

## NEFROPATIA POR INMUNOGLOBULINA A: GUIA DE PRACTICA CLINICA

ALICIA FAYAD, JAVIER ROBAINA SINDIN, MONICA CALVO ABEUCCI,  
HERNAN TRIMARCHI, VANINA VAZQUEZ

*Consejo de Glomerulopatías. Asociación Nefrológica de Buenos Aires. Argentina*

**Resumen** La nefropatía por Inmunoglobulina A (N.IgA) es la causa más frecuente de enfermedad glomerular a nivel mundial, 15-50% de los pacientes presentan pérdida progresiva de la función renal en 10-20 años; el resto remisión clínica o hematuria/ proteinuria persistente. Su tratamiento óptimo es incierto. Nuestro objetivo fue desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia a través de búsqueda en bases de datos *Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Trials Register*. Los investigadores analizaron la calidad de los estudios independientemente, usando la *Cochrane Renal Group checklist*: aleatorización, carácter ciego, intención de tratar y pérdidas en el seguimiento. La evidencia se clasificó en niveles y la recomendación en grados, según el *Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford*, con dos enfoques principales: *Terapia inmunosupresora* (corticoides, citostáticos, ciclosporina A y micofenolato mofetilo): *Nivel I a, grado A*. Terapia combinada con inmunosupresores en adultos: *Nivel II b, grado B*. Corticoides más ciclofosfamida o azatioprina en niños: *Nivel II b, grado C*. Ciclosporina y micofenolato-mofetilo: *Nivel II b, grado B*. Terapia no inmunosupresora: inhibidores del sistema renina-angiotensina (IEAC) y/o bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAII), aceite de pescado, estatinas, antiplaquetarios y tonsilectomía: *Nivel I a, grado A*. Niños: IECA y BRAII con monitoreo de función renal y de nivel sérico de potasio: *Nivel I b, grado B*. En nefropatía progresiva, antiplaquetarios como tratamiento coadyuvante: *Nivel I, grado C*. Aceite de pescado como soporte adicionado de BRAII e IECA en pacientes con lesiones histológicas leves y baja reducción de la filtración glomerular: *Nivel II b, grado B* (no en niños). No hay evidencias para recomendar estatinas en niños; en mayores de 5 años con síndrome nefrótico e hipercolesterolemia usar sólo con monitoreo de fosfocreatin-kinasa sérica. No hay evidencias para recomendar la tonsilectomía.

**Palabras clave:** nefropatía por IgA, corticoides, drogas citotóxicas, micofenolato mofetilo, drogas no inmunosupresoras, tonsilectomía

**Abstract** *Immunoglobulin A nephropathy: Clinical Practice Guidelines.* Immunoglobulin A nephropathy (N.IgA) is the world most common glomerular disease; 15-50% of patients develop loss of renal function in 10-20 years, and the rest remission or mild proteinuria/ hematuria. The optimal treatment is uncertain. Our aim was to develop evidence-based recommendations through research in *Medline, Embase, Lilacs* and *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. The study-quality was independently assessed by the reviewers following the *Cochrane Renal Group checklist*: randomization, blinding, intention-to-treat analysis and follow-up period. Levels of evidence and grades of recommendation were assigned according to *Center for Evidence-Based Medicine, Oxford*. Two approaches were considered: *Immunosuppressive therapy* (corticosteroids, cytostatics, cyclosporine A, mycophenolate-mofetil): *Level I a, grade A*. -Combined suppressive therapy in adults. Corticosteroids plus cytotoxic drugs (cyclophosphamide/azathioprine): *Level II b, grade B*. In children with severe IgA nephropathy: *Level II b, grade D*. Cyclosporine and mycophenolate-mofetil: *Level II b, grade C*. Cyclosporine and mycophenolate-mofetil: *Level II b, grade C*. -Non immunosuppressive therapy: renin-angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and/or angiotensin II receptor blockers (ARB), fish oil, statins, antiplatelets and tonsillectomy. ACEI and/or ARB, in patients with proteinuria  $\geq 1$  g: *Level I a, grade A*. In children with moderate proteinuria: ACEI and/or ARB with close monitoring of renal function and serum potassium level: *Level II b, grade B*. Antiplatelet as supportive treatment: *Level I a, grade C*. Fish oil in addition to ACEI or ARB in patients with mild histological lesions: *Level II b, grade B* (Not in children). Statins: no evidence to recommend these drugs in children. In patients > 5 years with nephrotic syndrome and hypercholesterolemia, use statins with close monitoring of serum creatine-kinase. There is no evidence to recommend tonsillectomy.

**Key words:** IgA nephropathy, corticosteroids, cytotoxic drugs, mycophenolate mofetil, non immunosuppressive therapy, tonsillectomy

La nefropatía por Inmunoglobulina A (N.IgA) fue descrita por J. Berger en 1968, siendo la causa más frecuente de enfermedad glomerular primaria a nivel Mundial.

Inicialmente se la consideró una entidad de curso benigno. Numerosos trabajos han permitido conocer la evolución natural de la enfermedad, un 20% de los pacientes presentan remisión completa y el 30% desarrolla enfermedad renal crónica terminal (ERCT) luego de aproximadamente 20 años de evolución<sup>1, 2, 3</sup>. El resto de los pacientes pueden evolucionar a la remisión clínica o persistir con hematuria o proteinuria de bajo rango. La proteinuria persistente es un factor de riesgo asociado con fuerte evidencia a progresión de la enfermedad renal<sup>3, 4, 5</sup>. En relación a la etiología de esta nefropatía, se formularon varias hipótesis. Evidencias aportadas hablan de un proceso mediado por un mecanismo inmunológico<sup>6, 7</sup>, con participación de la inmunidad humoral y celular. Se describen niveles de inmunoglobulina A (IgA) circulantes elevados, defectos en la galactosilación del receptor de IgA<sup>17</sup>, pero aún quedan aspectos a dilucidar.

La lenta progresión de la N.IgA hace que los ensayos clínicos, limitados en el tiempo, tengan dificultades para establecer con certeza la eficacia de un tratamiento específico. Numerosas revisiones analizaron diferentes terapéuticas y resultados clínicos, siendo los mismos controversiales<sup>8, 9</sup>.

Los resultados respecto al tratamiento más eficiente para los pacientes con N.IgA son controversiales y esto obedece a varias causas:

- Diversidad en las formas de evolución clínica de la enfermedad.
- Seguimiento en lapsos relativamente reducidos en función de los puntos finales establecidos en los objetivos (ERCT).
- Ausencia de ensayos clínicos con adecuada calidad metodológica, por ende imposibilidad de obtener conclusiones confiables.

Se desarrollaron diferentes esquemas terapéuticos para esta nefropatía:

- Uso de agentes inmunosupresores: corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato, azatioprina, etc.
- Uso de agentes no inmunosupresores: anticoagulantes, aceite de pescado, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA II), Estatinas, etc.

Ante la diversidad de resultados, decidimos realizar una búsqueda sistemática en todo lo publicado en la literatura americana, europea, de latinoamericana y del Caribe con respecto a la N.IgA, a fin de establecer cuáles son las intervenciones terapéuticas utilizadas y su eficacia, enfocándonos en la calidad metodológica de los estudios analizados.

El objetivo general de esta guía, es elaborar recomendaciones basadas en la mejor evidencia clínica disponible

en la literatura sobre la eficacia de las estrategias terapéuticas empleadas en adultos y niños con N.IgA

La N.IgA, se caracteriza por depósitos de IgA que son observados por inmunofluorescencia (IF) con distribución mesangial difusa, expansión de la matriz mesangial, y proliferación de las células mesangiales.

Clasificación y nomenclatura: Desde el punto de vista histológico la N.IgA en su forma clásica, es un proceso mesangiopático con expansión de la matriz mesangial, tinción positiva a la IF para IgA, y proliferación de células mesangiales.

La histología de la N.IgA no se limita a estos hallazgos, sino que puede presentar rasgos más agresivos, como semilunas, cariorrexis y proliferación endocapilar. En 1997 Haas, luego de revisar 244 biopsias de pacientes con N.IgA, la subclasificó en 5 grupos, de acuerdo a grados crecientes de compromiso glomerular y sus componentes proliferativos, escleróticos y fibróticos<sup>10</sup>. Las manifestaciones histológicas de la N. IgA son diversas y pueden variar desde una leve hiperplasia mesangial a una glomerulonefritis rápidamente evolutiva<sup>11</sup>. Se desconoce el valor pronóstico de las lesiones histológicas específicas en esta nefropatía, en parte por la falta de consenso para elaborar una nomenclatura uniforme para los subgrupos específicos de esta entidad.

Las lesiones que podrían considerarse como probables indicadores pronósticos son: la extensión de glomerulos obsoletos, la presencia de fibrosis intersticial y la extensión de los depósitos de IgA en los capilares periféricos del loop. El porcentaje de semilunas no demostró ser un indicador claro, pero en los casos asociados a purpura de Schönlein-Henoch, la presencia de necrosis fibrinoide se asoció a un curso más desfavorable.

### **Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas (Fig.1)**

La búsqueda de la literatura pertinente a N.IgA se realizó utilizando las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (desde 1996 a marzo 2011), Embase (desde 1988 a marzo 2011), Lilacs (desde 2000 a marzo 2011) y del registro de ECCA de la Colaboración Cochrane "Cochrane Trials Register Group" y Tripdatabase. Los filtros metodológicos utilizados fueron: revisiones sistemáticas (RVS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), ensayos clínicos controlados (ECC), cohortes y estudios de corte transversal (CT). La Estrategia para la búsqueda en la base de datos Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) incluyó los términos: MH<sup>o</sup>, Glomerulonephritis, IgA [Mesh] OR IgA Glomerulonephrit\*[tiab] OR Berger Disease\*[tiab] OR Berger's Disease\*[tiab] OR IgA Nephropath\*[tiab] OR Immunoglobulin A Nephropath\*[tiab] OR Glomerulopath\*[tiab] OR IgAN\*[tiab] Search (practice guideline\*[TI] OR practice guideline, combinándose

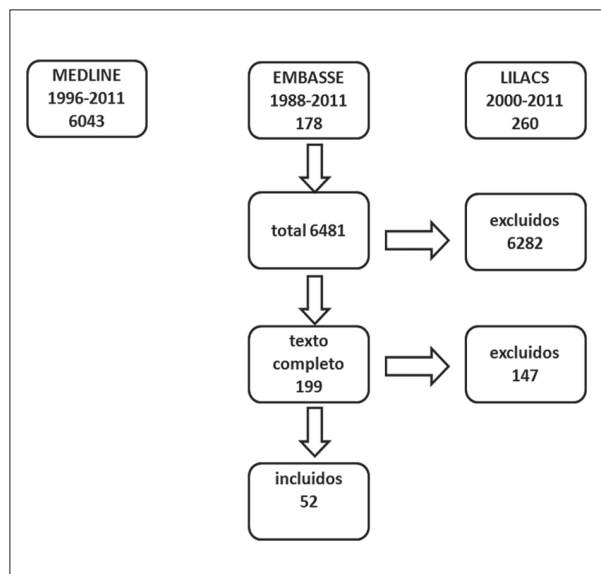


Fig. 1.– Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas

con OR para cada una de las intervenciones a analizar. °Mesh (Medical Subject Headings), es un tesoro de vocabulario utilizado para indizar artículos en la base de datos de Medline.

Para la búsqueda en la base de datos Lilacs (<http://bases.bireme.br>): MH, Glomerulonefritis por IGA OR IGA Glomerulonephrit\$ OR Nefropatía IGA OR Doença de Berger OR Berger Disease OR Enfermedad de Berger OR Mal de Berger OR Glomerulopat\$ OR (Nefropatía AND Inmunoglobulina A) OR (Immunoglobulin A AND Nephropathy).

En la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda. De los artículos duplicados, se incluyó el más completo. La calidad metodológica de los estudios para su inclusión, fue analizada por los investigadores, en forma independiente, usando el checklist desarrollado por la Cochrane Renal Group para los ECCAs: aleatorización, ciego, análisis de resultados según intención de tratar y pérdidas en el seguimiento. Los disensos fueron resueltos por consenso entre los investigadores.

De los artículos incluidos, se obtuvieron los textos completos, se completaron las planillas para consignar calidad metodológica y el análisis del estudio.

Se identificaron 6481 artículos, evaluados según abstracts o títulos.

Se excluyeron 6282 artículos por las siguientes razones: no corresponder a ECC, evaluar otras intervenciones, no medir los resultados de interés.

Se obtuvieron los textos completos de los 199 artículos restantes, aplicándose en éstos los criterios de inclusión antes mencionados, quedando seleccionados 52 artículos para el desarrollo de esta guía.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

El diseño de un estudio de investigación hace que éste tenga diferentes probabilidades de incurrir en sesgos o errores sistemáticos que limiten su validez interna (posibilita que los resultados de los estudios a analizar sean más o menos confiables o en términos estadísticos se acerquen más o menos a la verdad), permitiendo una clasificación jerárquica de la evidencia y de esta manera, establecer recomendaciones con respecto a realizar o no determinadas intervenciones médicas. Los grados de recomendación se determinan a partir de la calidad de la evidencia y del grado de beneficio neto (diferencia entre beneficio- daño) de la intervención evaluada. Utilizaremos las tablas de Niveles de Calidad de la Evidencia realizadas por el *Centre for Evidence-Based Medicine (CEMB)* de Oxford. (<http://www.cebm.net/index>)

Niveles de evidencia (CEBM)	
Nivel de evidencia	Tipo de estudio
I a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
I b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
I c	Práctica clínica.
II a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
II b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad.
II c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos.
III a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad.
III b	Estudio caso-control.
IV	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
V	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología.
Grados de recomendación	
A	Estudios de nivel I.
B	Estudios de nivel II-III, o extrapolación de estudios de nivel I.
C	Estudios de nivel IV, o extrapolación de estudios de nivel II-III.
D	Estudios de nivel V, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

*Significado de los grados de recomendación*

Grados de recomendación	Significado
A	Recomendación muy favorable. El verdadero efecto se encuentra cerca del efecto estimado.
B	Recomendación favorable. Es probable que el verdadero efecto se encuentra cerca del efecto estimado. Aunque existe la posibilidad que sea diferente.
C	Recomendación no concluyente. El efecto real podría ser sustancialmente diferente al estimado.
D	No se recomienda ni se desaprueba. La estimación del efecto es incierta.

### Rol de la terapéutica con corticoides

La N.IgA en su evolución natural presenta deterioro de la función renal en grado variable en relación al tiempo de evolución. La terapéutica con esteroides es utilizada para evitar dicha evolución.

#### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible, los beneficios del tratamiento con esteroides sobre la función renal de los pacientes con N.IgA, y la presencia de efectos adversos.

Criterios clínicos basados en la experiencia (nivel de evidencia III y IV)

¿Quiénes deben recibir tratamiento con esteroides?

- Los pacientes adultos con proteinuria persistente o masiva, con deterioro de la función renal y/o hipertensión arterial, tienen más probabilidad de evolucionar con deterioro progresivo de la función renal, por lo tanto, son pacientes con indicación precisa de esteroides. Nivel III de evidencia

- Los niños con N.IgA activa y progresiva, definida por un curso clínico rápidamente evolutivo y/o evidencia histológica de actividad inflamatoria aguda y proteinuria deben recibir tratamiento con esteroides en pulsos endovenoso (ev), dos series de tres días cada una, con un intervalo de siete días, luego reciben citostáticos vía oral (vo) y esteroides en descenso, durante 3 a 6 meses, dado la probabilidad de deterioro progresivo de la función renal. Nivel IV de evidencia

¿Con qué valores de proteinuria debe iniciarse el tratamiento?

- Es controversial, en adultos algunos grupos inician tratamiento con valores  $\geq 1\text{g/día}$ , otros lo hacen con valores de  $\geq 2\text{g/día}$ . Con  $3\text{g/día}$  o más hay consenso unánime

de tratar, dado probabilidad de deterioro progresivo de la función renal. Nivel III de evidencia

- En niños la presencia de proteinuria significativa, sin lesiones histológicas de actividad y función renal normal, reciben tratamiento con inhibidores de enzima convertidora (IECA) y/o bloqueantes de receptores de Angiotensina II (BRAII). Nivel III de evidencia

- Pacientes adultos con proteinuria  $<1\text{g/día}$  o sin proteinuria, con función renal normal, normotensos, con lesiones mínimas en la biopsia, tendrían menor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica. No reciben tratamiento con esteroides. *Nivel III de evidencia*

- En niños sin proteinuria, con hematuria y función renal normal, no reciben tratamiento con corticoides considerando el bajo riesgo de progresión de enfermedad renal.

- Hallazgos histológicos como esclerosis glomerular, atrofia tubulointersticial, fibrosis y lesiones cicatrizales son al igual que la proteinuria considerados factores de mal pronóstico en adultos y niños. *Nivel III de evidencia*

A veces, la evolución de la enfermedad no guarda una relación directamente proporcional a los marcadores de pronóstico habitualmente usados, esto podría ser debido a la heterogeneidad de la misma, la frecuencia de remisiones y/o recaídas.

¿Qué dosis de esteroides deben recibir? ¿Cuánto tiempo?

