



**Caracterización Clínico e Histopatológica de la
Nefropatía por IgA (IgAN) en la Región Caribe
Colombiana entre el 2008 – 2018**

Eduardo Martínez Bula

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Medicina Interna
Barraquilla (Atl), Colombia

2.019

Caracterización Clínico e Histopatológica de la Nefropatía por IgA (IgAN) en la Región Caribe Colombiana entre el 2008 – 2018

Eduardo Martínez Bula

Informe Final de Ejercicio de Investigación en la Especialidad Médica:
Medicina Interna

Tutores:

Gustavo Aroca Martínez
MD, Spc Med Inter, PhD Inv. Doc.

Henry González Torres
Bio, Spcs App Stat, MSc Bio, DrSc (C) BioMed

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Medicina Interna
Barraquilla (Atl), Colombia
2.019

Dedicatoria

Este trabajo lo dedicamos en primer lugar a Dios, mi familia y a todos mis compañeros que me ayudaron a alcanzar este logro.

Agradecimientos

Con toda gratitud a todas las personas que contribuyeron al éxito de esta investigación.

Resumen

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular crónica primaria más prevalente en todo el mundo, caracterizada por anomalías urinarias persistentes (hematuria microscópica y/o proteinuria) o episodios recurrentes de hematuria macroscópica en concomitancia con infecciones del tracto respiratorio superior. La epidemiología es variable según la distribución geográfica; en Colombia hay pocos estudios sobre enfermedades glomerulares y en nuestra región no existe registro de características clínicas e histológicas de la IgAN, por lo que se hace necesario conocer el comportamiento y aclarar el perfil epidemiológico.

Objetivos: Describir las características clínicas e histológicas de la nefropatía por IgA en una muestra de biopsias renales en una clínica en Barranquilla entre año 2008 y 2018.

Métodos: Estudio descriptivo de 25 reportes de patología con la respectiva historia clínica. Se analizaron características sociodemográficas y determinantes clínicos e histológicos.

Resultados: 72% fueron mujeres, la procedencia fue Barranquilla en 68%, la mediana de edad 34 años y de TFG 94,4 ml/min, la proteinuria se presentó en el 96%, hematuria en 92%, hipertensión en 36% y en la clasificación de Oxford se observó M1 en 80%, E1 y S1 en 8% respectivamente, T0 en el 88% y los depósitos de C3 en 20%, IgG en 84% e IgM en el 52%.

Conclusiones: La entidad fue más frecuente en mujeres y la manifestación clínica fue la proteinuria seguida de hematuria e hipertensión, la TFG y creatinina fue normal, la mayoría tenía hiper celularidad mensangial y el depósito de C3 fue menor que lo informado universalmente.

Palabras clave:

Enfermedad de Berger, glomerulonefritis por IgA, Nefropatía por IgA, nefritis por IgA.

Abstract

IgA nephropathy is the most prevalent primary chronic glomerular disease in the world, characterized by persistent urinary anomalies (microscopic hematuria and / or proteinuria) or recurrent episodes of macroscopic hematuria in concomitance with the upper respiratory tract. The epidemiology is variable according to the geographical distribution; in Colombia there are few studies on glomerular diseases and in our region there is no record of clinical and histological characteristics of IgAN, so it is necessary to know the behavior and clarify the epidemiological profile.

Objective: To describe the clinical and histological characteristics of IgA nephropathy in a sample of biopsies in a clinic in Barranquilla between 2008 and 2018.

Methods: Descriptive study of 25 pathology reports with respect to clinical history. The sociodemographic characteristics and clinical and histological determinants will be analyzed

Results: 72% women, the origin was Barranquilla in 68%, median age 34 years and GFR 94.4 ml / min, proteinuria was presented in 96%, hematuria in 92%, hypertension in 36% and in the classification of Oxford M1 was observed in 80%, E1 and S1 in 8% respectively, T0 in 88% and deposits of C3 in 20%, IgG in 84% and IgM in 52%.

Conclusions: The entity was more frequent in women and the clinical manifestation was proteinuria followed by hematuria and hypertension, GFR and creatinine was normal, the mesangial hypercellularity and the C3 deposit was lower than universally.

Key words:

Berger's Disease, IGA Glomerulonephritis, IGA Nephropathy, IGA Type Nephritis.

1. Planteamiento del Problema

La nefropatía IgA (NIgA) está reconocida como la causa más común de enfermedad glomerular, con un curso evolutivo variable: desde cuadros de microhematuria y proteinuria aislada, hasta el fracaso renal agudo (FRA) o la insuficiencia renal, rápidamente progresiva. Su comienzo como FRA es relativamente frecuente en el contexto de necrosis tubular aguda (NTA)(1).

La presentación clínica depende de la edad del paciente. Más del 75% de los niños se presentan con hematuria macroscópica tras un episodio muy reciente de infección respiratoria o digestiva. Los adultos suelen presentarse con proteinuria, hematuria microscópica o hipertensión, solos o en combinación. La relación hombre-mujer es de 2-3:1 para los niños y adultos en la mayoría de los países, mientras que la proporción es de aproximadamente 1:1 en Asia. El síndrome nefrótico y la glomerulonefritis rápidamente progresivas se presentan en menos del 10% de los casos(2).

En el país, las principales causas de ERC las constituyen las enfermedades precursoras como la hipertensión arterial (HTA) y otros tipos de enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes mellitus tipo II y la uremia. Otras enfermedades asociadas con la ERC son las enfermedades autoinmunes, la insuficiencia renal aguda y el VIH. En estos pacientes se recomienda efectuar estudios de cribaje para detección oportuna de la ERC. Las principales causas de insuficiencia renal crónica (IRC) en niños están relacionadas con reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, valvas de la uretra posterior, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico e hipoplasia renal. (9)

La ERC es simultáneamente un factor de riesgo y un desencadenante de la enfermedad cardiovascular (ECV) y de otras complicaciones. En el caso colombiano, el 28% de la población diabética y entre el 21 y el 36% de la población hipertensa desarrollan ERC, y entre el 54 y el 67% de las personas con ERC en el país tiene diagnóstico de HTA. Los pacientes con ERC en estadios 1 a 4 tienen mayor prevalencia de enfermedad coronaria, falla cardíaca y factores de riesgo cardiovasculares, y además sufren un mayor número de eventos cardiovasculares que la población sin enfermedad renal. El porcentaje de

pacientes con ERC que mueren por ECV es mayor que el de aquellos que progresan a un estadio de ERC que requiera terapia de reemplazo renal (TRR). (9)

Lo anterior supone el desarrollo de acciones orientadas al control de los factores de riesgo como el manejo de las enfermedades precursoras, el diagnóstico temprano, el empoderamiento y la educación de los pacientes, familiares y cuidadores sobre el riesgo, la vulnerabilidad y los comportamientos protectores. Según los datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), supone el 15% del total de biopsias renales. En adultos, este porcentaje es del 17%, siendo la glomerulonefritis (GN) la primera causa de enfermedad renal sometida a biopsia. La incidencia anual se estima en 6-7 casos por millón de población (10),(11).

Por otro lado, se tiene que según estudios realizados por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, la prevalencia de la ERC tuvo un aumento significativo, al pasar de 127 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en 1993 a 294,6 ppmh en el 2004. Según estimaciones formuladas por Rodríguez en el 2009, el 5% de la población colombiana tendría ERC (2 160 000 personas). En el 2011, más de 788 000 personas la padecían, lo que representa el 2% de la población total (24). En el 2015 se reportaron aproximadamente 962 271 personas con ERC; de ellas, el 15,6% tenía ERC en estadios 3-5 (517 604). Otras 3 385 457 personas sufrieron, de forma simultánea con la ERC, enfermedades precursoras como HTA y diabetes. En el 2015, los departamentos con mayor prevalencia de ERC en el país fueron el Valle del Cauca, seguido por Caldas y Quindío (9).

