



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Factores moleculares implicados en el desarrollo de la nefropatía IgA en la población pediátrica

Rodrigo Pérez Morales

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, D.C. Colombia
2011

Factores moleculares implicados en el desarrollo de la nefropatía IgA en la población pediátrica

Rodrigo Pérez Morales

Código: 05598461

Trabajo de investigación para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Director
Javier Díaz Najjar

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, D.C. Colombia
2011

Factores moleculares implicados en el desarrollo de la nefropatía IgA en la población pediátrica.

Rodrigo Pérez Morales

Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Pediatría

Modalidad Monografía

Dirigido por

Javier Díaz Najjar

Docente Universidad Nacional de Colombia

Colaboradora

Natalia Mejía

Nefróloga Pediátrica

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Diciembre del 2011

*A mis padres, Julia y Guillermo, por darme ejemplo de lealtad,
profundo amor y por heredarme esa bendita cualidad de remar siempre
contra la corriente.*

*A mi esposa Melissa, compañera y fuente inspiradora
de todos los esfuerzos realizados en estos años de residencia.*

Agradecimientos

Como primera medida, quiero agradecer a Dios quién me ha guiado en los momentos difíciles y me ha dado la oportunidad de disfrutar la familia que tengo y de poner en mi camino a todas las personas a las que quiero mencionar en este momento.

Quiero agradecer principalmente a la Dra. Natalia Mejía, quién desde la distancia, siempre fue una voz crítica, alentadora y oportuna para el desarrollo de este escrito, al Dr. Javier Díaz quién confió en mí a pesar de que el tiempo apremiase. Gracias por aconsejarme y dedicarme un tiempo en medio de todas sus ocupaciones.

A la Universidad Nacional de Colombia por darme la oportunidad de recibir una educación de las más excelsas cualidades, de formarme como pediatra y a la Fundación Hospital La Misericordia por proveer el ambiente propicio para adquirir la experiencia necesaria para ayudar a la infancia Colombiana

Resumen

Factores moleculares implicados en el desarrollo de la nefropatía IgA en la población pediátrica

Molecular factors involved in the development of IgA nephropathy in the pediatric population

La nefropatía IgA, es una glomerulopatía primaria, de presentación habitual en la infancia, que puede conducir a falla renal terminal en un 25 a 30% de los casos, el problema radica, en que es una entidad que se diagnostica tarde debido al bajo índice de sospecha, a la necesidad de biopsia renal para su diagnóstico y que los síntomas son discretos, durante el curso de la enfermedad.

Muchos aspectos de esta patología entre ellos: La clasificación histopatológica, la etiología, la relación síntomas – gravedad de la enfermedad y el tratamiento adecuado. Han sido motivo de estudio y controversia en las últimas cinco décadas. Este trabajo realiza una revisión de la literatura actualizada, en la que se profundiza sobre estos campos y dá un énfasis especial en lo que se refiere al contexto genético y de biología molecular, cuyas teorías actuales pretenden explicar la fisiopatogenia de esta entidad, con el fin de tratar de brindar al paciente que sufre este padecimiento las mejores opciones en el mejor momento.

Palabras clave: Nefropatía IgA, infancia, fisiopatología, bases genéticas, biología molecular y tratamiento

Abstract

IgA nephropathy is a primary glomerulopathy, common presented in childhood, nephropathy can lead to terminal renal failure in 25 to 30% of the cases, the problem is, the late the disease is diagnosed due to the low suspected, during the course of the disease, is necessary to do a renal biopsy to diagnosed and the symptoms are discrete.

Many aspects of this disease including: The histopathological classification, etiology, symptoms relationship - the seriousness of the disease and treatment.

All of these, have been studied and controversy in the past five decades. This paper is a review of the actual literature, which deepens on these fields and gives special emphasis in regard to genetic background and molecular biology, which current theories attempt to explain the pathogenesis of this entity, in order trying to give the patient who suffer this disease the best choices at the right time.

Key words: (IgA nephropathy, childhood, pathophysiology, genetic basis, molecular biology and treatment)

Contenido

	Pág.
Resumen.....	IX
Introduccion.....	1
1. Objetivos	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Objetivo general.....	3
1.2 Objetivosespecíficos.....	3
2. Justificacion	5
3. Estado del arte.....	7
3.1 Definición e histopatología	7
3.2. Aspectos geneticos incidencia y prevalencia.....	14
3.3. Clinica	18
3.4. Tratamiento.....	22
3.4.1 Corticoides	22
3.4.2 IECAS	24
3.4.3IECAS mas aras	24
3.4.4 Inmunosupresores.....	25
3.4.5 Teoria del estrés oxidativo y antioxidantes	26
3.4.6 Otros.....	27
3.4.7 Consideraciones para el tratamiento.	28
4. Metodologia	31
Bibliografía	33

Introducción

La glomerulopatía IgA, es la glomerulopatía más frecuente en todos los rangos de edad, la importancia clínica de esta entidad radica en que el 25 a 30% de los casos pueden progresar a enfermedad renal terminal, siendo la mayoría de los casos diagnosticada cuando la función renal está gravemente comprometida. El diagnóstico precoz es un reto que el pediatra se debe plantear durante su ejercicio clínico y es la piedra angular para que se instauren terapias tempranas enfocadas a preservar la integridad renal. Descrita por el patólogo francés Berger en 1968, es una condición que requiere estudio histopatológico para su diagnóstico, motivo por el cual es importante la unificación de términos en las escalas actuales de clasificación patológica, con el fin de establecer un plan terapéutico y tratar de dilucidar un pronóstico para el paciente pediátrico que la padece.

