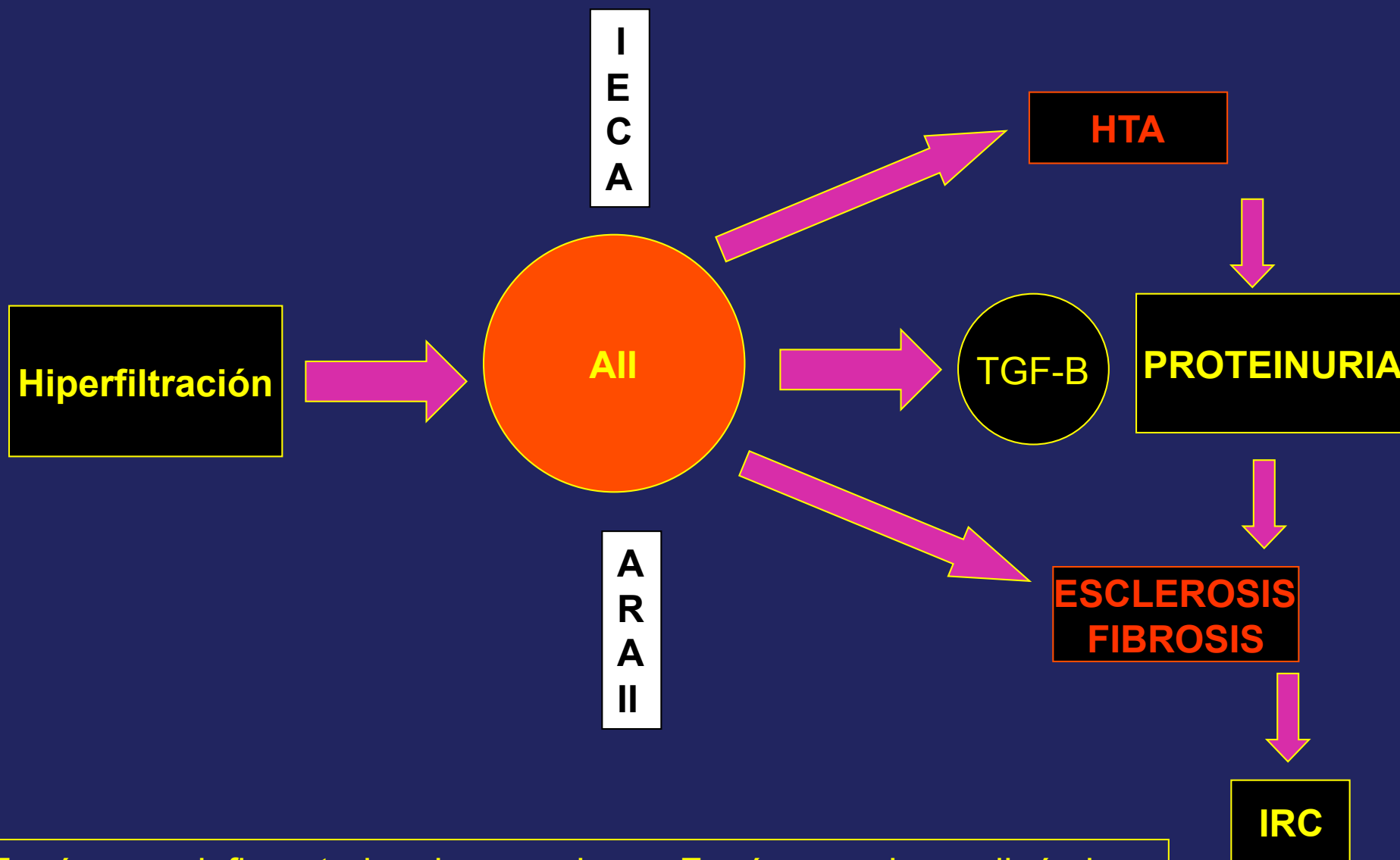
La progresión de la nefropatía por IgA puede ser enlentecida con un tratamiento antihipertensivo y antiproteinúrico que logre minimizar la injuria renal secundaria.

Los IECAS y los ARA II actúan reduciendo la presión intraglomerular y mejorando directamente las propiedades selectivas de la pared capilar glomerular, reduciendo por ambos mecanismos la excreción urinaria de proteínas.

*Remuzzi A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size selectivity in IgA nephropathy. Kidney Int 1991; 23: 247-253.*

*Maschio G et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 265-273.*

Fenómenos hemodinámicos desencadenan Fenómenos inflamatorios



Fenómenos inflamatorios desencadenan Fenómenos hemodinámicos

**Are Two Better Than One? Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Plus Angiotensin Receptor Blockers for Reducing Blood Pressure and Proteinuria in Kidney Disease**

**Stuart L. Linas**

*Department of Internal Medicine, Division of Renal Diseases and Hypertension,  
University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado*

*Clin J Am Soc Nephrol 3: S17-S23, 2008  
© 2008 [American Society of Nephrology](#)  
doi: 10.2215/CJN.03270807*

**Table 1. Antiproteinuria effect of dual vs single-class RAS blockade**

Subjects	Design	Dual-Class > ARB?	Dual-Class > ACEI?
Mogensen <i>et al.</i> (1); <i>n</i> = 199; HTN, type 2 diabetes, Microalbuminuria	Candesartan 16 mg/d <i>versus</i> lisinopril 20 mg/d <i>versus</i> the combination; 12-wk monotherapy, then 12-wk monotherapy or combination therapy; prospective, randomized, parallel-group, double-blind Study	Yes <sup>b</sup> ; adjusted mean difference 34% (95% CI 3 to 55%; <i>P</i> = 0.04)	No <sup>b</sup> ; adjusted mean difference 18% (95% CI -20 to 44%; <i>P</i> > 0.20)
Jacobsen <i>et al.</i> (2); <i>n</i> = 20; type 1 diabetes, diabetic nephropathy	Benazepril 20 mg/d <i>versus</i> valsartan 80 mg/d <i>versus</i> the combination; 8-wk randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial	Yes; 43% (95% CI 29 to 54%; <i>P</i> < 0.001)	Yes; 43% (95% CI 29 to 54%; <i>P</i> < 0.001)
Jacobsen <i>et al.</i> (3); <i>n</i> = 24; type 1 diabetes, diabetic nephropathy, ≥3 mo enalapril 40 mg/d	Enalapril 40 mg/d plus either placebo or irbesartan 300 mg/d; 8-wk randomized, double-blind, controlled, crossover trial	NA	Yes; 25% (95% CI 15 to 34%; <i>P</i> < 0.001)
Agarwal (4); <i>n</i> = 16; HTN, proteinuria, moderate CRF	Lisinopril 40 mg/d with and without losartan 50 mg/d or placebo; 1-mo randomized, controlled, crossover trial	NA	No ( <i>P</i> = 0.89)
Campbell <i>et al.</i> (5); <i>n</i> = 24; HTN, CKD	Full-dosage monotherapy (benazepril 20 mg/d, valsartan 160 mg/d) <i>versus</i> half-dosage combination therapy (benazepril 10 mg/d, valsartan 80 mg/d); 8-wk randomized, prospective, open-label, crossover trial	Yes; -14.5% ( <i>P</i> = 0.002)	Yes; -10.1% ( <i>P</i> = 0.024)
Esnault <i>et al.</i> (6); <i>n</i> = 18; proteinuric (>1 g/d), 6 mo ramipril 5 mg/d	Full-dosage monotherapy (ramipril 10 mg/d, valsartan 160 mg/d) <i>versus</i> half-dosage combination therapy (ramipril 5 mg/d, valsartan 80 mg/d); 4-wk randomized, prospective, open-label, crossover trial	No <sup>c</sup> ; 5.1% ( <i>P</i> = 0.70)	No <sup>c</sup> ; -0.80% ( <i>P</i> = 0.17)
Doulton <i>et al.</i> (7); meta-Analysis	Eight trials reporting effect of dual <i>versus</i> single RAS blockade on proteinuria <sup>d</sup>	Yes; 39% (95% CI 31 to 48%)	Yes; 30% (95% CI 23 to 37%)



## IECAs- ARAll en GN

9 pacientes con GN

IgA = 1

Proteinurias 4.5 g/día  
Clearance 80 ml/min

Períodos de 6 semanas de tratamiento por dosis

Losartan: 50, 100, 150 mg/día  
Lisinopril 10, 20, 40 mg/día

Se identificaron las dosis máximas de efecto antiproteinúrico para cada paciente

Luego se hizo el tratamiento combinado a dosis máximas según el paciente

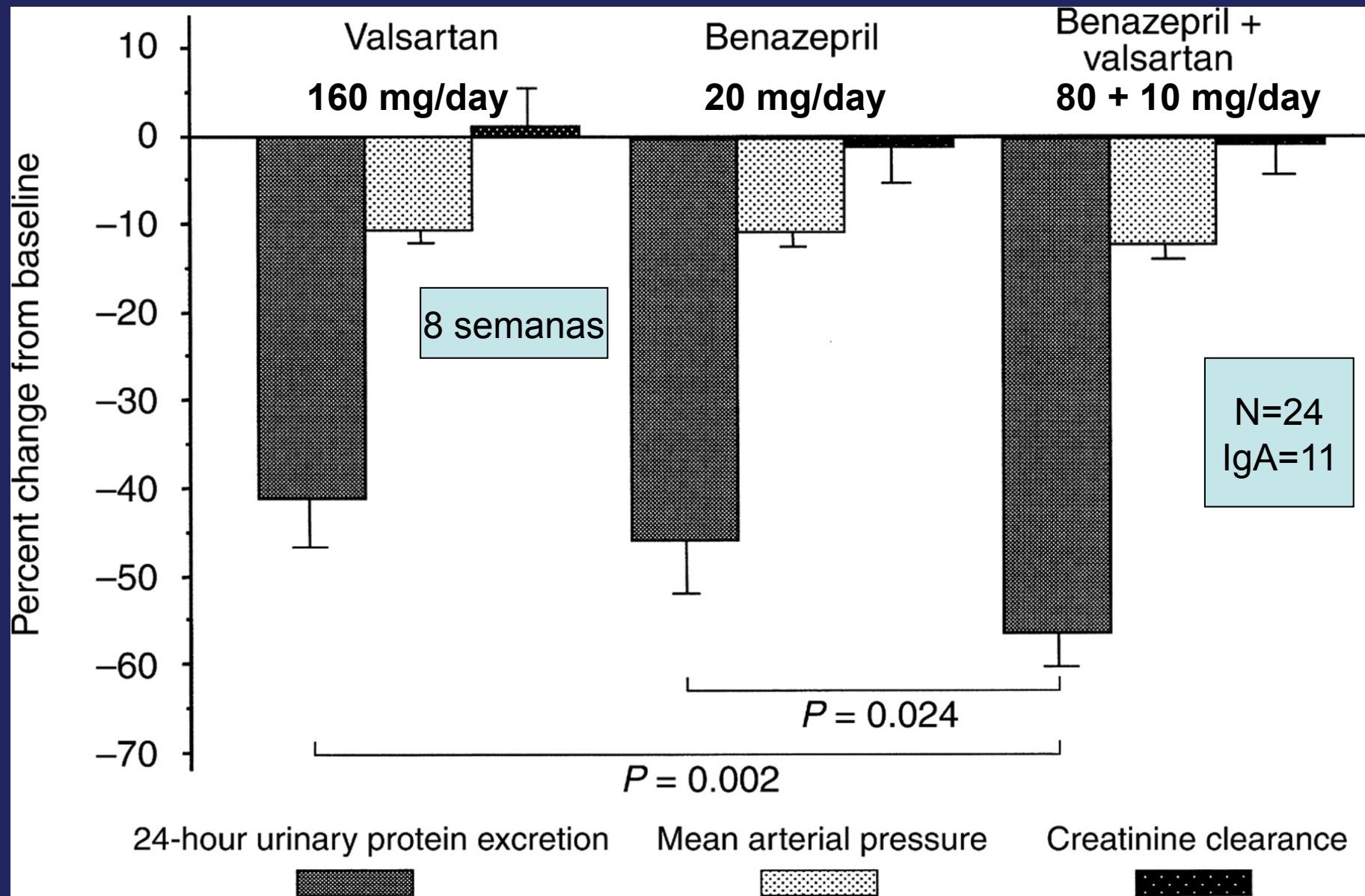
Mayor efecto antiproteinúrico en doble bloqueo

EFECTO MÁXIMO DE LOSARTAN: 100 mg/día

NO HUBO TECHO PARA LISINOPRIL

DOSIS SEGÚN CADA PACIENTE

**Figure 2. Percentage change from baseline for 24-h urinary protein excretion rate, mean arterial pressure, and creatinine clearance**



## IECAs- ARAll en IgA

Estudio randomizado, cruzado

IgA = 10  
(9)