- La dosis óptima y la duración del tratamiento en general están consensuadas. Varios ECCAs mostraron efectos beneficiosos de los corticoides usando dosis iniciales de  $1\text{ mg/kg/día}$  de Prednisona vo, con descenso gradual de la misma.

- En pediatría la dosis es  $1\text{-}2\text{ mg/kg/día}$  vo, máximo  $60\text{ mg/día}$  de prednisona o  $48\text{ mg/m}^2/\text{día}$  de metilprednisona con igual dosis máxima. La dosis de metilprednisolona usada para pulsos ev es  $10\text{mg/kg/dosis}$ . *Nivel IV de evidencia*

En adultos y niños:

- Durante el seguimiento, la reducción de la proteinuria luego de 6 meses de tratamiento, o la no progresión de la misma en rangos significativos, hablarían de una evolución favorable en relación a la función renal. *Nivel III de evidencia*.

- El esquema de tratamiento con esteroides en días alternos podría limitar los efectos adversos del mismo. Nivel III de evidencia

- Todos los estudios muestran que la duración del tratamiento debe ser mayor a 4 meses. Nivel III de evidencia

- No hay estudios que comparen resultados entre terapias prolongadas en días alternos versus continuos.

### Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas

A los términos Mesh definidos inicialmente, se adicionó la intervención "or Steroid treatment Tx, Ti, TiAB, Abst",

luego se aplicaron los filtros metodológicos establecidos. De la lista de referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda.

## Resumen de la evidencia

### Corticoides

Diferentes ECC utilizaron corticoides como monoterapia, a fin de evaluar su eficacia sobre diferentes variables clínicas: proteinuria, creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>), clearance de creatinina (ClCr) y sobrevida renal en pacientes con N.IgA. En 1986 Lai<sup>12</sup> y col. desarrollaron un ECC pequeño (n=34), en pacientes con N.IgA que presentaban síndrome nefrótico (SN), con cambios glomerulares mínimos y función renal normal. Fueron aleatorizados en dos grupos, con corticoides (n=17) vs placebo (n=17). Observaron remisión del SN en el 80% de los pacientes del grupo tratado, y sin cambios significativos en la Cr<sub>s</sub> y en el ClCr (esto último, probablemente debido al corto período de seguimiento de estos pacientes). Sólo en este trabajo se informó un elevado porcentaje de eventos adversos (40%), asociados a la dosis alta de esteroides administrados. Asumimos que el elevado porcentaje de remisión en este grupo de pacientes se atribuye a la característica histológica de cambios mínimos, habitualmente cortico sensibles. Los mismos beneficios sobre la proteinuria, pero en rango no nefrótico fueron descriptos por otros autores. Kobayashi<sup>13</sup> y col. en 1996, desarrollaron un ECC pequeño (n=46) en adultos jóvenes, con función renal normal y proteinuria entre 1-2 g/día, un grupo recibió tratamiento con corticoides y el otro placebo durante 24-36 meses de tratamiento, encontrando estabilización de la función renal (Cl.Cr > 70).

Posteriormente, un subgrupo de estos pacientes fue comparado a largo plazo con el grupo no tratado. Al final de la evaluación (120 meses) en el grupo tratado se observó descenso de la proteinuria, pero a diferencia de Lai, el 20% de estos pacientes desarrollaron ERCT vs. 66% del grupo control. Este resultado estaría en directa relación al tiempo de seguimiento diferente observado entre ambos estudios.

En 1999 y en el año 2004 Pozzi<sup>14,15</sup> y col. desarrollaron un ECCA (con prolongado tiempo de seguimiento) en 86 pacientes con proteinuria entre 1 y 3 g/día y Cr<sub>s</sub> ≤ 1.5 mg/dl, incorporando en el análisis datos sobre la histología renal a través de un *score* histológico de gravedad: formas leves, moderadas y graves. Aleatorizaron en dos grupos: un grupo tratado con corticoides vs grupo control. El grupo tratado (n=43) recibió metilprednisolona ev. durante 3 días consecutivos (repetidos al 2<sup>do</sup> y 4<sup>to</sup> mes) más prednisona en días alternos durante 6 meses v Un grupo con tratamiento de sostén (n=43). En el grupo tratado la proteinuria disminuyó rápidamente a < 1 g/día en el 67% (29/43). A los 12 meses de evolución, el 72%

(31/43) mantenían proteinuria < 1g/día y el 26% (11/43), < 0.5 g/día vs. el 30% (13/43) y el 5% (11/43) respectivamente del grupo control.

Coincidiendo éstos con los resultados reportados por Kobayashi<sup>13</sup>, en el grupo tratado con corticoides la sobrevida renal a los 10 años fue significativamente mayor: 97% vs. 53% (RR 0.06, p= 0.0003, IC 95% 0.01 a 0.44). La duplicación de la Cr<sub>s</sub> fue menor: 2.3% (1/43) vs. 30.2% (13/43) a los 7 años.

La distribución de la gravedad histológica fue similar en ambos grupos. En los pacientes tratados con moderada gravedad histológica sólo 1 (2.3%) evolucionó a ERCT vs. 13 (30%) del grupo sin tratar. Las lesiones leves no excluyeron la progresión a ERCT en el grupo no tratado, ya que 23% de estos pacientes con *score* leve, evolucionó hacia la ERCT, a diferencia del grupo tratado en el cual el corticoide mejoró el pronóstico en cada clase histológica.

Por otro lado, los cambios en la proteinuria en relación al valor inicial de la misma, demostraron durante el seguimiento ser mejores predictores de resultado. Una proteinuria ≥ 1 g/día en el valor de la media durante el seguimiento, se asoció a un riesgo 10 veces mayor de duplicación de la Cr<sub>s</sub> durante la enfermedad (RR 10.06). Los autores concluyeron que el uso de corticoides en este grupo de pacientes fue efectivo, con bajo porcentaje de efectos adversos (1 paciente desarrolló diabetes), a pesar de altas dosis iniciales.

ECC posteriores evaluaron los efectos de los Corticoides relacionando gravedad histológica y grado de proteinuria: En el 2001, Suzuki<sup>16</sup> y col. investigaron retrospectivamente la evolución de los valores de la proteinuria de 24 h, Cr<sub>s</sub> (mg%) y ClCr (ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC) en 104 pacientes con N.IgA, tratados con esteroides por más de 4 semanas dentro del año de realizada la biopsia renal. Establecieron los criterios de indicación adecuada o inadecuada de esteroides según los parámetros de laboratorio y *score* histológico (Índice de Cronicidad (IC) e Índice de Actividad (IA) según la extensión de lesiones glomerulares y túbulo-intersticiales). Analizaron así tres grupos de pacientes: el Grupo A (altos índices de cronicidad (IC) ≥ 5), seguido durante 9 ± 6.4 años, presentó disminución del Filtrado Glomerular (FG) a < 80 ml/min, el Grupo B (IC) < 5, Índice de Actividad (IA) < 5 y proteinuria < 1 g/día), mantuvo la función renal normal y estable al cabo de 10 ± 4.7 años de seguimiento y el Grupo C (IC < 5 IA ≥ 5 y proteinuria ≥ 1 g/d), presentó efecto beneficioso en las tres variables analizadas durante el mismo tiempo de seguimiento. Los autores concluyeron que el tratamiento con corticoides es necesario y apropiado en este último grupo.

Dos ECCAs no encontraron diferencias atribuibles al tratamiento con esteroides solo versus placebo en N. IgA. Julian<sup>17</sup> y col. en 1993, desarrollaron un ECA paralelo, evaluando 35 pacientes (15 a 62 años) con ClCr > 25ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC tratados con 60 mg de corticoides en días

alternos inicialmente y dosis decrecientes durante 2 años. No observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la sobrevida renal como en la proteinuria en el grupo tratado v el control. Hogg<sup>18</sup> y col. en el 2006 desarrollaron un ECCA, doble ciego, en 55 pacientes con  $Cl.Cr > 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  SC y proteinuria moderada a grave. Aleatorizaron 3 grupos con prednisona (n=33)  $60 \text{ mg/m}^2 \times 3$  meses, luego  $40 \text{ mg/m}^2 \times 9$  meses, luego  $30 \text{ mg/m}^2 \times 12$  meses, con Aceite de Pescado (O3FA, n=32)  $4 \text{ gr/d} \times 2$  años, y con placebo (n=31)  $\times 2$  años. El *Hazard Ratio (HR)* acumulado de fallo renal a 3 años no determinó diferencias significativas entre grupos. Ambos estudios presentan bajo poder para el objetivo primario. Asumiendo las limitaciones observadas en la literatura disponible: tamaño muestral pequeño, con bajo poder para los objetivos primarios<sup>12, 13, 17, 18</sup>, o el corto tiempo de seguimiento en relación al evento investigado<sup>12, 17</sup>, podemos inferir que la administración de corticoides como única intervención en la N.IgA, debería ser considerada en pacientes con proteinuria en rango no nefrótico, función renal normal o levemente disminuida y score histológico con IA elevados y mínimas lesiones de cronicidad, dado los efectos beneficiosos reportados sobre la proteinuria y la sobrevida renal<sup>13, 14, 15</sup>.

Así también en los pacientes con proteinuria nefrótica y cambios glomerulares mínimos<sup>12</sup> pueden esperarse resultados similares. No hay evidencia con diseños adecuados en la literatura disponible que permitan concluir sobre el uso de esteroides en N.IgA con lesiones de cronicidad (fibrosis tubulointerstitial, glomeruloesclerosis).

Diferentes ECCs utilizaron corticoides combinado a otras drogas a fin de evaluar su eficacia sobre diferentes variables clínicas: proteinuria, creatinina sérica,  $Cl Cr$  y sobrevida renal en pacientes con N.IgA.

#### *Corticoides + ciclofosfamida (CFM)*

La eficacia del corticoide combinado con citostáticos en pacientes con N. IgA grave fue evaluada en diferentes estudios.

Un EC pequeño desarrollado por Rocatello<sup>19</sup> y col., en el año 2000 evaluó el efecto de un tratamiento corto y agresivo, combinando corticoides en pulsos ev y luego vo más CFM vo, durante 8 semanas, en 20 pacientes (n=12 con intervención vs. n= 8 controles) con N.IgA grave, proteinuria basal  $> 3 \text{ g/día}$  y lesiones histológicas inflamatorias activas (proliferación mesangial, semilunas celulares (6-80%), leve esclerosis glomerular y alteraciones túbulo-intersticiales). La sobrevida renal a los 5 años fue significativamente superior en el grupo tratado (91.6 vs. 37.5 %,  $p= 0.01$ ), los pacientes no tratados tuvieron declinación progresiva y significativa de la función renal a partir del 3<sup>er</sup> año. En relación a la proteinuria, se observó descenso significativo a partir del 6<sup>o</sup> mes ( $1.4 \pm 0.6 \text{ g/día}$ ,  $p= < 0.05$  comparado con el valor basal), persistiendo con valores significativamente menores al 5<sup>o</sup> año de se-

guimiento ( $0.9 \pm 1.0 \text{ g/día}$   $p= < 0.05$ ) en relación al grupo no tratado. Concluyen así que esta terapia combinada, es eficaz en la prevención de secuelas a largo plazo en pacientes con cambios inflamatorios graves.

Similares resultados fueron notificados en el 2003 por Tumlin<sup>20</sup> y col. quienes evaluaron esta asociación en 12 pacientes con N.IgA grave (semilunas  $>$  del 10%, hipertensión arterial, proteinuria en su mayoría nefrótica y enfermedad clínicamente progresiva). El beneficio del tratamiento con pulsos de corticoides (seguido de altas dosis vo) y pulsos de CFM durante 6 meses determinó un descenso significativo de la Crs ( $p= < 0.03$ ) y de la proteinuria ( $p= < 0.01$ ) y una tendencia creciente luego del tratamiento de mejora de la curva de la inversa de la Crs (1/Cr), sin alcanzar significación estadística ( $p= < 0.08$ ).

Al 6<sup>o</sup> mes de tratamiento los pacientes fueron re-biopsiados, detectándose negativización de las lesiones inflamatorias agudas ( $p= < 0.004$ ), no así de las lesiones crónicas. Luego de 36 meses de seguimiento, la tasa de ERCT fue más baja en el grupo tratado (1/12) comparado con un grupo control histórico (5/12), pero sin significancia estadística ( $p= 0.14$ ). La presencia de semilunas se asoció a una peor evolución.

Ballardie<sup>21</sup> y col. desarrollaron un ECCA en 38 pacientes con N.IgA severa y progresiva, proteinuria  $> 3.0 \text{ g/día}$ , hipertensión arterial controlada, Crs basal  $> 1.5 \text{ mg/dl}$  y declinación de la función renal.

Aleatorizaron dos grupos: 19 pacientes recibieron prednisona  $40 \text{ mg/día}$  vo. inicial, luego dosis en descenso por 2 años asociado a CFM (bajas dosis) vo. durante 3 meses, seguido de azatioprina (bajas dosis) por 2 años mínimo hasta 6 años vs. 19 pacientes sin tratamiento (grupo control).

En el grupo tratado, la proteinuria disminuyó significativamente al año de seguimiento ( $3.9 \pm 0.8$  basal a  $0.8 \pm 0.3 \text{ g/día}$ ,  $p= 0.02$ ) y la sobrevida renal acumulada a los 2 años fue significativamente mayor (82% vs. 68 % control,  $p= < 0.05$ ). Al final del 5<sup>o</sup> año de seguimiento la función renal en este grupo presentó significativamente mayor estabilidad (72% vs. 6%,  $p= 0.006$ ), observándose ERCT en el 100% de los pacientes del grupo control en igual período.

La severidad de la proliferación (sin semilunas) inicialmente se asoció a una mayor progresión de la enfermedad renal en ambos grupos, pero esto no fue así en relación a la respuesta al tratamiento. Concluyeron que el tratamiento con corticoides asociado a citostáticos en pacientes con estas características, podría reducir la frecuencia y la progresión a ERCT.

#### *Corticoides + azatioprina*

En pacientes con N.IgA con actividad moderada, se evaluó el uso de esteroides asociados a azatioprina.

En el año 2002, Harmankaya<sup>22</sup> y col., evaluaron en un ECCA la eficacia de los corticoides más azatioprina en el tratamiento de 43 pacientes con N.IgA, hematuria aislada, proteinuria < 100 mg/día, cambios histológicos moderados y función renal conservada. Aleatorizaron en dos grupos: Grupo A (n=21) prednisolona 40 mg/día inicial y azatioprina 100 mg/día durante 4 meses y Grupo B (n=22) sin tratamiento, con un seguimiento promedio de 60 meses.

En 17/21 pacientes tratados se observó remisión permanente de la hematuria a partir del 2<sup>do</sup> mes. En el grupo control, 3/22 presentaron hematuria macroscópica y aumento de proteinuria a valores > 500 mg/día. En el resto de los pacientes, persistió la microhematuria. No hubo diferencias significativas en la función renal entre ambos grupos.

En la re-biopsia de 13 pacientes (8 tratados), se observó una mejoría de los hallazgos histopatológicos en el 50% del grupo tratado y estabilidad en el resto, mientras que en el grupo no tratado, la actividad histológica y los signos de cronicidad empeoraron.

En este estudio, el uso de corticoides asociado a azatioprina por un período corto y en fase temprana de la enfermedad, produjo remisión de las lesiones proliferativas y previno el desarrollo de fibrosis.

En el año 2010, Pozzi<sup>23</sup> y col. en un ECCA multicéntrico evaluaron la eficacia de los corticoides más azatioprina en 207 pacientes con N.IgA, Crs  $\leq$  2.0 mg/día, proteinuria  $\geq$  1g/día con al menos tres meses de evolución. Estratificaron en dos grupos, según tiempo transcurrido desde la biopsia renal. Aleatorizaron en Grupo 1 (biopsia renal < 1 año), 101 pacientes que recibieron corticoides (metilprednisolona (metilprednisolona 1g/dosis ev, tres días consecutivos el 1er, 2do y 5to mes, luego prednisona 0.5g/k/día o más azatioprina (1.5g/día) y el Grupo 2 (biopsia renal > 1 año) 106 pacientes, quienes recibieron igual esquema de corticoides solamente. La media de seguimiento fue 4.9 años.

En relación al objetivo primario de sobrevida renal (tiempo en elevar al 50% la Crs en relación al valor basal), no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Grupo 1: 12.9% (13/101) IC 95% 7.5% a 20.9%, Grupo 2: 11.3% (12/106) IC 95% 6.5% a 18.9%, p=0.83). No se observaron diferencias significativas tampoco en el tiempo de sobrevida acumulada a los 5 años (88% vs. 89% p= 0.83). La proteinuria descendió significativamente en ambos grupos durante el tratamiento (de 2 a 1.07 g/día, p= 0.001), sin diferencias significativas entre ellos.

En el análisis multivariado, las variables asociadas a riesgo en relación al objetivo primario fueron sexo, tensión arterial sistólica, mayor consumo de antihipertensivos y mayor rango de proteinuria. Los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes en el Grupo 1 (16.8% vs. 5.7% p= 0.01). Los autores concluyeron que la asociación de esteroides con dosis bajas de azatioprina

durante seis meses, no mostró beneficios adicionales al tratamiento estándar en relación a sobrevida renal y proteinuria, observándose a su vez, mayor número de eventos adversos. Hay diferencias significativas entre ambos grupos en algunas variables (edad, cantidad de pacientes con dos antihipertensivos). Probablemente, la ausencia de detección de una diferencia de 10% para el objetivo "sobrevida renal", se relacione con bajo poder del estudio asociado a una muestra de pacientes insuficiente.