La nefropatía con IgAN debido a la prevalencia que por historia ya presenta, y por la alta incidencia de casos que se vienen presentando, se convierte en un problema de salud pública importante, por lo tanto. el diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para determinar el pronóstico, se deben tener en cuenta todas las posibles formas en las que se puede realizar el diagnóstico, teniendo en cuenta el nexo epidemiológico, se hace necesario describir las características clínicas e histológicas de la IgAN en biopsias renales en un periodo de 10 años (2008 – 2018) en un centro de referencia en Región Caribe colombiana para conocer como es el comportamiento de esta patología en la epidemiología local.

2. Justificación

Con base a lo expresado en los apartados precedentes, la investigación se considera relevante, debido a que pretende mostrarnos datos clínicos y de laboratorio de tal manera que permita determinar e identificar completamente todas las características que integran a esta enfermedad y así, con este conocimiento lograr tener un acercamiento mayor a las necesidades del paciente y que todo esto sirva para tener una respuesta oportuna a los pacientes que presentan dicha enfermedad.

Atendiendo a estas consideraciones, la realización del estudio se justifica desde diferentes perspectivas. En este contexto, la investigación se justifica teóricamente, debido a que la realización de la investigación suministrará una sucesión de conceptos y definiciones relacionadas con la nefropatía por IgA para reconocimiento de factores de diferentes tipos asociados, así como las consecuencias y agravantes de la enfermedad.

En referencia a la práctica médica, es importante, porque estudia a los pacientes, sus características, estilo de vida, evolución, los cuales difieren según variables como la edad, sexo, paraclínicos, cuadro clínico y biomarcadores, lo cual subyace en la toma de decisiones más asertivas frente a cada caso en particular.

Metodológicamente, el estudio se justifica porque la organización sistemática de los datos de los pacientes en un programa (Excel), permitirán el acopio rápido de información, la cual ofrece un marco de referencia para Formular y ejecutar un programa de acompañamiento, seguimiento y evaluación de la evolución de la enfermedad en los pacientes con nefropatía por IgAN.

La nefropatía con IgAN constituye un problema de salud pública debido a que se ha incrementado la incidencia y prevalencia en los últimos años. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para el pronóstico, y de él depende la futura necesidad de tratamiento en estos pacientes con nefropatía por IgAN en la Clínica de la Costa de la ciudad de Barranquilla en el periodo 2008 – 2014.

3. Marco Teórico

3.1. Nefropatía por IgA

Según Donadio (1) se reconoce como la glomerulonefritis primaria más común en el mundo. Apreciamos, al igual que Berger, que la insuficiencia renal puede desarrollarse en un número considerable de pacientes con IgA (inicialmente se pensó que era un proceso totalmente benigno) sobre variables períodos de tiempo. La nefropatía por IgA es una glomerulonefritis mediada por un complejo inmune, definida morfológicamente por la presencia constante de depósitos mesangiales predominantes o codominantes de IgA acompañada de una variedad de lesiones histopatológicas. La etiología es desconocida, no se ha demostrado que algún antígeno del medio ambiente o algún agente infeccioso desencadene la respuesta de los anticuerpos anti IgA. Dado que la descripción original de glomerulopatía, la nefropatía por IgA idiopática ha recibido la mayor parte de atención en la literatura médica, muchas enfermedades han sido informadas que se asocian esporádicamente con depósitos de IgA mesangial, **Púrpura de Henoch Schoenlein** es una enfermedad multisistémica, Es la más común y podría considerarse una parte del espectro de Nefropatía por IgA idiopática. La asociación de muchos de los trastornos secundarios puede ser una coincidencia, porque la alta prevalencia de Nefropatía por IgA suele ser a largo plazo y puede terminar en enfermedad crónica. Esta revisión ofrece una perspectiva sobre la epidemiología, características clínicas, y diagnóstico, patología, resultado y manejo de pacientes con Nefropatía por IgA idiopática (1).

3.2. Epidemiología Clínica

Según Donadio JV (1) .Estudios epidemiológicos poblacionales sobre la incidencia de Nefropatía por IgA son escasos; la mayoría de los informes relacionan las tasas de prevalencia expresado como un porcentaje de glomerulonefritis primaria o de una serie total de biopsias originadas en estudios de cohorte basados en

derivaciones.. Por ejemplo, la Nefropatía por IgA representa del 7 al 52% de los pacientes con glomerulonefritis, que oscila entre 4 y 44% del total serie de biopsias, como se informó en una revisión exhaustiva reciente de Ibels y Gyory. Las tasas de prevalencia de alta gama se encuentran en Singapur, Japón, Australia, Hong Kong, Finlandia y sur de Europa, y se informan las tasas de prevalencia más bajas del Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos, con la excepción de los nativos americanos que viven en Nuevo México . La baja tasa de prevalencia informada en los Estados Unidos es influenciada no solo por el hecho de que todas las series publicadas de los Estados Unidos provienen de centros de referencia en los que hay una correspondencia con el Dr. James V. Donadio. Jr (1), pero también por un enfoque conservador tomado por los nefrólogos en nuestro país en la recomendación de realizar biopsia renal en pacientes que solo tienen un trastorno asintomático o anormal sedimento de orina. Es una práctica común para los pacientes que presentan con hematuria aislada o proteinuria leve para no recibir un diagnóstico de tejido renal, la biopsia renal se reserva para aquellos las personas que desarrollan cantidades cada vez mayores de proteína de la orina o una aumento de la concentración de creatinina sérica, o ambos. (1)

Según Barrat J (2) El curso clínico de Nefropatía por IgA está bien establecido y recientemente sido revisado en otro lugar Hay varias características clínicas para las cuales no hay una explicación cierta; esta: incluir la preponderancia masculina, la incidencia pico aparente en la segunda y tercera décadas de la vida, la muy amplia gama de presentación de las características clínicas y el tiempo variable de la enfermedad después del diagnóstico Los datos de Japón sugieren que la prevalencia de IgAN subclínica "latente" puede ser incluso más alta que la ya sospecha, sobre la base de biopsias renales en donantes vivos de riñón, en el cual se encontró que el 16% tenía previamente desconocido IgA mesangial . Las diferencias geográficas en aparente prevalencia de Nefropatía por IgA- más alta en la Cuenca del Pacífico, donde la incidencia en pacientes mayores se informa

que está aumentando, y el sur Europa, a diferencia del norte de Europa y América del Norte, siguen siendo el tema de debate. (2)

3.3. Manifestaciones Clínicas y Diagnostico

Según Barratt J (2) .El diagnóstico de Nefropatía por IgA siempre requiere biopsia renal. Sin la presentación clínica es patognomónico, ni siquiera el típico paciente masculino con hematuria macroscópica episódica después de una infección del tracto respiratorio, que es la característica de presentación en 30 a 40% de los casos. La mayoría de los pacientes tienen solo unos pocos episodios de franco hematuria, y tales episodios generalmente recurren durante algunos años en más. La prueba de orina es asintomática en el 30 al 40% de los pacientes con Nefropatía por IgA en la mayoría de las series. Estudios en los cuales la biopsia renal ha sido ofrecida a pacientes con hematuria microscópica aislada sugieren que hasta la mitad de esos pacientes en todos los grupos de edad tendrán Nefropatía por IgA, con la mayoría de los pacientes restantes que tienen o bien nefropatía membranosa o biopsias normales Es muy raro que proteinuria a ocurrir sin hematuria microscópica en la Nefropatía por IgA.

El síndrome nefrótico es infrecuente y ocurre solo en el 5% de todos pacientes con Nefropatía por IgA, pero es más común en niños y adolescentes. Los pacientes pueden desarrollar proteinuria de rango nefrótico en diferentes etapas de la enfermedad, tanto cuando hay glomerular leve lesión y cuando hay glomeruloesclerosis avanzada.

La insuficiencia renal aguda es muy poco frecuente (5% de todos los casos) y se desarrolla por dos mecanismos distintos. Puede ser aguda, como una lesión inmune e inflamatoria severa que produce la media luna formación: Crescentic IgA Nephropaty: esta puede ser la primera presentación de la enfermedad o puede ocurrir superpuesto a conocido más leve IgAN. Alternativamente, puede ocurrir

ocasionalmente insuficiencia renal aguda con lesión glomerular leve cuando hay hematuria glomerular, oclusión tubular y / o daño por glóbulos rojos. Esto es un fenómeno reversible, y ocurre la recuperación de la función renal con medidas de apoyo.