10 pacientes normotensos, proteinuria 1-3 g/día

4 períodos de tratamiento de 1 semana de duración cada uno

Los efectos antiproteinúricos fueron dosis dependientes sólo con doble bloqueo

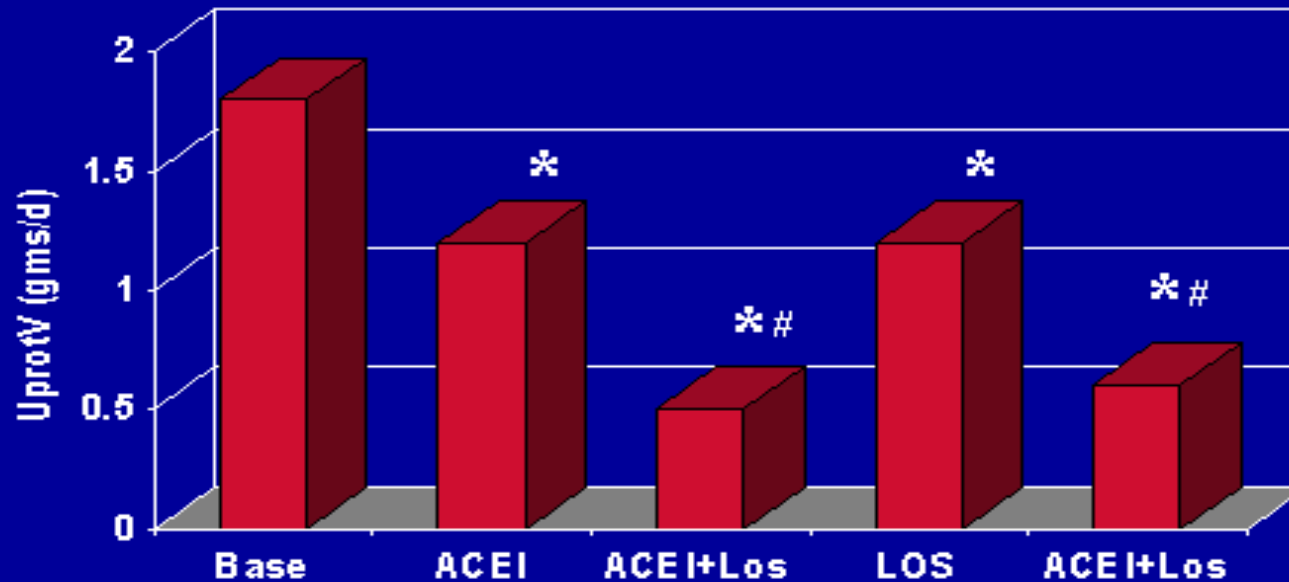
Duplicar las dosis de enalapril de 10 a 20 mg/día o losartan de 50 a 100 mg/día no aumentó la reducción de la proteinuria comparado con dosis menores

Sin embargo, el doble bloqueo con cada droga a dosis bajas produjo efectos antiproteinúricos mayores que cada agente por separado ( $0.72 \pm 0.14$  g/d);  $P < 0.05$

La duplicación de la dosis en el doble bloqueo aumentó aún más los efectos antiproteinúricos que a dosis bajas ( $0.57 \pm 0.12$  g/d;  $P < 0.05$ )

## ACEI + AIIRA in IgA Nephropathy

Russo D, et al. Am J Kidney Dis 33:851, 1999



### Combination therapy in IgA nephropathy: results

This slide shows you proteinuria at baseline. The patients had about 2 grams. Proteinuria came down, as you would expect, with an ACE inhibitor; it came down even further with a combination of an ACE inhibitor and losartan. When they withdrew the ACE inhibitor, losartan alone was as effective as the ACE inhibitor, and again the combination was better.

## IECAs – ARA II

Pacientes normotensos con proteinurias  $< 0.5$  g/día en general no se tratan con inhibidores de la angiotensina, si bien este punto es discutible por las implicancias futuras de mínimas proteinurias o de microalbuminurias.

Sin embargo, debido a que la mayoría de los pacientes progresan lentamente a lo largo del tiempo, se recomienda el monitoreo de la función renal y de la proteinuria periódicamente.

La inhibición del eje debería comenzar cuando hay evidencia de enfermedad renal progresiva o una proteinuria  $> 0.5$  g/día, si bien nuevamente este punto es discutible y la inhibición del sistema debería comenzarse tal vez ante la presencia de microalbuminuria o de microhematuria pura.

*Ballardie F. Quantitative Appraisal of treatment options for IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2806-9.*

*Trimarchi H et al. Medicina 2007; 67: 445-450*

## **IECAs- ARA II**

**DOBLE BLOQUEO MÁS EFECTIVO QUE MONOTERAPIA**

**MAS ESTUDIOS SON NECESARIOS PARA ENTENDER LOS MECANISMOS DE ESTE EFECTO**

**LOS HALLAZGOS DE QUE EL TRATAMIENTO DE IECA + BCC PRODUCE EFECTO ANTIPROTEINÚRICO SIMILAR AL DOBLE BLOQUEO, SI BIEN CON EFECTOS ANTIPROTEINÚRICOS INDEPENDIENTES DE LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL, SUGIEREN QUE OTROS EFECTOS MÁS QUE EL SOLO BLOQUEO DEL SRA O DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL PUEDEN DISMINUIR LA PROTEINURIA**

*Krimholtz MJ. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S 42-S47*

## **IECAs- ARA II**

**EL DOBLE BLOQUEO ES SUPERIOR A LA MONOTERAPIA COMO VECTOR ANTIPROTEINÚRICO, DEPENDIENDO DE LA DOSIS, DE LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN Y DEL PACIENTE.**

*Linas SL .CJASN 2008; 3: S17-S23*

**LOS DATOS ACTUALES APUNTAN A UN DOBLE BLOQUEO A DOSIS INFERIORES A LAS NECESARIAS PARA AFECTAR LA PRESIÓN ARTERIAL.**

*Doulton TW.Hypertension 2005; 45: 880-886*

**LA INFORMACIÓN ES INSUFICIENTE PARA DETERMINAR QUE DOSIS SUPERIORES DE MONOTERAPIA PUEDEN REDUCIR LA PROTEINURIA MÁS QUE EL DOBLE BLOQUEO**

*Linas SL .CJASN 2008; 3: S17-S23*

# IECAs- ARA II e inmunosupresores





## IECAs- ARA II e inmunosupresores

Pero la magnitud de la disminución del riesgo de entrar en insuficiencia renal crónica terminal y la normalización de la proteinuria y de la eritrocituria usando inmunosupresores no ha sido aún apareado con datos con IECAs.

La remisión a largo plazo de la proteinuria con reducciones significativas con el empleo de drogas inmunosupresoras combinadas, la corrección de la eritrocituria y el enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal, no fueron alcanzados con el uso de IECAs.

Los IECAs no corrigen la eritrocituria, y la proteinuria se corrige en un 50 a 70% en tratamiento combinado con ARA II según dosis.

*Praga M et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1578-1583*

*Dillon JJ. ACEIs ARA II for IgA nephropathy. Semin Nephrol 2004; 24: 218-224.*

## IECAs – ARA II e inmunosupresores

Este resonante contraste parece ser una confirmación importante que señala que sólo las drogas inmunosupresoras pueden inducir una remisión clínica significativa en la nefropatía por IgA.

En general no se recomienda el uso de drogas inmunosupresoras para glomerulopatías de bajo grado, como por ejemplo una nefropatía por IgA con función renal normal y proteinuria < 1 g/día, si bien este punto está en discusión.

Sin embargo, para una glomerulopatía como ésta, en la que los pacientes pierden 10-15% de VFG/año, con perspectivas de progresión a insuficiencia renal terminal en 10 años, el tratamiento inmunosupresor parece más que justificado, sobre todo en situaciones en las que hay un aparente curso indolente.

## CORTICOIDES

Varios regímenes utilizan corticoides.

Los estudios son en pequeños, poco concluyentes y un seguimiento limitado, con resultados a menudo conflictivos.

La mayoría de los nefrólogos no tratan con esteroides la nefropatía por IgA leve, estable o sin evidencias de progresión, dada la evidencia limitada de beneficio y la toxicidad conocida.

El potencial beneficio del tratamiento con esteroides proviene de estudios no controlados, observaciones retrospectivas, y escasos estudios pequeños controlados y randomizados.

Más aún, la aplicabilidad de estos estudios en tiempos actuales es cuestionada y poco clara, ya que estos pacientes no estaban de rutina tratados con IECAS o ARA II como se recomienda actualmente.

# CORTICOIDES

Quienes deben recibir tratamiento con esteroides?

Pacientes con proteinuria persistente o masiva, con deterioro de la función renal o Hipertensión arterial, tienen mayor chance de evolucionar con deterioro progresivo de la función renal, por ende son pacientes con indicación precisa de esteroides.

Con que valores de proteinuria debe iniciarse el tratamiento?

Es controvertido, algunos grupos inician tratamiento con valores  $\geq 1\text{gr/día}$ , otros lo hacen con valores de  $\geq 2\text{gr día}$ . Con valores  $\geq 3\text{gr}$  hay consenso unánime de tratar, dado la elevada probabilidad de deterioro progresivo de la función renal.

Pacientes con proteinurias  $<1\text{gr día}$  o sin proteinuria, con función renal normal, sin hipertensión arterial, con lesiones mínimas en la biopsia, tendrían menor riesgo de progresión a insuficiencia renal. No hay estudios realizados con esta intervención en pacientes.

# CORTICOIDES

Los tratamientos con esteroides deben reservarse para casos con evidencia clínica o histológica de inflamación activa.

¿Es la proteinuria remanente una evidencia clínica de inflamación activa?

¿Es una proteinuria  $< 1\text{g/día}$  una evidencia clínica de inflamación activa?

Los pacientes con enfermedad renal crónica con fibrosis túbulo-intersticial avanzada y glomerulosclerosis no deberían someterse a estos tratamientos.

# CORTICOIDES

La falta de ensayos clínicos durante la última década contrasta con la gran cantidad de revisiones recientes, lo que ilustra las frustraciones de la obtención de nuevos datos confiables a largo plazo.

La evaluación de otros regímenes terapéuticos puede ser beneficioso, pero las recomendaciones actuales están polarizadas y a menudo cambian, apoyando o negando el uso de corticoides cuando la proteinuria excede 1 g/día (ó 0.5 g/d).

La calidad de los ensayos controlados y randomizados se ve influenciado por parámetros de diseño, por lo que la interpretación retrospectiva usando un enfoque matemáticamente insuficiente es una fuente segura de desencuentros y discrepancias entre las revisiones.

*Barratt J et al. IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 18: 241-245.*

*Locatelli F et al. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both, or neither? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3357-3361*

*Barratt J et al. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006; 69: 1934-1938.*

*Trimarchi H et al. Medicina 2007; 67: 445-450*

La aplicabilidad de estos estudios en tiempos actuales es cuestionada y poco clara, ya que estos pacientes no estaban de rutina tratados con IECAS o ARA II como se recomienda actualmente.

*Laville M et al. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1947-1961.*

El tratamiento con esteroides por 6 a 24 meses o más pueden asociarse con una reducción en la proteinuria y quizá mejoría de la sobrevida renal, si bien esto no ha sido reportado en todos los casos

*Coppo R et al. Factors predicting progression of IgA nephropathy. L Nephrol 2005; 18:503-509.*  
*Wakai K et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2800-2812.*

El beneficio en alguno de estos estudios fue observado sólo entre individuos con función renal normal (clearance de creatinina > 70 ml/min) . Sin embargo, otros estudios han demostrado mejores resultados aún entre individuos con insuficiencia renal

*Li LS, et al. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China. Analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int 2004; 66: 920-933.*  
*Tumlin JA et al. Idiopathic IgA nephropathy. Pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1054-1061.*  
*Geddes CC et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1541-1555.*

## CORTICOIDES

Como ejemplo, un estudio prospectivo realizado por Szeto incluyó 86 adultos con proteinuria (1 a 3.5 g/día) y función renal normal.

Los pacientes fueron randomizados a tratamiento de sostén, o corticoides (1 g de metilprednisolona por 3 días al comienzo de meses 1, 3 y 5 combinados con metilprednisona oral 0.5 mg/kg en días alternos por 6 meses)

A los 5 o 10 años, los pacientes tratados con esteroides presentaron una incidencia notablemente menor de incremento de la creatinina (2 vs 21% a los 5 años y 2 vs 30% a los 10 años).

El efecto de los IECAS no fue evaluado.



## CORTICOIDES

Hay un subgrupo de pacientes con nefropatía por IgA en quienes el tratamiento con esteroides parece tener beneficios:

Aquellos con un comienzo abrupto del síndrome nefrótico, con leve o sin hematuria, función renal normal, mínimos cambios glomerulares a la microscopía óptica, y fusión pedicelar difusa a la electrónica.

Estos hallazgos histológicos remedan a la nefropatía por cambios mínimos, y frecuentemente requieren de ciclofosfamida si recurren en forma frecuente con proteinurias.

*D'amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological factors. Am J Kidney Dis 2000; 36: 227-235.*  
*Hotta O et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Am J Kidney Dis 2002; 39: 493-499.*

## ESTATINAS

Ante todo paciente con diagnóstico de Nefropatía IgA asociada con insuficiencia renal y/o hipercolesterolemia debería considerarse el uso de estatinas basándose en las siguientes premisas:

La enfermedad renal crónica se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, y actualmente se la considera un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria.

La reducción del colesterol con estatinas se asocia con un enlentecimiento en el deterioro de la enfermedad renal en pacientes con IRC estadíos I-III.

Un efecto adicional de las estatinas sería el de contribuir en la reducción de la proteinuria, efecto encontrado principalmente en pacientes portadores de diabetes mellitus.

## ESTATINAS

Un meta análisis de 15 estudios aleatorizados controlados incluyendo 1384 pacientes, de los cuales la gran mayoría eran diabéticos evaluando el efecto de distintas estatinas en la albuminuria.