Considerando los estudios publicados que evalúan la eficacia de la terapia combinada (corticoides más citostáticos) y sus limitaciones (bajo poder por número muestral pequeño para objetivos primarios<sup>19-22</sup>, ausencia de aleatorización<sup>19</sup>), podemos inferir que la administración de corticoides más ciclofosfamida y/o azatioprina debería considerarse sólo en pacientes con N.IgA activa y progresiva, definida por un curso clínico rápidamente evolutivo y/o evidencia histológica de actividad inflamatoria aguda.

#### *Corticoides + inhibidores de enzima convertidora + bloqueantes de receptores de angiotensina II*

Los inhibidores de enzima convertidora (IECA)+ bloqueantes de receptores de angiotensina II (BRA II) poseen efectos antiproteinúrico y antihipertensivo ampliamente demostrados. Por esto, numerosos trabajos evaluaron los beneficios sobre la función renal de la terapia combinada: esteroides más IECAs y/o BRA II en pacientes con N.IgA.

Horita<sup>24</sup> y col. en el año 2007, desarrollaron un ECCA, ingresando 40 pacientes con N.IgA progresiva, normotensos, con proteinuria moderada (1 a 2.6 g/día), función renal normal o levemente disminuida (ClCr >50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y score histológico grado 4 o mayor (*Katafuchi's scale*). Veintidós pacientes recibieron prednisolona + losartán + dipiridamol v 18 tratados con prednisolona sola durante 2 años. La proteinuria descendió significativamente en ambos grupos comparado con sus valores basales, siendo la combinación de prednisolona + losartán la más efectiva (0.3  $\pm$  0.1 vs. 0.5  $\pm$  0.1 p= <0.05). La creatinina sérica permaneció estable en el grupo con Losartán, no así en el grupo que no recibió BRA II (p= <0.05).

Este estudio indica que la terapia combinada de prednisolona + losartán sería efectiva en el control de la proteinuria y de la función renal.

Trimarchi<sup>25</sup> y col. en el año 2007, desarrollaron un EC prospectivo no controlado, durante 5 años, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con enalapril más valsartán asociado a metilprednisona sobre la proteinuria, en 20 pacientes con N.IgA, en su mayoría clase II de la clasificación de Haas, proteinuria >0.5 g/día y Crs <1.4 mg/dl, siete de ellos hipertensos. La media de edad fue 37.45  $\pm$  13.3 años. Se administró enalapril, valsartán y metilprednisona (0.5 mg/k/día) durante 8 semanas con descenso gradual. Finalizando la 24<sup>a</sup> semana, la proteinuria presentó un descenso significativo (basal 2.2  $\pm$  1.86

g/día vs. final  $0.12 \pm 0.06$  g/d  $p = <0.001$ ), manteniéndose en estos valores por un período prolongado aun luego de suspendido el corticoide ( $42.36 \pm 21.56$  meses). El control de la TA se alcanzó en todos los pacientes.

En este estudio, según concluyen sus autores, las estrategias hemodinámicas e inmunológicas, parecen ser útiles en el control de la proteinuria y la tensión arterial, según concluyen sus autores.

En el año 2009, Lv<sup>26</sup> y col. desarrollaron un ECCA con 63 adultos con N.IgA y proteinuria entre 1-5g/día y  $\text{CICr} > 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  SC, a fin de establecer los beneficios en la sobrevida renal y la reducción de la proteinuria al adicionar esteroides al tratamiento con IECA.

A los 48 meses de seguimiento, el 24.1% del grupo con IECA (cilazapril) incrementó en un 50% el valor de Crs en relación al nivel basal vs. el 3% en el grupo con prednisona más IECA.

La proteinuria descendió en forma rápida y se mantuvo estable en los pacientes con tratamiento combinado. A 12 meses, el 81% de los pacientes con tratamiento combinado mostró un descenso de  $>50\%$  en la proteinuria en relación al valor basal vs. 58% del grupo con IECA.

Durante el seguimiento, los pacientes que incrementaron en  $> 50\%$  la Crs correspondieron al grupo con IECA y esto se asoció significativamente a la presencia de una media de proteinuria más elevada en tiempo (HR  $1.57 \pm 0.86$  g/día vs.  $1.04 \pm 0.54$  g/día,  $p = 0.01$ ) comparado con la terapia combinada. El tratamiento combinado (HR 0.1 IC 95% 0.014 a 0.946,  $p = 0.04$ ) y la proteinuria (HR: 14.3 IC 95% 2.86 a 71.92) fueron las variables asociadas significativamente con sobrevida renal.

Concluyen que la adición de esteroides a los IECAs permite mayor eficacia en el descenso de la proteinuria. Este estudio presenta limitaciones: un tamaño muestral insuficiente, desbalance en las características de la población (a favor del grupo con IECA) y la realización del mismo en un centro único.

#### *Corticoides vs. IECA + BRA II*

Kanai<sup>27</sup> y col. durante el 2004, desarrolló un ECCA en 40 pacientes con N.IgA y esclerosis segmentaria ( $>10\%$ ). Aleatorizó en 2 grupos de tratamiento: prednisolona ( $n=20$ ) vs. valsartán ( $n=20$ ) asociado a enalapril durante 6 meses. La proteinuria, evaluada según el cociente proteinuria/ creatinuria urinarias ( $P_u/\text{Cr}_u$ ), presentó una disminución significativa en ambos grupos ( $0.9 \pm 0.5$  basal vs.  $0.4 \pm 0.4$  g/día final,  $p = <0.05$  en el grupo con corticoides;  $0.8 \pm 0.7$  basal vs.  $0.3 \pm 0.4$  g/día final,  $p = <0.05$  en el grupo valsartán/ enalapril). La tensión arterial se mantuvo preservada en ambos grupos. Concluyen que el efecto reno-protector es igualmente esperable en el tratamiento a corto plazo con ambos fármacos.

Pocos estudios, y con limitaciones metodológicas (tamaño muestral insuficiente<sup>24-27</sup>, con bajo poder para los

objetivos primarios<sup>24-27</sup>, desbalance en la población aleatorizada<sup>26</sup>, ausencia de randomización<sup>25,27</sup> y corto tiempo de seguimiento en relación al evento investigado<sup>24,26,27</sup>), evalúan la eficacia de la terapia combinada: corticoides más IECA/BRA II. Por lo tanto, podemos inferir que esta estrategia terapéutica debería ser evaluada en pacientes con N.IgA progresiva, proteinuria leve a moderada y función renal normal o levemente disminuida ( $\text{CICr} > 50$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  SC), asumiendo los efectos antiinflamatorios descriptos para los esteroides y los efectos antihipertensivo y antiproteinurico demostrados consistentemente para IECA<sub>s</sub> y BRA II en la literatura disponible.

#### *Corticoides + antiplaquetarios*

Numerosos trabajos reportan el uso de antiplaquetarios con y sin corticoides administrados a pacientes con N.IgA, con lesiones glomerulares leves, función renal conservada y proteinuria  $< 1.5$  g/día. No se observaron resultados beneficiosos con el uso de antiplaquetarios solos.

Con la intención de clarificar el efecto a largo plazo sobre la función renal de un tratamiento temprano y prolongado con corticoides (2 años), Kobayashi<sup>28</sup> y col. analizaron en el 2003 la evolución de un grupo de pacientes luego de los primeros 10 años de seguimiento. Evaluaron 2 grupos: Grupo A ( $n=42$ ), tratado con corticoides durante 2 años seguidos de antiplaquetarios y Grupo B ( $n=40$ ), tratado con antiplaquetarios solamente desde el inicio del seguimiento.

En el Grupo A, luego de una media de seguimiento de  $19 \pm 6$  años, el 31% permaneció con función renal estable y el 38% alcanzó ERCT con inicio de terapia sustitutiva renal (ERCT/HD), mientras que en el Grupo B, el 20% presentó curso estable, alcanzando ERCT-HD el 65% ( $p = <0.05$ ). La sobrevida renal a 10 años fue 83% vs. 53% y a 20 años 52% vs. 22% respectivamente, siendo 35% a 30 años en el grupo tratado con esteroides. El predictor de pronóstico en ambos grupos fue la proteinuria persistente  $> 1$ g/día. Si bien este trabajo no es controlado ni aleatorizado, el mismo presenta un diseño prospectivo, con un seguimiento por más de 30 años de pacientes tratados con corticoides, comparados desde el inicio del mismo con un grupo control, que demuestra el beneficio a largo plazo sobre la preservación de la función renal.

Otros autores no observaron beneficio sobre la sobrevida renal, a pesar de la reducción de la proteinuria:

Katafuchi<sup>29</sup> y col. en el año 2003, desarrollaron un ECCA con 103 pacientes con Crs  $< 1.5$  mg/dl y moderada severidad histológica, con dos grupos de tratamiento: Grupo con corticoides (bajas dosis) asociado a dipiridamol ( $n=43$ ) y Grupo control con dipiridamol solo ( $n=47$ ), durante 2 años. El seguimiento se realizó durante 5 años. Se observó reducción significativa de la proteinuria en el grupo con corticoides más dipiridamol en los primeros 12 meses ( $P_u/\text{Cr}_u$   $2.27 \pm 2.19$  basal vs.  $1.34 \pm 1.54$  mg/dl final,  $p = 0.002$ ), no así en grupo control ( $1.05 \pm 0.82$  basal y  $0.82 \pm 0.69$



mg/dl final,  $p = ns$ ). La sobrevida renal fue similar en ambos grupos, no se observó diferencias entre ambos grupos en relación al deterioro de la función renal. Dentro del grupo con corticoides, la proteinuria fue significativamente mayor en los que no presentaron mejoría ( $p = 0.039$ ).

El mismo autor, Katafuchi<sup>30</sup> y col. en el 2004, re-evaluó en este grupo de pacientes, la importancia de la proteinuria basal en el curso clínico durante el tratamiento con bajas dosis de corticoides. Concluyó que aquellos pacientes con proteinuria de inicio más bajas ( $P_u/Cr_u < 1$ ), fueron los que presentaron algún beneficio del tratamiento sobre la proteinuria, no así los pacientes tratados con antiplaquetarios solamente.

### Corticoides vs. antiplaquetarios

Shoji<sup>31</sup> y col. en el año 2000, realizan un ECCA sobre 21 pacientes de bajo riesgo, sin hipertensión arterial, con proteinuria  $< 1.5$  g/día, Crs  $< 1.5$  mg/dl, con lesiones proliferativas mesangiales (en  $> 50\%$  de los glomérulos) y semilunas ( $< 20\%$  glomérulos).

Se aleatorizaron en 2 grupos: corticoides ( $n=11$ ) en dosis elevadas (0.8 mg/K/día inicial) vs. dipiridamol ( $n=10$ ) en dosis de 300 mg/día, por un año. A los 12 meses, se re-biopsiaron 19/21. Se observó una disminución significativa de la proteinuria en el grupo con Corticoides ( $p = 0.003$ ), y una mejoría significativa de las lesiones histológicas de actividad, no así las lesiones de cronicidad (evaluadas con marcadores de fibroblastos y fibronectina), con preservación de la morfología glomerular, manteniendo todos la función renal. Concluyen que el tratamiento precoz con esteroides en la nefropatía proliferativa es efectivo para disminuir la injuria renal.

Pocos ECCAs y con importantes limitaciones metodológicas, comparan corticoides más antiplaquetarios o vs. antiplaquetarios. Si bien la terapia combinada muestra reducción significativa de la proteinuria, no puede interpretarse claramente el beneficio brindado por el antiplaquetario tanto en la función renal como en la proteinuria.

Recientes meta-análisis (MA) evaluaron las diferentes intervenciones terapéuticas en N.IgA:

Schena<sup>9</sup> y col. en el año 2002, publicaron un MA sobre N.IgA y diferentes intervenciones terapéuticas. Incluyeron 9 ECCAs ( $n=175$  pacientes). En el grupo de pacientes tratados con corticoides vs. placebo/ no tratar, se incluyeron 2

ECCAs<sup>12, 14</sup> observando beneficios sobre la función renal (*Pool* de análisis RR 0.30 IC.95% 0.13 a 0.69).

En el año 2003 Samuels<sup>9</sup> y col. desarrollaron un MA sobre N.IgA y diferentes intervenciones terapéuticas, incluyeron 13 ECCAs ( $n=623$  pacientes). Analizaron los beneficios observados en pacientes tratados con corticoides vs. placebo/ no tratar/ o dipiridamol (6 ECCAs,  $n=341$  pacientes).

En el grupo tratado con corticoides, se observó disminución significativa de la proteinuria (WMD -0.49g/día IC.95% -0.72 a -0.25,  $p = 0.00005$ ,  $I^2 7\%$ ), reducción significativa del riesgo de evolución a ERCT (RR 0.44 IC.95% 0.25 a 0.80,  $p = 0.007$ ,  $I^2 0\%$ ) y reducción de la duplicación de la Crs (RR 0.45 IC.95% 0.29 a 0.69,  $P = 0.0003$ ,  $I^2 0\%$ ) sin heterogeneidad entre los estudios.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de progresión a ERCT ni disminución de la proteinuria en los pacientes tratados con esteroides más citostáticos (ciclofosfamida / azatioprina) comparado contra placebo / no tratar (*Pool* de análisis RR 0.59 IC.95% 0.06 a 6.03,  $p 0.7$ ,  $I^2 57\%$  y WMD -1.25 g/día IC.95% -2.71 a -0.21,  $p = 0.09$ ,  $I^2 97.3\%$ , respectivamente). Es de destacar la heterogeneidad observada en esta última comparación, siendo la misma atribuible probablemente a diferentes grados de severidad de N.IgA en la población de los estudios incluidos.

Solo un estudio, Ballardie y col<sup>21</sup>, informa individualmente beneficios sobre la función renal y la proteinuria (RR 0.27 IC 95% 0.11 a 0.66). Posteriormente, en el año 2009, Cheng<sup>33</sup> y col. publicaron un meta-análisis en el cual se analizó la eficacia y seguridad de los glucocorticoides en pacientes con N.IgA. Incluyeron 7 ECCAs ( $n=386$  pacientes), encontrando similares beneficios del esteroide sobre la reducción de la proteinuria (SMD 0.51; IC 95% 0.73 a 0.29,  $p = 0.0001$ ,  $I^2 4.8$ ) y en la sobrevida renal (HR 0.25, IC 95% 0.11 a 0.60,  $I^2 0\%$ ).

Realizaron un análisis de subgrupos en este último resultado (grupo con corticoides vo. y grupo con corticoides en pulsos ev / vo), a fin de reducir la heterogeneidad observada al incluir este estudio en el *pool* de análisis. El evento adverso asociado a la terapia con corticoides más frecuente fue el sangrado gastrointestinal (RR 2.91 IC 95% 1.25 a 6.77,  $p = 0.02$ ).

Si bien los corticoides son ampliamente utilizados como tratamiento en la N.IgA moderada a grave en niños, muy pocos ECCAs se han desarrollado a fin de evaluar su eficacia: Welch<sup>34</sup> y col. en 1992, evaluaron 20 pacientes (con edad media de 13 años, Crs 1.6 mg % y proteinuria 0.5 g/día), tratados con prednisolona durante 12 semanas (2 semanas en días continuos, 10 semanas restantes en días alternos), luego recibieron placebo durante un período de 12 semanas. Al final del estudio, no se observó beneficios sobre la preservación de la función renal ni reducción de la proteinuria en estos pacientes. Probablemente este resultado se deba al corto tiempo de duración del estudio (24 meses).

Posteriormente Yoshikawa<sup>35</sup> y col. en 1999, desarrollaron un ECCA en 78 niños con diagnóstico reciente de N.IgA grave, histología de proliferación mesangial difusa y proteinuria variable ( $> 0.35$  a 2.5 g/día). Fueron aleatorizados para recibir prednisolona (2mg/k/d) más azatioprina (2mg/kg/d) más heparina/warfarina más dipiridamol (Grupo 1 = 40) y heparina/warfarina más dipiridamol (Grupo 2

n= 38). Luego de 2 años de seguimiento, la proteinuria se redujo significativamente en el Grupo 1 ( $1.4 \pm 1.0$  a  $0.2 \pm 0.3$  g/d,  $p= 0.0001$ ), permaneciendo sin cambios en el Grupo 2. Los valores de tensión arterial y función renal fueron normales en el Grupo 1. En el Grupo 2, 1/38 desarrolló ERCT. Los efectos adversos en ambos grupos fueron similares. En la re-biopsia renal, el porcentaje de glomérulos con esclerosis se incrementó significativamente en el Grupo 2 ( $4.4 \pm 6.0$  a  $16 \pm 24$ ,  $p= 0.01$ ). Los autores concluyen que el tratamiento precoz en la N.IgA grave previene la injuria inmunológica y la progresión de la enfermedad renal.

El rol de la azatioprina y anticoagulantes sobre la proteinuria y la función renal son controversiales y su interpretación dificultosa, probablemente esto se deba al bajo poder del estudio por su tamaño muestral pequeño, al desbalance en la población a favor del grupo con heparina/warfarina y dipiridamol y al tiempo reducido de seguimiento en función de los objetivos planteados.