El resto de los pacientes con Nefropatía por IgA, típicamente mayores en presentación, ya tienen proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión cuando reciben el diagnóstico por primera vez. Raramente, la Nefropatía por IgA puede presentarse con hipertensión maligna. Usualmente se supone que tienen Nefropatía por IgA desde hace mucho tiempo que no era detectado antes porque el paciente no tenía hematuria franca, o al someterse al análisis de orina de rutina. (2)

3.4. Diagnóstico

Segun Donadio JV (1) Una vez determinado que un paciente tiene una presentación clínica renal que se ajusta a las descripciones anteriores, se puede realizar un diagnóstico definitivo de Nefropatía por IgA solo mediante biopsia renal. La primera pista para hacer un diagnóstico correcto es mediante un cuidadoso análisis de orina realizado en la primera mañana, muestra de orina recién evacuada. Además de las pruebas fisicoquímicas de proteinuria, se requiere un examen directo del sedimento urinario, utilizando microscopía de campo brillante no teñido, para identificar RBC, leucocitos y cilindros, y, en particular, cilindros de hematíes, todo indicativo de lesión glomerular. La lesión glomerular también se puede sospechar al encontrar RBC dismórficos o glomerulares, utilizando una técnica microscópica automática a lo largo de las líneas de un contador Coulter que distribuye las células para examinarlas de acuerdo con el tamaño. Los hallazgos de cilindros renales (urinarios) y RBC dismórficos que acompañan a hematuria macroscópica o microscópica indican claramente al médico que la hemorragia en el tracto urinario es de origen glomerular, y esto debería evitar que

el paciente tenga que someterse a procedimientos urológicos tales como cistoscopia y retrógrado. La proteinuria cualitativa puede evaluarse adicionalmente midiendo la proteína total de la orina durante las 24 horas o mediante la relación proteína / osmolalidad semicuantitativa o las relaciones proteína / creatinina en la primera mañana, muestras de orina anuladas. Además, los adultos mayores de 50 años a quienes se descubra que tienen proteinuria en el rango nefrótico (excreción de proteínas de 3.5 go más por 24 h) deben ser examinados para determinar la proteinuria de Bence Jones mediante el método de precipitación sulfosalicílica y examen por electroforesis de inmunofijación para detectar cadenas monoclonales ligeras e inmunoglobulinas incluso en concentraciones muy bajas. La presencia de un sedimento de orina y proteinuria anormales requieren la medición de la función renal, preferiblemente mediante una técnica de aclaramiento, para estimar la TFG.

La medición en serie de la función renal es esencial en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con Nefropatía por IgA. Un pequeño grupo de pacientes con Nefropatía por IgA presentará azoemia severa, algunos incluso requieren diálisis, obviamente representa la forma más agresiva de la enfermedad. La remisión tardía de un paciente previamente no diagnosticado tampoco es inusual. Del mismo modo, en la inmunofluorescencia puede haber el síndrome nefrótico coexistente y la Nefropatía por IgA marcadas raramente, marcadas por depósitos mesangiales de IgA asociados con la expansión mesangial focal y segmentaria y una proliferación celular mínima o nula. No hay consenso sobre si esta combinación clínico-patológica representa una variante de una u otra de las dos afecciones, o de dos trastornos coexistentes diferentes.

La pronta remisión del síndrome nefrótico después del tratamiento con esteroides, o espontáneamente, sugiere la expresión fenotípica de la enfermedad de cambio mínimo. Existen otras variables de laboratorio, que incluyen niveles elevados de IgA sérica, fragmentos C3, agregados de fibronectina IgA y la presencia de inmunocomplejos que contienen IgA circulante, que se encuentran en pacientes

con Nefropatía por IgA, pero ninguno puede reemplazar la biopsia renal por el establecimiento firme de un diagnóstico. (3)

3.5. Pronóstico y Expectativas Clínicas

Según Dillon JJ (3) La naturaleza crónica de la nefropatía IgA y la posibilidad de un buen resultado sin terapia sugiere que los tratamientos deberían ser relativamente no tóxicos. Un tratamiento no tóxico es el aceite de pescado (omega-3) ácidos grasos), que pueden tener un efecto antiinflamatorio. Donadio et al. han defendido el aceite de pescado desde la publicación de un ensayo de 2 años, 106 pacientes, aleatorizado y controlado con placebo en 1994.

Los resultados fueron sorprendentes. El aceite de pescado redujo el riesgo de resultado primario: un aumento del 50% en las concentraciones séricas de creatinina por 82% Redujo el riesgo de muerte o etapa final enfermedad renal en un 67%. Las depuraciones de creatinina cayeron solo 0.3 ml / min por 1.73 m² / año entre los pacientes tratados con aceite de pescado versus 7.1 ml / min por 1.73 m² / año entre los pacientes tratados con placebo. El paciente suspendió el aceite de pescado debido a los efectos secundarios. Estos los beneficios persistieron después de 6,4 años de seguimiento.

En este número, Donadio, et al. informa los resultados de un ensayo en que aleatorizaron pacientes con nefropatía IgA severa a dos dosis de ácidos grasos omega-3, uno aproximadamente igual y aproximadamente el doble de la dosis utilizada en el estudio de 1994. Los resultados fueron similares en ambos grupos, y los autores recomiendan tratar a los pacientes de alto riesgo con el menor dosis. Las preguntas siguen sobre el aceite de pescado. Dos más pequeños, ensayos aleatorizados de aceite de pescado para la nefropatía por IgA no han demostrado beneficio (8,9). La duración de uno fue solo de 6 meses, quizás demasiado corto.

La duración del otro fue, 2 años. Finalmente, el juicio de Donadio de 1994 no demostró una reducción significativa en la proteinuria.

La proteinuria es un objetivo terapéutico clave porque puede, en sí mismo, causar lesión renal y porque su reducción se correlaciona con la preservación de la función renal. La proteinuria cayó del 21 al 61% en tres ensayos a corto plazo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la nefropatía por IgA. Cattran et al, estudiando Pacientes con nefropatía IgA con al menos 1 g/d de proteína urinaria retrospectivamente, encontró que los aclaramientos de creatinina cayeron 4.8 ml/min por año entre los pacientes tratados con inhibidores de la ECA versus 12 ml/min por año entre pacientes similares que fueron tratados con otros medicamentos antihipertensivos.

No tenemos estudio prospectivo, datos aleatorizados y controlados que demuestran que los inhibidores de la ECA preserven GFR en esta enfermedad. Sin embargo, el ensayo REIN, en el cual el GFR cayó 4.4 ml/min por 1.73 m²/año entre pacientes tratados con ramipril versus 6.1 ml/min por 1.73 m²/año entre los pacientes que fueron tratados con otros medicamentos antihipertensivos, siempre que dicha evidencia para nefropatías crónicas proteinúricas, en general . El beneficio aumentó con aumento de la proteinuria previa al tratamiento; pacientes que excretaron menos de 2 g / d de proteína urinaria no se benefició. Mayores reducciones en proteinuria después de 3 meses de terapia condujo a una mayor duración a largo plazo preservación de GFR.

Los inhibidores de la ECA, aunque son efectivos, pueden no lograr suficiente efecto entre pacientes de alto riesgo. La reducción de proteinuria es modesta, y pacientes que pierden GFR a 4.4 o 4.8 ml/min eventualmente desarrollarán una enfermedad renal en etapa terminal. Añadiendo un antagonista del receptor de angiotensina (ARAI) es una estrategia posiblemente efectiva. Los antagonistas del receptor de angiotensina y los inhibidores de la ECA han reducido la

proteinuria por igual, pero la combinación ha sido aditiva, reduciendo la proteinuria 73%. Nosotros no sabemos si esta combinación preserva la tasa de filtración glomerular de manera más efectiva que los inhibidores de la ACE solos. Agregar un 3-metilglutarilo hepático de la coenzima A (HMG-CoA) reductasa es otra posiblemente una estrategia efectiva. En un pequeño ensayo aleatorizado, 6 meses de fluvastatina disminuyeron la proteinuria 41% entre los pacientes con nefropatía por IgA. No hubo efecto en GFR, y los efectos a largo plazo en GFR no se conocen.