(Cuatro de esos estudios son sobre glomerulopatías primarias y en ellos se cuentan 40 pacientes con IgA.)

Los estudios analizados son subóptimos en cuanto a diseño. El porcentaje de pacientes con uso concomitante de IECA es variable y en algunos casos no consta. Este trabajo encuentra una reducción significativa (47%) en la magnitud de la proteinuria patológica (> 300mg/día) no así en albuminuria de menor magnitud.

## ACEITE DE PESCADO

El posible rol del aceite de pescado en la nefropatía por IgA, como antiinflamatorio, no está aún definido y los resultados son controvertidos. Deficiencias de ácidos grasos esenciales han sido detectadas en pacientes con nefropatía por IgA.

Dentro de los potenciales mecanismos fisiopatogénicos de esta enfermedad, la disminuida inmunidad de las mucosas ante antígenos (en parte dirigida por la IgA), puede promover un aumento en la producción de IgA polimérica subtipo A<sup>1</sup> en la médula ósea.

## ACEITE DE PESCADO

Esto conduce al aumento de los niveles séricos de una IgA anómala, mediada por un defecto en la galactosilación de la molécula, por una probable disminución de la actividad de la enzima galactosil  $\beta$  1,3 transferasa.

Este defecto sería responsable de una disminución del clearance hepático de IgA1 y de la unión de complejos IgA1 a la célula mesangial.

Los depósitos de IgA1 estimulan la producción de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento por parte de las células renales y de las células inflamatorias circulantes, conduciendo a la injuria glomerular

## ACEITE DE PESCADO

El uso racional de aceite de pescado en pacientes con Nefropatía por IgA se basa en la premisa de su efecto sobre la disminución en la producción de citoquinas y eicosanoides inducidos por la injuria renal inmunológica inicial.

El aceite de pescado es rico en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Omega 3), ácido eicosapentanoico (EPA) y decosaheptanoico ácido (DHA).

Estos pueden reemplazar al ácido Araquidónico, y actuar como sustrato de las enzimas lipooxigenasa y ciclooxigenasa, generando prostaglandinas y leukotrienos de menor potencia de acción, cambios en la permeabilidad de la membrana y disminución de la agregación plaquetaria.

## ACEITE DE PESCADO

Hammazaki, en 1984 publica el primer reporte clínico sobre beneficios del ácido eicosapentanoico administrado en 20 pacientes con IgA.

Aleatorizados a EPA o placebo, encontró diferencia significativa en la progresión de la insuficiencia renal en el primer año del estudio, con creatininas estables en el grupo tratado y elevación de > 50% de la creatinina inicial y un aumento de 20% en pacientes con tratamiento dialítico.

No se observaron efectos positivos sobre la proteinuria.

## ACEITE DE PESCADO

En 1989, Bennett, Walker y Kincaid-Smith no demostraron efectos beneficiosos de EPA sobre la función renal, en 37 pacientes biopsiados con depósitos mesangiales de IgA y diferentes grados de función renal (desde normal a severo deterioro de la misma).

Aleatorizados a EPA 10 gr/día vs ningún tratamiento, durante dos años.

Al final del estudio, en 17 pacientes tratados, la función renal disminuyó de  $80 \pm 16$  a  $50 \pm 17$  ml/min ( $p < 0.05$ ) y en 20 no tratados, de  $76 \pm 18$  a  $55 \pm 14$  ml/min ( $p < 0.05$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la función renal entre ambos grupos, concluyendo que el aceite de pescado no modifica el curso de la nefropatía mesangial establecida.



## ACEITE DE PESCADO

Donadío y col., en 1994 realizaron un ECCA, colaborativo multicéntrico (21 centros), aleatorizaron 106 pacientes con nefropatía por IgA, con función renal normal o con deterioro moderado a severo y proteinuria en rango nefrótico. El grupo tratado (50) recibió 12 gr de aceite de pescado vs. 12 gr de aceite de oliva para el grupo control (51).

El seguimiento fue de 36 meses. El 6% del grupo tratado contra el 33% del grupo control experimentó a los 48 meses un aumento de > del 50% del valor basal de creatinina ( $P=0.002$ ), y en relación a cambios de los valores de creatinina anuales, se observó que la media fue de 0.03 mg/dl en el grupo tratado vs 0.14 para el placebo ( $P=0.01$ ).

El % acumulado de pacientes con IRCT luego de 3 años de tratamiento fue del 10% para el grupo tratado y 40% para el grupo control.

No se observaron efectos sobre la proteinuria.

## ACEITE DE PESCADO

Se realizaron tres meta-análisis que evalúan aceite de pescado como intervención terapéutica, Dillon, Samuels y Schena, incluyen para el análisis inicialmente los siguientes estudios:

Bennett y col., en donde no se observaron efectos beneficiosos en pacientes con IgA con moderada lesión renal (IC 95% muy amplio).

Iguals resultados son los de Petterson y col. (sin reporte adecuado del grado de lesión renal en este grupo),

no así en el de Donadío y col., en donde el aceite de pescado en pacientes con moderada lesión renal fue beneficiosa sobre la función renal (RR, 0.20; IC 95%(0.06 - 0.65).

Cuando se efectúa el análisis estadístico del pool de pacientes de los tres estudios incluidos ( 175 pacientes; RR, 0.69; 95% CI, 0.15-3.21) se concluye que el aceite de pescado no provee efectos beneficiosos sobre la función renal y la proteinuria.

*Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8: 1739–44.*

*Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC, Schena FP, Molony DA Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2007, Issue 4.*

*Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An 'evidence-based' survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am. J. Kidney Dis 2003; 41: 1129–39.*

## ACEITE DE PESCADO

La utilización de los aceites de pescado en forma aislada tendrían escasa evidencia para su utilización (EVIDENCIA 2B).

Faltan estudios que muestren el efecto del uso combinado de IECAs ± ARBs ± aceite de pescado donde tal vez puedan tener un efecto sinérgico en la prevención del deterioro de la función renal.

## ACEITE DE PESCADO

Según otras guías de práctica clínica:

*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative K-DOQI*  
*UK Renal Association*

No recomiendan el uso de aceite de pescado como tratamiento en la nefropatía por IgA.

*Canadian Society of Nephrology*

Lo recomiendan en pacientes con lenta y progresiva declinación del clearance de creatinina (< 70 ml/m).

*Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-base recommendations. Kidney Int. Suppl. 1999; 70:S56–S62.*  
*Thomas M. Prevention of Progression of Kidney Disease. Specific management of IgA nephropathy: role of fish oil. Nephrology 2006; 11 (Suppl. 1), S2–S197*  
*Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. Kidney Int 2004; 65: 341-350.*

# SITUACIONES CLÍNICAS



**1. Paciente con hematuria sin proteinuria y función renal normal**

**2. Paciente con hematuria sin proteinuria y función renal anormal**

**3. Paciente con proteinuria  $< 0.5$  g/día y VFG  $> 60$  ml/min**

**4. Paciente con proteinuria  $< 0.5$  g/día y VFG  $> 60$  ml/min + HTA**

**5. Paciente con proteinuria 0.5-1 g/día y VFG  $> 60$  ml/min**

**5a. Si después del tratamiento, la proteinuria es  $< 0.5$  g/día**

**5b. Si después del tratamiento,  
la proteinuria está entre 0.5 y 1 g/día con función renal normal**

**6. Si la proteinuria está entre 0.5-1 g/día + función renal anormal**

**7. Si la proteinuria  $> 1$  g/día con función renal normal**

**8. Si proteinuria permanece  $> 1$  g/día o si VFG  $< 60$  ml/min  
o declina un 15% o más en 6 meses/ 1 año**

MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GNRP

VFG  
< 60

IECAs

ARA II

COMB

CORT

CY

CsA-MF

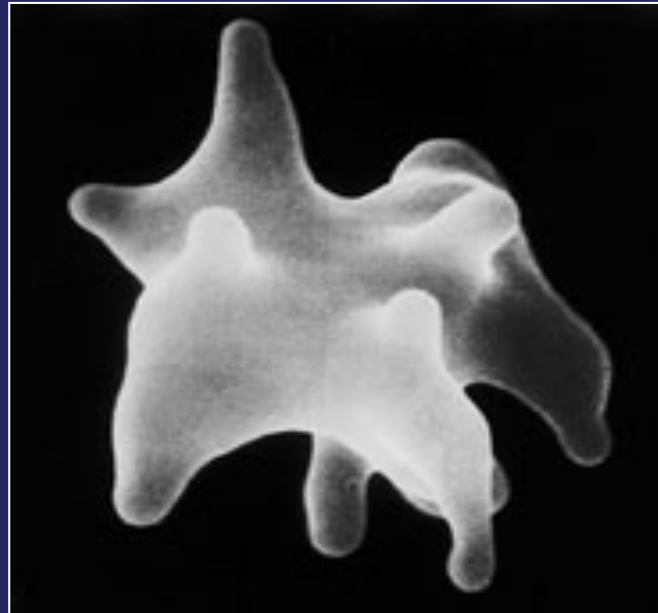
PESC

ESTAT



**1. Paciente con hematuria  
sin proteinuria y  
función renal normal**

**Tratar o no tratar?**





**No Tratar**

**En general en la práctica diaria no se tratan pacientes  
con nefropatía por IgA  
con hematuria aislada y función renal normal.**

**Control clínico y de laboratorio cada 6 meses**

1. Paciente con hematuria  
sin proteinuria y  
función renal normal

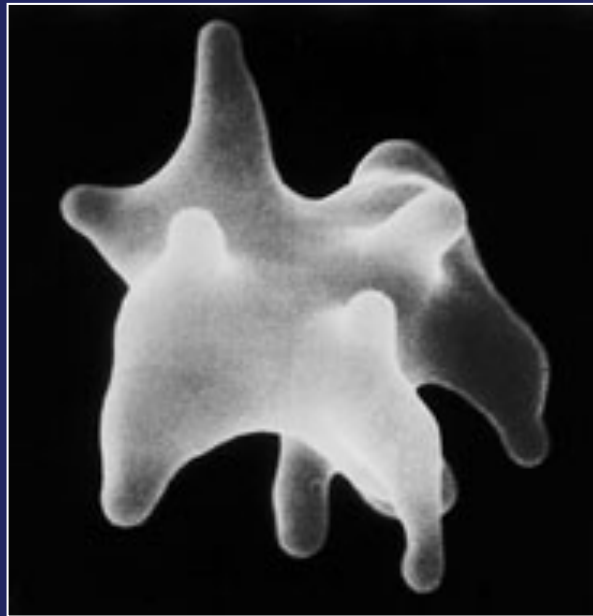
*Laville M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults:  
a proposal for evidence-based strategy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1947-1951.*

**Sin embargo,  
no existe evidencia consistente  
proveniente de estudios  
randomizados y controlados  
que respalden esta conducta.**

**1. Paciente con hematuria  
sin proteinuria y  
función renal normal**

1. Paciente con hematuria  
sin proteinuria y  
función renal normal

Tratar



1. Paciente con hematuria  
sin proteinuria y  
función renal normal

**No existe evidencia consistente  
proveniente de estudios  
randomizados y controlados  
que respalden el tratamiento  
de esta instancia clínica.**

MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

IECAs

5-D

ARA II

5-D

COMB

5-D

CORT

5-D

CY

5-D

CsA-MF

5-D

PESC

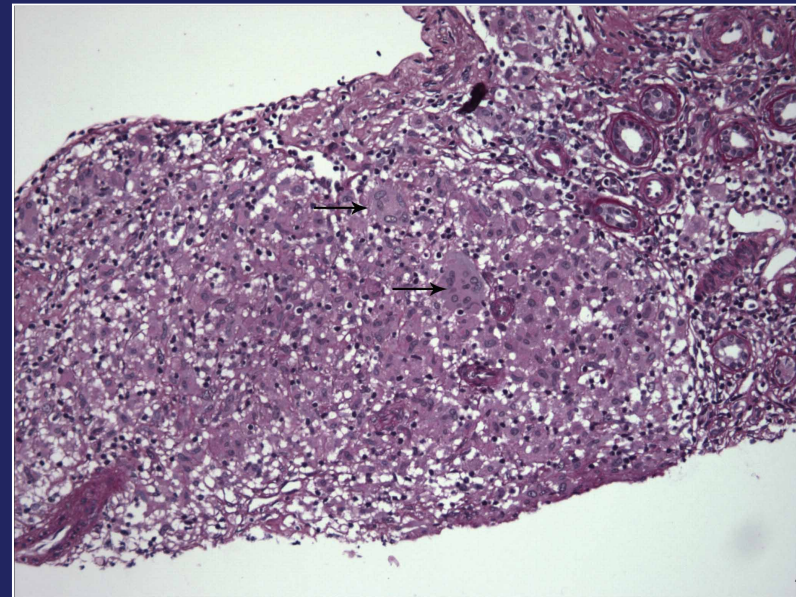
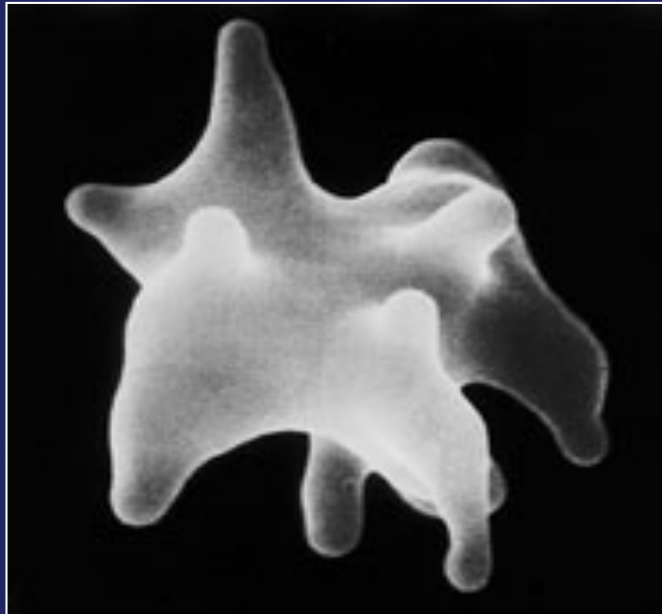
5-D

ESTAT



## 2. Paciente con hematuria sin proteinuria y función renal anormal

Tratar o no tratar?