Con el advenimiento de técnicas moleculares que permiten el estudio de grupos de genes, se ha ampliado el conocimiento sobre mutaciones puntuales, que pueden esclarecer la fisiopatología de esta entidad. Aunque se ha avanzado en entender las circunstancias por las cuales ciertos individuos presentan una cascada de eventos que llevan finalmente a la lesión renal por precipitación de inmunoglobulina A en el glomérulo, se está lejos de ubicar una lesión genética que por sí sola explique la cadena de acontecimientos acaecidos en esta entidad. Entre más se avanza en las investigaciones parece estar claro que la nefropatía IgA tiene un carácter multigénico complejo y que su expresión también está ligada fuertemente a factores medioambientales. Como vemos, a pesar de los avances tecnológicos, el diagnóstico preciso parece estar lejos y mientras se terminan de pulir estas técnicas es de vital importancia proporcionar al clínico herramientas útiles que lo aproximen a un diagnóstico oportuno y acertado. Es indiscutible que la aplicación de una anamnesis certera, la correlación con la exploración física y la correcta interpretación de exámenes de laboratorio, son el camino apropiado para llegar a un ejercicio médico adecuado.

Capítulo aparte merecen las estrategias actuales de tratamiento, ya que aunado al conocimiento de mutaciones genéticas puntuales, se ha derivado en la utilización de ciertos fármacos en situaciones puntuales, personalizando el manejo y obteniendo mejores resultados, impactando directamente en el pronóstico renal.

La elaboración de este escrito no solo tiene como fin actualizar la información sobre las posibles causas moleculares implicadas en el desarrollo de esta enfermedad, sino proporcionar una guía práctica dirigida al pediatra para sospechar, corregir factores de riesgo y enunciar un plan inicial de tratamiento, mientras el paciente es remitido al nefrólogo pediatra en las mejores condiciones posibles

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Describir cuales son los factores moleculares y genéticos implicados en el desarrollo de la nefropatía IgA en la población pediátrica.

1.2 Objetivos específicos

- Evaluar cuál es la definición y como se clasifica según la biopsia renal la nefropatía IgA, revisión de la patología.
- Establecer puntos clave para la sospecha y el diagnóstico de esta entidad durante la práctica clínica diaria.
- Descripción de las teorías genéticas y moleculares implicados en esta entidad.
- Revisión detallada del tratamiento postulado hasta la fecha y recomendaciones basadas en la evidencia, para abordar las diferentes presentaciones clínicas de esta entidad

2. Justificación

La nefropatía IgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en todos los grupos de edad. A pesar de que muchos casos no son diagnosticados histopatológicamente debido a la exigencia de realizar una biopsia renal para su comprobación, su relevancia clínica radica en que constituye la causa de enfermedad renal crónica terminal en un 25-30% de los casos. Su diagnóstico en muchas ocasiones es tardío porque la sintomatología es discreta y no se saben interpretar correctamente los hallazgos en las pruebas de laboratorio, esto retarda el tiempo en que se realiza el diagnóstico y por ende empeora el pronóstico. Aunque en el momento no existe un tratamiento específico para modular los depósitos de inmunoglobulina A en el mesangio, las terapéuticas actuales se basan en extrapolación de tratamientos usados en glomerulopatías crónicas de otra etiología. El vínculo entre la susceptibilidad, severidad y progresión a insuficiencia renal con algunos factores genéticos predisponentes así como el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular hacen de especial relevancia su estudio con el fin de realizar una intervención precoz y con esto evitar o disminuir la progresión hacia una enfermedad irreversible.

3. Estado del Arte

3.1 Definición e histopatología

Como factor preponderante, se debe tener en cuenta que el diagnóstico de la nefropatía IgA (IgAN) es histológico, y su característica *sine qua non*, es el depósito dominante o codominante de complejos inmunes de (IgA) en el glomérulo ya sea demostrado por método de inmunohistoquímica o inmunofluorescenciaⁱ. Estos depósitos se correlacionan con una variedad de lesiones anatómicas en el glomérulo, que reflejan a su vez las características clínicas, la gravedad, el pronóstico y la gran diversidad de dicha enfermedad. Dentro de otras definiciones se ha incluido el concepto de diferenciarla de la nefritis lúpica, en la cual también hay depósitos inmunes de IgA como de otras inmunoglobulinas.

Las lesiones histopatológicas descritas, tienen un espectro amplio de presentación, que van desde una virtual normalidad hasta la necrosis de los glomérulos, pasando por lesión de cambios mínimos, lesión en medias lunas, glomeruloesclerosis avanzada o atrofia tubular. A lo largo de las últimas dos décadas se han realizado estudios que han intentado relacionar el tipo de lesión anatómica en el glomérulo con la clínica y el progreso a falla renal crónica. Entre ellos el de Ibels y cols, en el cuál se destaca la presencia histológica de atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis, como los principales predictores de fracaso renalⁱⁱ.

El primer intento de clasificar la enfermedad según el grado de compromiso glomérulo-tubular fue realizado por el patólogo Francés Jean Berger del Hospital Necker de París en 1968. Desde entonces se han propuesto múltiples clasificaciones que pretenden vincular las características histopatológicas con la presentación clínica y con el pronóstico renal a mediano y largo plazo. Sin embargo, el tema ha sido de gran controversia puesto que lesiones que inicialmente se consideraban como de buen

pronóstico ya no lo son. Se utilizó inicialmente la escala de clasificación de Meadowⁱⁱⁱ, la cual es una adaptación de la nefritis secundaria a púrpura de Henoch-Schonlein, en la cual hay cinco grados (*Tabla 1*).

Posterior a esta clasificación se publicó en 1982, la de S.M.K Lee, cuya principal diferencia con la anterior era que en la tipo 2, no solo se incluía la proliferación mesangial, sino también aquellas muestras con esclerosis glomerular o mesangial. Esto hizo que la lesión tipo 2 no tuviera, por ende un buen pronóstico como la tenía antes en la clasificación de Meadow, se modificaron los porcentajes de compromiso menor del 45% en la tipo 4 y mayor de 45% en la tipo 5, y se dio más relevancia a la formación de medias lunas que a la extensión de la esclerosis.