Los inhibidores de la ECA no atacan el componente inflamatorio de esta enfermedad. Un potente antiinflamatorio e inmunosupresor es la terapia con corticosteroides, es efectiva para la nefropatía por IgA. Pozzi et al. Condujo la prueba más grande, aleatorización de 86 pacientes con nefropatía IgA a corticosteroides (metilprednisolona intravenosa 1 g/día durante 3 días al comienzo de los meses 1, 3 y 5, más 0.5 mg/kg de prednisona oral en días alternos por 6 meses) o terapia de apoyo. La proteinuria cayó 50% a los 6 meses y 65% a 1 año entre los pacientes tratados. (3).

4. Diseño Metodológico

4.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que tomo como población objeto pacientes con diagnóstico histológico de Nefropatía por IgA en el periodo comprendido entre el año 2008 y 2018. Se revisaron los registros de pacientes con esta patología en el Registro de Nefropatía de Colombia, NEFRORED®[24] y en el departamento de patología del centro de referencia en Barranquilla, Colombia.

3.2 Área de estudio

El centro de referencia en la ciudad de Barranquilla (Colombia), la cual se encuentra ubicada en el departamento del Atlántico a 13 km de la desembocadura del río Magdalena, al noreste de Colombia dentro del rango de las coordenadas 10° 58' Latitud Norte y a los 74° 47' Longitud Oeste.

La temperatura de la ciudad de Barranquilla corresponde a la zona costera tropical, con una temperatura que oscila alrededor de los 30° C, con dos temporadas climáticas, una temporada lluviosa y una temporada seca. Es considerada la cuarta ciudad más importante de Colombia.

3.3 Fuente de Datos

Se identificaron las historias clínicas respectivas para extraer cada uno de los datos a analizar y se procedió a tabular de acuerdo con la información en una base de datos, variables sociodemográficas como edad, fecha de biopsia, procedencia, sexo y los determinantes clínicos que fueron el valor de creatinina sérica, proteinuria en 24 horas clasificada como menor a 500 mg/24h, de 500mg –

1 gr/24h, 1gr – 3,49 gr/24h y $\geq 3,5$ gr/24h, C3 sérico, C4 sérico, presencia de hipertensión arterial, hematuria la cual se clasificó en micro o macroscópica y se calculó la tasa de filtración glomerular esperada para la edad (TFG) por la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

4.3 Análisis Histológico

Así mismo se consignaron los determinantes histológicos en los que hace parte; la clasificación de Oxford con cada una de sus variables MESTC, la presencia de depósitos de C3, C4, C1q, cadenas lambda, cadenas kappa y depósitos de IgA, IgM, IgG, con su respectiva clasificación según su intensidad en la inmunofluorescencia.

Se excluyeron los reportes de biopsia de pacientes trasplantados, en diálisis, nefropatía lúpica, cáncer, infección por VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Cirrosis, pacientes con anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti-ADN-dc positivos y reporte con menor a 8 glomérulos o material insuficiente por el patólogo; sin embargo, no se pudo excluir todas las causas secundarias de IgAN, puesto que no estaban documentadas en la historia clínica. Con los reportes de patología que se encontraban con la clasificación de Hass se procedió a nueva tinción y reclasificación con Oxford en el departamento de patología.

5.3 Procesamiento de datos

El análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas consistió en el cálculo de valores de frecuencia relativa y absoluta; con las variables cuantitativas

se usaron medidas de tendencia central (media, moda, desviación estándar y rango intercuartílico—RIC—), los estadísticos fueron realizados en R-CRAN.

5. Resultados y Discusiones

Caracterización Clínico e Histopatológica de la Nefropatía por IgA (IgAN) en la Región Caribe Colombiana entre el 2008 – 2018

Authors:

Gustavo Aroca-Martínez^{1 2}
Oriana Arroyo Ripoll³
Eduardo Martínez Bula^{1 2}
Henry J González-Torres^{1 4}
Zilac Espitaleta Vergara^{1 2}
Raúl García Toloza^{1 2}
Enrique Ramos Clason³
Andrés Cadena Bonfanti^{1 2}

Filiations:

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

² Departamento de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

⁴ Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Corresponding Author:

Dr. Gustavo Aroca Martínez
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.
Email: garoca1@unisimonbolivar.edu.co

Resumen

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular crónica primaria más prevalente en todo el mundo, caracterizada por anomalías urinarias persistentes (hematuria microscópica y/o proteinuria) o episodios recurrentes de hematuria macroscópica en concomitancia con infecciones del tracto respiratorio superior. La epidemiología es variable según la distribución geográfica; en Colombia hay pocos estudios sobre enfermedades glomerulares y en nuestra región no existe registro de características clínicas e histológicas de la IgAN, por lo que se hace necesario conocer el comportamiento y aclarar el perfil epidemiológico.

Objetivos: Describir las características clínicas e histológicas de la nefropatía por IgA en una muestra de biopsias renales en una clínica en Barranquilla entre año 2008 y 2018.

Métodos: Estudio descriptivo de 25 reportes de patología con la respectiva historia clínica. Se analizaron características sociodemográficas y determinantes clínicos e histológicos.

Resultados: 72% fueron mujeres, la procedencia fue Barranquilla en 68%, la mediana de edad 34 años y de TFG 94,4 ml/min, la proteinuria se presentó en el 96%, hematuria en 92%, hipertensión en 36% y en la clasificación de Oxford se observó M1 en 80%, E1 y S1 en 8% respectivamente, T0 en el 88% y los depósitos de C3 en 20%, IgG en 84% e IgM en el 52%.

Conclusiones: La entidad fue más frecuente en mujeres y la manifestación clínica fue la proteinuria seguida de hematuria e hipertensión, la TFG y creatinina fue normal, la mayoría tenía hiper celularidad mensangial y el depósito de C3 fue menor que lo informado universalmente.

Palabras clave:

Enfermedad de Berger, glomerulonefritis por IgA, Nefropatía por IgA, nefritis por IgA.

Abstract:

IgA nephropathy is the most prevalent primary chronic glomerular disease in the world, characterized by persistent urinary anomalies (microscopic hematuria and / or proteinuria) or recurrent episodes of macroscopic hematuria in concomitance with the upper respiratory tract. The epidemiology is variable according to the geographical distribution; in Colombia there are few studies on glomerular diseases and in our region there is no record of clinical and histological characteristics of IgAN, so it is necessary to know the behavior and clarify the epidemiological profile.

Objective: To describe the clinical and histological characteristics of IgA nephropathy in a sample of biopsies in a clinic in Barranquilla between 2008 and 2018.

Methods:

Descriptive study of 25 pathology reports with respect to clinical history. The sociodemographic characteristics and clinical and histological determinants will be analyzed

Results: 72% women, the origin was Barranquilla in 68%, median age 34 years and GFR 94.4 ml / min, proteinuria was presented in 96%, hematuria in 92%, hypertension in 36% and in the classification of Oxford M1 was observed in 80%, E1 and S1 in 8% respectively, T0 in 88% and deposits of C3 in 20%, IgG in 84% and IgM in 52%.

Conclusions: The entity was more frequent in women and the clinical manifestation was proteinuria followed by hematuria and hypertension, GFR and creatinine was normal, the mesangial hypercellularity and the C3 deposit was lower than universally.

Key words:

Berger's Disease, IGA Glomerulonephritis, IGA Nephropathy, IGA Type Nephritis.

Introducción

La nefropatía por IgA (IgAN) o enfermedad de Berger, descrita en 1968 [1], es la glomerulonefritis primaria más frecuente en el mundo. La incidencia mundial estimada es de 2.5 casos por 100.000 personas/año. En Asia la incidencia es de 45 caso por millón de habitantes/año [2,3], en Europa está entre 8 y 25 casos nuevos/año/pmarp (por millón de población relacionada con la edad)[4] y una muy baja incidencia en poblaciones africanas[5], por lo que la epidemiología varía en gran medida según la distribución geográfica.