2. Paciente con hematuria sin  
proteinuria  
función renal anormal

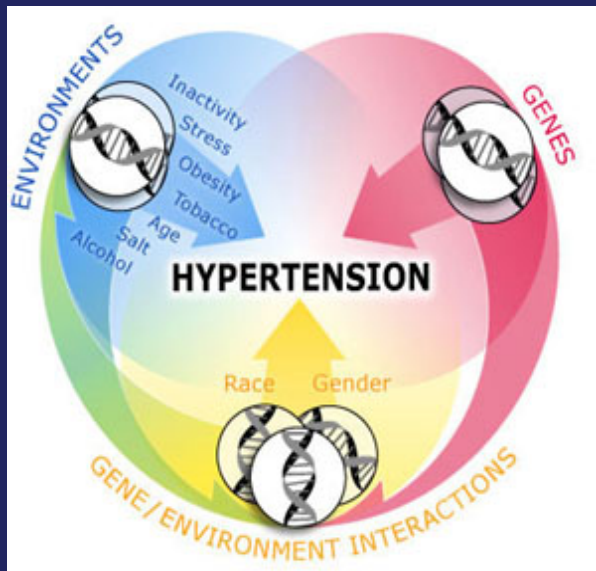
**Por un lado se deben atender  
todos los aspectos de cada complicación  
de la IRC según el estadio presente.**

**Respecto a la Nefropatía por IgA:**

Entre los predictores clínicos presentes en esta situación clínica, se encuentran:

2. Paciente con hematuria sin proteinuria  
función renal anormal

## Hipertensión arterial

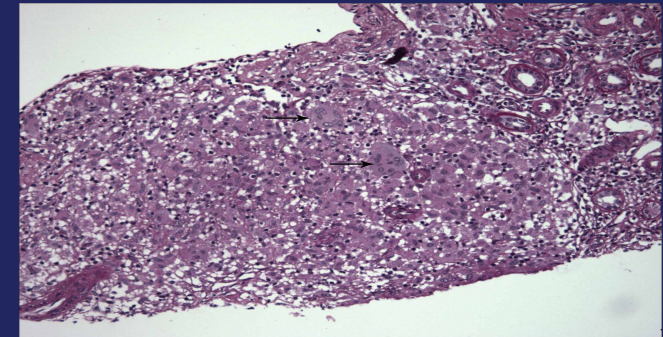
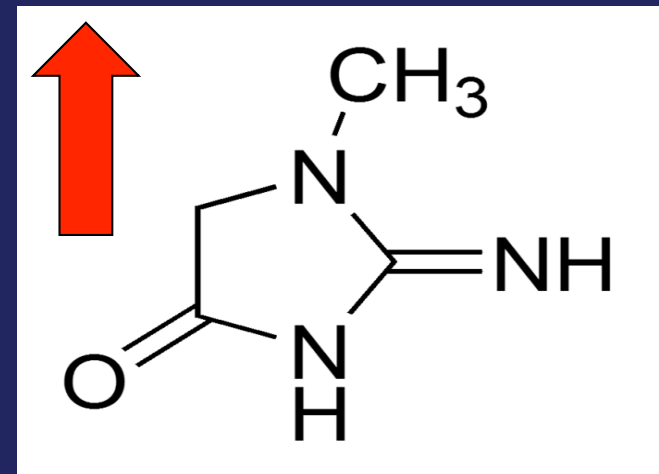


## Microhematuria



## Daño histológico

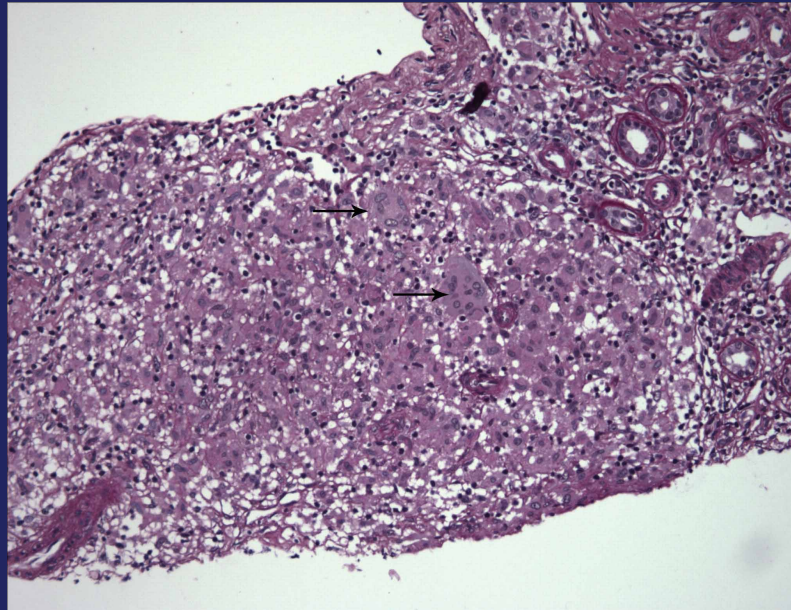
## Creatinina elevada



**Entre los predictores histológicos presentes en esta situación clínica, se encuentran:**

**2. Paciente con hematuria sin proteinuria  
función renal anormal**

**glomerulosclerosis**



**Fibrosis intersticial**

**Atrofia tubular**

**Depósitos inmunes en asas capilares y mesangio**

**Enfermedad vascular**

2. Paciente con hematuria sin  
proteinuria  
función renal anormal

**IECAs/ARA II**

~~**CORTICOIDES**~~

~~**MICOFENOLATO**~~

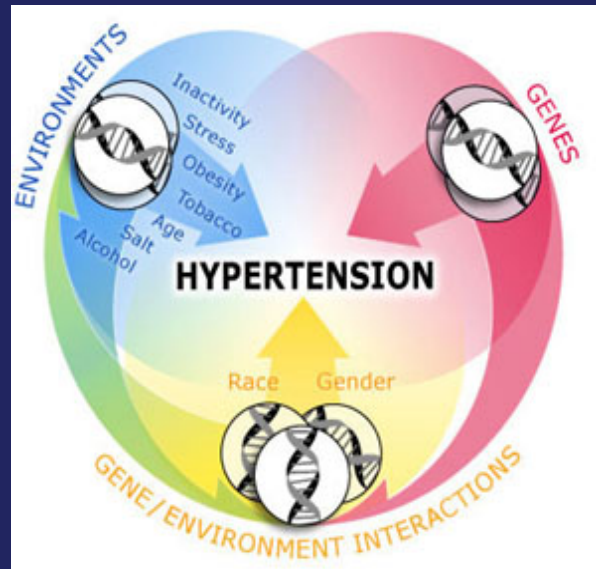
~~**CICLOSPORINA**~~

~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

**ACEITE DE PESCADO**

2. Paciente con hematuria sin  
proteinuria  
función renal anormal



**Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.**

**IECAs- ARA II**

**OTROS**

**COMO NEFROPROTECCIÓN  
COMO TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO**

**(EVIDENCIA Nivel 1 – Recomendación A)**

# ESTATINAS

2. Paciente con hematuria sin  
proteinuria  
función renal anormal

**COMO REDUCTOR DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

**(EVIDENCIA Nivel 1 – Recomendación A)**

## ACEITE DE PESCADO

2. Paciente con hematuria sin  
proteinuria  
función renal anormal

**El aceite de pescado no provee efectos beneficiosos sobre la función renal y proteinuria.**

**(EVIDENCIA Nivel 5 – Recomendación D)**



MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

1-A

IECAs

5-D

1-A

ARA II

5-D

1-A

COMB

5-D

5-D

CORT

5-D

5-D

CY

5-D

5-D

CsA-MF

5-D

5-D

PESC

5-D

1-A

ESTAT

**3. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día y VFG > 60 ml/min**

### **3. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día y VFG > 60 ml/min**

**IECAs/ARA II**

~~**CORTICOIDES**~~

~~**MICOFENOLATO**~~

~~**CICLOSPORINA**~~

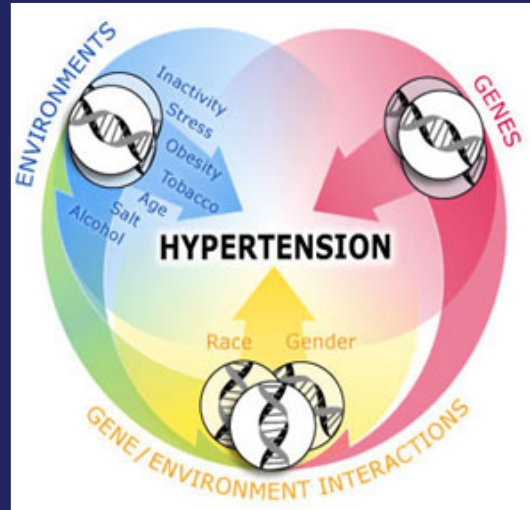
~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

~~**ACEITE DE PESCADO**~~

# Hipertensión arterial ?

3. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día  
VFG > 60 ml/min

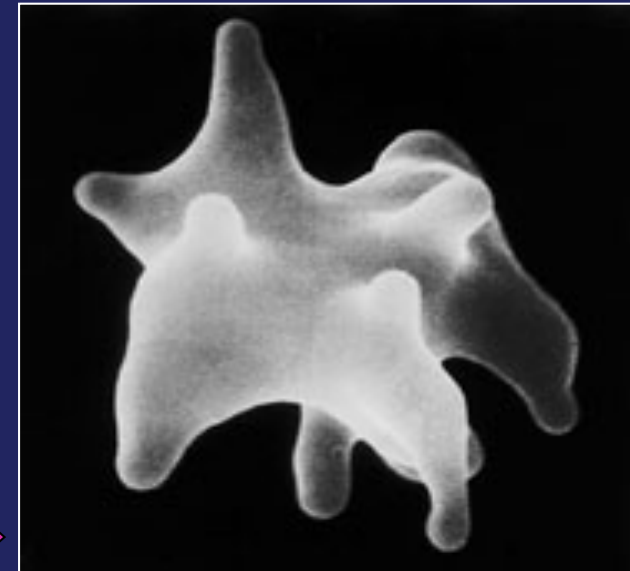


Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.



Proteinuria < 0.5 g/d

IECAs-ARA II  
ESTATINAS



Microhematuria ?

MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

1-A

1-A

IECAs

5-D

1-A

1-A

ARA II

5-D

1-A

1-A

COMB

5-D

4-D

5-D

CORT

5-D

5-D

5-D

CY

5-D

5-D

5-D

CsA-MF

5-D

5-D

5-D

PESC

5-D

1-A

1-A

ESTAT

**4. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día y VFG > 60 ml/min + HTA**

#### **4. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día y VFG > 60 ml/min + HTA**

**IECAs/ARA II**

~~**CORTICOIDES**~~

~~**MICOFENOLATO**~~

~~**CICLOSPORINA**~~

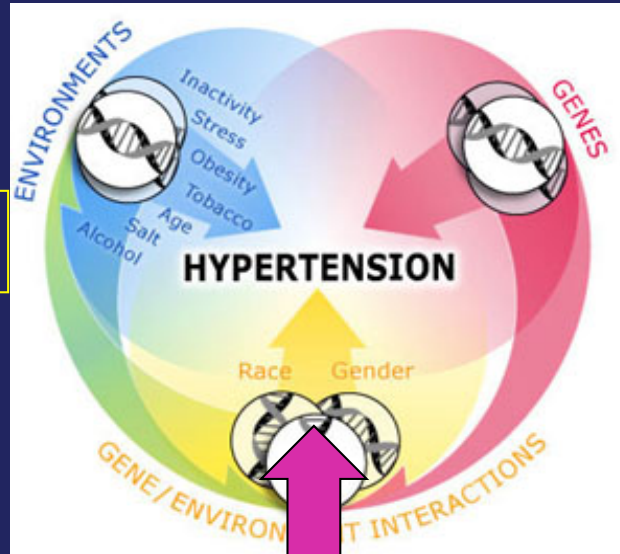
~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

~~**ACEITE DE PESCADO**~~

# Hipertensión arterial

4. Paciente con proteinuria < 0.5 g/día  
VFG > 60 ml/min + HTA

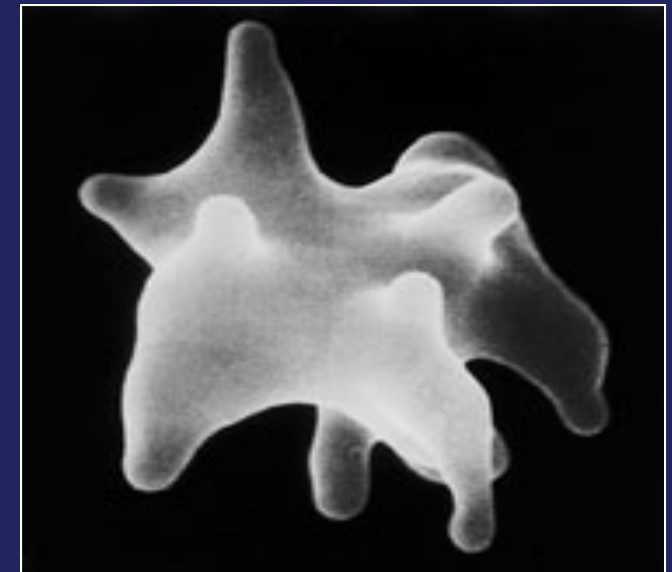


Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.