Tabla 1 CLASIFICACION DE Meadow.

TIPO	CARACTERISTICAS
I	Glomérulo en su mayoría de morfología normal
II	Compromiso del glomérulo menor del 50%, mostrando hiper celularidad segmentaria o mesangial, con pequeños depósitos en media luna, sin adherencias.
III	Proliferación mesangial difusa leve con presencia ocasional de adherencias y pequeñas medias lunas.
IV	Proliferación difusa mesangial marcada, con compromiso glomerular menor del 50%, mostrando adhesiones y medias lunas, asociadas a esclerosis segmentaria y global frecuentemente.
V	Igual a la tipo IV, pero con compromiso glomerular mayor del 50%.

En 1987 la clasificación se modificó a la de H.S Lee^{iv}, cuyo cambio principal es la descripción por porcentajes del glomérulo afectado por esclerosis, dejando la grado 2 como afectación menor del 25% con lesiones en media luna o presencia de esclerosis, la 3 de 25-50%, la 4 compromiso del 50 al 75% y la número cinco, compromiso glomerular de más del 75%. Las lesiones histológicas clasificadas como grado 4 o 5 en la escala de H.S Lee, tradicionalmente se han correlacionado con un pobre pronóstico renal y por ende con una aceleración en la progresión hacia falla renal. Tabla número 2.

Las clasificaciones más utilizadas en la actualidad son la de Haas enunciada en 1997 o la de Churg and Sobin, que tienen pequeñas modificaciones con respecto a la de H.S Lee siendo más específicas respecto al porcentaje del glomérulo afectado por lesiones tipo esclerosis y dando menor importancia a la hiper celularidad mesangial.

Un estudio publicado en el 2005 ^v realizado en adultos con seguimiento durante un periodo de 6,5 años + o – 3,6 (DE) en 187 pacientes con hallazgos en la biopsia compatibles con nefropatía IgA, mostró que los pacientes con grados de clasificación IV y V de la clasificación de H.S Lee, progresaron a falla renal crónica con más rapidez que los pacientes con grados I, II y III.

Tabla 2 CLASIFICACION HS Lee

TIPO	CARACTERISTICAS
I	Normal o proliferación mesangial focal
II	Proliferación mesangial difusa, o afectación menor del 25% dado por lesiones en luna creciente (LC) o esclerosis segmentaria (ES).
III	Compromiso entre el 25-49% con lesiones (LC) o (ES).
IV	Compromiso entre el 50-75% con lesiones (LC) o (ES).
V	Compromiso de más del 75% con estas lesiones.

Otro hallazgo relevante de esta publicación fue la correlación directa entre grado histológico y la edad del paciente ($p < 0,001\%$) y una correlación directa entre la presencia de hipertensión, los niveles de creatinina y proteinuria con la severidad de la histopatología ($p < 0,001\%$). Así mismo, no se encontró correlación entre el género y los hallazgos en la patología, al igual que la presencia de hematuria ($p = < 0,001\%$). Al final del seguimiento se observó que el 28% de los pacientes tenían insuficiencia renal, el 44% hipertensión arterial, el 51% proteinuria significativa y el 7% progresaron a enfermedad renal terminal. De este 7%, el 87% tenían clasificación grado V. Este estudio muestra una clara correlación entre la histología y la clínica y resta importancia a la proliferación

mesangial como punto determinante en las biopsias ya que es un hallazgo que se presta a interpretaciones diferentes dependiendo el patólogo que la evalúe.

Dentro de los estudios que realizan la correlación clínico histológica en la población pediátrica se ha encontrado que la proteinuria y la hipertensión arterial en el momento del diagnóstico son los marcadores clínicos más importantes para progreso a enfermedad renal terminal, mientras que la glomerulosclerosis, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial son los marcadores histopatológicos que se asocian a un pobre pronóstico.

En un artículo de revisión del 2004^{vi} se incluyeron 23 publicaciones entre ellos algunos realizados en población pediátrica, donde se encontró que la supervivencia renal a 10 años en población adulta en Asia y Europa era del 80-85%. Los estudios que incluyeron niños encontraron factores como la proteinuria grave persistente, hipertensión arterial y hallazgo histológico de nefropatía clase IV y V según Lee como predictores asociados a mal pronóstico renal. Al igual que el hallazgo histológico de nefropatía tipo IV o V en la clasificación de Lee o de Haas^{vii} con glomerulosclerosis o fibrosis intersticial. La controversia histológica continúa en cuanto a la observación de medias lunas y adhesiones capsulares, que no demostraron por los análisis estadísticos tener un factor predictivo positivo para enfermedad renal terminal. También se advierte sobre el hecho, que al encontrar hallazgos histológicos de enfermedad leve, el clínico no se debe descuidar, dado la gran heterogeneidad de esta enfermedad.

Las correlaciones clínico histológicas para las dos escalas de clasificación fueron parecidas (Lee y Haas). La controversia también abarca la inclusión en la categoría III, de lesiones en media luna que son predictores negativos en la subclase III, pero no en la IV.

Un avance en la unificación de las clasificaciones y en ser más detallados en la descripción de lo que observa el patólogo en las biopsias se publicó en el 2009 bajo el nombre de: "The Oxford classification of IgA nephropathy"^{viii}. Esta herramienta publicada por la sociedad internacional de Nefrología, realizada por un grupo de expertos, proporciona elementos claros de definición para evitar los errores inter-observador con una muy buena reproductibilidad. En su desarrollo proponen seis variables que deben ser evaluadas en cualquier muestra de biopsia: 1. Escore de celularidad mesangial y

porcentaje de glomérulos mostrados; 2. Esclerosis segmentaria; 3. Hiper celularidad endocapilar; 4. Medias lunas celular o fibrocelular; 5. Porcentaje de atrofia tubular y fibrosis intersticial y 6. Escore de arterioesclerosis. La tendencia actual, por lo menos en adultos, es la de reportar las biopsias con estas seis características, lógicamente sin omitir la clasificación de la nefropatía de las subclases I a V.