En 2006, Yoshikawa<sup>36</sup> y col. desarrollaron un nuevo ECCA en 80 niños japoneses, con N.IgA e histología de proliferación mesangial difusa. Se aleatorizaron dos grupos de tratamiento: prednisolona más azatioprina más heparina/warfarina y dipiridamol, en dosis similares a su estudio previo<sup>26</sup> (Grupo 1n= 40) y prednisolona sola (Grupo 2 de control). Al final del 2<sup>do</sup> año se observó reducción significativa de la proteinuria en ambos grupos (Grupo 1:  $1.29$  a  $0.10$ ,  $p= <0.0001$  y Grupo 2:  $1.16$  a  $0.12$ ,  $p= <0.0001$ ). El número de eventos adversos fue elevado en ambos grupos. El porcentaje de glomérulos esclerosados en la re-biopsia se incrementó en el grupo con prednisolona sola, sin modificaciones en el grupo con tratamiento combinado. Concluyen los autores que el tratamiento combinado tendría mayores beneficios que el tratamiento con prednisolona sola, en pacientes con N.IgA grave.

Tres ECCAs<sup>34-36</sup> evalúan la eficacia de las terapias combinadas (prednisolona-azatioprina) más anticoagulantes y/o antiplaquetarios vs. antiplaquetarios o prednisolona solamente) en N.IgA moderada a grave en niños. Si bien la terapia combinada muestra reducción significativa de la proteinuria, de la progresión de glomérulos esclerosados y mejoría de la función renal, no puede interpretarse claramente el beneficio brindado en los tres aspectos mencionados por los antiplaquetarios y anticoagulantes indicados.

Considerando las limitaciones metodológicas de éstos (diseño inadecuado<sup>34</sup>, bajo poder por número muestral pequeño en relación a los objetivos primarios<sup>34, 35</sup>, sesgo de selección<sup>35, 36</sup>, desbalance en la población<sup>35</sup>, tiempo de seguimiento reducido<sup>34-36</sup>), sumadas a los numerosos eventos adversos<sup>35, 36</sup> descriptos, consideramos que las terapias combinadas (prednisolona más citostáticos) y prolongadas deben ser usadas con extremo cuidado en

niños con N.IgA grave, monitoreando los órganos de choque afectados por la acción de estos inmunosupresores.

## Niveles de evidencia y grados de recomendación

En los resultados de numerosos trabajos publicados desde Lai y col. en el año 1986 hasta la actualidad sobre el uso de esteroides en la N.IgA, existen controversias respecto a los efectos beneficiosos de éstos sobre la progresión de la enfermedad renal, la duplicación de creatinina y la evolución de la proteinuria en el seguimiento a largo plazo. Las mismas también se plantean con respecto a los efectos adversos de los corticoides o al uso de los mismos en pacientes con edad avanzada.

El comportamiento clínico variable de la enfermedad dificulta en muchos aspectos la realización de estudios con diseños adecuados (numero importante de pacientes, tiempo de seguimiento suficiente, porcentaje adecuado en la pérdida de pacientes, aleatorización rigurosa, etc.) provocando esto los resultados controversiales observados en la literatura disponible. Asumiendo estas dificultades consideramos pertinentes las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con función renal normal o moderadamente disminuida (Cl Cr entre  $50$  a  $70$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>) y proteinuria entre  $1$  a  $3$  g/día, el uso de corticoides sería beneficioso, ya que disminuye la proteinuria y el riesgo de evolucionar a enfermedad renal crónica terminal. *Nivel I a de evidencia, grado B de recomendación.*

- En pacientes con deterioro severo y crónico de la función renal (Cl.Cr  $<25$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>), el uso de corticoides como única intervención terapéutica no sería beneficioso. *Nivel II b de evidencia, grado C de recomendación.*

- En pacientes con deterioro de la función renal, asociado a lesiones histológicas inflamatorias agudas severas (G2 G3 de la Clasificación de Lee, semilunas, proliferación endocapilar) y proteinuria grave, la terapia combinada de corticoides y drogas citotóxicas (ciclofosfamida o azatioprina), han mostrado tener efectos beneficiosos sobre la proteinuria y la función renal, en la evolución a corto plazo. *Nivel II b de evidencia, grado D de recomendación.*

- En pacientes con enfermedad renal progresiva (ClCr  $< 30$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> SC), marcadas lesiones histológicas de cronicidad (G3 de la Clasificación de Lee) y proteinuria grave, no se han encontrado ECCAs en los cuales la terapia combinada (corticoides y drogas citotóxicas) haya sido implementada, por ende no puede ser recomendado su uso. *Nivel II b de evidencia, grado C de recomendación.*

- En pacientes con N. IgA progresiva, función renal normal ó levemente disminuida y proteinuria entre  $500$  a  $1000$  mg/día, la terapia combinada (corticoides más IECA/BRA II) demostró efectos beneficiosos sobre la proteinuria. *Nivel II b de evidencia, grado B de recomendación.*

- En niños con N.IgA activa y progresiva, definida por un curso clínico rápidamente evolutivo y/o evidencia histológica de actividad inflamatoria aguda y proteinuria, la terapia combinada corticoides mas drogas citotóxicas (ciclofosfamida o azatioprina), han mostrado durante la etapa aguda tener efectos beneficiosos sobre la proteinuria y la recuperación de la función renal. *Nivel II b de evidencia, grado D de recomendación.*

## Rol de la terapéutica con micofenolato y ciclosporina A

El MMF fue sugerido como una promisorio medicación en el tratamiento de N.IgA<sup>37</sup>. El ácido micofenólico liberado desde el MMF, inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos T y B, la producción de anticuerpos, la generación de células T citotóxicas y el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación<sup>38</sup>.

Asumiendo estos mecanismos inmunológicos, se desarrollaron numerosos trabajos de investigación.

### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible, los beneficios del tratamiento con ciclosporina A (CsA) y micofenolato mofetil (MMF), sobre la función renal de los pacientes con N.IgA y la presencia de efectos adversos. Micofenolato mofetilo (MMF)

### Introducción

Criterios clínicos basados en la experiencia (*Nivel de Evidencia III y IV*)

¿Quiénes deben recibir tratamiento con micofenolato mofetilo?

- Los pacientes con predictores clínicos e histológicos de mal pronóstico (deterioro de la función renal con ClCr < 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC, proteinuria persistente ≥ 1g/día e hipertensión arterial que no respondieron a las terapias convencionales. (*Nivel IV de evidencia*)

¿Qué dosis de MMF deben recibir? ¿Durante cuánto tiempo?

- La dosis utilizada es de 2 g/día, administradas cada 12 horas en adultos y 600 mg/m<sup>2</sup>/día hasta 2 g/ día (dosis máxima en pediatría). Varios estudios informaron beneficios sobre la proteinuria, cuando se administraron durante 1 a 3 años. Debido a la presencia de eventos adversos, como intolerancia gastrointestinal persistente, presencia de síndrome febril, leucopenia (< 3000/mm<sup>3</sup>) o plaquetopenia (< 75000 /mm<sup>3</sup>), se puede reducir la dosis a 1g/día o bien suspender si persisten los síntomas. Nivel II de evidencia.

- No hay experiencia en pediatría con el uso de MMF en N.IgA.

## Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas

Como se refiere previamente, adicionándole los términos MESH mencionados de la intervención "or mycophenolate mofetil, cyclosporine, treatment Tx, Ti, TiAB, Abst"., luego se aplicaron los filtros metodológicos ya establecidos. De la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda.

## Resumen de la evidencia

### Micofenolato mofetilo

La eficacia del MMF solo o combinado a esteroides, IECA y/o IECA más BRA II en pacientes con N. IgA grave o moderada, fue evaluada en diferentes estudios.

### MMF + IECA

En el año 2002, Chen<sup>39</sup> y col., evaluaron la eficacia y seguridad de MMF en 62 pacientes con N.IgA grave (Grado IV y V de la clasificación de Lee) y proteinuria > 2.0 g/día. Aleatorizaron dos grupos de tratamiento: prednisona (31), dosis 0.8mg/kg/día vs. MMF (31), dosis inicial de 1g (<50Kg) o 1.5 g/día (>50 kg), con descenso de 0.75 o 1 g/día luego de 6 meses de tratamiento (con dosis de mantenimiento 0.5 a 0.75 g/día). El tiempo de tratamiento fue al menos de 12 meses. Realizaron controles en sangre y orina de albúmina, triglicéridos, colesterol, creatinina (Cr), proteinuria, N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase (NAG) y Cl Cr, entre otros, previo al tratamiento y al 3°, 6°, 12° y 18° mes de iniciado el mismo. Después del 3° mes se observó descenso significativo de la proteinuria en el grupo con MMF (3.2 g/d ± 1.7 a 1.9 g/d ± 1.6, p= < 0.01), con aumento significativo de la albúmina sérica (p < 0.01), no observándose cambios significativos en estas variables en el grupo con prednisona. Luego de 12 a 18 meses de tratamiento, el grupo con MMF redujo significativamente la proteinuria en relación al grupo con prednisona (1.4 g/d ± 1.6 a 0.8 g/d ± 0.8 y de 1.4 g/d ± 1.3 a 0.6 g/d ± 0.6, p=< 0.05, respectivamente). El porcentaje de remisión y de efectividad total fue significativamente mayor en los pacientes con MMF en relación al grupo control (44,4% vs. 19.1% y 88.9% vs. 61.9%, p= <0.05). Requirieron terapia de reemplazo renal 3/31 pacientes del grupo con MMF y 5/31 del grupo control. Concluyen que el MMF es más efectivo en la reducción de la proteinuria que la prednisona en pacientes con N.IgA grave Grado IV- V.

### MMF + IECA vs IECA + placebo

En el año 2004, Maes<sup>40</sup> y col. desarrollaron un ECCA, durante tres años, en 34 pacientes adultos con N.IgA,

lesiones histológicas no favorables en la biopsia (GII-IV), clearance de inulina disminuido ( $73 \pm 5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC), proteinuria >1g/día e hipertensión arterial. Aleatorizaron dos grupos de tratamiento: MMF (21), dosis 2 g/día y placebo (13) como grupo control.

Ambos grupos recibieron IECAs. A los 36 meses, este estudio fue detenido ante la ausencia de beneficios en los pacientes bajo intervención con MMF. Concluyen sus autores que en los pacientes con N.IgA con alto riesgo de progresión de enfermedad renal, el MMF no es eficaz en el control de la proteinuria ni en la progresión de la enfermedad renal luego de 36 meses de tratamiento en relación al grupo control.

#### MMF + IECA + BRA II vs IECA + BRA II

Tang<sup>41</sup> y col. en el año 2005, desarrollaron un ECCA durante 2 años, en 40 pacientes con N.IgA moderada (Grado II-III-IV) y proteinuria persistente >1 g/día. Aleatorizaron en dos grupos de tratamiento, un grupo con MMF (n=20), dosis 2g/día en pacientes >60 kg y 1.5 en < de 60 kg más IECA/ BRA II y un grupo control (n=20) con IECA y BRA II solamente. Se observó remisión significativa de la proteinuria en el grupo con MMF (16/20 vs. 6/20, p=0.0019), sin cambios significativos en la media de Crs y CICr en ambos grupos.

Los autores concluyeron que el MMF es efectivo en el descenso de la proteinuria en un determinado grupo de pacientes con N.IgA. Frisch<sup>42</sup> y col. en el año 2005, desarrollaron un ECCA, doble ciego, en 32 pacientes con diagnóstico de N.IgA y proteinuria  $\geq 1$ g/día, que se encontraban recibiendo ACE o BRA II y con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: sexo masculino, HTA  $\geq 159/90$  mmHg o requerimiento de antihipertensivos, CI Cr  $\leq 80$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC y glomeruloesclerosis tubulo-intersticial, fibrosis y/o semilunas  $\geq 25\%$  en la biopsia renal.

Aleatorizaron dos grupos terapéuticos, uno con MMF y otro grupo con placebo. No presentaron diferencias significativas entre grupos en relación al aumento del 50% del valor basal de Crs (5/17 vs. 2/15, HR: 16.3 vs. / 6.0 eventos/100 personas año), al aumento de 0.5 mg/dl de Crs (10/17 vs. 7/15, HR: 55.6 vs. / 28.9 eventoseventos/100 personas año), a la ERCT (5/17 vs. 2/15, HR: 15.9 vs. / 5.9 eventos / 100 personas año) ni en la reducción del 50% de la proteinuria (3/17 vs. 2/15 pacientes, p= 1). Concluyeron que el MMF no demostró ser una droga eficaz tanto para el control de la proteinuria como en la progresión a ERCT en pacientes con N.IgA e insuficiencia renal moderada.

Dos Revisiones Sistemáticas se desarrollaron a fin de evaluar la eficacia y seguridad de MMF en esta nefropatía, dado los resultados controversiales sobre esta droga:

Tan<sup>43</sup> y col. en 2008 no encontraron beneficios en el pool de análisis con la administración de MMF (solo vs prednisona/placebo/IECA y/o ARA II) sobre los niveles de

Crs<sup>7,9</sup>, que demostraron un aumento significativo al final del seguimiento (WMD 0.17 umol/l IC95% 0.092 a 0.25, p= 0.0001, I<sup>2</sup> 0%, sin heterogeneidad) ni en la remisión ó reducción de la proteinuria (WMD 0.02 g/día IC 95% 0.22 a 0.27, p= 0.85, I<sup>2</sup> 0%, sin heterogeneidad). Concluyen que el MMF No presenta beneficios en esta nefropatía, destacando que esta droga podría ser considerada efectiva en la reducción de la proteinuria, en etapas muy tempranas de N.IgA.

Xu<sup>44</sup> y col. en 2009, incluyó en su análisis 4 ECCAs<sup>40, 41, 42, 43</sup>, concluyendo que el MMF no presenta efecto beneficioso sobre los niveles de Crs<sup>41,42,43</sup> (RR 1.19 IC95% 0.62 a 2.25, p= 0.60, I<sup>2</sup> 6.8% sin heterogeneidad), sobre la necesidad de terapia de reemplazo renal<sup>40, 41, 43</sup> (RR 1.10 IC 95% 0.46 a 2.64, p= 0.83, I<sup>2</sup> 0%, sin heterogeneidad) ni sobre la remisión ó reducción de la proteinuria<sup>40, 41, 42, 43</sup> (RR 1.37 IC95% 0.79 a 2.38, p= 0.26, I<sup>2</sup> 75.5% con heterogeneidad).

Solo un ECCA<sup>39</sup> compara MMF vs prednisona en pacientes con N.IgA (Clase IV-V de la clasificación de Lee), observándose un efecto protector sobre la proteinuria y la necesidad de reemplazo renal (RR: 1.47 IC95% 1.09 a 1.99 y RR 0.60 IC 95% 0.16 a 2.30, respectivamente)

Destacamos que ambas revisiones sistemáticas poseen un número reducido de ECCAs, con tamaño muestral pequeño, un tiempo de seguimiento insuficiente en función de algunos eventos analizados, diferencias en la severidad histológica y en la función renal de los pacientes incluidos. Estas variables influyen directamente sobre algunos de los resultados de interés planteados, por ejemplo "progresión a ERCT". Los pocos trabajos publicados, con limitaciones metodológicas (reducido número de pacientes<sup>39-42</sup> y aleatorización no clara<sup>39, 41</sup>), no han demostrado la eficacia del MMF sobre la función renal en las formas severas de N.IgA. Si bien el MMF reduce la proteinuria en pacientes con formas leves de N.IgA, sería prudente no someter al paciente a inmunosupresión, con el fin de alcanzar este beneficio, existiendo otras drogas no inmunosupresoras con probado efecto antiproteinúrico. No hay ECCAs que evalúen la eficacia del MMF en pacientes pediátricos con esta nefropatía.

#### Ciclosporina A

La ciclosporina A (CsA) es un fármaco undecapéptico cíclico derivado del hongo *Fungi Imperfecti*. Su mecanismo inmunosupresor se desarrolla a partir de la inhibición selectiva de los linfocitos T Helper y asumiendo que en la N.IgA habría una inmunoregulación defectuosa entre linfocitos T y B, se consideró esta droga como una opción terapéutica válida para esta nefropatía.

El efecto antiproteinúrico de la CsA, se atribuyó a sus acciones inmunosupresoras y hemodinámicas, aunque este fármaco también posee acciones directas sobre el podocito<sup>45</sup>. La CsA inhibe la apoptosis en diversas estirpes

celulares, siendo una excepción llamativa el epitelio tubular renal, lo cual podría ser considerado un mecanismo de nefrotoxicidad<sup>46</sup>.

Considerando estos mecanismos inmunológicos y hemodinámicos, se desarrollaron varios trabajos de investigación.

Criterios clínicos basados en la experiencia (*Nivel de Evidencia III y IV*)

¿Quiénes deben recibir tratamiento con CsA?

- Los pacientes con proteinuria persistentes, refractaria al tratamiento convencional, con función renal normal o ó clearance de creatinina  $\geq 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC.

¿Qué dosis de CsA deben recibir? ¿Cuánto tiempo?

- La dosis sugerida es de 5mg/kg/día, vía oral, cada 12 hs, realizando dosajes del nivel de droga en sangre frecuentes. El tratamiento habitualmente es de 12 meses.

- No hay experiencia en pediatría del uso de CsA en N.IgA.