Proteinuria < 0.5 g/d

IECAs-ARA II  
ESTATINAS



Microhematuria ?



MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

1-A

1-A

IECAs

5-D

1-A

1-A

ARA II

5-D

1-A

1-A

COMB

5-D

4-D

5-D

CORT

5-D

5-D

5-D

CY

5-D

5-D

5-D

CsA-MF

5-D

5-D

5-D

PESC

5-D

1-A

1-A

ESTAT

**5. Paciente con proteinuria 0.5-1 g/día y VFG > 60 ml/min**

**5. Paciente con proteinuria 0.5-1 g/día y VFG > 60 ml/min**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

~~**MICOFENOLATO**~~

~~**CICLOSPORINA**~~

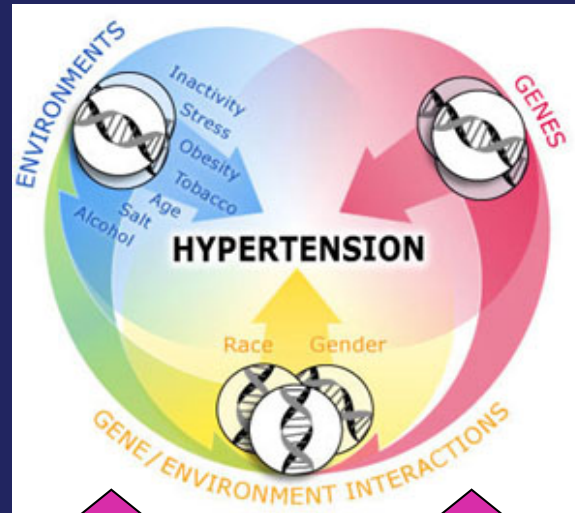
~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

~~**ACEITE DE PESCADO**~~

# Hipertensión arterial ?

5. Paciente con proteinuria 0.5-1 g/día  
VFG > 60 ml/min



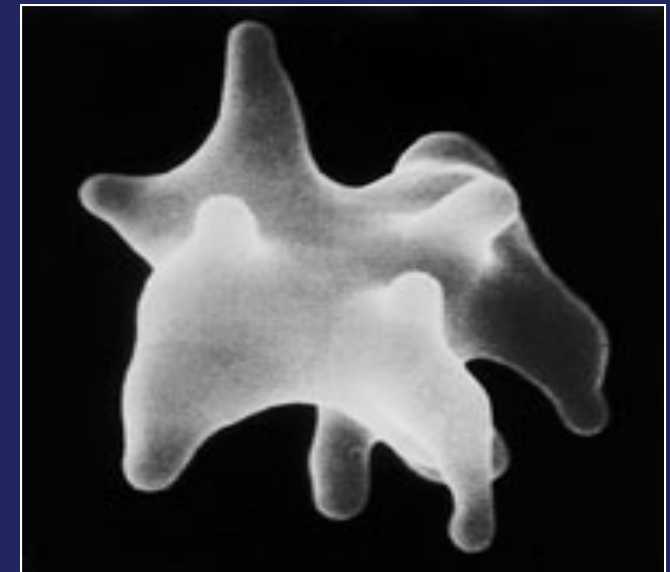
Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.



Proteinuria 0.5-1 g/d

IECAs-ARA II  
ESTATINAS

??



Microhematuria ?

MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

1-A

1-A

1-A

IECAs

5-D

1-A

1-A

1-A

ARA II

5-D

1-A

1-A

1-A

COMB

5-D

4-D

2-B

5-D

CORT

5-D

5-D

5-D

5-D

CY

5-D

5-D

5-D

5-D

CsA-MF

5-D

5-D

2-B

5-D

PESC

5-D

1-A

1-A

1-A

ESTAT

**5a. Si después del tratamiento, la proteinuria es  $< 0.5$  g/día**

**seguir igual estrategia**

**5b. Si después del tratamiento,  
la proteinuria está entre 0.5 y 1 g/día con función renal normal**

**seguir igual**

**6. Si la proteinuria está entre 0.5-1 g/día + función renal anormal**





6. Si la proteinuria está entre 0.5-1 g/día  
función renal anormal

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

~~**MICOFENOLATO**~~

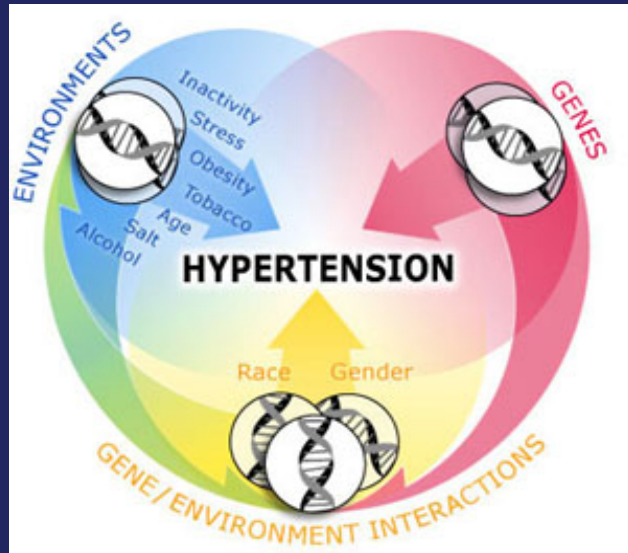
~~**CICLOSPORINA**~~

~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

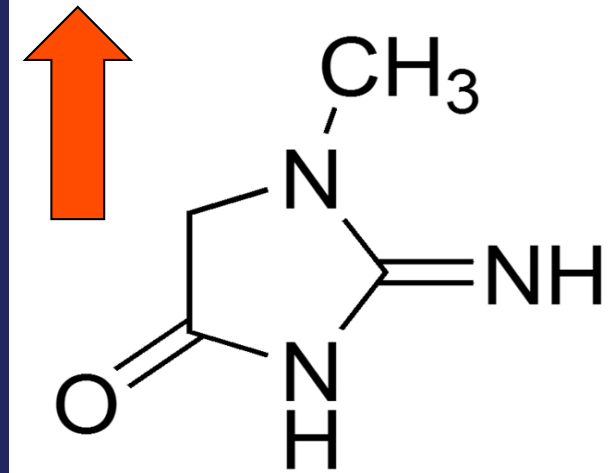
~~**ACEITE DE PESCADO**~~

# Hipertensión arterial



Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.

# Creatinina elevada

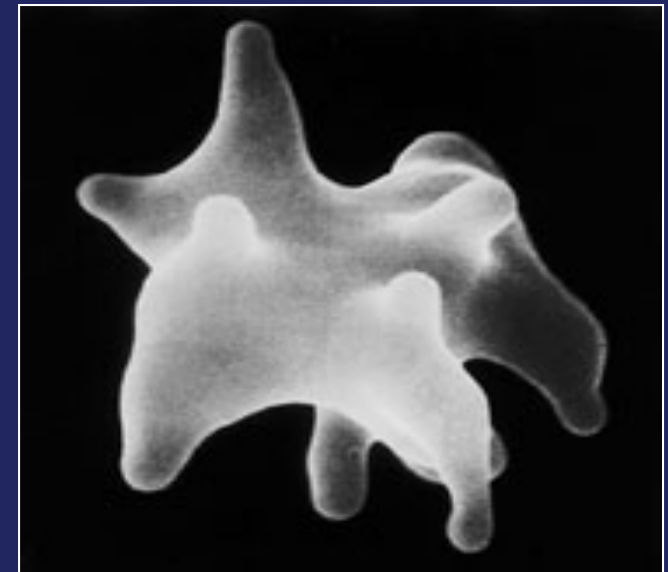


**IECAs-ARA II  
ESTATINAS**



**Proteinuria 0.5-1 g/d**

6. Si la proteinuria está entre 0.5-1 g/día  
función renal anormal



**Microhematuria ?**

**6a. Si después del tratamiento, la proteinuria es  $< 0.5$  g/día**

**seguir igual estrategia**

**6b. Si después del tratamiento,  
la proteinuria está entre 0.5 y 1 g/día con función renal normal**

**seguir igual**

**7. Si la proteinuria > 1 g/día con función renal normal**



**7. Si la proteinuria > 1 g/día con función renal normal**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

**MICOFENOLATO**

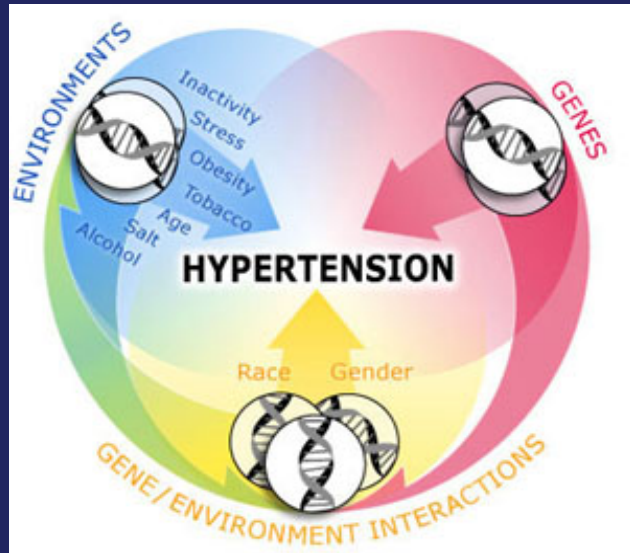
**CICLOSPORINA**

**CICLOFOSFAMIDA**

**ESTATINAS**

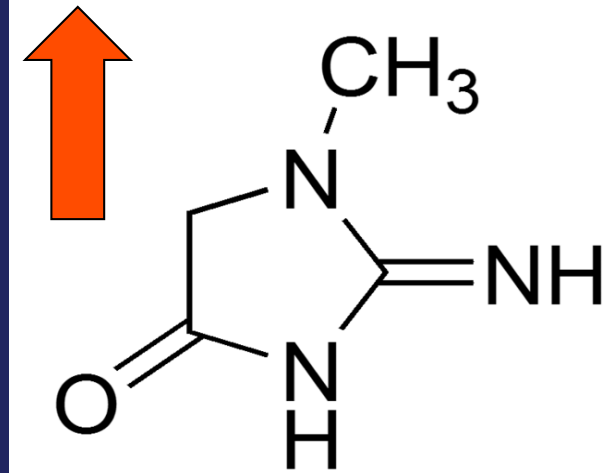
**ACEITE DE PESCADO**

# Hipertensión arterial



Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.

# Creatinina elevada

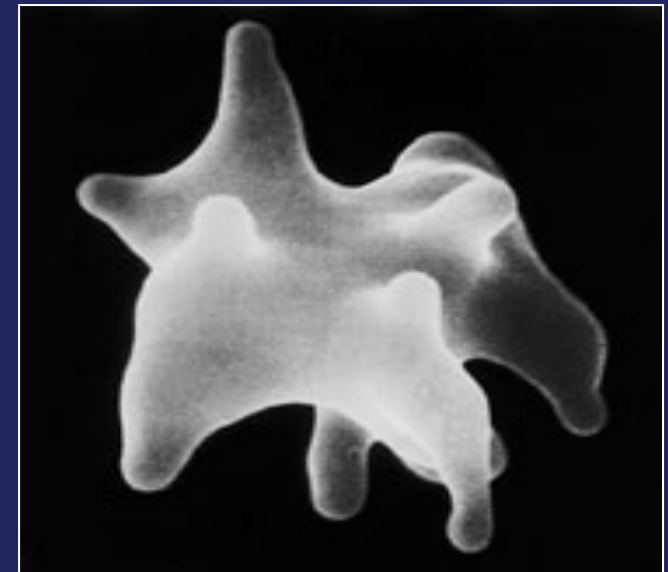


**IECAs-ARA II  
ESTATINAS**



**Proteinuria > 1 g/d**

7. Si la proteinuria > 1 g/día  
con función renal normal



**Microhematuria ?**

**MICRO  
HEMATURIA**

**PROTEINURIA  
< 0.5**

**PROTEINURIA  
0.5-1**

**PROTEINURIA  
> 1**

**SN**

**GMRP**

**VFG  
< 60**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

**IECAs**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

**ARA II**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

**COMB**

5-D

4-D

3-B

2-B

5-D

**CORT**

5-D

5-D

5-D

2-B

5-D

**CY**

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

**CsA-MF**

5-D

5-D

2-B

3-B

5-D

**PESC**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

**ESTAT**



**8. Si proteinuria permanece  $> 1$  g/día o si VFG  $< 60$  ml/min o declina un 15% o más en 6 meses/ 1 año o RPGN**



**8. Si proteinuria permanece > 1 g/día o si VFG < 60 ml/min o declina un 15% o más en 6 meses/ 1 año o RPGN**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