La importancia de revisar las escalas propuestas a lo largo de estas dos décadas radica en que estas clasificaciones histológicas orientan al clínico a tomar decisiones en un momento determinado. Entre estas se incluyen, el inicio inmediato de medidas generales de cuidado que evitarían la progresión de la enfermedad como el control del peso y la presión arterial, optimizar la frecuencia de los controles, la decisión de inicio de fármacos en monoterapia o politerapia o dar al paciente y a los padres del paciente una aproximación sobre el pronóstico de la enfermedad.

Tabla 3 CLASIFICACION DE Haas

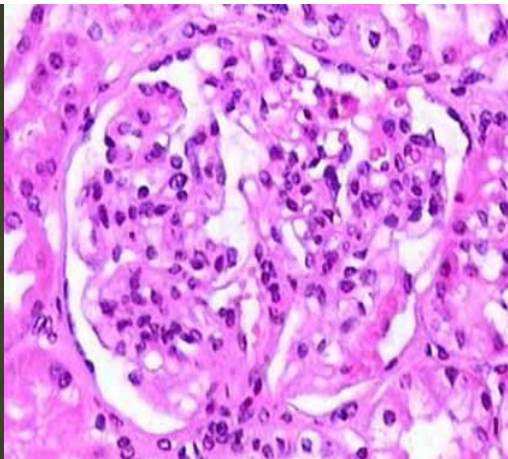
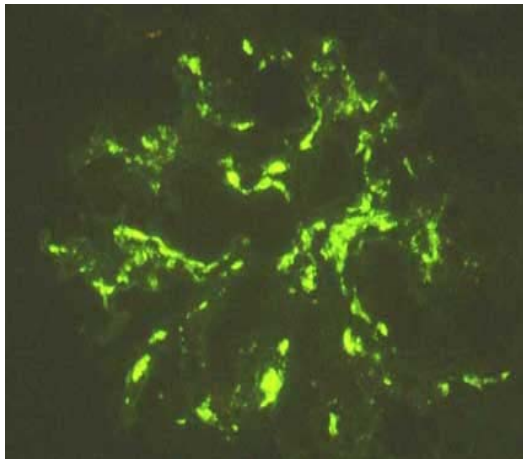
TIPO	CARACTERISTICAS
I	Cambios mínimos sin hiper celularidad mesangial sin esclerosis glomerular.
II	Esclerosis glomerular focal y segmentaria, sin evidencia de proliferación celular activa.
III	Glomerulonefritis proliferativa focal.
V	Glomerulonefritis proliferativa difusa.
V	Cualquier biopsia con esclerosis glomerular mayor del 40% o/y atrofia tubular cortical en más del 40% de la muestra.

Tabla 4: Comparación por grados de las tres escalas más utilizadas por los patólogos para clasificación de Nefropatía IgA

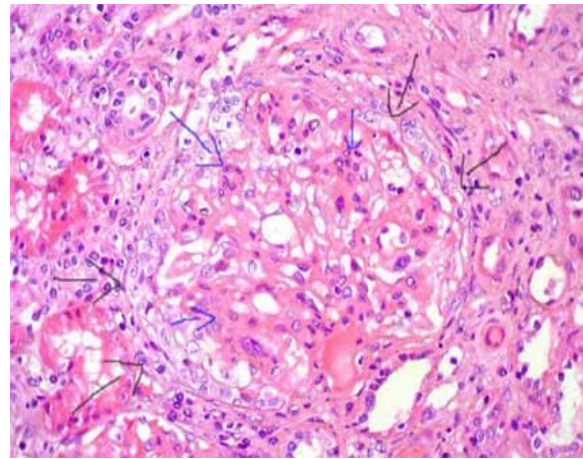
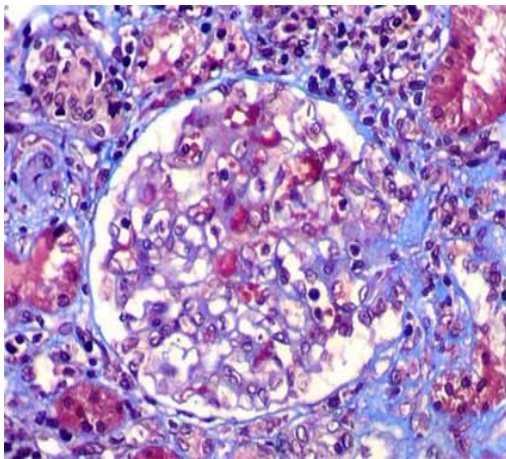
TIPO	Meadow 1982	HS Lee 1987	Haas 1997
I	Glomérulo en su mayoría de morfología normal	Normal o proliferación mesangial focal	Cambios mínimos sin hiper celularidad mesangial sin esclerosis glomerular.
II	Compromiso del glomérulo menor del 50%, mostrando hiper celularidad segmentaria o mesangial, con pequeños depósitos en media luna, sin adherencias.	Proliferación mesangial difusa, o afectación menor del 25% dado por lesiones en luna creciente (LC) o esclerosis segmentaria (ES).	Esclerosis glomerular focal y segmentaria, sin evidencia de proliferación celular activa.
III	Proliferación mesangial difusa leve con presencia ocasional de adherencias y pequeñas medias lunas.	Compromiso entre el 25-49% con lesiones (LC) o (ES).	Glomerulonefritis proliferativa focal.
IV	Proliferación difusa mesangial marcada, con compromiso glomerular menor del 50%, mostrando adhesiones y medias lunas, asociadas a esclerosis segmentaria y global frecuentemente.	Compromiso entre el 50-75% con lesiones (LC) o (ES).	Glomerulonefritis proliferativa difusa.
V	Igual a la tipo IV, pero con compromiso glomerular mayor del 50%.	Compromiso de más del 75% con estas lesiones.	Cualquier biopsia con esclerosis glomerular mayor del 40% o/y atrofia tubular cortical en más del 40% de la muestra.