Las diferencias en las incidencias se deben a razones intrínsecas a cada región, así como a la disponibilidad de métodos diagnósticos [2,5]. Según la encuesta de International Kidney Biopsy Survey, IKSB las frecuencias de IgAN difieren según el continente, incluso entre pacientes de la misma raza/etnia, siendo más bajas en los blancos en América del Norte que en Europa (14 vs. 25%, $p < 0.001$) o en los asiáticos en Norteamérica a los de Asia (27 vs. 40%, $p < 0.001$) [6], por lo que las diferencias regionales dietéticas, de microbiota y los factores de estilo de vida pueden influir en la incidencia de IgAN en los mismos grupos étnicos [4] pero, sin lugar a duda las políticas locales de biopsia renal es el principal factor que influyen en la epidemiología de IgAN, según informa el registro escocés hace 20 años [6].

En cuanto a la presentación clínica de la IgAN es variable: proteinuria, generalmente no nefrótica, asociada a hematuria microscópica o macroscópica e hipertensión, rara vez con lesión renal aguda[3]. Estas anomalías urinarias ocurren con poca frecuencia, por lo que los pacientes con IgAN se someten a una biopsia de riñón cuando se encuentran en forma grave o progresiva, como es la excreción persistente de proteinuria o etapa avanzada de daño renal [3]. Tradicionalmente se ha considerado la correlación entre hematuria, proteinuria y las infecciones del tracto respiratorio superior (hematuria sinfaringínica) o gastrointestinal [7]. La IgAN puede ser primaria, como parte del síndrome de púrpura de Henoch-Schoenlein, o secundaria a una serie de condiciones extrarrenales, como enfermedades gastrointestinales y hepáticas como cirrosis y enfermedad celíaca [8] o estar asociada a infección por VIH, hepatitis A, B, C, infecciones de origen bacteriano entre otras [7].

La IgAN parece ser una enfermedad sistémica en la que los riñones se afectan en gran medida e incluso se instaura nuevamente con frecuencia posterior al trasplante. En esta patología una fracción aumentada de IgA1 circulatorio tiene una deficiencia de galactosa en algunas cadenas laterales de carbohidratos (O-glicanos), este patrón de glicosilación afecta principalmente a la IgA1 polimérica producida en los tejidos mucosos, resultante de un desequilibrio en las actividades de las enzimas relevantes en células secretoras, lo que permite que las células de la mucosa alcancen sitios sistémicos y secreten IgA1 mal galactosilada a la circulación, como consecuencia el reconocimiento de este neoepítipo de la región bisagra de IgA1 por los anticuerpos de IgG o IgA1 conduce a la formación de complejos inmunes en la circulación o quizás in situ después a la deposición glomerular de IgA1, activando el complemento por la vía alternativa [3,9–11].

Actualmente para su diagnóstico se requiere una biopsia renal que muestre la presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA, especialmente el subconjunto de IgA1, evidenciando una

glomerulonefritis aguda focal [3,12]. Las características de la IgAN en microscopía de luz pueden variar siendo lo más común un aumento de la matriz y de la celularidad mesangial, así como también focos de necrosis, semilunas y esclerosis segmentaria; los hallazgos de inmunofluorescencia (IF) son los que definen la enfermedad por lo que además de observar los depósitos IgA 1 secretora, también pueden estar presente depósitos mesangiales de C3 y con menor frecuencia IgG , IgM, C4d [3,9,13], los cuales se han informado como un factor de riesgo para un mal pronóstico renal[12,14]. La microscopía electrónica (ME) muestra por lo general depósitos electrodensos correspondientes a los depósitos inmunes de la microscopía de IF y se observan generalmente en áreas mesangiales y paramesangiales [3,9].

Se emplea la Clasificación de Oxford, en la que se evalúa la presencia de hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), glomeruloesclerosis segmentaria (S) y atrofia tubular / fibrosis intersticial (T), estos aspectos histológicos predicen individualmente el resultado renal, independientemente de los datos clínicos; el valor predictivo de cada una de estas variables parece ser similar en adultos y niños y la combinación de la puntuación MEST con los datos clínicos en el momento de la biopsia proporciona el mismo valor predictivo que el seguimiento de los datos clínicos durante dos años. El riesgo de los resultados combinados sigue siendo significativo cuando están presentes las crecientes en al menos el 25% de los glomérulos, independientemente de si los pacientes han recibido inmunosupresión, esto ha llevado a la inclusión de una puntuación C (media luna) además de los cuatro componentes de la puntuación MEST original [15,16].

Los predictores clínicos de progresión a la enfermedad renal crónica en los pacientes con diagnóstico de IgAN son creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día y los marcadores histológicos de progresión son la presencia de semilunas, depósitos inmunes en los capilares glomerulares en adición a los depósitos mesangiales que están en todos los pacientes, y de marcadores de cronicidad como la glomeruloesclerosis, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y las lesiones vasculares [13,17,18]. A pesar de la lenta progresión cerca del 30 a 40% de los pacientes progresa a enfermedad renal terminal (ESRD) en 20 a 30 años. Así mismo, tiende a afectar a las personas más jóvenes, que por lo tanto presentaran enfermedad crónica progresiva de por vida [19,20]. Estos pacientes tienen una tasa de mortalidad más alta que la población general [21].

Los estudios epidemiológicos con base en la biopsia renal son la mejor forma de evaluar las enfermedades parenquimatosas y aportan información valiosa sobre la incidencia, distribución, diagnóstico diferencial en anomalías urinarias persistentes y posible control de la enfermedad con tratamiento dirigido y efectivo [22,23], dando certeza diagnóstica, pero sobre todo valor pronóstico, terapéutico y de estratificación de riesgo.

Objetivo

Describir las características clínicas e histológicas de la IgAN en biopsias renales en un periodo de 10 años (2008 – 2018) en un centro de referencia en Región Caribe colombiana para conocer como es el comportamiento de esta patología en la epidemiología local.

Pacientes y Métodos

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que tomo como población objeto pacientes con diagnóstico histológico de Nefropatía por IgA en el periodo comprendido entre el año 2008 y 2018. Se revisaron los registros de pacientes con esta patología en el Registro de Nefropatía de Colombia, NEFRORED®[24] y en el departamento de patología del centro de referencia en Barranquilla, Colombia. Se obtuvo un total de 115 pacientes y se incluyeron aquellos mayores de 18 años que se habían practicado biopsia renal por cualquier método y realizado microscopia de luz e inmunofluorescencia bajo técnicas estándar en esta institución.

Selección de datos

Se identificaron las historias clínicas respectivas para extraer cada uno de los datos a analizar y se procedió a tabular de acuerdo con la información en una base de datos, variables sociodemográficas como edad, fecha de biopsia, procedencia, sexo y los determinantes clínicos que fueron el valor de creatinina sérica, proteinuria en 24 horas clasificada como menor a 500 mg/24h, de 500mg – 1 gr/24h, 1gr – 3,49 gr/24h y $\geq 3,5$ gr/24h, C3 sérico, C4 sérico, presencia de hipertensión arterial, hematuria la cual se clasificó en micro o macroscópica y se calculó la tasa de filtración glomerular esperada para la edad (TFG) por la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Así mismo se consignaron los determinantes histológicos en los que hace parte; la clasificación de Oxford con cada una de sus variables MESTC, la presencia de depósitos de C3, C4, C1q, cadenas lambda, cadenas kappa y depósitos de IgA, IgM, IgG, con su respectiva clasificación según su intensidad en la inmunofluorescencia.

Se excluyeron los reportes de biopsia de pacientes trasplantados, en diálisis, nefropatía lúpica, cáncer, infección por VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Cirrosis, pacientes con anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti-ADN-dc positivos y reporte con menor a 8 glomérulos o material insuficiente por el patólogo; sin embargo, no se pudo excluir todas las causas secundarias de IgAN, puesto que no estaban documentadas en la historia clínica. Con los reportes de patología que se encontraban con la clasificación de Hass se procedió a nueva tinción y reclasificación con Oxford en el departamento de patología.