**MICOFENOLATO**

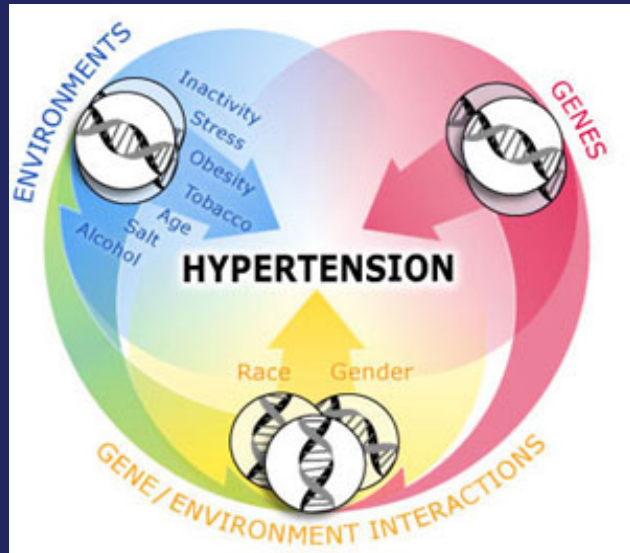
**CICLOSPORINA**

**CICLOFOSFAMIDA**

**ESTATINAS**

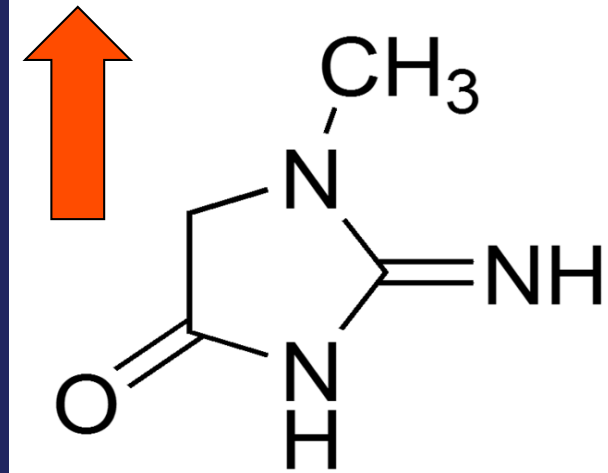
**ACEITE DE PESCADO**

# Hipertensión arterial



Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.

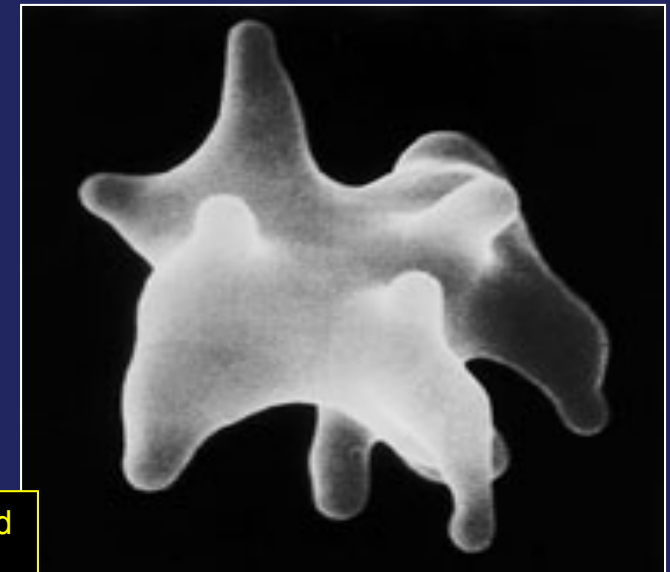
# Creatinina elevada



**Proteinuria > 1 g/d**

**IECAs-ARA II  
ESTATINAS**

8. Si proteinuria permanece > 1 g/d  
o si VFG < 60 ml/min  
o declina un 15% o más  
en 6 meses/ 1 año  
o RPGN



**Microhematuria ?**

MICRO  
HEMATURIA

PROTEINURIA  
< 0.5

PROTEINURIA  
0.5-1

PROTEINURIA  
> 1

SN

GMRP

VFG  
< 60

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

IECAs

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

ARA II

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

COMB

5-D

4-D

3-B

2-B

2-B

5-D

CORT

5-D

5-D

5-D

2-B

2-B

5-D

CY

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

CsA-MF

5-D

5-D

2-B

3-B

3-B

5-D

PESC

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

ESTAT

## **9. Síndrome nefrótico símil cambios mínimos**



## **9. Síndrome nefrótico símil cambios mínimos**

**Hay un subgrupo de pacientes con nefropatía por IgA en quienes el tratamiento con esteroides parece tener beneficios:**

**Aquellos con un comienzo abrupto del síndrome nefrótico, con leve o sin hematuria, función renal normal, mínimos cambios glomerulares a la microscopía óptica, y fusión pedicelar difusa a la electrónica.**

**Estos hallazgos histológicos remedan a la nefropatía por cambios mínimos, y frecuentemente requieren de ciclofosfamida si recurren en forma frecuente con proteinurias.**

*D'amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological factors. Am J Kidney Dis 2000; 36: 227-235.*

*Hotta O et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Am J Kidney Dis 2002; 39: 493-499.*



## **9. Síndrome nefrótico similar cambios mínimos**

**IECAs/ARA II**

**CORTICOIDES**

~~**MICOFENOLATO**~~

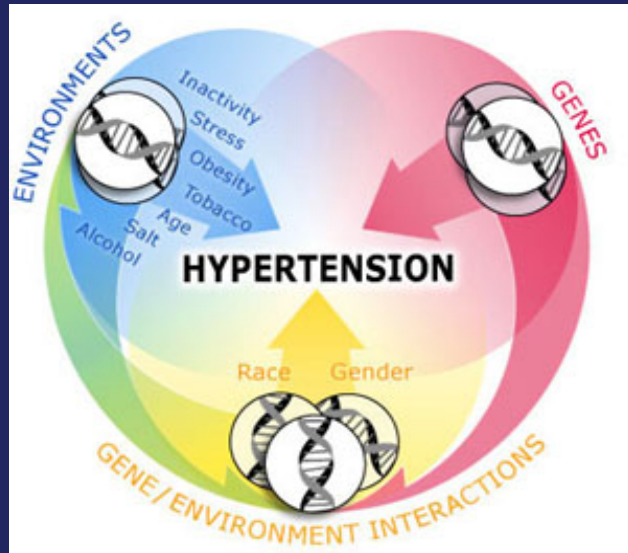
~~**CICLOSPORINA**~~

~~**CICLOFOSFAMIDA**~~

**ESTATINAS**

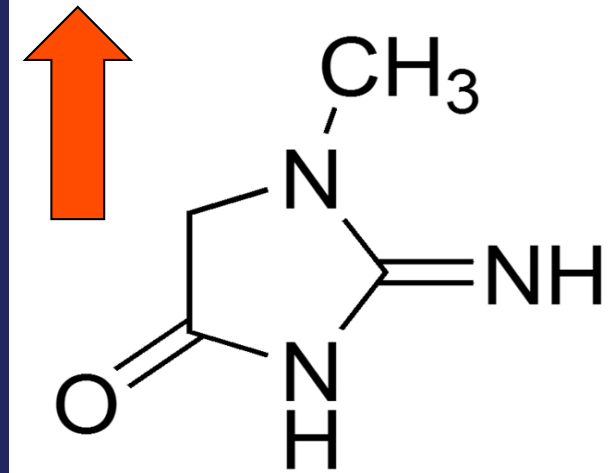
**ACEITE DE PESCADO**

# Hipertensión arterial



Restringir ingesta de sal  
reducción del exceso de peso  
reducir el alcohol  
evitar el tabaco.

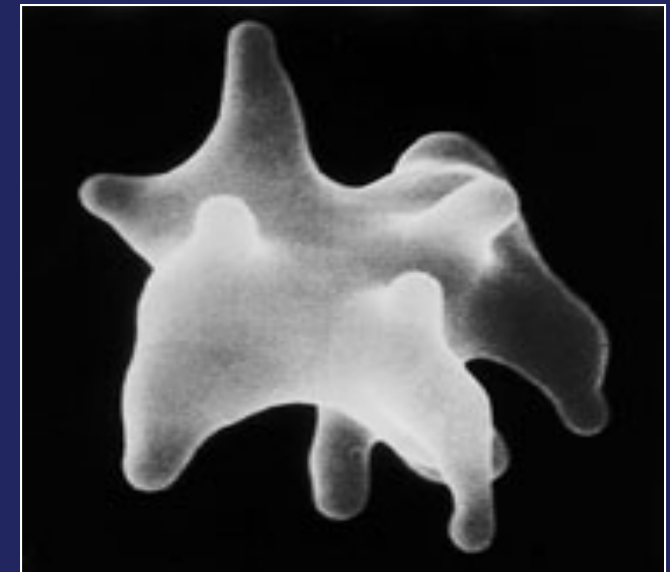
# Creatinina elevada



**IECAs-ARA II  
ESTATINAS**



**Proteinuria > 3.5 g/d**



**Microhematuria ?**

9. Síndrome nefrótico  
símil cambios mínimos

??

**MICRO  
HEMATURIA**

**PROTEINURIA  
< 0.5**

**PROTEINURIA  
0.5-1**

**PROTEINURIA  
> 1**

**SN**

**GMRP**

**VFG  
< 60**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

**IECAs**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

**ARA II**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

**COMB**

5-D

4-D

3-B

2-B

1-A

2-B

5-D

**CORT**

5-D

5-D

5-D

2-B

3-B

2-B

5-D

**CY**

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

5-D

**CsA-MF**

5-D

5-D

2-B

3-B

3-B

3-B

5-D

**PESC**

5-D

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

1-A

**ESTAT**

## **CONSIDERACIONES FINALES**



**No tratar pacientes con hematuria aislada, sin proteinuria o con proteinuria mínima (<500 mg/día) y función renal normal.**

**Estos pacientes deben ser periódicamente monitorizados cada 6 a 12 meses para evaluar eventuales signos de progresión**

**5D**

**Para pacientes con proteinuria persistentes (>500 a 1000 mg/día) se recomiendan IECAS y/o ARA II.**

**Se debe buscar una proteinuria < 500 mg/día con monoterapia o una reducción a 60% de la basal;**

**de no obtenerla, se debe agregar la otra droga según el caso para un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina u otro hipotensor.**

**1A**

**La utilización de los aceites de pescado en forma aislada tendrían escasa evidencia para su utilización.**

**Faltan estudios que muestren el efecto del uso combinado de IECAs  $\pm$  ARBs  $\pm$  aceite de pescado donde tal vez puedan tener un efecto sinérgico en la prevención del deterioro de la función renal.**

**2B**



**Para pacientes con hallazgos histológicos similares a Cambios Mínimos,  
se recomienda el tratamiento clásico con esteroides para esta última**

**1A**

**Para pacientes con enfermedad activa y progresiva, agregar a los IECAs y ARA II tratamiento esteroideo**

**Hay dos regímenes alternativos:**

**metilprednisolona iv (500 a 1000 mg/dosis) por 3 días al cominazo de los meses 1, 3 y 5 y prednisona oral cada 48 horas 0.5 mg/kg/día por 6 meses y luego emprender el descenso;**

**obviar los pulsos y comenzar con 2 mg/kg de prednisona cada 48 horas por 2 meses, con un descenso rápido para llegar a 0.5 mg/kg cada 48 horas por 4 meses más.**

**2B**

**Para pacientes con enfermedad renal severa de base (definida como creatininas > 1.5 mg/dl) o enfermedad progresiva a pesar del tratamiento inmunosupresor con esteroides, que no presenten daño significativo crónico en la biopsia renal, se recomienda esteroides más ciclofosfamida**

**Un regimen es:**

**Prednisona 1 mg/kg/día por 3 meses seguidos por una disminución lenta hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg/día por 1 a 2 años.**

**A esto se le combina ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día oral por 3 meses seguidos, si la creatinina se estabiliza y la proteinuria ha disminuído, y luego de micofenolato mofetil 2 g/día y bajar a 1 g/día por un tiempo de 1 a 2 años como mantenimiento.**

**2B**

**Para pacientes con semilunas y curso rápidamente evolutivo, se sugiere esteroides en pulsos y ciclofosfamida iv.**

**Un regimen aceptado es:**

**Tres bolos en días consecutivos de metilprednisolona 500 a 1000 mg/día seguidos de prednisona 1 mg/kg/día oral por 3 meses, y luego un lento descenso para llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg/día por 1 a 2 años.**

**Se combina ciclofosfamida iv 0.5 g/m<sup>2</sup> por mes por 3 meses seguidos de micofenolato vía oral 2 g/día y bajar a 1 g/día por un tiempo de 1 a 2 años como mantenimiento.**

**2B**

**Si la creatinina o el grado de proteinuria no mejorasen luego del curso inicial de ciclofosfamida, se recomienda rebiopsiar para estimar la actividad de la enfermedad (potencial de reversibilidad) y el grado de daño tubulointersticial (componente irreversible) antes de decidir continuar o no con el tratamiento inmunosupresor.**