IMÁGENES

Tomadas de www.kidney pathology.com. Sitio web de la Universidad de Antioquia de Colombia, facultad de Medicina editor



Patrón mesangial en	Hipercelularidad mesangial difusa tipo
---------------------	--



Esclerosis glomerular segmentaria	Proliferación mesangial y medias lunas con esclerosis.
-----------------------------------	--

3.2 Aspectos genéticos incidencia y prevalencia

La IgAN es la causa más común de glomerulonefritis primaria en el mundo. Su importancia radica, no solo en su alta prevalencia sino en que gracias a un mayor entendimiento de su curso y evolución, ha pasado de ser catalogada como una enfermedad benigna a ser considerada una de las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El porcentaje de progreso a ERCT en seguimientos durante 20 años según los reportes de Donadio y col^{ix}, es entre el 30-32% lo cual se relaciona estrechamente con el estudio de seguimiento más corto a 10 años con un porcentaje de progreso del 10-15% a falla renal terminal, publicado por D'Amico, artículo ya citado anteriormente.

Lo que llama la atención en los estudios es que ciertas personas de diferentes grupos étnicos parecieran tener una predisposición mayor a desarrollar lesiones histológicas más severas, que se traducen en progreso a ERCT con mayor frecuencia y en menor tiempo. Así mismo, las prevalencias son significativamente diferentes en poblaciones caucásicas, asiáticas, hispánicas y africanas, además de varios reportes de casos de formas familiares en diferentes partes del mundo lo que hace suponer un trasfondo genético. Los trabajos en la última década, se han enfocado en estudiar estas formas familiares y grupos de mayor prevalencia, para determinar cuáles son los genes involucrados con esta enfermedad.

La incidencia de IgAN muestra una mayor expresión en los asiáticos, nativos americanos y polinesios, caucásicos, hispánicos y un menor compromiso a los afro-descendientes. Dado que la enfermedad tiene en algunos casos un curso asintomático y el diagnóstico confirmatorio se basa exclusivamente en procedimientos invasivos como la biopsia renal, el cálculo de la incidencia global se hace marcadamente difícil. Por tales motivos se ha utilizado con mayor avidez la prevalencia que se calcula por el número de biopsias tomadas sobre el número de biopsias positivas para depósito de inmunoglobulina A. Un reflejo de ésta situación se observa en el Japón donde la práctica de biopsias renales es rutinaria, encontrando depósitos de IgA hasta en un 50% de pacientes prácticamente asintomáticos^x. En Corea del Sur la incidencia ha aumentado de un 25,6% a un 34,5%^{xi} y en series norteamericanas con población nativa en el estado de Nuevo México la incidencia alcanza un 38%, aunque grupos étnicos como los americanos descendientes

de africanos muestran una incidencia de tan solo 2%^{xii}. Se han identificado poblaciones especiales con gemelos afectados por la enfermedad o múltiples miembros de una misma familia. Estos grupos familiares han sido de vital interés para estudios genéticos, pues sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, pero el aislamiento de los genes afectados ha sido difícil pues el compromiso no es monogénico. Aunque hasta la fecha no se ha encontrado una mutación puntual que explique el desarrollo de la nefropatía IgA^{xiii}, algunos estudios apuntan hacia un origen genético dado que en poblaciones de individuos genéticamente iguales pero con entorno geográfico diferente, la prevalencia permanece sin alteraciones. En un artículo publicado por Kiryluk y colaboradores en 2010¹³, se realiza una revisión sobre los estudios genéticos en los últimos 15 años y se enuncian los posibles blancos de estudio para tratar de dilucidar los genes implicados. Existen varias técnicas utilizadas en el estudio genético, se han empleado las de “asociación genética”, cuyo fin principal es establecer una relación estadística significativa entre un rasgo específico y una variable genética dentro de una población para lo cual se identifican polimorfismos simples puntuales (SNPs). Los SNPs son variantes del genoma donde se cambia una sola base del nucleótido y aparecen por mutaciones espontáneas en algunos individuos, se pueden o no heredar y se hacen importantes en algunas poblaciones posterior a engendrar varias generaciones. Estos SNPs son la base de la evolución y podrían explicar la transmisión genética de varias patologías. Los SNPs se utilizan dada su especificidad como marcadores para ubicar sitios relevantes de interés para el investigador. Generalmente en este tipo de estudios se utiliza inicialmente un ensayo tipo “linkage o ligamiento”, que se practica en grupos familiares donde la prevalencia es mayor con el fin de ubicar zonas del genoma de interés, el resultado de este estudio es inespecífico y puede arrojar como resultado varias zonas para ampliar el estudio, que pueden tener a su vez varios genes involucrados y miles polimorfismos de interés. El paso a seguir una vez identificados los sitios de interés es utilizar una técnica denominada “gen candidato”, que es otro estudio de asociación genética en el cuál se estudia varios polimorfismos en un gen de interés previamente escogido por el investigador. Precizando estas definiciones se mencionan en esta revisión tres estudios de ligamiento realizado en familias con alta prevalencia de nefropatía IgA^{xiv,xv,xvi}. En la realización de estos ensayos se encontraron varios genes de interés entre los que se cuentan:

1. Cromosoma 2q 36 y los genes COL4a3 y COL4a4, estos locus están involucrados en la síntesis del colágeno tipo IV y se encuentran mutados en una enfermedad autosómica dominante denominada Enfermedad de membrana basal delgada (EMBD), los pacientes con esta enfermedad presentan mayor prevalencia de Nefropatía IgA.
2. Cromosoma 6q 22-23 con un locus llamado IGAN 1, en uno de los estudios este gen estuvo involucrado en el 60% de las familias analizadas.
3. Cromosoma 3p 24-23 ubicado en el 40% de las familias analizadas en donde se encontró el gen 6q 22-23.
4. Otros sitios que angiotensina, la mayoría se encontraron para estudio están en los cromosomas 4q 26-31 y 17q 12-22.