Procesamiento de datos

El análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas consistió en el cálculo de valores de frecuencia relativa y absoluta; con las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (media, moda, desviación estándar y rango intercuartílico—RIC—), los estadísticos fueron realizados en R-CRAN.

Resultados

Se obtuvo un total de 115 pacientes de los cuales 53 correspondía a niños que fueron excluidos por falta de datos en la historia clínica y 62 eran adultos de los cuales se excluyeron a 22 pacientes por historia clínica insuficiente o no disponible y/o que no se habían realizado el procedimiento en la institución, por lo tanto se revisaron 40 reportes de patologías sin embargo para lograr mayor veracidad, se excluyó los reportes con muestra menor a 8 glomérulos, como requisito para utilizar la clasificación de Oxford, obteniendo una muestra final para analizar de 25 reportes con su respectiva historia clínica, Figura 1.

En el periodo de estudio el análisis se realizó a los 25 sujetos, obteniendo una mediana de edad de 34 años (RIC 23 - 45), el 72% (18) fueron mujeres (**Tabla 1**). La manifestación clínica más frecuente fue la proteinuria la cual se presentó en el 96% de los pacientes, con una mediada de proteinuria en 24 horas de 655 mg/24h (RIC 487 - 1027) siendo <500 mg/24 hrs en el 24%, de 500 a 1 gr en el 48%, de 1gr a 3,49 gr en 20% y una proteinuria en rango nefrótico es decir $\geq 3,5$ gr en el 4%, los valores de los demás determinantes clínicos mostraron una mediana de TFG estimada de 94,4 ml/min (RIC 79,6 – 110,0) y del valor de creatinina sérica de 0,86 mg/dl (RIC 0,72 – 1,03). La hematuria se observó en el 92% de los sujetos, siendo microscópica en 52%, el análisis del complemento sérico C3, C4 no mostró anormalidad y la hipertensión estuvo presente en el 36% de los sujetos (**Tabla 2**).

Con respecto a los determinantes histológicos, según la clasificación de Oxford se observó M1 que corresponde a hiper celularidad mesangial en $\geq 50\%$ de los glomérulos en el 80% de los casos, la hiper celularidad endocapilar presente E1 se obtuvo en el 8%, la glomeruloesclerosis segmentaria S1 estuvo presente también en el 8%, la atrofia tubular/fibrosis intersticial en 0-25% del área cortical es decir T0 se presentó en el 88% de los pacientes, T1 (26 -50%) en el 12%, T2 (>50%) en ninguno de los pacientes y la presencia de semilunas fue ausente en todos los casos. Por otro lado, los depósitos histológicos de C3 fueron positivos en el 20%, C4 y C1q en 4% cada uno, la presencia de IgG se dio en el 84% de los pacientes siendo positiva con una y dos cruces de intensidad en la inmunofluorescencia de 40% cada uno, tres cruces con 4% y negativo en el 16% de los casos, para IgM fue positivo en el 52% representado con una y dos cruces en el 32 y 20% respectivamente y negativo en el 48% , para IgA con una, dos y tres cruces en el 24, 60 y 16% de los pacientes respectivamente. La presencia de cadenas Lambda fue positivo en 80% siendo una cruz en 48%, 2 cruces en 32% y negativo en el 16%, para las cadenas Kappa fue positivo en un 68%, con una cruz en 40%, dos cruces en 28% y negativo en el 28% de los casos (**Tabla 2**).

Discusiones

La IgAN es la glomerulopatía más frecuente a nivel mundial, pero la Glomerulonefritis membranosa (GMNM) y la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) son más comunes en otros países[25]. De acuerdo con Hurtado et al. en Lima (Perú)[26] y Cruz et al. [27] en Brasil, la IgAN, tuvo baja

frecuencia. En Colombia hay aproximadamente 7 estudios sobre enfermedades glomerulares en diferentes ciudades mostrando diversos resultados, recalcando el estudio de Serna-Flórez et al.[28] en Quindío, que incluyó 168 pacientes, donde las glomerulopatías primarias principales fueron GEFS (17,58 %), IgAN (17,58 %), GMNM (14,29 %), Arias et al. [29] en Medellín, Antioquia encontró IgAN en el 11.8% como la segunda glomerulopatía más frecuente, mientras que Herrera et al. la documentó como la más frecuente [25]. Sin embargo, cada uno de estos estudios evaluaron la frecuencia de las distintas glomerulopatías en general ya sea de causa primaria y/o secundaria con algún componente clínico, pero hasta la fecha nuestro estudio es el primero en Colombia en tomar como población objeto solo pacientes con IgAN y describir los hallazgos clínicos, pero sobre todo los histológicos que son importantes en la predicción de riesgo haciendo énfasis en la clasificación de Oxford y en los depósitos mesangiales.

La proporción de hombres a mujeres es aproximadamente 2: 1 para niños y adultos En U.S.A. y en Asia es en 1:1 [30–32], mientras que en este estudio la mayoría eran mujeres, que si bien pudo ser influenciado por los criterios de inclusión en la muestra total, como el número de glomérulos i.e. , pero, es realmente importante tenerlo en cuenta principalmente en causas secundarias de origen autoinmune, como dato adicional referente al género femenino no se ha demostrado que el embarazo influya en el pronóstico a largo plazo de la IgAN [33]. Aunque esta patología se puede presentar a cualquier edad, el pico de incidencia ocurre entre la segunda y tercera década de la vida [15],sin embargo Soares et al [34] presentó una serie reciente de 600 casos de IgAN en Brasil mostrando un promedio de 33 años en el momento del diagnóstico, muy similar a nuestro estudio.

Los factores de riesgo de progresión han sido extensamente estudiados en la literatura universal y se ha demostrado que el aumento de la proteinuria se relaciona con un peor pronóstico puesto que se considera que es un marcador de gravedad de la enfermedad glomerular, la tasa de progresión es muy baja entre los pacientes que excretan menos de 1000 mg / día y es mayor entre los que excretan más de 3 a 3.5 g / día [35]. Reich et al. [36] demostraron que la tasa de disminución de la función renal es más rápida en pacientes con proteinuria sostenida de más de 3 g/día en comparación con pacientes con excreción de proteína persistente por debajo de 1 g / día [36].

Para Brasil la manifestación clínica inicial es la hematuria (72% de los pacientes) seguido de proteinuria se presenta en el 57% de los pacientes, siendo nefrótica en el 28% de ellos[34]. En nuestro caso la principales característica clínica fueron la proteinuria y hematuria casi en la totalidad de los pacientes, como lo es reportado a nivel mundial [1,9] siendo más frecuente la proteinuria menor a 1 gr/ día así como también lo fue demostrado por Gadola et al. [37] en Uruguay. La mediana proteinuria en nuestro estudio fue del doble de lo reportado en el estudio de Garcia et al. [25] que fue de 324 mg/ 24 hrs.

La hematuria es una característica clásica en IgAN, como se pudo observar también en nuestro estudio, siendo más frecuente la presencia de microhematuria, lo cual fue similar a lo observado en Uruguay donde se presentó en 41,8% y la macrohematuria en un 24,7% [37]. por lo que esta última es más frecuente en el nuestro. Los brotes de hematuria macroscópica pueden precipitar un fracaso renal agudo debido sobre todo al daño tubular causado por la hemoglobina liberada por los hematíes en la luz tubular [38] pero se conoce poco sobre el impacto de la hematuria microscópica

sobre la función renal, por lo que un estudio reciente por Sevillano et al. [39] mostró que el porcentaje de casos que desarrollaban ESRD o reducían en al menos un 50% su función renal durante el seguimiento era significativamente mayor en los casos con hematuria persistente (el 30 y el 37%, respectivamente) que en aquellos con hematuria mínima o negativa (el 10 y el 15%, respectivamente) por lo que aquellos pacientes con IgAN y proteinuria significativa ($> 0,75$ o > 1 g/día) presentan en su mayoría un curso clínico estable cuando el sedimento es negativo.