## Resumen de la evidencia

Lai<sup>47</sup> y col., en 1987, desarrollaron un ECCA, aleatorizando 19 pacientes con N.IgA y proteinuria  $> 1.5$  g/día, en dos grupos de tratamiento: CsA (N=9), dosis 5mg/kg/día durante 12 semanas y placebo (N=10). Se observó significativo descenso de la proteinuria acompañado por aumento de creatinina sérica en el grupo de pacientes tratados con CsA, manteniendo los niveles séricos de la droga en rangos terapéuticos.

En 2004, Samuels<sup>8</sup> y col., desarrollaron un meta-análisis sobre tratamientos en la N.IgA en el análisis de la rama cuya intervención corresponde a CsA vs placebo, meta-analizaron los resultados de Lai y col. y observaron descenso significativo de la proteinuria (WMD -1.60 IC 95% -2.43 a -0.77,  $p = <0.0002$ ) en el grupo tratado. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Crs al final del tratamiento (WMD 0.00 IC 95% -32.39, 32.39,  $p = 1$ ). Los datos obtenidos acerca de eficacia de CsA en N.IgA son limitados y se reducen solamente a su efecto antiproteinúrico. La asociación con nefrotoxicidad descrita para esta droga y la ausencia de ECCA con número de pacientes y tiempo de seguimiento adecuados limitan su recomendación en esta patología.

No hay ECCAs que evalúen la eficacia de la CsA en pacientes pediátricos con esta nefropatía.

## Niveles de evidencia y grados de recomendación

Con los datos disponibles en la literatura acerca de eficacia de MMF y CsA, se han desarrollado las siguientes recomendaciones:

- En los pacientes con N.IgA avanzada, el MMF y/o CsA no deben utilizarse ya que no son efectivos para

prevenir o enlentecer la progresión de la ERC. *Nivel II b de evidencia, grado C de recomendación.*

- La CsA, si bien ha demostrado en un ECC tener efecto antiproteinúrico significativo, este efecto tiene comportamientos variables al suspenderse el tratamiento. No está recomendado su uso como droga antiproteinúrica en esta nefropatía. *Nivel II b de evidencia, grado C de recomendación.*

- No hay ECCAs que investiguen la eficacia de ambas drogas en N.IgA en niños, por ende su uso no está recomendado.

## Rol de la terapéutica antiproteinúrica con IECA y BRA II

La excreción anormal de proteínas urinarias ha sido reconocida como un importante marcador de injuria glomerular<sup>48</sup>. La exposición de las células mesangiales a lipoproteínas plasmáticas, genera proliferación y síntesis de matriz extra celular, mayor expresión de citoquinas pro-inflamatorias y toxicidad directa sobre las células epiteliales del túbulo, contribuyendo así al desarrollo de esclerosis glomerular<sup>49</sup>.

La proteinuria es un factor de riesgo importante e independiente para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica (ERC). Estudios como *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*<sup>50</sup> y *Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN)*<sup>51</sup>, reportan una fuerte asociación entre niveles basales de proteinuria y rápida disminución de la función renal. La magnitud de la misma guarda relación lineal con la severidad del daño del tejido renal y, por ende es un marcador pronóstico de sobrevida del mismo.

Los IECA y los BRA II actúan reduciendo la presión intraglomerular y mejorando directamente las propiedades selectivas de la pared del capilar glomerular, reduciendo por ambos mecanismos la excreción urinaria de proteína<sup>51</sup>. Un beneficio adicional de estas drogas podría estar relacionado a una potencial disminución de la proliferación de las células mesangial inducida por la angiotensina II (Ag II). En la N.IgA el tratamiento antihipertensivo y antiproteinúrico precoz puede enlentecer su evolución, minimizando la injuria renal secundaria 53-55.

### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible, los beneficios del bloqueo del Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona (SRAA) con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Bloqueantes del Receptor de Angiotensina II (BRA II) sobre el control de la proteinuria y la función renal en los pacientes con N.IgA y la presencia de efectos adversos.

Criterios clínicos basados en la experiencia (*Nivel de Evidencia III y IV*)

¿Quiénes deberían recibir IECA?

- Los pacientes con N.IgA con proteinuria  $\geq 0.5$  g/día y/o microalbuminuria  $>20$  ug/min, normo o hipertensos, con función renal normal deberían recibir bloqueantes del sistema renina Angiotensina aldosterona (SRAA). *Nivel de evidencia I.*

- Los niños con N.IgA con proteinuria significativa y/o microalbuminuria  $>20$  ug/min, normo o hipertensos, con función renal normal deberían recibir bloqueantes del sistema renina Angiotensina aldosterona (SRAA). *Nivel de evidencia II.*

- En aquellos pacientes con iguales características a las mencionadas y evidencia de progresión de la enfermedad renal crónica, deberían recibir bloqueantes del SRAA, con controles estrictos de función renal. *Nivel de evidencia II.*

- Los niños con proteinuria significativa y disminución leve a moderada del FG deberían recibir bloqueantes del SRAA, con controles estrictos de función renal. Si la Crs aumenta  $\geq 20\%$  en relación al valor basal, debe suspenderse o disminuir la dosis del bloqueante del SRAA utilizado. *Nivel de evidencia III.*

¿Qué dosis deberían recibir?

- En pacientes con proteinuria, la dosis óptima es aquella con la cual se obtiene el mayor efecto antiproteínico deseado. Esta dosis en la terapia combinada es la dosis máxima de IECA tolerada y la dosis sub-máxima de BRA II (por ejemplo, lisinopril 40 mg/d asociado a losartán 100 mg/d, respectivamente). *Nivel de evidencia II.*

- La administración de losartán fraccionado en dos dosis sub-máximas es más efectiva para el bloqueo del SRAA. *Nivel de evidencia II.*

Según reportes de eficacia y seguridad para alcanzar reno protección, el ramipril sería el IECA de elección<sup>57</sup>, siendo los BRA II de elección el losartán o irbesartán<sup>58</sup>. ¿Por qué asociar IECA + BRA II en el tratamiento antiproteínico?

- Los IECA solos no previenen la formación de Ag II extra renal, por esto son incapaces de lograr un bloqueo completo del SRAA, siendo éste mayor con la adición de BRA II, a través del bloqueo de receptor tipo I de Ag II. *Nivel de Evidencia II.*

- La terapia combinada IECA + ARA II presenta mayor efecto antiproteínico, lográndose adecuada eficacia en la reno protección. *Nivel de evidencia II.*

- La adición de BRA II a dosis máximas de IECA, cuando no se logró alcanzar el efecto antiproteínico esperado con este último solamente, parecería ser la mejor estrategia terapéutica. *Nivel de evidencia II.*

Según lo reportado hay baja incidencia de efectos adversos tales como hiperkalemia o caída del filtrado glomerular (FG), aún en máximas dosis de ambas drogas. No obstante, el monitoreo periódico de la función renal y el potasio sérico, están recomendados. *Nivel de evidencia II* La combinación de IECA y BRA II puede ser también efectiva en pacientes

con el genotipo DD del gen ACE, en el cual puede haber resistencia al IECA. *Nivel de evidencia I.*

- La ingesta restringida de sodio y el agregado de diuréticos, la restricción de proteínas en la dieta y el control de la presión arterial (PA) son factores que podrían potenciar el efecto renoprotector de la terapia combinada. En niños con N.IgA con proteinuria significativa, sin signos de enfermedad activa y función renal normal, deberían recibir inicialmente IECA con estricto control de función renal y una vez alcanzada dosis máxima de IECA, sin respuesta adecuada se puede adicionar BRAII, a fin de reducir la proteinuria y minimizar la injuria glomerular secundaria. *Nivel de evidencia I.*

### Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas

Según referencia previa, se adiciona a los términos MESH mencionados los correspondientes a la intervención "or ACEIs treatment Tx, Ti, TiAB, Abst" or ARAb treatment Tx, Ti, TiAB, Abst", luego se aplicaron los filtros metodológicos establecidos. De la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda

### Resumen de la evidencia

Los primeros ECCAs realizados desde 1994 sobre el uso de IECA y posteriormente la adición de BRA II, demostraron efectos beneficiosos sobre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal en pacientes con N.IgA. La eficacia de los IECAs en pacientes con N. IgA, proteinuria entre 1-3 g/d, normotensos y función renal conservada fueron evaluados por varios autores: Maschio<sup>52</sup> y col. en 1994, realizaron un ECCA con 39 pacientes, normotensos, con función renal normal y proteinuria no nefrótica (entre 1 y 2.5 g/día) tratados secuencialmente con IECA (fosinopril) vs placebo, 4 meses cada uno.

Encontraron un descenso significativo de la presión arterial (PA) y de la proteinuria ( $1.74 \pm 0.84$  basal vs.  $1.37 \pm 0.98$  g/d final) durante el tratamiento con IECA. Los descensos en la proteinuria no se correlacionaron con las variaciones de la PA. Concluyeron que los IECAs pueden disminuir la proteinuria significativamente, aún en pacientes normotensos.

Russo<sup>53</sup> y col. en 1999, trataron 8 pacientes con diferentes IECAs (enalapril, cilazapril, lisinopril o fosinopril) y losartán, inicialmente solos y luego asociados en diferentes dosis, durante 36 semanas. Administradas en forma aislada ambas drogas redujeron la proteinuria significativamente ( $p = <0.05$ ), sin efecto aditivo alguno al duplicar las dosis. El descenso de la proteinuria fue mayor y significativo durante la terapia combinada (disminución  $39 \pm 2.5\%$ ,  $p = <0.05$  con IECA,  $27 \pm 20.8\%$ ,  $p = <0.05$  con

losartán,  $69.8 \pm 5.5\%$ ,  $p = < 0.05$  con IECA + losartán). La PA no se relacionó con la disminución de la proteinuria ( $r = 0.036$ ,  $p = 0.85$ ). En la forma combinada, tanto la dosis simple o doble redujeron significativamente la proteinuria ( $p = < 0.05$ ), siendo mayor la reducción con dosis máximas de las dos drogas. El mismo autor, en el 2001<sup>54</sup> desarrolla un estudio cruzado con 10 pacientes, repitiendo su experiencia y evalúa la influencia del descenso de la PA sobre la proteinuria. En forma combinada tanto la dosis simple o doble redujeron significativamente la proteinuria ( $p = < 0.05$ ) siendo mayor la reducción con dosis máxima de ambas drogas. Hubo un mayor descenso de la PA con dosis dobles y combinación de drogas ( $p = < 0.05$ ). Ambas presentaron correlación significativa con la proteinuria ( $r = 0.49$ ,  $p = 0.00002$  y  $r = 0.266$ ,  $p = 0.02$ , respectivamente). Este estudio sugiere que la terapia combinada ejerce un efecto aditivo antiproteinúrico dosis dependiente que podría estar relacionado a la reducción de la PA sistémica. Diferente interpretación, con similares resultados son reportados en un estudio cruzado, prospectivo, randomizado realizado por Campbell<sup>55</sup> y col., en el año 2003. Los autores informaron que el mayor efecto antiproteinúrico fue observado en la terapia combinada de IECA + BRA II (benazepril + valsartán), siendo este efecto relacionado a cambios hemodinámicos secundarios al bloqueo del SRAA, sin guardar relación con el descenso de PA sistémica.

La eficacia de los IECAs en pacientes con N.IgA proteinuria  $\geq 0.5$  g/d y función renal normal o moderadamente disminuida (Cr<sub>s</sub>  $\leq 1.5$  mg/dl) normo o hipertensos, también ha sido evaluada:

Praga<sup>56</sup> y col. en el año 2003, realizaron un ECCA con 44 pacientes, aleatorizaron 2 grupos de tratamiento: enalapril ( $n = 23$ ) vs placebo ( $n = 21$ ). El seguimiento fue de  $76 \pm 36$  meses. La supervivencia renal a 7 años fue de  $92\%$  vs.  $55\%$  ( $p = < 0.05$ ), respectivamente. En el análisis univariado, presentaron asociación estadísticamente significativa con supervivencia renal, el uso de enalapril (OR 0.11, IC95% 0.02 - 4.99,  $p = 0.0063$ ) y el descenso de la proteinuria (OR 0.98 IC95% 0.96-0.99  $p = < 0.025$ ). En el grupo con IECA (grupo tratado), la proteinuria descendió significativamente (basal  $2 \pm 1.3$  g/d a  $0.9 \pm 1$  g/d  $p = < 0.001$ ) y el  $87\%$  mantuvo la función renal estable ( $p < 0.05$ ). En relación a los valores de creatinina, el  $87\%$  de los tratados vs.  $48\%$  del placebo mantuvieron Cr<sub>s</sub> estable ( $p = < 0.05$ ). No hubo cambios significativos en la PA en ambos grupos.

Evaluación de la eficacia de los IECAs en pacientes con alteración moderada pero estable de la función renal (ClCr  $> 50$  ml/min) y diferentes grados de proteinuria: Coppo<sup>57</sup> y col. desarrollaron en el año 2007, un ECCA en 66 pacientes jóvenes (9 a 35 años), con proteinuria ( $> 1$  y  $\leq 3.5$  g/d) y ClCr  $> 50$  ml/min. Aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: benazepril (32) vs. placebo (34), por un período de 3 años. En el grupo tratado 13/32 (vs. 3/34 del grupo

placebo) presentaron remisión parcial de la proteinuria ( $p = 0.03$ ) y remisión total de la misma, 4/32 vs 0/34 ( $p = 0.03$ ).

El descenso de  $> 30\%$  del Cl.Cr ó el aumento de la proteinuria a valores  $\geq 3.5$  g/día se observó en 1/32 (Grupo tratado) vs. 5/34 (Grupo Placebo), sin diferencias significativas en ambos grupos. Debemos considerar que este trabajo dado el número limitado de pacientes (50% del tamaño muestral calculado), no posee poder suficiente para detectar diferencias en algunos de los objetivos planteados.

Los pacientes con proteinuria persistente y enfermedad renal crónica moderada a severa, fueron evaluados por diferentes autores que han combinando IECA o BRA II con otras drogas antiproteinúricas o con terapia antiagregante y/o fibrinolítica.

Entre estos, Cheng<sup>58</sup> y col. realizaron en 1998 un ECA en 52 pacientes con datos histológicos de progresión, proteinuria persistente  $> 1$  g/día, Cr<sub>s</sub> entre 1.36 y 4.5 mg/dl y Tensión Arterial Media (TAM)  $> 107$  mmHg. Aleatorizaron en 3 grupos de tratamiento: nadolol ( $n = 16$ ), captopril ( $n = 12$ ) y captopril + ticlopidina ( $n = 19$ ), observándose una disminución no significativa de la proteinuria en todos los grupos ( $p = > 0.05$ ), siendo mayor en el grupo de hipertensos. La evaluación de 1/Cr presentó una relación negativa con la excreción de albúmina urinaria al cabo de 3 años de tratamiento ( $r = -0.322$  basal,  $r = 0.627$  a 36 meses,  $p = < 0.05$ ), concluyendo que el captopril no presenta un efecto antiproteinúrico superior sobre el nadolol, a pesar de PA<sub>s</sub> comparables. La ticlopidina asociada a captopril no agregó ningún beneficio.

Posteriormente, Woo<sup>59</sup> y col. en el año 2000, realizaron un ECA, en 41 pacientes con proteinuria no nefrótica y/o Cr<sub>s</sub> 1.4-5 mg/dl. Aleatorizaron 2 grupos de tratamiento: IECA y/o BRA II solos o combinados ( $n = 21$ ) vs. no tratar ( $n = 20$ ) y se subdividió el grupo tratado según respuesta a la proteinuria (disminución  $\geq 30\%$ ) en respondedores (10/21) y no respondedores (11/21). Se observó una reducción significativa en la proteinuria en el grupo tratado vs control (grupo tratado  $1.8 \pm 1.6$  g/d vs. grupo control  $2.9 \pm 1.8$  g/d,  $p = < 0.05$ ). Entre los subgrupos de respuesta al tratamiento, se observó Cr<sub>s</sub> basal mayor en el grupo No respondedor. En estos, la reducción de la proteinuria ( $2.3 \pm 1.1$  basal vs.  $0.7 \pm 0.5$  g/d final,  $p = < 0.001$ ) y de la Cr<sub>s</sub> ( $1.7 \pm 0.6$  basal vs.  $1.5 \pm 0.6$  mg/dl final,  $p = < 0.02$ ) fueron significativas. En los No Respondedores, la proteinuria presentó un aumento significativo ( $p = < 0.005$ ), sin cambios en la función renal. En la misma línea de investigación, este autor evalúa más recientemente el beneficio de altas dosis de BRA II en pacientes con N.IgA<sup>60</sup>, proteinuria  $\geq 1$  g/d y/o ERC estadio 3, observando que los pacientes tratados con máximas dosis de losartán (200 mg/d) presentaron mayor reducción de la proteinuria, menor pérdida de Cl.Cr al año y mayor ganancia de FG con el uso prolongado de esta dosis, sugiriendo que esta elección (comparada con dosis habituales de

BRA II o con IECA), podría ser útil para recuperar función renal a largo plazo.