Cabe destacar que hasta la fecha de publicación de este artículo, ninguno de los genes que se suponían estaban en estos sitios de interés habían sido identificados plenamente. El siguiente paso fue aplicar estudios de gen candidato, para lo cual se han estudiado 123 genes candidatos, de los cuales un tercio está involucrado con polimorfismo del sistema renina-angiotensina de estos estudios no han arrojado resultados alentadores en cuanto a identificar genes involucrados con la enfermedad ó han sido calificados como deficientes por los expertos, presentando la mayoría errores en su ejecución. Esto fundamentalmente se debe a las dificultades técnicas que implica ensamblar un grupo de control en estos estudios, ya que el diagnóstico se basa en la biopsia renal, y si el grupo control no tiene estudio histopatológico de base le resta validez y reproductibilidad al trabajo.

Posterior al fracaso de intentar identificar genes implicados en la enfermedad, se han propuesto varias estrategias para refinar los conceptos y unificarlos, tratando de validar los estudios que actualmente están en curso, para esto se ideó una estrategia controladora compatible con unas guías que los investigadores deben seguir para que los estudios realizados tengan la mejor calidad posibles, estas guías se pueden encontrar en la literatura con el nombre de STROBE, STREGA.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos en investigación actual, es el de los defectos de la glicosilación en el subtipo1 de la inmunoglobulina A (IgA). La IgA se divide en IgA polimérica y la IgA secretora, de la IgA polimérica que circula en la sangre la mayoría es de la subclase IgA1, esta subclase de IgA presenta una zona de bisagra en la que están residuos de treonina y serina a los cuáles se unen cadenas de tres a cinco glicanos. La estructura tradicional de estas cadenas está formada por N-acetilgalactosamida (GalNac) y Galactosa, a estos glicanos también se adhiere el ácido siálico. En las personas con IgAN se encuentra ausencia de Galactosa unida a la (GalNac) y deficiencia del ácido siálico (*figura 1*). Como propuesta fisiopatológica se ha enunciado que estas formas diferentes de glicosilación predisponen a que la IgA1 al circular por el glomérulo se precipite. Hay varias enzimas involucradas en la glicosilación de la IgA1, y los genes que codifican para estas enzimas están siendo estudiados en la actualidad, se han encontrado relaciones en estos estudios con haplotipos de riesgo como el ST6GALNAC2 y el C1GALT1, sin embargo estos estudios están en fase de validación.

Por lo tanto, hasta el momento se puede afirmar que la IgAN no es una enfermedad que se explique con una única mutación, que existe un alto interés en su base genética y que se está profundizando en este aspecto para intentar esclarecer su sensibilidad y especificidad, sin embargo los resultados no han sido reproducibles por la heterogeneidad de la enfermedad y por las dificultades técnicas que se presentan en los estudios. Hoy en día es clara la fisiopatología que explica el tropismo de la IgA mal glicosilada por el glomérulo pero por los motivos anteriores no se ha encontrado la explicación genética para este fenómeno.

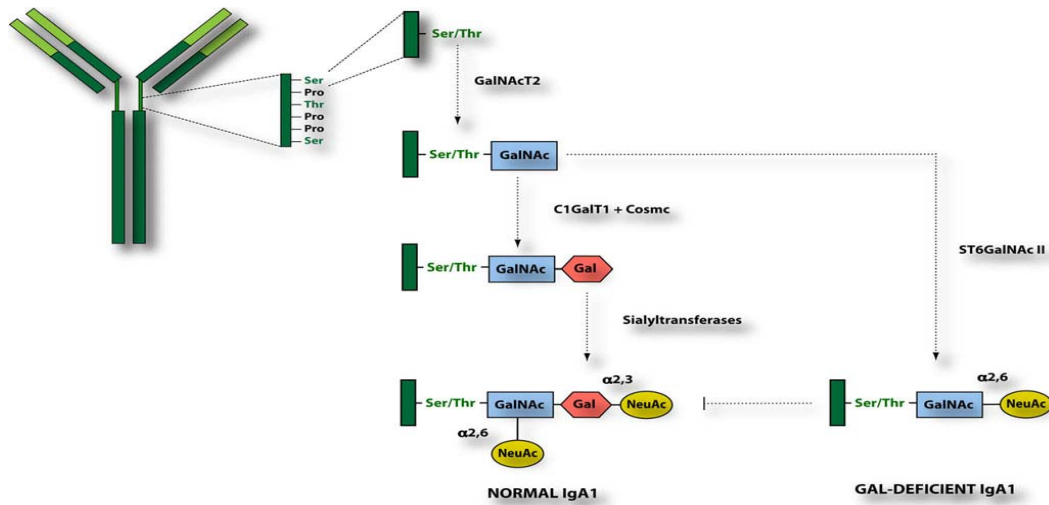


Figura 1: Véase bibliografía 13, Esquema estructural de la IgA1, que muestra la glicosilación considerada como habitual y la no habitual, que se ha relacionado con IgAN. Además se muestran las vías enzimáticas.

3.3 Clínica

El diagnóstico definitivo de la enfermedad glomerular se realiza mediante biopsia renal, pero es el tiempo que se demora el niño en llegar a este procedimiento, lo que definitivamente empeora el pronóstico. Por esta razón se deben emplear con agudeza las herramientas del interrogatorio clínico, con el fin de enfocar el caso hacia un diagnóstico precoz. La anamnesis exhaustiva es el principal recurso que tiene el clínico para sospechar la patología y orientarse hacia una causa probable. Es mandatorio cuestionar sobre la presencia de enfermedad glomerular en los familiares del menor (algunas formas de nefropatía IgA son familiares), el consumo habitual de medicamentos o exposición a tóxicos, los antecedentes pre y perinatales, buscar historia de sangrado o cambios de color en la orina, la presencia de edemas y la evolución de las curvas de crecimiento y desarrollo. Es importante recordar que la glomerulopatía, en la mayoría de las veces cursa asintomática y su diagnóstico solamente se basa en la correlación entre hallazgos positivos en la historia clínica y la suspicacia del clínico, quién debe ordenar estudios complementarios para confirmar la sospecha.