Con respecto a la creatinina sérica y la TFG, en los Estados Unidos más del 50% de los adultos mayores de 30 años en el momento del diagnóstico tienen enfermedad renal crónica en la etapa 3 a 5, como fue demostrado por Wyatt et al [30], Radford et al [32] y Herrera et al [25] donde la mediana TFG fue de 52,6 ml/min y de creatinina 1,39 mg/dL, para este estudio por el contrario los pacientes se encontraban en el momento del diagnóstico con función renal normal, lo que podría sugerir que en nuestra población el diagnóstico mediante biopsia renal se realiza de forma más temprana y/o que tienen menores factores de riesgo para progresión. Sin embargo, cabe aclarar que en esta entidad la tasa de progresión suele ser lenta, ya que la TFG a menudo disminuye en tan solo 1 a 3 mL/min por año, un cambio no asociado con un aumento en la concentración de creatinina sérica a corto plazo, por lo tanto, una concentración de creatinina sérica estable y normal no necesariamente indica una enfermedad estable, esto fue evidenciado en biopsia repetida para evaluar la enfermedad progresiva propuesto por los estudios de Alamartine et al., [40] y Hotta et al. [41].

Los adultos suelen presentarse con anormalidades asintomáticas e hipertensión arterial [42] como también fue encontrado en estos pacientes, sin embargo la presencia de hipertensión estuvo en porcentaje mayor al diagnóstico que lo informado por Galla [43] que ocurre con poca frecuencia en el momento de la presentación inicial cerca 5 a 10%, pero que es más comúnmente a medida que el curso de la enfermedad se alarga llegando a 30 a 40% o cuando IgAN se presenta más allá de la cuarta década de la vida. Berthoux et al. [35] demostró que la hipertensión cuando está presente en el momento del diagnóstico predice un peor resultado en la incidencia acumulada de diálisis o muerte.

La actual clasificación de Oxford basado en el score MEST, ha sido un gran avance para mejorar capacidad pronóstica, puesto que predice el resultado renal independiente de la proteinuria, presión arterial y tasa de filtración glomerular, este se ha validado en múltiples estudios internacionales, así como también se ha demostrado que la adición del score MEST a los factores clásicos de riesgo de progresión (proteinuria, filtrado glomerular, presión arterial) mejora la capacidad predictiva por lo que sobre esta influyen los tratamientos inmunosupresores o la predicción de respuesta a estos tratamientos en función de las lesiones histológicas lo que ha motivado a la realización de estudios como eVALIGA (European Validation Study of the Oxford Classification of IgAN) que observó que los pacientes con mejor respuesta a esteroides eran aquellos con proliferación mesangial y endocapilar, glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial, estudios más recientes han confirmado, usando una metodología similar, la influencia pronóstica de la presencia de semilunas, por lo que se ha podido plantear que los factores histológicos se deben valorar al indicar el tratamiento en estos paciente, sin embargo se debe aclarar que la evidencia actual está basada en estudios retrospectivos [38]. Y que las guías KDIGO sobre enfermedades

glomerulares exponen la controversia existente en la terapia inmunosupresora en la IgAN y se basan principalmente en la utilización del bloqueo del sistema renina-angiotensina durante 3 a 6 meses en pacientes con riesgo de enfermedad progresiva [44].

Tanaka, Shigeru, et al. [45] publicaron un Score para estimar a cinco años el riesgo de evolucionar a enfermedad renal crónica tomando como medida dos parámetros clínicos, filtrado glomerular y excreción de proteínas urinarias en 24 hs. y tres de los cuatro criterios anatomopatológicos de la clasificación de Oxford, los pacientes con un Score menor de 8 puntos tuvieron un riesgo de 1% de evolucionar a la ERC a los 5 años, entre 8 y 15 puntos tuvieron una incidencia de menos del 25% entre 15 y 22 puntos entre 25 y 50% y mayor de 22 puntos mayor al 50%.

Por lo que es importante tener en cuenta las características histológicas en el momento del diagnóstico, Gadola et al. [37] observó proliferación mesangial en todos los casos, endocapilar en 25%, semilunas en 48%, algún grado de daño túbulo-intersticial en 88%, la mayoría leve (64%), Solo 9% de los casos presentaban 30% o más semilunas (cuatro casos con más de 50%), en nuestro caso fue similar la proliferación mesangial obteniéndose M1 en la mayoría de los pacientes y el resto de parámetros en menor porcentaje, sin embargo para el estudio mencionado estos no fueron clasificados en M0 y M1. En el estudio de Soares et al. [34] la esclerosis segmentaria y la hiper celularidad mesangial fueron los principales hallazgos glomerulares (47,6 y 46,2%) siendo para nosotros solo la hiper celularidad mensangial, para estos mismos autores la combinación más común según la clasificación de Oxford de IgAN fue M0 E0 S0 T0 (22,4%) presentándose esta misma en 4 casos en el nuestro. Los mismos señalaron en su estudio que la atrofia tubular y la fibrosis intersticial se asociaron más fuertemente con una proteinuria de 24 horas y niveles de creatinina en suero más altos, la esclerosis segmentaria (S1) mostró una mayor tendencia de asociación con la presencia de lesiones tubulo-intersticiales (T1 y T2) que otras variables glomerulares.

Con respecto a depósitos de IgA fueron consistentes con lo reportado en la literatura universal, obteniendo la mayor intensidad en la IF [16]. Se puede detectar IgG ó IgM en el 0-85 % de los casos (media 20%) concordante con nuestros pacientes, pero al referirnos al C3 podemos ver que el porcentaje en menor que lo observado reportandolo en más del 70% de los casos, casi nunca C1q similar en lo nuestro, con un porcentaje muy bajo, así como también C4, lo que podría sugerir que en nuestros pacientes podría sugerir activación del complemento por otra vía. [46,47]

La IgAN cursa en la gran mayoría de casos con complemento sérico normal, como ocurrió en este caso, además el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis rápidamente progresivas se presentan en menos del 10% de los casos, que en este estudio no estuvo presente, así raramente afecta la raza negra [7], Sin embargo, esta última no se pudo discriminar puesto que no estaba disponible en las historias clínicas, así mismo la presencia de infecciones concomitantes respiratorias o gastrointestinales, lesiones en piel que orienten a púrpura de Henoch-Schönlein y el uso de bloqueadores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona o esteroides, por lo que podemos decir que fueron nuestras limitaciones.

Consecuentemente con lo planteado estamos aportando datos a la epidemiología local para en un futuro seguir estableciendo asociaciones entre parámetros clínicos e histológico que nos permitan

evaluar mejor la predicción de riesgo, el pronóstico y los resultados clínicos renales en el seguimiento a largo a plazo de nuestros pacientes de la región Caribe.

Conclusiones

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestro pacientes fue la proteinuria seguida de hematuria en mayor porcentaje microscópica, la entidad se presentó más frecuentemente en el sexo femenino a diferencia de lo informado universalmente; con respecto a los determinantes clínicos un porcentaje llamativo se presentó con hipertensión arterial, y la tasa de filtración glomerular y creatinina en promedio se encontraba en normalidad, con respecto a los determinantes histológico nuestra población al momento del diagnóstico la mayoría tiene hiperplasia mesangial la cual ha demostrado que impacta en el pronóstico renal, el resto de lesiones histológicas de la clasificación de Oxford se presentó en un porcentaje menor, el depósito de C3 se presentó en un porcentaje menor que el informado lo que daría cabida a indagar sobre investigaciones de mecanismos de enfermedad. Así mismo podemos sugerir que nuestros pacientes al momento del diagnóstico se presentan con al menor un predictor clínico o histológico de predicción de progresión por lo que hacemos hincapié en el seguimiento a largo plazo de los pacientes.