**3B**

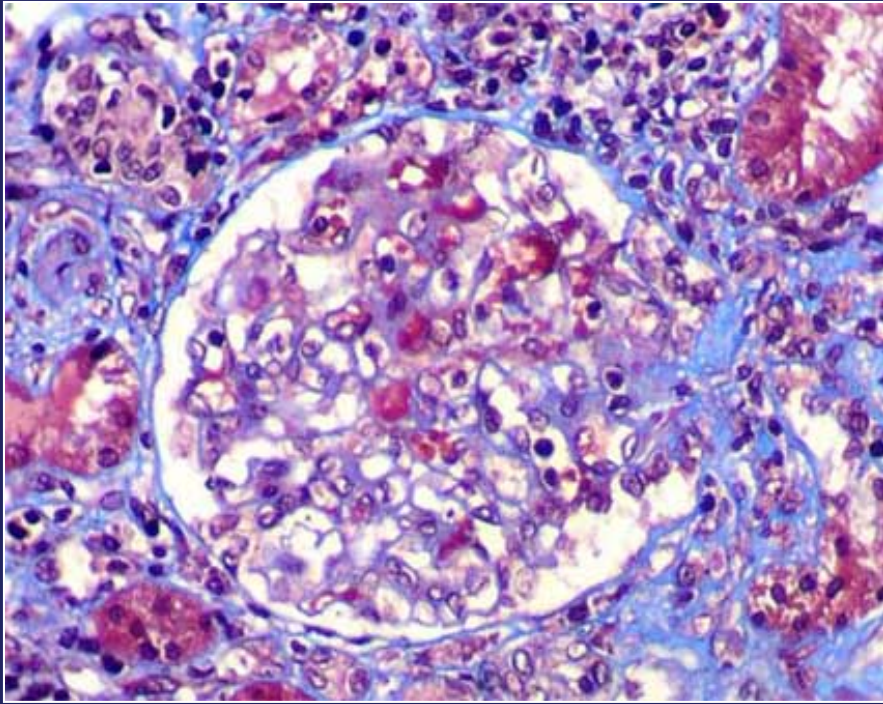


David MacDonald ©2006

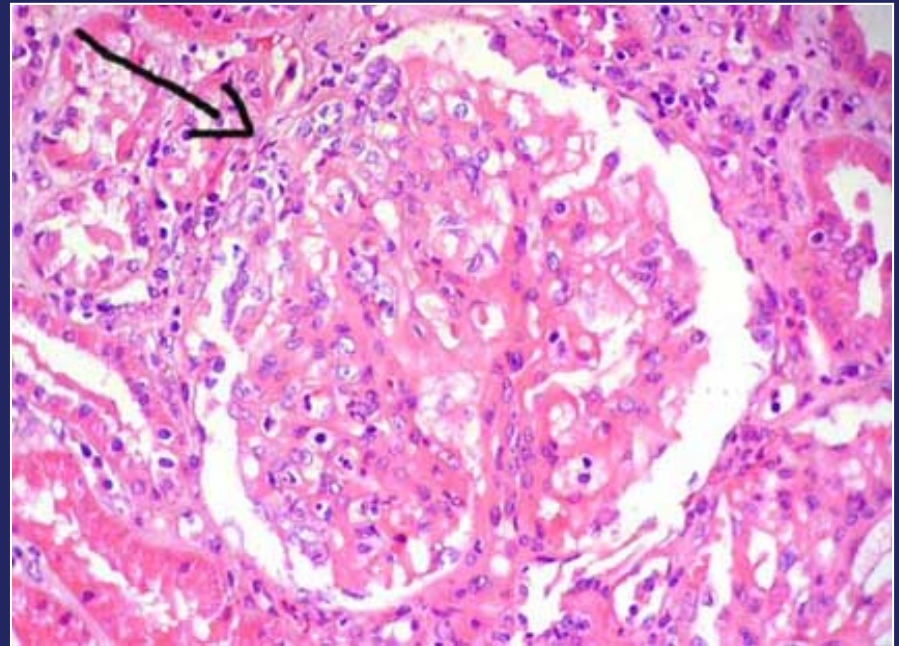
**PARA MEDITAR**

**PROTEINURIA REMANENTE**

**HEMATURIA**



**PARA NO OLVIDAR**





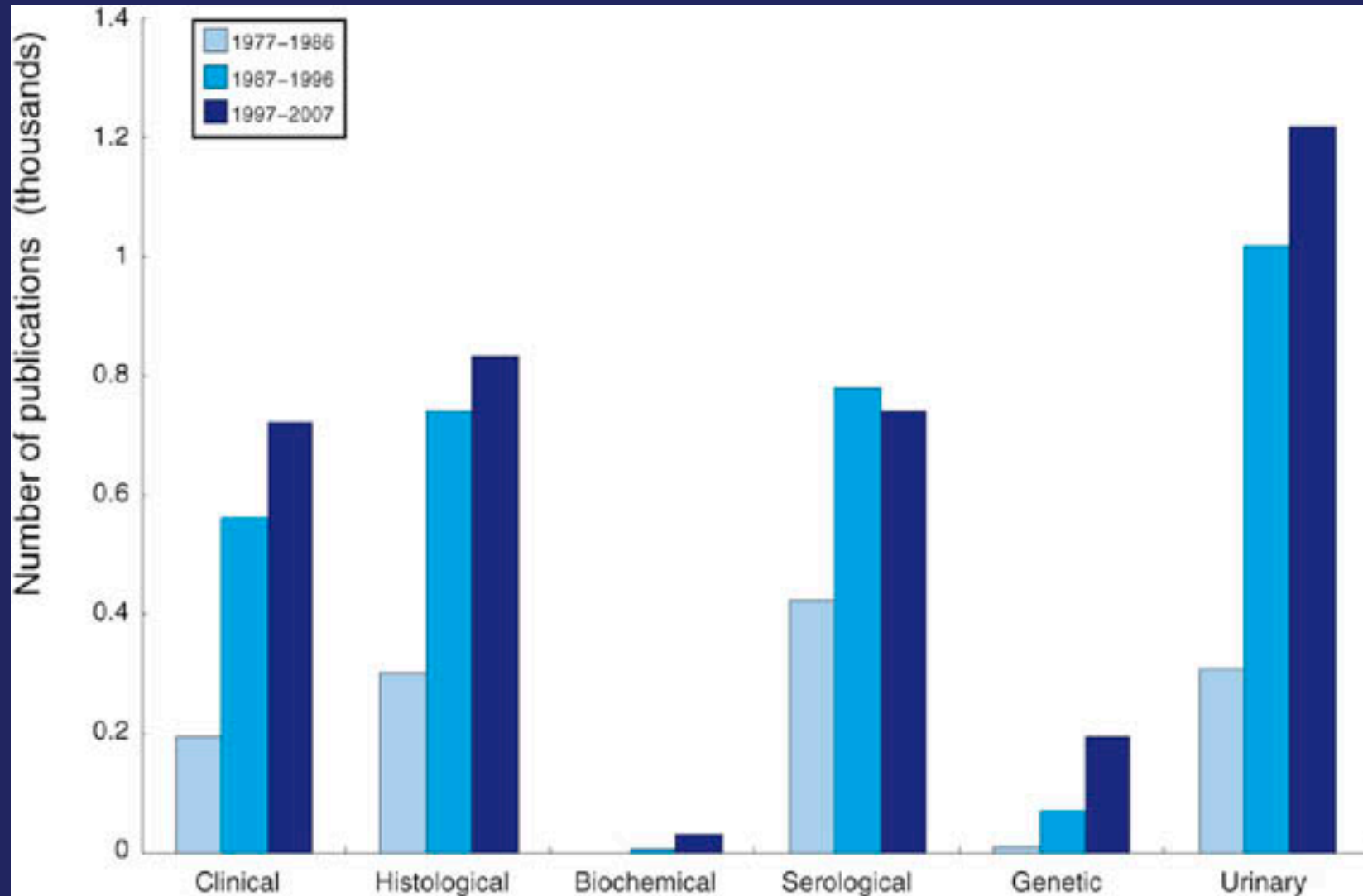
## PARA RECORDAR

### Mechanisms of Ang II-Induced Injury

- ◆ Increased BP,  $R_E$ , and  $P_{GC}$
- ◆ Increased mesangial influx of macromolecules; cytokines/macrophages
- ◆ Increased proteinuria
- ◆ Tubulo-interstitial injury
- ◆ Increased aldosterone, sodium reabsorption
- ◆ Impaired endothelial cell function
- ◆ Stimulation of growth, proto-oncogenes
- ◆ Increased  $NH_3$  production (growth, complement)
- ◆ Stimulation of apoptosis
- ◆ Effects on oxidant stress
- ◆ Stimulation of endothelin, TGF- $\beta$ , PDGF, PAI-1, VPF, IL-6, osteopontin, fibronectin, FGF, TNF, PAF . . .

## PARA SABER

# NEFROPATÍA POR IgA: PUBLICACIONES DE INVESTIGACIÓN POR CADA DÉCADA HASTA 2007



## PARA REFLEXIONAR

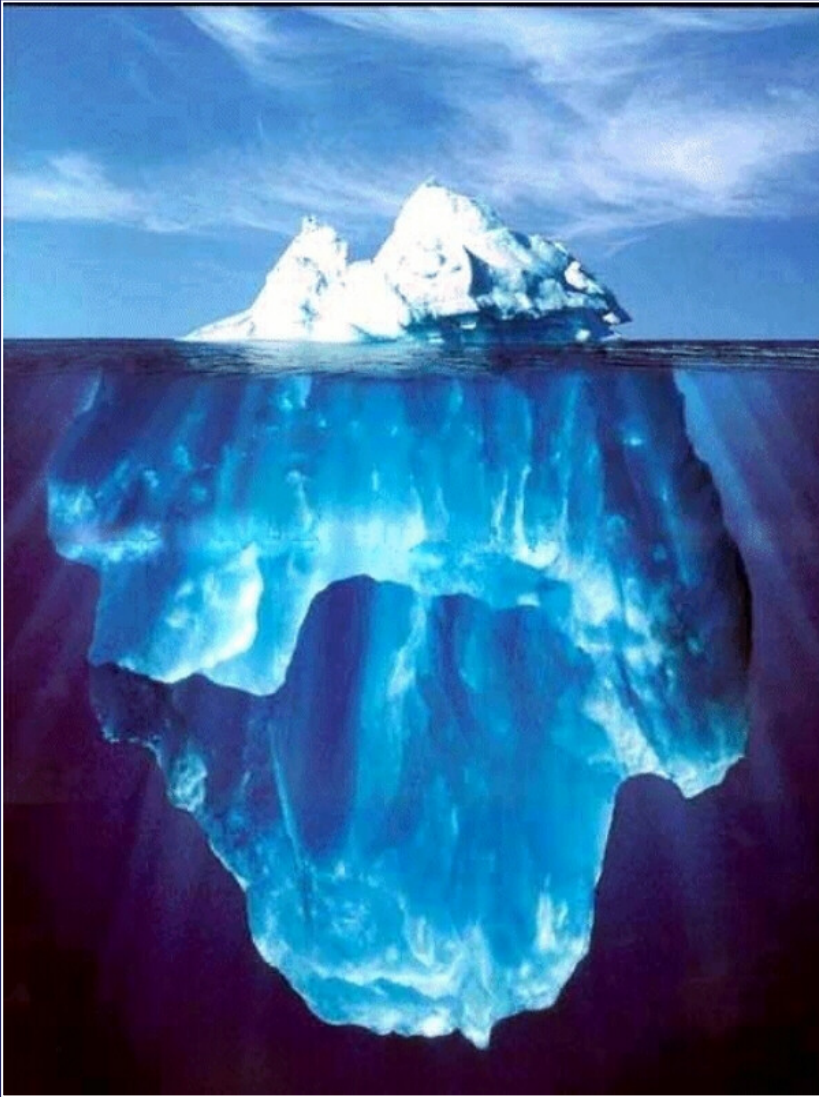
**La variedad de opiniones respecto al mejor tratamiento para la nefropatía por IgA es aún un tema abierto a discusión y que preocupa ya que demuestra que el análisis de la evidencia es pobre y disímil.**

**Las expectativas exceden lo que se ha podido lograr en los pocos estudios controlados.**

**Sin embargo, si bien se está lejos de lo ideal, los datos disponibles son superiores a los de cualquier otra glomerulopatía.**

## PARA CONCLUIR

**Aquella opinión que desaconseje el uso de inmunosupresores en pacientes con nefropatía por IgA y un curso presente aparentemente inocente puede en un futuro determinar la aparición de insuficiencia renal crónica de lenta pero persistente progresión.**