Existen varias formas de clasificar las glomerulopatías, que tiene en cuenta diferentes tópicos como son: Variantes clínicas de presentación, mecanismos celulares y moleculares implicados en la enfermedad, número de glomérulos afectados, localización de depósitos inmunes, niveles del complemento sérico, anticuerpos específicos involucrados y según los hallazgos histológicos encontrados en la biopsia. Para efectos de simplificar la revisión se clasificaran según la presentación clínica, existen tres formas posibles según esta manera. 1- Síndrome nefrítico, 2- Síndrome nefrótico y 3- glomerulopatía compleja con características de síndrome nefrítico y nefrótico. (Tabla 5^{xvii}). La presentación clínica junto a la anamnesis, pueden orientar el caso hacia alguna patología en específico. Cuando se sospecha alguna enfermedad renal se deben solicitar pruebas tendientes a descartarla. La aproximación inicial se hace con la solicitud de un uroanálisis, la importancia de este test radica en ser una “biopsia líquida del riñón”. El Pediatra debe conocer herramientas útiles que lo orienten hacia una correcta interpretación de los datos que proporciona el examen de orina, se debe llevar un orden e ir analizando en conjunto las características físicas, químicas y del sedimento urinario. A continuación se enuncian ciertos aspectos que son de utilidad para optimizar la interpretación de esta herramienta.

a- Examen físico: Apariencia color, olor y concentración densidad. El color amarillo se debe al pigmento urocromo, el color es un indicador indirecto del grado de hidratación del paciente, las orinas turbias y los cambios de color deben ser interrogados por el clínico, las hematurias altas presentes en las glomerulopatías se presentan con orinas color café claro u oscuro, referidas por la madre como “té, aguade panela o coca-cola”, la coloración rojo rutilante se debe frecuentemente al consumo de tinturas artificiales o naturales y a infecciones urinarias bajas, varios episodios de hematuria fresca no deben ser obviados por el clínico para ampliar estudios, no se debe adjudicar a la infección por algunos virus estacionales la presencia de hematuria recurrente, error frecuente en la historia natural en las glomerulopatías.

Tabla 5. Presentaciones clínicas y causas comunes de enfermedad glomerular.

A.	B. Síndrome nefrítico	C. Síndrome nefrítico
D. Hallazgos clínicos	E. Hipertensión	K. Hipoalbuminemia
	F. Edema	L. Edema
	G. Reducción de la TFG	M. Hiperlipidemia
	H. Sedimento urinario activo	N. Proteinuria >3,5g/24h
	I. (cilindros hemáticos)	O.
	J. Proteinuria <3,5g/24h	V. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
P. Enfermedad renal primaria	Q. Nefropatía IgA	W. Nefropatía membranosa
	R. Glomerulonefritis pos estreptocócica	X. Enfermedad de cambios mínimos
	S. Glomerulonefritis idiopática necrotizante.	Y. Glomerulopatía membranoproliferativa
	T. Enfermedad anti membrana glomerular basal	Z.
	U.	II. Diabetes Mellitus
AA. Enfermedad sistémica	BB. LES.	JJ. Amiloidosis
	CC. Vasculitis ANCA +	
	DD. Granulomatosis de Wegener.	
	EE. Poliarteritis microscópica.	
	FF. PHS	
	GG. Síndrome de Good Pasture	
	HH. Crioglobulinemia	

El olor fétido orienta hacia infección de vías urinarias más que a glomerulopatía y la ausencia del olor puede significar deficiencia en los mecanismos de concentración, como ocurre en la disfunción tubular. La densidad urinaria va de 1005 a 1035 y no hay valores específicos que se correlacionen con procesos patológico, solo el estado clínico del paciente puede determina si realmente la densidad está afectada o no, en las nefropatías se pueden afectar los mecanismos de concentración y acidificación, encontrándose densidades urinarias bajas (orinas hipostenúricas) y Ph básicos, cuando el niño debería estar concentrando y acidificando la orina, por ejemplo en estados de deprivación de agua, deshidratación o de estrés infeccioso.

La presencia de proteinuria persistente en uroanálisis consecutivos es uno de los hallazgos que más se correlacionan con enfermedad glomerular^{xviii}, aquí es importante determinar cuáles son las causas de proteinuria transitoria que pueden desorientar al

clínico hacia una enfermedad glomerular, los uroanálisis pueden presentar proteinuria en menos de 3 cruces o 300mg/dL que se asocian a deshidratación, síndrome febril, ejercicio y a estrés infeccioso. Como se enunció en la tabla 1 de las presentaciones clínicas, puede haber proteinuria en rango nefrótico más de 300mg/dL o más de 3 cruces, cuya presencia siempre debe estudiarse inmediatamente, con proteinuria baja menos de 300mg/dL a 30mg/dL, o inclusive microalbuminuria menos de 30mg/d/L o una cruz en estos dos últimos casos se debe hacer seguimiento con uroanálisis consecutivos para determinar si esta proteinuria es transitoria o no. Si la proteinuria persiste, se solicita el apoyo por Nefrología pediátrica para considerar la posibilidad de realizar biopsia renal o no.