Referencias Bibliográficas

- 1 Trimarchi H, Barratt J, Monteiro RC, *et al.* IgA nephropathy: “State of the art”: a report from the 15th International Symposium on IgA Nephropathy celebrating the 50th anniversary of its first description. *Kidney Int* 2019;**95**:750–6. doi:10.1016/j.kint.2019.01.007
- 2 Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;**38**:435–42. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
- 3 Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:677–86. doi:10.2215/CJN.07420716
- 4 Coppo R. IgA Nephropathy: A European Perspective in the Corticosteroid Treatment. *Kidney Dis* 2018;**4**:58–64. doi:10.1159/000487265
- 5 Canetta PA, Kiryluk K, Appel GB. Glomerular Diseases: Emerging Tests and Therapies for IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:617–25. doi:10.2215/CJN.07260713
- 6 McQuarrie EP, Mackinnon B, Young B, *et al.* Centre variation in incidence, indication and diagnosis of adult native renal biopsy in Scotland. *Nephrol Dial Transplant* 2008;**24**:1524–8. doi:10.1093/ndt/gfn677
- 7 Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol* 2016;**29**:463–8. doi:10.1007/s40620-016-0265-x

- 8 Lai KN, Leung JCK, Tang SCW. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *F1000Research* 2016;**5**:161. doi:10.12688/f1000research.7352.1
- 9 Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**368**:2402–14. doi:10.1056/NEJMra1206793
- 10 Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, *et al.* The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:1795–803. doi:10.1681/ASN.2011050464
- 11 Novak J, Barratt J, Julian BA, *et al.* Aberrant Glycosylation of the IgA1 Molecule in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;**38**:461–76. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.016
- 12 Zhang C, Zeng X, Li Z, *et al.* Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions. *Transl Res* 2015;**166**:134–44. doi:10.1016/j.trsl.2015.02.007
- 13 Lococo B, Alberton V, Fazzini B, *et al.* Nefropatía por IgA. Revisión y conducta terapéutica a propósito de un caso clínico. *Rev Nefrol Diálisis y Traspl* 2016;**36**:108–23.
- 14 Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol* 2018;**38**:477–84. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.017
- 15 Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, *et al.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;**91**:1014–21. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003
- 16 Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;**10**:445–54. doi:10.1038/nrneph.2014.92
- 17 Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2012;**59**:865–73. doi:10.1053/j.ajkd.2012.02.326
- 18 Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, *et al.* Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:942–52. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0600
- 19 Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet (London, England)* 2016;**387**:2036–48. doi:10.1016/S0140-6736(16)00272-5
- 20 Barbour S, Reich H. An update on predicting renal progression in IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;**27**:214–20. doi:10.1097/MNH.0000000000000405
- 21 Lee H, Kim DK, Oh K-H, *et al.* Mortality and renal outcome of primary glomerulonephritis in Korea: observation in 1,943 biopsied cases. *Am J Nephrol* 2013;**37**:74–83. doi:10.1159/000345960
- 22 Candelaria-Brito JC, Gutiérrez-Gutiérrez C, Bayarre-Vea HD, *et al.* Caracterización de la enfermedad renal crónica en adultos mayores. *Rev Colomb Nefrol* 2018;**5**:166. doi:10.22265/acnef.0.0.308
- 23 Ismail MI, Lakouz K, Abdelbary E. Clinicopathological correlations of renal pathology: A single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;**27**:557–62. doi:10.4103/1319-2442.182399

- 24 Gustavo Aroca-Martínez G, Depine SÁ, Consuegra-Machado JR, *et al.* Desarrollo y uso de una interfaz de programación de aplicaciones modificada de GoogleMaps© para la georreferenciación de pacientes con enfermedad glomerular. *Nefrología* 2014;**35**:118–20. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Oct.12736
- 25 Herrera HGG, Valencia CAR, Villa CAB, *et al.* Características clínicas e histológicas de las enfermedades parenquimatosas renales en una muestra de biopsias renales obtenidas entre el año 2002 y el 2017 en el departamento de Caldas, Colombia. *Rev Colomb Nefrol* 2018;**5**:107–17. doi:10.22265/acnef.0.0.300
- 26 Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS, *et al.* Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol* 2000;**53**:325–32.
- 27 Cruz HM, Penna OD, Saldanha LB, *et al.* Histopathologic study of primary glomerulopathies: retrospective analysis of 197 renal biopsies (1985-1987). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1989;**44**:94–9.
- 28 Serna-Florez J, Torres-Saltarín J, Serrano-Mass D. Enfermedades renales diagnosticadas por biopsia: descripción clínica, histológica y epidemiológica. Resultados de la población atendida entre 1992 y 2010 en el servicio de nefrología del Hospital Universitario San Juan de Dios. Armenia (Colombia). *Rev Médicas UIS* 2011;**24**.
- 29 Arias LF, Henao J, Giraldo RD, *et al.* Glomerular diseases in a Hispanic population: Review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J* 2009;**127**:140–4. doi:10.1590/S1516-31802009000300006
- 30 Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, *et al.* Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:853–8.
- 31 Wyatt RJ, Kritchevsky SB, Woodford SY, *et al.* IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;**127**:913–9.
- 32 Radford MG, Donadio J V, Bergstralh EJ, *et al.* Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;**8**:199–207.
- 33 Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;**41**:61–4.
- 34 Soares MF, Caldas MLR, Dos-Santos WLC, *et al.* IgA nephropathy in Brazil: apropos of 600 cases. *Springerplus* 2015;**4**:547.
- 35 Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;**28**:4–9. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.10.001
- 36 Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, *et al.* Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:3177–83.
- 37 Gadola L, Cabrera J, Marichal NA, *et al.* Nefropatía IgA en Uruguay: presentación clínica y evolución. *Rev Médica del Uruguay* 2015;**31**:15–26.

- 38 Praga M, Caravaca F, Yuste C, *et al.* Nefropatía IgA:¿ qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y cómo deberían ser tratados? *Nefrología* 2018;**38**:347–52.
- 39 Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, *et al.* Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:3089–99.
- 40 Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol* 1990;**34**:45–51.
- 41 Hotta O, Furuta T, Chiba S, *et al.* Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis* 2002;**39**:493–502.
- 42 González García O, Álvarez Díaz S, Morell Contreras M, *et al.* Nefropatía por IGA. *Rev Cubana Pediatr* 2000;**72**:194–202.
- 43 Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;**47**:377–87.
- 44 Floege J, Barbour SJ, Cattaran DC, *et al.* Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;**95**:268–80.
- 45 Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, *et al.* Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;**8**:2082–90.
- 46 Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, *et al.* Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;**24**:886–91.
- 47 Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, *et al.* Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:1724–34.

TABLAS

Tabla 1. Edad, sexo y procedencia de pacientes con nefropatía por IgA

Variables	N	%
Edad Me (RIC)	34 (23 – 45)	
Sexo		
F	18	72,0
M	7	28,0

Tabla 2. Caracterización clínica e histológica de nefropatía por IgA

Variables	N	%
Determinantes clínicos		
Proteinuria 24 h	655 (487 - 1027)	
<500 mg	6	24,0
500 – 1 gr	12	48,0
1gr – 3,49 gr	5	20,0
≥ 3,5 gr	1	4,0
TFG	94,4 (79,6 – 110,0)	
Creatinina	0,86 (0,72 – 1,03)	
Hematuria	23	92,0
Micro	13	52,0
Macro	10	40,0
C3 Sérico bajo	0	0,0
C4 Sérico bajo	0	0,0
Hipertensión	9	36,0
Determinantes Histológicos		
Clasificación Oxford MESTC		
Oxford M1 ≥ 50%	20	80,0
Oxford E1 Presente	2	8,0
Oxford S1 Presente	2	8,0
Oxford T		
0. ≤25%	22	88,0
1. 26 -50%	3	12,0
2. >50%	0	0,0
Oxford C		
0. Ausente	25	100,0
1. Un glomérulo	0	0,0
2. >25%	0	0,0
Depósitos		
C3 positivo	5	20,0
C4 positivo	1	4,0
C1q Positivo	1	4,0
IgG		
Negativo	4	16,0
+	10	40,0
++	10	40,0
+++	1	4,0
IgM		
Negativo	12	48,0
+	8	32,0
++	5	20,0
+++	0	0,0
IgA		
Negativo	0	0,0
+	6	24,0
++	15	60,0
+++	4	16,0
Lamda		
Negativo	4	16,0
+	12	48,0
++	8	32,0

+++	0	0,0
Kappa		
Negativo	7	28,0
+	10	40,0
++	7	28,0
+++	0	0,0

FIGURAS

Figura 1. Selección de la Muestra