Por su parte, Song<sup>61</sup> y col. en el año 2003, evaluaron los efectos del doble bloqueo del SRAA (IECA +BRA II) en dos grupos de pacientes con proteinuria  $\geq 1$  g/d y CICr entre 25-75 ml/min, N.IgA (n=14) y diabetes (DBT) tipo II (n=18) candesartán (BRA II) o placebo fueron adicionados al tratamiento con ramipril (IECA), durante 16 semanas. Se evaluó proteinuria y TGF-beta 1 en orina (marcadores de injuria renal). El candesartán redujo significativamente la proteinuria en relación al placebo ( $p < 0.05$ ). El TGF-beta 1 se redujo solo con la terapia combinada ( $p = < 0.05$ ). En diabéticos, la adición de candesartán no redujo la proteinuria ni el TGF-beta 1 en forma significativa. Concluyeron que existe un definitivo beneficio del doble bloqueo del SRAA sobre la proteinuria y el TGF-beta (independiente de los efectos sobre la PA) en la N.IgA, no observado en la DBT II. En ese año, Nakao<sup>62</sup> y col. (estudio COOPERATE), realizaron un ECCA con 263 pacientes (60% con N.IgA). El objetivo fue evaluar eficacia y seguridad del tratamiento con IECA y BRA II solo o combinados en pacientes con enfermedad renal moderada y proteinuria variable ( $< 1$  a  $\geq 3$  g/día). Aleatorizaron en tres grupos de tratamiento: IECA (trandolapril), BRA II (losartán) y combinación de ambas drogas. Luego de 3 años de seguimiento, el 11% (10/85) de los pacientes con terapia combinada vs. el 23% en los grupos con monoterapia, duplicaron la Crs basal o alcanzaron ERCT (HR: 0.38 IC95% 0.18 a 0.63,  $p = 0.018$ ) en relación al IECA solo y en relación al BRA II (HR: 0.40, IC 95% 0.17 a 0.69,  $p = 0.016$ ). La proteinuria se redujo significativamente en los tres grupos, siendo su máximo efecto en el grupo con terapia combinada (75.6% (IC 59.3% a 87.9%) vs. 42.1% (IC 95% 6.9% a 50.5%) con losartán y 44.3% (IC95% 5.6% a 54.5%) con trandolapril, tanto para altos rangos de proteinuria como para valores  $< 1$  g/día.

Este estudio presenta limitaciones, se realizó en un único centro, con sesgo de selección en el reclutamiento y no se evaluó si las dosis máximas utilizadas en la terapia combinada eran las apropiadas o dosis menores podrían ofrecer iguales beneficios reno-protectores.

Li<sup>63</sup> y col. en el año 2006, realizaron un ECA en 109 pacientes considerados de alto riesgo por los autores, con enfermedad renal moderada a severa y/o proteinuria  $\geq 1$  g/d, divididos en 2 grupos: valsartán (n=54) y placebo (n=55), no utilizando IECA. Las características basales fueron similares, con tendencia a favorecer al grupo tratado ( $< Cr$  y  $< proteinuria$ ). La proteinuria presentó un descenso significativo en el grupo tratado al cabo de 3 años ( $1.8 \pm 1.2$  basal,  $1.2 \pm 1.2$  g/d final,  $p = 0.03$  vs.  $2.37 \pm 1.7$  basal,  $2.0 \pm 1.7$  g/d final,  $p = 0.72$  grupo placebo), con una reducción del 33.5% en el grupo tratado con BRA II (IC 95%, 10.9 a 55.1) vs. 15% en grupo placebo ( $p = < 0.001$ ). El tratamiento con valsartán y la media de la presión arterial fueron factores independientes para la reducción de la proteinuria, con evidencia del efecto beneficioso del Valsartán sobre la

proteinuria y la progresión de la enfermedad renal. Las características basales en las poblaciones analizadas no son similares (con tendencia a favorecer al grupo tratado en los valores de Crs y proteinuria).

La eficacia del uso de antifibrinolíticos asociados a IECA en la N.IgA severa, fue evaluada por Chen<sup>64</sup> y col. en el 2004, en 71 pacientes con N. IgA grave (Clase III o mayor, de la clasificación de Lee) y Crs  $< 4$  mg/dl. Se evaluaron 2 grupos de tratamiento: benazepril + urokinasa (n=36) vs benazepril solo (n=35) y se observó una disminución de la proteinuria en el 71 % de los pacientes del grupo combinado vs. 44% del control ( $p = < 0.005$ ). Este último presentó un deterioro significativo de la función renal ( $p = < 0.01$ ), mientras que en el grupo combinado, permaneció estable.

El efecto antiproteinúrico del tratamiento combinado, fue significativamente mayor en los pacientes con lesiones histológicas más severas ( $p = < 0.05$ ). En el grupo tratado con mono droga y lesiones histológicas de gravedad, la proteinuria presentó también una reducción significativa, no así la función renal, que presentó deterioro. Se realizó re-biopsia en 10/36 del grupo combinado con Urokinasa, observándose una reducción de la fibrina ( $p = < 0.05$ ) en pacientes con disminución significativa de la proteinuria ( $2.04 \pm 0.62$  vs  $0.81 \pm 0.40$ ,  $p = < 0.01$ ), evidenciando una correlación entre coagulación e inflamación.

El uso de corticoides comparado con el bloqueo dual del SRAA, fue también evaluado por varios autores:

Kanai<sup>27</sup> y col. en el año 2004, desarrollaron su investigación en 40 pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria ( $> 10\%$ ), demostrando que el efecto renoprotector es igualmente esperable en el tratamiento a corto plazo con ambos esquemas terapéuticos. La adición de corticoides al bloqueo dual del SRAA fue evaluado por Horita<sup>24</sup> y col. en el año 2007, concluyendo en su estudio que la terapéutica combinada de prednisolona + losartán sería efectiva en el control de la proteinuria y de la función renal. Trimarchi<sup>25</sup> y col. en el año 2007, desarrollaron en nuestro país un EC prospectivo no controlado, durante 5 años, demostrando el beneficio sobre la proteinuria del bloqueo dual del SRAA asociado a corticoides. En este estudio, estrategias hemodinámicas e inmunológicas, parecen ser útiles en el control de la proteinuria y la presión arterial, según concluyeron los autores (ver "Rol de la terapéutica con corticoides").

Cheng<sup>65</sup> y col. en el año 2009, realizaron un MA a fin de evaluar el efecto de IECAs/BRAII vs. no tratar/placebo/bloqueantes cálcicos y/o beta bloqueantes sobre la proteinuria, la función renal y describir los eventos adversos observados en los pacientes con N.IgA tratados con estos esquemas terapéuticos. Incluyeron 11 ECCAs (n= 463 pacientes).

En el grupo de pacientes tratados con IECAs/BRAII se observó una reducción significativa de la proteinuria (WMD 0.67 IC 95% 0.85 a 0.49,  $p = < 0.00001$ ), un efecto protector sobre la función renal (RR 0.29 IC 95% 0.12-0.42,



$p = < 0.00001$  y escasos eventos adversos (RR 1.73, 95% CI 0.70-4.27,  $p = 0.24$ ) sin heterogeneidad en los estudios incluidos en cada comparación.

Algunos aspectos a considerar que limitan este MA: 5 de un total de 11 estudios incluidos en el análisis cumplen con algunos de los criterios de calidad metodológica, las intervenciones terapéuticas difieren entre sí y el tiempo de seguimiento en algunos es reducido.

Reid<sup>66</sup> y col. en el año 2011, realizaron un MA a fin de evaluar el beneficio de las terapias no inmunosupresoras en la N.IgA. Se incluyeron 56 estudios ( $n = 2838$ ). Treinta estudios ( $n = 1587$ ) fueron considerados para el análisis de eficacia de los agentes antihipertensivos (fundamentalmente IECA o BRAII o ambos). Se observó un descenso significativo de la proteinuria a favor del grupo con la intervención, IECA o BRAII (3 estudios,  $n = 197$  (MD  $- 0.73$  g/24 h, IC95%  $-1.06$  a  $-0.39$ ;  $I^2 = 0\%$ ) vs. placebo o no tratar. La combinación de ECA + BRAII mostró mayor beneficio en términos de proteinuria (2 estudios,  $n = 67$  (MD  $- 0.49$  g/24 h, IC95%  $-0.72$  a  $-0.25$ ;  $I^2 = 20\%$ ). No se observaron cambios estadísticamente significativos en los otros resultados de interés (aumento de Crs  $> 50\%$ , descenso del CICr, ERCT con requerimiento dialítico).

Los eventos adversos observados fueron: tos, reacciones alérgicas, cefaleas, fallo cardíaco e hiperkalemia.

Este MA posee limitaciones importantes en la calidad metodológica de los estudios incluidos.

La acción antiproteinúrica del IECA y BRAII están ampliamente demostradas. Por ende podemos asumir también los beneficios generados por el control de la proteinuria sobre el tejido renal en términos de disminución de la inflamación y la glomeruloesclerosis.

No hay ECCAs realizados en la población pediátrica con N.IgA y estos agentes antihipertensivos. Un nuevo ECCA está desarrollándose actualmente niños con N.IgA leve e IECAs, por el grupo de estudios de enfermedades renales de Japón.

### Nivel de evidencia y grados de recomendación

El objetivo de toda terapia antiproteinúrica es descender la misma tanto como sea posible, idealmente a  $\leq 500$ mg/d. Los datos obtenidos de los estudios analizados, asumiendo las limitaciones metodológicas expuestas en cada uno de ellos, permiten realizar las siguientes recomendaciones:

- Los IECAs constituyen la terapia antiproteinúrica de elección, sumado a su efecto cardio y reno protector aún en pacientes normotensos. La dosis recomendada es aquella dosis máxima con la que se obtiene el efecto esperado y debe ser administrada en dosis progresivas para evitar efectos adversos. Está recomendado su uso en todo paciente con proteinuria  $\geq 1$ g/día. *Nivel de evidencia I a, grado B de recomendación.*

- En aquellos pacientes en los cuales no se ha logrado alcanzar el efecto antiproteinúrico deseado con IECA sólo, una óptima estrategia antiproteinúrica es la adición de BRA II, a máxima dosis de IECA, ya que la terapia combinada bloquea el SRAA en forma más efectiva logrando mayor reducción de la proteinuria. Se debe alcanzar una reducción del 60% del valor basal de la proteinuria. *Nivel de evidencia I b, grado B de recomendación.*

- Los inhibidores de la enzima convertidora (IECAs), ejercen un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad renal, enlenteciendo su curso, especialmente en aquellos pacientes con rangos variables de proteinuria ( $> 0.5$  gr/día). *Nivel de evidencia II b, grado B de recomendación.*

- En pacientes con función renal normal o alterada (CICr  $\geq 25$  ml/min), el uso de bloqueantes de SRAA está indicado, aun en aquellos con  $>$  de 3 mg/dl de Crs, en los cuales se recomienda su uso con monitoreo estricto de función renal y del nivel sérico de potasio. *Nivel de evidencia II b, grado C de recomendación.*

- En la enfermedad renal crónica muy avanzada (CICr  $\leq 25$  ml/min) con proteinuria masiva y/o HTA severa no controlada, no está recomendado el uso de bloqueantes del SRAA. *Nivel de evidencia II b, grado C de recomendación.*

- En los pacientes con hematuria aislada, sin proteinuria y función renal normal, no deberían recibir IECA o BRA II. Periódicamente (cada 6-12 meses) deberían controlarse a fin de detectar precozmente signos de progresión. *Nivel de evidencia V, grado D de recomendación.*

### Rol de la terapéutica con aceite de pescado

El posible rol del aceite de pescado en la N. IgA, como antiinflamatorio, no está aún definido y los resultados son controvertidos.

Deficiencias de ácidos grasos esenciales han sido detectadas en pacientes con N.IgA67.

Dentro de los potenciales mecanismos fisiopatogénicos en esta enfermedad, se observa alteración en la inmunidad humoral y celular, contribuyendo probablemente al depósito de IgA a nivel glomerular, promoviendo un aumento en la producción de IgA polimérica subtipo A1 en la médula ósea. 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 IgA<sub>1</sub> y de la unión de complejos IgA<sub>1</sub> a la célula mesangial. Los depósitos de IgA<sub>1</sub> 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.

El uso racional de aceite de pescado en pacientes con N.IgA se basa en la premisa de su efecto sobre la limitación

en la producción o acción de las 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 ácido docosahexanoico (DHA). Estos pueden reemplazar al ácido Araquidónico y actuar como sustrato de las enzimas lipooxigenasa y ciclooxigenasa, generando prostaglandinas y leukotrienos de menor acción, cambios en la permeabilidad de la membrana y disminución de la agregación plaquetaria<sup>68</sup>.

### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible, los beneficios del tratamiento con aceite de pescado sobre la función renal de los pacientes con N.IgA y la presencia de efectos adversos.

Criterios clínicos basados en la experiencia (Nivel de Evidencia III y IV)

Los datos reportados son insuficientes para confirmar la eficacia de la suplementación con aceite de pescado sobre la función renal en pacientes con N.IgA.

¿Quiénes deben recibir tratamiento con aceite de pescado?

En pacientes con N. IgA progresiva, la suplementación con aceite de pescado puede sumarse como terapéutica coadyuvante, no posee efectos adversos. En el estudio multicéntrico de la Clínica Mayo<sup>69</sup>, refiere que los pacientes que continuaron con este suplemento disminuyeron la progresión de su enfermedad renal crónica (ERC) en relación a quienes la discontinuaron (> 50% de aumento de los valores de creatinina). *Nivel III de evidencia.*

¿Qué dosis deben recibir? ¿Cuánto tiempo?

Algunos trabajos sugieren dosis de 1.8 g de ácido Eicosapentanoico (EPA) y 1.2 g de DHA/ día (hasta 12 g/ día), durante por lo menos dos años. *Nivel III de evidencia.*

No hay experiencia en niños con N.IgA y uso de aceite de pescado.

### Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas

Como se refiere previamente, adicionándole los términos MESH mencionados la intervención "or fish oil treatment, Ti, TiAB, Abst, Tw, luego se aplicaron los filtros metodológicos establecidos. De la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda.

### Resumen de la evidencia

Los beneficios del aceite de pescado sobre la función renal no están aún claramente establecidos. Los resultados de esta intervención presentan diferentes resultados. Unos refieren efectos beneficiosos significativos sobre la progresión a ERCT, no así sobre la proteinuria, considerada ésta como

un factor determinante del deterioro de la función renal. Otros no pueden confirmar dichos resultados. En 1989, Bennett, Walker y Kincaid-Smith<sup>70</sup> publicaron un ECCA, en el cual no se demostró el efecto beneficioso de EPA sobre la función renal en 37 pacientes con N.IgA y diferentes grados de deterioro de la función renal (normal a severo deterioro), aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: EPA 10 g/día vs ningún tratamiento, durante dos años. Al final del estudio, en 17 pacientes tratados, la función renal (FR) disminuyó de  $80 \pm 16$  a  $50 \pm 17$  ml/min ( $p = < 0.05$ ) y en 20 pacientes 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 modificó el curso de la nefropatía mesangial establecida.

Donadío<sup>69</sup> y col. en 1994 realizaron un ECCA, colaborativo multicéntrico (en 21 centros), aleatorizando 106 pacientes con N.IgA que presentaban FR normal o con deterioro moderado a severo y proteinuria en rango nefrótico. El grupo tratado ( $n=50$ ) recibió 12 g de aceite de pescado vs. el grupo control ( $n=51$ ), que recibió 12 g de aceite de oliva. El seguimiento fue de 36 meses. El 6% del grupo tratado (vs. 33% del grupo control) experimentó a los 48 meses, un aumento  $\geq 50\%$  del valor basal de la Crs ( $p = 0.002$ ). En relación a cambios de los valores de Crs anuales, se observó que la media de la variación fue de 0.03 mg/dl en el grupo tratado vs. 0.14 en el control ( $p = 0.01$ ). El porcentaje acumulado de pacientes con ERCT luego de 3 años de tratamiento, fue 10% para el grupo tratado y 40% para el grupo control. No se observaron efectos sobre la proteinuria ni la presión arterial (PA).

Hogg<sup>70</sup> y col. 2006, reportaron un ECCA en 96 pacientes < 40 años (50% adolescentes), con diagnóstico de N. IgA progresiva según histología, filtrado glomerular (FG) y proteinuria. El 50% de los pacientes presentaban hipertensión arterial (HTA), medicados con enalapril. Se aleatorizaron 3 grupos de tratamiento: prednisona ( $n=29$ ), dosis 60 mg/m<sup>2</sup> durante 3 meses, luego 40 mg/m<sup>2</sup> 9 meses y 30 mg/m<sup>2</sup> 12 meses, aceite de pescado ( $n=31$ ), dosis 4 g/día durante 2 años y Placebo ( $n=29$ ) durante 2 años. Se estratificó según presencia o ausencia de HTA, para el análisis. En los resultados a los tres años, se observó una reducción de >60% del FG en relación al nivel basal en el 25% (8/32) del grupo aceite de pescado vs 6% para el grupo corticoides y placebo, respectivamente. El Hazard Ratio (HR) acumulado de fallo renal a 3 años no reportó diferencias significativas entre grupos. El cociente  $P_u/C_u$  se asoció significativamente al fallo renal ( $p = 0.009$ ).