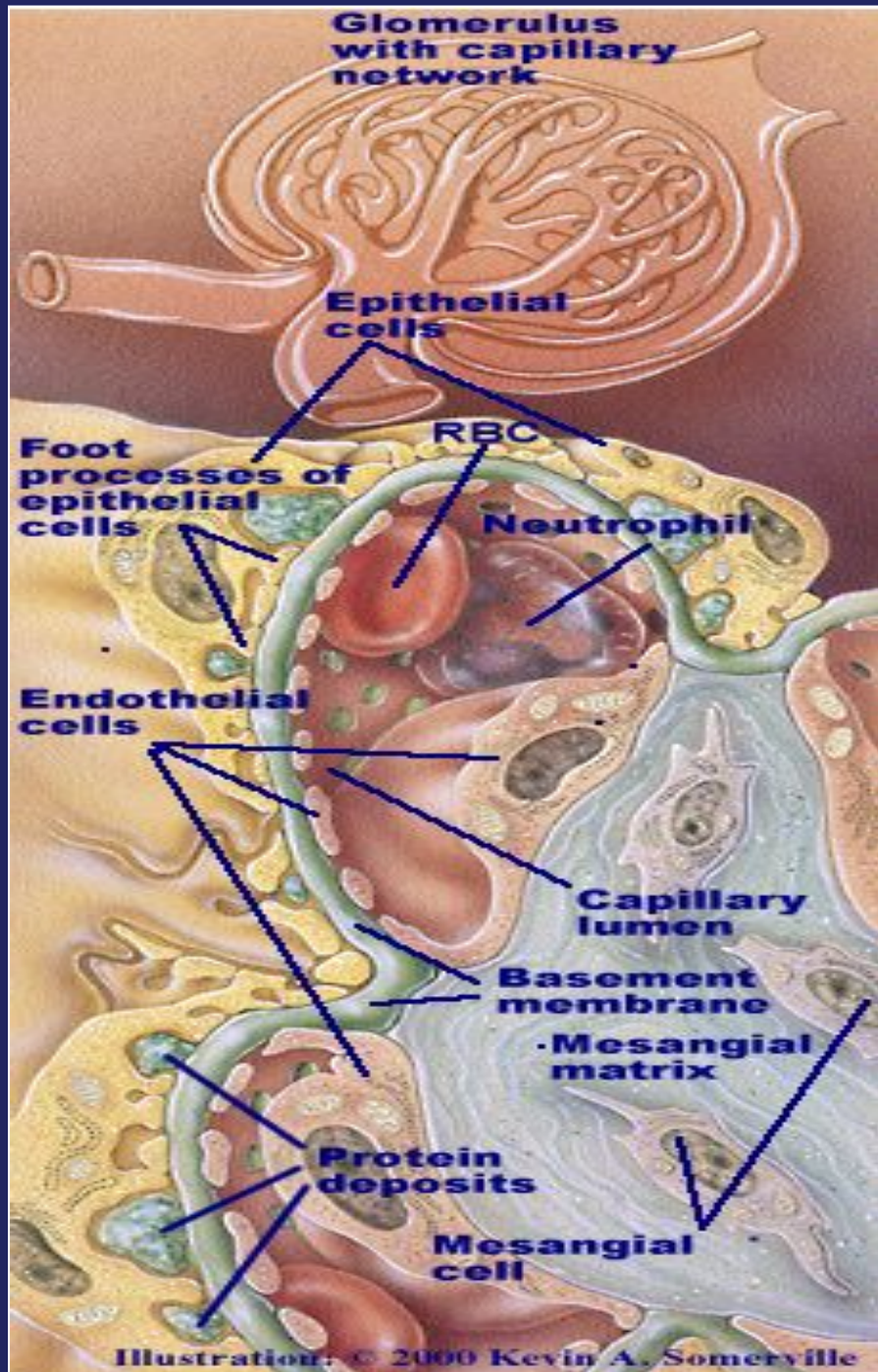


## INTEGRANTES

Pedro Quieto  
Bruno Lococco  
Gustavo Greloni  
Sergio Liderman  
Cristian Kramer  
Vanina Vazquez  
Alicia Fayad  
Gerardo Mogni  
Javier Robaina  
Mónica Calvo  
Olga Guardia  
Hernán Trimarchi

**MUCHAS GRACIAS**





**Re:** Dr Hernán Trimarchi, Argentina

**From:** Priscilla Kincaid-Smith (Priscillk@epworth.org.au)

You may not know this sender. [Mark as safe](#) | [Mark as unsafe](#)

**Sent:** Monday, December 09, 2002 3:58:21 PM

**To:** htrimarchi@hotmail.com

Dear Hernan

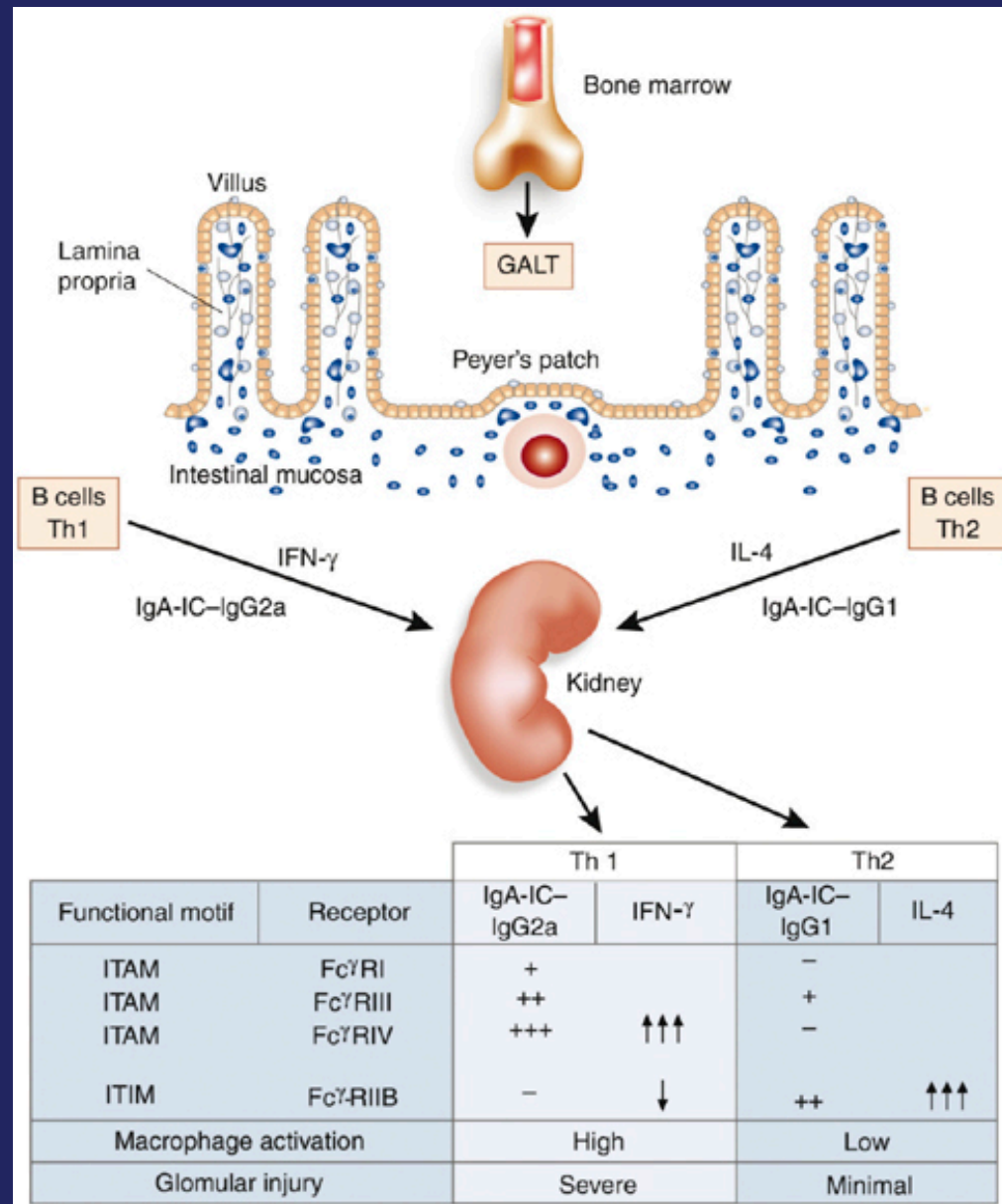
We take microscopic haematuria very seriously and always treat it at over 100,000/ml, which we observed was the strongest risk factor for deterioration (5.3 RR).

The only treatments which we have found in controlled trials which reduce the urinary erythrocyte count are:

(1) Doxycycline, mgs 100 daily (for at least six months).

(2) Steroids - a short course after an episode of macroscopic haematuria or a continuing dose of 10 mgs daily for six months.

Priscilla Kincaid-Smith



**Postulated immunopathogenic mechanisms associated with IgA nephropathy in the ddY model. The simplified scheme illustrates how the pathogenic potential of an IgA immune complex (IgA-IC) glomerular immune deposit is influenced by the colocalized subclass IgA interaction with Fc receptors (FcRs) on infiltrating macrophages that affects the magnitude of their activation and consequently the extent of glomerular injury. In this model, stem cells in the bone serve as a reservoir of autoimmune B cells that home to the mucosa of the gut-associated lymphoreticular tissue (GALT) to generate polymeric IgA. T-helper 1 (Th1) polarization in the GALT will lead to B-cell immunoglobulin class switching favoring IgG2a that reacts with the antigenic component of the IgA-IC, generating a detrimental complex composite of IgA-IC-IgG2a. Conversely, a Th2 bias leads to production of IgG1 reactive with IgA-IC that generates complex composite of IgA-IC-IgG1 with low nephritogenic potential. Circulating interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and interleukin-4 (IL-4) produced, respectively, by Th1 and Th2 in the GALT modulate glomerular injury by affecting FcR expression on macrophage infiltrates and consequently the magnitude of their activation by the IgA-IC-IgG deposit. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif.**

Paciente con hematuria sin proteinuria y función renal normal, control anual.

Paciente con hematuria sin proteinuria y función renal anormal, control según estadio de IRC.

Paciente con proteinuria  $< 0.5$  g/día y VFG  $> 60$  ml/min, seguimiento semestral.

Paciente con proteinuria  $< 0.5$  g/día y VFG  $> 60$  ml/min con HTA, priorizar IECAS/ARA II.

Paciente con proteinuria  $> 0.5$  g/día y VFG  $> 60$  ml/min:

Comenzar con IECAs - ARA II hasta alcanzar el menor grado de proteinuria según tolerancia.

Control estricto de TA, con estrategia renoprotectora, especialmente en hipertensos. Restringir ingesta de sal, reducción del exceso de peso, reducir el alcohol y evitar el tabaco.

Seguimiento trimestral.

Si la proteinuria es  $< 0.5$  g/día, seguir igual estrategia.

Si la proteinuria está entre 0.5 y 1 g/día con función renal normal, seguir igual.

Si la proteinuria está entre 0.5 y 1 g/día con función renal anormal, considerar esteroides por 6 meses.

Si la proteinuria  $> 1$  g/día con función renal normal, considerar esteroides por 6 meses.

Si proteinuria permanece  $> 1$  g/día o si VFG  $< 60$  ml/min o declina un 15% o más en 1 año/ 6 meses, considerar agregar un agente citotóxico.

Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2):401-6. \_

Links

Am J Kidney Dis

**Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"?**

**[Lai FM](#), [Szeto CC](#), [Choi PC](#), [Li PK](#), [Tang NL](#), [Chow KM](#),  
[Lui SF](#), [Wong TY](#), [Ho KK](#), [To KF](#).**

Department of Anatomical and Cellular Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China. [fmlai@cuhk.edu.hk](mailto:fmlai@cuhk.edu.hk)

**Histologic low-grade** chronic renal lesions in 144 adults with primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy were **correlated with clinical parameters** of disease progression over a median follow-up of **93 months**.

1: Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2):401-6.

[Links](#)

Am J Kidney Dis

**Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"?**

[Lai FM](#), [Szeto CC](#), [Choi PC](#), [Li PK](#), [Tang NL](#), [Chow KM](#), [Lui SF](#), [Wong TY](#), [Ho KK](#), [To KF](#).

Department of Anatomical and Cellular Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China. [fmlai@cuhk.edu.hk](mailto:fmlai@cuhk.edu.hk)

**Histologic low-grade** chronic renal lesions in 144 adults with primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy were correlated with clinical parameters of disease progression over a median follow-up of 93 months. Using chronicity-based histologic grading, 50, 59, and 35 patients were glomerular grade (GG) 1a, GG1b, and GG2; 83 and 61 patients were tubulointerstitial grade (TIG) 1 and TIG2; and 25 patients had hyaline arteriosclerosis. On follow-up, GG and TIG were predictive of disease progression by impairment of renal function, development of hypertension, and significant proteinuria (>1 g/d). Hyaline arteriosclerosis correlated only with the development of hypertension. Histologic lesions GG1a or TIG1 predicted a significant low risk for disease progression compared with other renal lesions, regardless of the renal manifestation at the time of biopsy. Combined GG1a, TIG1, and isolated hematuria at the time of biopsy enhanced the sensitivity to determine early IgA nephropathy and to define a nonearly cohort with a higher risk of disease progression appropriate for recruitment into clinical therapeutic trials within realistic time frames. The significant risk of progression in other low-grade lesions, such as GG1b or TIG2, suggests that the point of no return in IgA nephropathy may occur much earlier than perceived and that **delayed biopsy in these patients no longer may be justified.** Copyright 2002 by the National Kidney Foundation, Inc.

## Daño de la función renal en grupos tempranos y no tempranos

Grupos	1 Año	2 Años	3 Años	4 Años	5 Años	Fin seguimiento
Temprano	0%	0%	0%	0%	0%	90 meses
No Temprano	16%	21.7%	23.6%	27.4%	31.3%	93 meses
Haas Temprano I-II	0%	2.6%	2.6%	5.1%	5.1%	90 meses
Haas III-V	11.4%	21%	22.9%	25.7%	29.5%	93 meses

Tempranos: n=38. Hematuria aislada; Haas I-II

No Tempranos: n=106. Haas III-V