La hipótesis sobre el efecto beneficioso del Aceite de Pescado podría depender de la dosis, administrada, surge de revisar los datos de 23 pacientes (23/96) del estudio realizado por Donadío<sup>71</sup>, observando correlación entre la dosis de aceite de pescado por peso corporal recibida y el descenso de la proteinuria (relación niveles de ácidos grasos-Omega 3 mg/kg y porcentaje de cambio de proteinu-

ría:  $r=0.50$ ,  $p=0.02$ ; correlación EPA/AA con peso corporal:  $r=0.80$ ,  $p<0.001$ ), confirmando este hallazgo en su propio estudio (relación dosis de ácidos grasos- omega 3, mg/kg y porcentaje de disminución de proteinuria:  $r=-0.38$ ,  $p<0.001$ ), encontrando además diferencias significativas entre aquellos pacientes que nunca recibieron aceite de pescado previamente y aquellos que sí lo recibieron antes del estudio ( $r=-0.45$ ,  $p<0.001$  vs  $r=-0.16$ ,  $p=0.54$ , respectivamente). Concluyó de esta forma, que los pacientes que recibieron dosis proporcionalmente mayores para el peso corporal, presentaron niveles plasmáticos significativamente más elevados de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico y en ellos se observó además, descenso significativo en la proteinuria.

Donadio<sup>71</sup> y col. 2006, realizaron un ECCA a fin de confirmar esta asociación entre dosis de aceite de pescado y evolución de la FR. Aleatorizaron 37 y 36 pacientes con 4 g y 8g de omega 3, respectivamente, todos con índice de masa corporal (IMC)  $>24.9$  y  $<29.9$ , evaluados a las 6 semanas y a los 6 meses de tratamiento. La concentración de omega 3 fue menor en los pacientes con IMC elevado que fueron tratados con bajas dosis de aceite de pescado, no reportándose diferencias entre concentración y dosis elevada de Omega 3. A los 2 años de seguimiento, no se observaron cambios en los valores de proteinuria, Crs, PA ni en la evolución a ERCT dependiente del BMI o del dosaje de ácidos grasos según kilogramo de peso.

Se realizaron tres meta-análisis que evaluaron aceite de pescado como intervención terapéutica:

Dillon<sup>72</sup>, Schena<sup>8</sup> y col. incluyeron para el análisis inicialmente los siguientes estudios: Bennett<sup>73</sup> y col., en donde no se observaron efectos beneficiosos en pacientes con N.IgA y moderada lesión renal (IC 95% muy amplio); Petterson y col. con iguales resultados, sin reporte adecuado del grado de lesión renal; Donadio y col., en el cual encuentran una diferencia, ya que el aceite de pescado administrado en pacientes con moderada lesión renal fue beneficioso sobre la reducción de la Crs (RR 0.17 IC 95% 0.07 - 0.41). Cuando se efectuó el análisis estadístico del *pool* de pacientes de los tres estudios incluidos ( $n=175$  pacientes: RR 0.69; IC 95% 0.15 a 3.21,  $p=0.6$ ,  $I^2=11.18$ ), se concluyó que el aceite de pescado no tuvo efectos beneficiosos sobre la función renal y la proteinuria.

Considerando estudios individuales como el de Donadio<sup>69</sup>, en 1994, en donde se obtiene, según las distintas revisiones sistemáticas, un RR 0.20 (IC 95% 0.06 a 0.65) sobre la progresión de la enfermedad renal, coincidimos con Dillon y col, sobre la necesidad de implementar un ECCA con número de pacientes adecuado y tiempo suficiente de seguimiento, que permita demostrar al menos el 20% de beneficio reportado sobre la progresión de la función renal en los paciente con N.IgA que reciben aceite de pescado.

Reid<sup>66</sup> y col. en el 2011, desarrollaron un MA a fin de evaluar el beneficio de las terapias no inmunosupresores en la N.IgA Un total de 7/52 estudios incluidos fueron consi-

derados para el análisis de eficacia del aceite de pescado, con iguales resultados al MA anterior.

No han ECCAs publicados sobre uso de aceite de pescado en niños con N.IgA.

## Niveles de evidencia y grados de recomendación

Asumiendo que los resultados controversiales de los distintos trabajos publicados, en relación a efectos beneficiosos del aceite de pescado sobre "Deterioro progresivo de la función renal y proteinuria", probablemente sean debido a estudios con numero insuficiente o tiempo de seguimiento inadecuado para la producción del evento en estudio, o bien diseños cuya validez interna está afectada, ya sea por aleatorización ausente o poco clara, falta de ciego, pérdida en el seguimiento de  $>20\%$  o por ausencia de análisis por intención de tratar, no podemos realizar una recomendación concluyente sobre el uso de aceite de pescado en pacientes con N.IgA. Dado los beneficios potenciales referidos y la ausencia de eventos adversos reportados, debería considerarse el aceite de pescado como una intervención terapéutica coadyuvante válida en etapas tempranas de N.IgA. *Nivel de evidencia II b, grado D de recomendación* No hay ECCAs con esta intervención en niños, por lo tanto no podemos recomendar su uso.

## Rol de la terapéutica con agentes antiplaquetarios

Los agentes antiplaquetarios han sido ampliamente usados en la N.IgA, especialmente en algunos países. Si bien el mecanismo de acción de los antiplaquetarios en esta nefropatía no está dilucidado, numerosos procesos fisiológicos permitirían explicar los efectos beneficiosos descritos en algunos ECCAs. Los antiplaquetarios bloquean la liberación de mediadores desde las plaquetas (serotonina y Factor de Crecimiento derivado de plaquetas) Los antiplaquetarios disminuyen la carga aniónica de la membrana basal glomerular, aumentando la tasa de filtración glomerular por aumento del flujo renal Los antiplaquetarios inhiben la proliferación de las células mesangiales

### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible los beneficios del tratamiento con antiplaquetarios sobre la función renal de los pacientes con N.IgA, y la presencia de efectos adversos.

Criterios clínicos basados en la experiencia (*Nivel de Evidencia III y IV*)

Los datos reportados son insuficientes para confirmar la eficacia de los antiplaquetarios sobre la proteinuria y/o función renal como única intervención terapéutica en pacientes con N.IgA progresiva. Se podría considerar su

administración combinados con otras drogas. *Nivel de evidencia 1c.*

¿Quiénes deben recibir tratamiento con antiplaquetarios?

En aquellos pacientes con N.IgA progresiva, los antiplaquetarios podrían sumarse como terapéutica coadyuvante.

¿Que dosis deben recibir? ¿Cuánto tiempo?

La dosis y el tiempo es variable de acuerdo al antiplaquetario usado.

No hay experiencia en niños con N.IgA y uso de aceite de pescado.

### Estrategia de búsqueda en bases de datos electrónicas

Como se refiere previamente, adicionándole los términos MESH mencionados la intervención "or antiplaquetarios, Ti, TiAB, Abst, Tw, luego se aplicaron los filtros metodológicos establecidos. De la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda.

### Resumen de la evidencia

Taji<sup>74</sup> y col. en el año 2006 desarrollaron un meta-análisis para evaluar el efecto de los antiplaquetarios sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con N.IgA. Se incluyeron un total de 7 ECCAs.

Los resultados demostraron que los antiplaquetarios reducen significativamente el riesgo de desarrollar proteinuria en la N.IgA (RR 0.61 IC95% 0.39-0.94,  $p=0.025$ ), con heterogeneidad entre los estudios. En el análisis de subgrupos, el dipiridamol fue el antiplaquetario más efectivo en el control de la proteinuria (RR 0.50 IC95% 0.36 a 0.59,  $p=0.000$ ,  $I^2 1.52$ ).

En relación a la función renal se observó un efecto protector significativo de los antiplaquetarios (RR 0.74 IC95% 0.63 a 0.87,  $p<0.000$ ), sin heterogeneidad. Las limitaciones de esta revisión están dadas por el reducido número de estudios, tamaño muestral pequeño, uso de diferentes antiplaquetarios, en algunos casos, combinados con drogas inmunosupresoras y/o IECAs, que actúan como modificadores de efecto. No se realizó análisis de subgrupo en relación a la severidad histológica de la nefropatía en los diferentes estudios incluidos. Reid<sup>66</sup> y col. 2011, desarrollaron un MA a fin de evaluar el beneficio de las terapias no inmunosupresores en la N.IgA. De los 52 estudios totales elegidos 1 fue incluido para analizar su eficacia. Se observó aumento significativo del CICr a favor del grupo con tratamiento combinado dipiridamol+ fluvastatina (1 estudio,  $n=30$  MD 22.60, IC95% 11.83 a 33.37).

*Nivel de evidencia. Fuerza de recomendación*

En pacientes con N.IgA progresiva, los antiplaquetarios pueden sumarse como agentes coadyuvantes en el trata-

miento de esta enfermedad. *Nivel de evidencia 1 c, grado C de recomendación.*

No hay estudios con diseños adecuados que evalúen la eficacia de los antiplaquetarios en pediatría, por lo tanto, no podemos realizar ninguna recomendación respecto a su uso.

### Rol terapéutico de la tonsilectomía

La Tonsila es parte del sistema secretor de Inmunoglobulina A (IgA). La hipótesis de hiperactividad del sistema inmunológico, con síntesis defectuosa de IgA, formación de complejos inmunes que se depositan en el mesangio, sumado a un clearance alterado de esta IgA, avalarían la tonsilectomía como una intervención beneficiosa en la N.IgA<sup>74</sup>.

#### Objetivo

Evaluar en la literatura disponible los beneficios de la Tonsilectomía sobre la función renal en los pacientes con N.IgA, y la presencia de efectos adversos.

Criterios clínicos basados en la experiencia (*Nivel de Evidencia III y IV*)

¿Quiénes pueden beneficiarse con la Tonsilectomía?

No hay trabajos consistentes que puedan responder esta pregunta, ya que no se identificó una población de mayor riesgo.

La tonsilectomía, ¿puede disminuir los episodios de macrohematuria por remoción del órgano que actúa como activador de IgA?, ¿Puede definir recurrencia en la enfermedad por IgA?

Si asumimos que no es el único tejido linfóide que existe en el organismo (Adenoides, Anillo de Waldeyer), la recurrencia de macrohematuria y de la enfermedad es posible, independientemente de esta intervención. *Nivel IV de evidencia*

Indicaciones para Tonsilectomía: ¿Cuándo realizarla?, ¿Cuáles son las complicaciones?

Las indicaciones son variadas. Las complicaciones más frecuentes son las hemorragias postquirúrgicas (2:1 en la relación adultos y niños), transfusiones sanguíneas (1% de los pacientes), mortalidad (1/15.000-25.000 pacientes) según *UK National Tonsillectomy 2003/2004. Nivel III de evidencia* La tonsilectomía: ¿produce remisión de la enfermedad por IgA?

Se describe una remisión del 24 al 56% post tonsilectomía, pero este porcentaje coincide con la remisión espontánea temprana de la N.IgA. *Nivel IV de evidencia*

### Estrategias de búsqueda en bases de datos electrónicas

Como se refiere previamente, adicionándole los términos MESH mencionados la intervención "or Tonsillectomy

treatment, Ti, TiAB, Abst, Tw, luego se aplicaron los filtros metodológicos establecidos. De la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda.

## Resumen de la evidencia

En varios estudios retrospectivos, se describen efectos beneficiosos de la tonsilectomía en la sobrevida renal a 10 años de seguimiento<sup>75</sup>, otros informan lo opuesto con igual tiempo de seguimiento<sup>75</sup>.

Numerosos reportes de series de casos destacan la disminución de las recaídas en pacientes con N.IgA leve a moderada asociado a tonsilectomía, ya sea como única intervención ó combinada con Inmunosupresores. No existe hasta el momento ECCAs que evalúen esta intervención en N.IgA tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

## Niveles de evidencia y grados de recomendación

Si bien numerosos estudios reportan beneficios de la tonsilectomía sobre la función renal en pacientes con N.IgA, éstos corresponden a estudios retrospectivos. Por no contar en la literatura disponible con estudios que presenten diseños adecuados, no podemos recomendar esta intervención en pacientes con N. IgA.

## Tratamiento de la nefropatía por IgA según cuadro clínico de presentación

Según la evidencia universal disponible hasta el momento, la elección del tratamiento de la N.IgA según su forma de presentación es controvertida.

## Recomendaciones generales

Existe un consenso universal sobre las recomendaciones generales a cumplir para enlentecer la progresión de la enfermedad renal, algunas de las cuales se han evaluado en la presente Guía:

- Tratamiento de la Hipertensión Arterial (Objetivo: Presión Arterial (PA) < 125/75-130/80 mmHg). PA en niños  $\leq$  Pc 90 para edad.

- Tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) ó Bloqueante del Receptor de Angiotensina II (BRA II): Beneficioso sobre la progresión de la enfermedad renal comparado con el uso de otros antihipertensivos.

- La combinación de IECA y BRA II: posee un efecto antiproteinúrico mayor que administrarlos como monoterapia en pacientes normotensos.

- Dislipemia: Tratamiento con estatinas. No aconsejable en niños < 5 años.

- Dieta Hipoproteica. En niños normoproteica según edad / talla.

- Tonsilectomía: datos estadísticos insuficientes para su recomendación.

- Aceite de pescado: controvertido (omega 3-PUFA, EPA, DHA).

## Recomendaciones según cuadro clínico (Fig. 2)

En adultos:

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal (FR) conservada (Filtrado Glomerular (FG) > 60 ml/min), ausencia de Proteinuria: Sin tratamiento específico.

- Micro-macrohematuria (MH) c/ FG < 60 ml/min, sin Proteinuria: Sin tratamiento específico. Nefroprotección.

- MH + Proteinuria leve (< 0.5 g/día), FR conservada (FG > 60 ml/min) y cambios histológicos leves: Sin tratamiento específico. IECA y/o BRA II, Estatinas. Control anual.

- MH + Proteinuria hasta 1 g/día, FR conservada (FG > 60 ml/min) y cambios histológicos leves: Sin tratamiento específico - Control estricto de PA (< 125/75 mmHg), IECA y/o BRA II y Estatinas. Seguimiento periódico.

- Proteinuria 1-3 g/día, FR normal, con cualquier grado de lesión histológica: Nefroprotección + Corticoides (prednisona 60-80 mg/d vo inicial) por 6 meses. Beneficios: reduce proteinuria y estabiliza la FR.

- Proteinuria 1-3 g/día, FR alterada (FG < 60 ml/min), con cualquier grado de lesión histológica: Nefroprotección + corticoides (prednisona 60-80 mg/d vo inicial) por 6 meses Aceite de Pescado: podría usarse como coadyuvante (etapas tempranas). Beneficios: reduce proteinuria y estabiliza la FR.

- Síndrome Nefrótico o Proteinuria > 3 g/día, con FR conservada (FG > 60 ml/min) y lesiones histológicas leves sin proliferación: Tratamiento con corticoides + Nefroprotección. Sin mejoría al año de iniciado el tratamiento y sospecha de progresión: Iniciar tratamiento con drogas citotóxicas.

- Síndrome Nefrótico o Proteinuria > 3 g/día, con FR alterada (FG < 60 ml/min) y lesiones histológicas graves, proliferativas, con semilunas: Tratamiento con corticoides + drogas citotóxicas: ciclofosfamida ev. + metilprednisona pulsos ev., luego prednisona vo.

- Proteinuria persistente > 3 g/día, FR alterada (FG < 60 ml/min), cualquier grado de lesión histológica (no semilunas): Tratamiento con citotóxicos + corticoides: ciclofosfamida vo / azatioprina + prednisona vo Beneficios: Efecto protector sobre la función renal, por lo que se recomienda su uso en formas severas de Nefropatía por IgA, estabiliza la FR y retraso de progresión a dos años de tratamiento.

- Enfermedad Renal Crónica Avanzada (FG  $\leq$  25 ml/min), Proteinuria masiva y/o HTA severa no controlada: No está recomendado el uso de bloqueantes del SRAA ni el uso de corticoides asociados.

En niños:

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal conservada (FG > 70 ml/min), ausencia de Proteinuria: Control cada 6-12 meses.

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal conservada (FG > 70 ml/min), y proteinuria significativa: Nefroprotección (IECA-BRAII).

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal conservada (FG > 70 ml/min), y proteinuria masiva (c/sin síndrome nefrótico de laboratorio: proteinuria masiva + hipoalbuminemia): Corticoides vo. + Nefroprotección. (IECA-BRAII)

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal (FR) alterada (FG < 60 ml/min), Proteinuria significativa: Corticoides vo. + Nefroprotección. (IECA-BRAII)

- Micro-macrohematuria c/ Función Renal (FR) alterada (FG < 60 ml/min), y proteinuria masiva (c/sin síndrome nefrótico de laboratorio: proteinuria masiva + hipoalbuminemia): Corticoides vo. + Nefroprotección. (IECA-BRAII) + estatinas + aceite de pescado

- Glomerulonefritis rápidamente evolutiva c/ Función Renal alterada Corticoides pulsos ev. + Ciclofosfamida vo, luego tratamiento prolongado 3-6 meses con CFM y corticoides en descenso. Síndrome Nefrótico o Proteinuria > 3 g/día, con FR alterada (FG < 60 ml/min) y lesiones histológicas graves, proliferativas, con semilunas

**Agradecimientos:** A los Dres. Gerardo Mogni, Enrique Dorado y Cristian Kramer, por su colaboración en la evaluación de la literatura. A Daniel Comandé, quién realizó una exhaustiva y completa búsqueda de la literatura existente a nivel mundial. Al Dr. Pedro Quieto, quien brindó su colaboración y apoyo incondicional para el desarrollo de la presente guía. Al Consejo de Glomerulopatías: Dr Pedro Quieto, Gerardo Mogni, Cristian Kramer, Enrique Dorado, Bruno Lococco, Gustavo Greloni, Olga Guardia, Sonia Buttó, Gustavo Lancestremere, Sergio Lider-

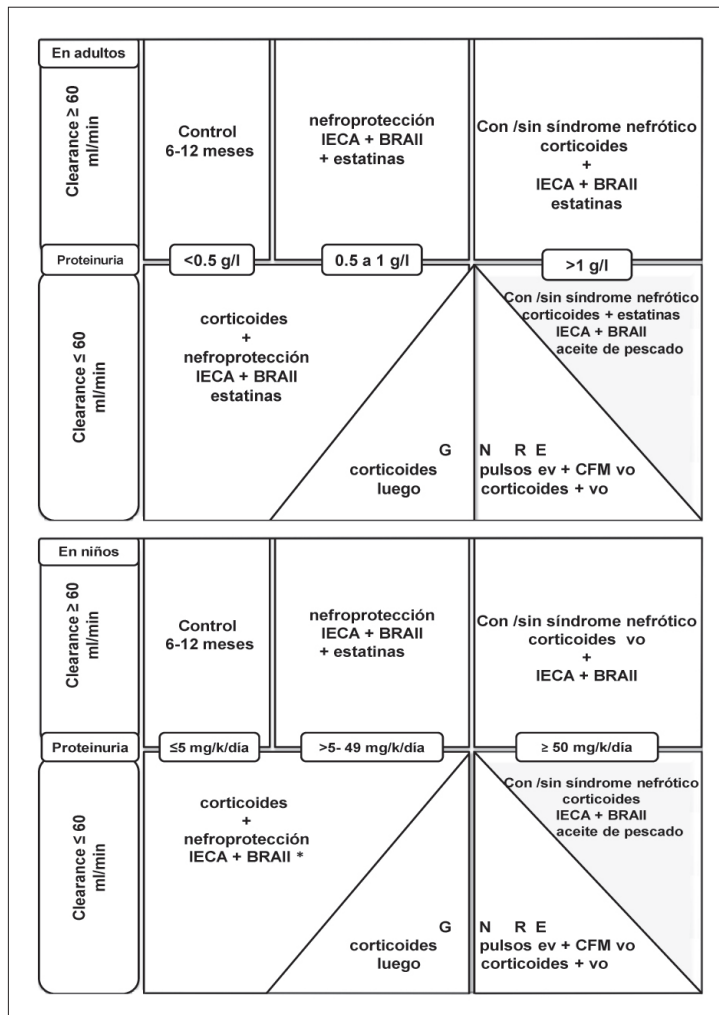


Fig. 2.- Esquema de tratamiento según proteinuria y clearance de creatinina

man, Rodolfo Piscitelli, Diana Miserendino, Bernarda Fassini, Alejandra Quevedo, Analía Altamirano, Ana Malvar.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1.– Calidad de los estudios incluidos. Intervención con corticoides

Autor/Año Diseño	Intervención	Aleatorización	Ciego	Intención de tratar	Perdida de seguimiento %
Lai 1986 ECC	corticoides vs placebo	no clara	no	no	0
Kobayashi1996 EC	corticoides vs placebo	no clara	no	no	>20
Pozzi 1999 ECCA	corticoides vs placebo	no clara	no	sí	<10
Pozzi 2002 ECCA	corticoides vs placebo	no clara	no	sí	<5
Suzuki 2001 CO	corticoides + CFM	no clara	no	sí	<10
Julian 1993 CO	corticoides vs placebo	no clara	no	no	<10
Hogg 2006 ECCA	corticoides +O3FA/O3FA	no clara	si	sí	<20
Rocatello 2000 ECC	corticoides + CFM	no clara	no	no	<1
Tumlin 2003 CO	corticoides vs placebo	no clara	no	no	<1
Ballardie 2002 ECCA	corticoides + CFM +Aza	no clara	si	sí	<1
Harmankaya 2002 ECCA	corticoides + Aza	no clara	no	sí	<1
Pozzi 2010 ECCA	corticoides + Aza/Cortic	si	no	sí	<3
Kanai 2004 ECCA	corticoides /IECA	si	no	no clara	<1
Horita 2007 ECCA	prednisona / losartan	no clara	no	sí	10
Trimarchi 2007 ECC	prednisona/ IECA	no	no	sí	0
Kobayashi 2003 ECC	corticoides + antiplaq	no clara	no	no clara	<1
Katafuchi 2004 ECCA	corticoides + antiplaq	sí	no	no clara	<20
Welch 1992 CO	corticoides / placebo	no clara	doble	no clara	<15
Shoji 2000 ECCA	corticoides + antiplaq	sí	no	no clara	<20
Yoshikawa 1999 ECCA	cortic/aza/antiplaq/hep/warf	sí	no	no clara	5
Yoshikawa 2006 ECCA	cortic/aza/antiplaq/hep/warf	sí	no	no clara	<5
Lv 2009 ECCA	corticoides vs IECA	sí	doble	no clara	5
Schenna 2002 MA	cortic/aza/CFM/dipir.	NA	NA	NA	NA
Samuels 2003 MA	cortic/MMF/aza/CFM/CsA	NA	NA	NA	NA

ECCA= ensayo clínico controlado aleatorizado, ECC+ ensayo clínico controlado, C+ cohorte, CT= corte transversal, MA+ meta-análisis, NA= no aplica

Tabla 2.– Calidad de los estudios incluidos. Intervención con MMF citotóxicos y CsA

Autor/Año Diseño	Intervención	Aleatorización	Ciego	Intención de tratar	Perdida de seguimiento %
Cheng 2002 ECCA	MMF + prednisona	no clara	no	no clara	no clara
Maes 2004 ECCA	MMF +IECA vs IECA+placebo	sí	no	no clara	<10
Tang 2005 ECCA	MMF+IECA+BRAII/IECA+BRAII	no clara	no	sí	no clara
Frisch 2005 ECCA	MMF+IECA+BRAII/IECA+BRAII	sí	sí	sí	0
Lai 1987 ECCA	CsA/placebo	no clara	sí	sí	0
Tan 2008 RVS	MMF vs pred/IECA placebo/ IECA/BRAII	NA	NA	NA	NA
Samuels 2004 RVS	cortic/MMF/Aza/CFM/CsA	NA	NA	NA	NA
Xu 2009 RVS	cortic/MMF/Aza/CFM/CsA	NA	NA	NA	NA

ECCA= Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, ECC= Ensayo Clínico Controlado, C= Cohorte, CT= corte transversal, RVS = Meta-análisis, CO=Cruzado, NA= no aplica

Tabla 3.– Calidad de los estudios incluidos. Intervención con IECA/BRAII

Autor/Año Diseño	Intervención	Aleatorización	Ciego	Intención de tratar	Perdida de seguimiento %
Praga 2003 ECCA	IECA vs placebo	sí	sí	sí	10
Li 2006 ECCA	valsartán vs placebo	sí	doble	sí	0
Nakao 1999 ECCA	IECA/BRAII IECA vs BRAII	sí	doble	sí	5
Mascchio 1994 ECCA	fosinopril placebo	sí	doble	sí	10
Russo 1999 CO	IECA/BRAII a distintas dosis	no clara	no	no	no clara
Russo 2001 CO	IECA/BRAII a distintas dosis	no clara	no	no	no clara
Woo 2000 ECCA	enalapril/losartan/placebo	no clara	no	no	10
Woo 2009 ECCA	losartan/placebo	sí	no	no	10
Campbell 2003 CO	IECA/ BRA	sí	no	sí	no clara
Coppo 2007 ECCA	benazepril/placebo	sí	doble	sí	0
Cheng 1998 ECCA	captopril/nadolol	no clara	no	no	0
Song 2006 CO	ramipril/candesartán	no clara	sí	no	0
Kanai 2004 ECCA	corticoides/IECA	sí	no	no clara	<1
Horita 2007 ECCA	prednisona/losartan	no clara	no	sí	10
Trimarchi 2007 ECC	prednisona/IECA	no	no	sí	0
Chen 2003 ECCA	benazepril/urokinasa	no clara	no	no clara	0
Cheng 2009 RVS	IECA/BRAII vs antihipertensivos	NA	NA	NA	NA
Reid 2011 RVS	drogas no inmunosupresoras	NA	NA	NA	NA

ECCA= Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, ECC= Ensayo Clínico Controlado, NA= no aplica, C= Cohorte, CT= corte transversal, RVS = Meta-análisis, C= Cohorte, CO=Cruzado

Tabla 4.– Calidad de los estudios incluidos. Intervención con aceite de pescado

Autor/Año Diseño	Intervención	Aleatorización	Ciego	Intención de tratar	Perdida de seguimiento %
Bennet 1989 ECCA	EPA + DHA	no clara	no	no clara	0
Petterson 1989 ECCA	EPA + DHA	no clara	doble	no	>5
Donadio 1994 ECCA	EPA + DHA	no clara	doble	no	<20
Hogg 2006 ECCA	EPA + DHA	no	no	no clara	no clara
Dillon 1997 ECCA	cortic/citotox/aceite pescado	NA	NA	NA	NA
Schena 2002 RVS	EPA + DHA	NA	NA	NA	NA
Reid 2011 RVS	drogas no inmunosupresoras	NA	NA	NA	NA

ECCA= Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, ECC= Ensayo Clínico Controlado, C= Cohorte, CT= corte transversal, RVS = Meta-análisis, CO=Cruzado, NA= no aplica

Tabla 5.– Calidad de los estudios incluidos. Intervención con antiplaquetarios

Autor/Año Diseño	Intervención	Aleatorización	Ciego	Intención de tratar	Perdida de seguimiento %
Taji 2006 RVS	Trimetazidina/placebo/ dipiridamol/Dilazep	NA	NA	NA	NA
Reid 2011 RVS	dipir.+warfarin/vitamina B	NA	NA	NA	NA

ECCA= Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, ECC= Ensayo Clínico Controlado, C= Cohorte, CT= corte transversal, RVS = Meta-análisis, CO=Cruzado, NA= no aplica



## Bibliografía

1. 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.
2. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991; 40: 1050-4.
3. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1541-1555.
4. Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 716-21.
5. Alamartine E, Sabatier J, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis. An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-9.
6. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy. Pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1054-1061.
7. Mestecky J, Tomana M, et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 172-82.
8. Schena F, Strippoli G, Manno C. Therapeutic aspects of IgA nephropathy: an overview. *Nephrology* 2002; 7: S156-S163.
9. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 4.
10. Haas M. Histological sub classification of IgA nephropathy: a clinicopathological study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829-42.
11. D'Amico G. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986; 59: 363-78.
12. Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26: 174-80.
13. Kobayashi Y, Kazufumi F, Yoshiyuki H, et al. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10 year follow-up study. *Nephron* 1996; 72: 237-42.
14. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-7.
15. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-63.
16. Suzuki S, Joh K, Hagiwara M, et al. Evaluation on the effect of steroid therapy for the outcome of IgA nephropathy in adults on the basis of histological scoring: A clinicopathological study of 104 cases. *Nephrol* 2001; 6 suppl.
17. Julian BA, Barker C. Alternate-day prednisone therapy in IgA nephropathy. Preliminary analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 198-206.
18. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 467-74.
19. Rocatello D, Ferro M, Cesano G, et al. Steroids and Cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 833-835.
20. Tumlin J, Lohavichan V and Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous Cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1321-1329.
21. Ballardie F, Roberts I. Controlled Prospective Trial of Prednisolone and Cytotoxics in Progressive IgA Nephropathy. *Journal of the American Society Nephrol* 2002; 13: 142-8.
22. Harmankaya O, Öztürk Y, Ba stürk T, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *International Urology and Nephrology* 2002; 33: 167-71.
23. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of Azatioprina to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1783-90.
24. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Prednisolone co-administered with losartán confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. *Renal Failure* 2007; 29: 4412-46.
25. Trimarchi H, Muryan A, Young P, et al. Dual Renin-Angiotensin System Blockade plus oral methylprednisone for the treatment of proteinuria in IgA nephropathy. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 445-50.
26. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 53: 26-32.
27. Kanai H, Masutani K, Katafuchi K, et al. Comparable renoprotective effect of oral corticosteroid with angiotensin II-suppression in patients with IgA nephropathy of matched groups for histological damages. *Nephrology* 2004; 9: A57.
28. Kobayashi Y, Sano T, Nakamura K, et al. Long-term effect of 2-year steroid therapy in progressive IgA nephropathy: A 30-year follow-up study compared with a non-steroid Group. *Nephrology* 2003; 8: A113- A114.
29. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: 972-83.
30. Katafuchi R, Ikeda K, Kumagai H, et al. A limitation and efficacy of low dose steroid therapy in IgA nephropathy: Prospective randomized control trial in the two study groups according to the amount of urinary protein excretion. *Nephrology* 2004; 9: A 58.
31. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 194-201.
32. Strippoli G, Manno C, Schena F.P An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: Assessment and criticism. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: 6.
33. Cheng J, Zhang X, Zhang W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2009; 30: 315-22.
34. Welch TR, Fryer C, Shely E, et al. Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in immunoglobulin A glomerulonephritis. *J Pediatr* 1992; 121:474-7.
35. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. (For the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group). A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:101-9.
36. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. (For the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group). Steroid Treatment for Severe Childhood IgA Nephropathy: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-7.
37. Choi M, Eustace J, Gimenez L, et al. Mycophenolate Mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-14.
38. Allison A, Eugui E. Mycophenolate Mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.

39. Chen X, Chen P, Cai G, et al. A randomized control trial of Mycophenolate Mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 796-801.
40. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate Mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65:1842-9.
41. Tang S, Leung J, Chan I, et al. Mycophenolate Mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney International* 2005; 68: 802-12.
42. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in Patient with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005 20: 2139-45.
43. Tan C, Loh P, Yang W, et al. Mycophenolate Mofetil in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review. *Singapore Med J* 2008; 49 : 780-5.
44. Xu G, Tu W, Jiang D, et al. Mycophenolate Mofetil Treatment for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 362-7.
45. Bustos C, González-Cuadrado S, et al. Cyclosporin A (CsA) modulates the glomerular production of inflammatory mediators and proteoglycans, in experimental nephrosis. *Clin. Exp. Immunol* 1995; 102: 608-13.
46. Hortelano S, Castilla M, Torres AM, et al. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2315-23.
47. Lai KN, Lai FM, Li PK et al. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin. Res. Ed)* 1987; 295: 1165-8.
48. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-41.
49. Grone EF, Abboud HE, Hohne M, et al: Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: Modulation by mitogenic vasoconstrictors. *Am J Physiol* 1992; 263: F686-F696.
50. MDRD Study Group. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 556-66.
51. Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S90-S96.
52. Maschio G. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-73.
53. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-6.
54. Russo R, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of Losartán and Enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
55. Campbell R. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63: 1094-103.
56. Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
57. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1880-8.
58. Cheng IKP, Fang GX, Wong MC, et al. A randomized prospective comparison of Nadolol, Captopril with or without Ticlopidine on disease progression in IgA nephropathy. *Nephrology* 1998; 4: 19-26.
59. Woo K, Lau Y, Wong K, et al. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular perm selectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000; 58:2485-91.
60. Woo K, Chan C, Tan H, et al. Beneficial effects of high-dose losartán in IgA nephritis. *Clinical Nephrology* 2009; 71: 617-24.
61. Song JH, Lee SW, Suh JH, et.al. The effects of dual blockade of the renin- angiotensin system on urinary protein and transforming growth factor-beta excretion in 2 groups of patients with IgA and diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2003; 60: 318-26.
62. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
63. Li PK et al. Hong Kong study using Valsartán in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 751-60.
64. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
65. Chen X, Qui Q, Tang L, et al. Effects of co-administration of Urokinasa and Benazepril on severe IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 852-9.
66. Cheng J, Zhang W, Zhang H, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract*, 2009, 63: 880-8.
67. Reid S, Cawthon P, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *The Cochrane Library* 2011, Issue 3.
68. Holman R, Johnson S, Bibus D, Spencer D, Doradio J. Essential fatty acid deficiency profiles in idiopathic immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 648-54.
69. Donadio J, Grande J. IgA Nephropathy. Review Article. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-48.
70. Donadio J Jr, Bergstralh E, Offord K, Spencer D, Holley K. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy: Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Eng J Med* 1994; 331: 1194-9.
71. Hogg R, Fitzgibbons L, Atkins C, et al. for the North American IgA Nephropathy Study Group. Efficacy of Omega-3 Fatty Acids in Children and Adults with IgA Nephropathy Is Dosage- and Size-Dependent. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1167-72.
72. Donadio J, Bergstralh E, Bibus D, Grande J. Is Body size a biomarker for optimizing dosing of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with IgA nephropathy?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 933-9.
73. Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-44.
74. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989; 31: 128-31.
75. Taji y, Kuwahara T, Shikata S, Morimoto T. Meta -analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*; 2006, 10: 268-73.
76. Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1861-7.
77. Chen Y, Tang Z, Wang Q, et al. Long Term Efficacy of Tonsillectomy in Chinese Patients with IgA Nephropathy. *Am J Nephrol* 2007; 27: 170-5.