La hematuria definida como tres o más eritrocitos por campo en la muestra de orina, es otro de los hallazgos importantes en el análisis de la glomerulopatía, determinar la morfología globular orienta hacia el origen de la hematuria, cuando se tienen hematíes frescos se considera que la hematuria es baja. Glóbulos rojos dismórficos, tipo G1 en más del 30% o hallazgo de cilindros hemáticos hablan de hematuria glomerular. En la tabla 6^{xix} se dan algunas características clínicas y del uroanálisis útiles para distinguir entre una hematuria alta o baja.

Tabla6. Orientación clínica para determinar origen de hematuria

KK. HALLAZGOS	LL. GLOMERULAR	MM. NO GLOMERULAR
NN. COLOR	OO. Café oscura	PP. Rosada o rojo rutilante
QQ. COAGULOS	RR. No	SS. Sí
TT. DOLOR	UU. No	VV. Sí
WW. PROTEINURIA	XX. Sí	YY. No
ZZ. CILINDROS ERITROCITARIOS	AAA. Sí	BBB. No
CCC. MORFOLOGIA ERITROCITARIA	DDD. Dismórficos, (células G1) ^a	EEE. Eumorfos

a- Eritrocitos glomerulares que se deforman al paso por la membrana basal, contorno irregular.

Otro hallazgo que puede orientar hacia la enfermedad glomerular es la presencia de cilindruria, ya que los elementos formes contenidos en estos provienen del tejido renal.

La correcta interpretación del uroanálisis, los hallazgos al examen físico y los datos recolectados en la anamnesis son la tríada que lleva al diagnóstico de las glomerulopatías.

3.4 Tratamiento

En los últimos años ha virado el concepto de considerar la nefropatía IgA como una enfermedad benigna, desde los estudios realizados por Yoshikawa y Hogg^{xx,xxi} a principios de la década de los noventa, se ha propuesto que la tasa de progresión a falla renal terminal fluctúa entre el 10 - 20%. El pediatra que sigue a los niños afectados por esta enfermedad debe ser consciente de estas cifras y hacer lo posible para modificar los factores de riesgo y comorbilidades que se asocian con la progresión a falla renal terminal, entre estos factores de riesgo figuran la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión. El promover dentro de la familia hábitos sanos de alimentación, actividad física regular y controles periódicos de salud, es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de esta condición que como se expuso no es tan benigna como se creía.

3.4.1 Corticoides

Los corticoesteroides se han utilizado tradicionalmente en el manejo de nefropatía IgA, principalmente en casos moderados a severos en donde se aprecia proteinuria significativa o masiva, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Los beneficios de la terapia con corticosteroides son discutidos, ya que no se ha llegado a un acuerdo sobre las dosis, la vía de administración y el tiempo de tratamiento. Parece evidente que la administración temprana de corticosteroides no protege contra la progresión a falla renal terminal e inclusive en algunos estudios no ha mostrado ventaja sobre los IECAS o los bloqueadores de calcio para disminuir la proteinuria, hematuria o progresión a falla renal terminal. En lo único que existe consenso basado en una evidencia fuerte, es en el uso de corticosteroides en pacientes cuya presentación clínica inicial es el síndrome nefrótico, en quienes su utilización ha demostrado una disminución significativa de la proteinuria y el progreso a complicaciones. Cabe descartar que este es un grupo reducido de pacientes y que por lo general presentan biopsias con cambios mínimos^{xxii}.

Hay diversos estudios en adultos que muestran la preservación de la función renal mediante el uso de corticosteroides, algunos emplean pulsos de metilprednisolona seguido de un régimen oral con prednisolona en pacientes con enfermedades leves a moderadas^{xxiii}. Otros estudios han incluido el tratamiento con corticosteroides orales o endovenosos en conjunto con otros inmunosupresores como la ciclofosfamida y la azatioprina mostrando, inclusive regresión del daño renal^{xxiv}.

En niños, existen estudios japoneses que hablan de la combinación de corticosteroides por vía oral más inmunomoduladores como azatioprina, que reportan prevención ante el daño renal inmunológico y pueden virar hacia una remisión en los casos graves de enfermedad.

En los pacientes con compromiso rápidamente progresivo que son la minoría, los bolos de metilprednisolona en monoterapia o con ciclofosfamida han demostrado regresión de las lesiones aunque falta más evidencia.

Otro estudios en niños que evalúa el uso de corticoides por vía oral con nefropatía IgA moderada o severa con esquema de 60mg/m² por 12 meses, 30mg/m² por 12 meses y 15mg/m² por tiempo indeterminado, demostró con nivel 3 de evidencia, recomendación C, que el grupo con prednisolona progresó menos a enfermedad renal terminal^{xxv}.

Por lo anterior se deduce que la administración de corticosteroides por vía oral sigue siendo discutida, hay diferencia en las dosis y el tiempo de administración, y en cuanto a desenlaces fuertes como la disminución de pacientes que progresan a falla renal terminal no se ha demostrado ventajas respecto al uso de los IECA o ARAS. En niños, la recomendación adoptada por la mayoría de los grupos de trabajo es iniciar terapia oral con corticosteroides a los pacientes con enfermedad leve o moderada que no responden al tratamiento inicial con IECAS o ARAS.

Otro escenario es la administración de corticosteroides parenterales en altas dosis a los pacientes con nefropatía rápidamente progresiva. En este tipo de pacientes se ha demostrado disminución del daño renal a largo plazo y la combinación con otros inmunosupresores supuestamente potenciaría esta disminución.

3.4.2 IECAS

Desde que se postuló la existencia de ciertos polimorfismos que estarían implicados en la modificación de la historia natural y de la respuesta terapéutica en los pacientes con IgAN, se ha entendido porque no todos los pacientes tienen buenos resultados al iniciar tratamiento con IECAS o con ARAS. Los polimorfismos más estudiados son los del gen que codifica para la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el gen que codifica para el receptor tipo 1 de la angiotensina II. A su vez los polimorfismos ID y DD del gen ECA han sido descritos en poblaciones en las cuáles hay una mayor incidencia de IgAN. Los trabajos de Yoshida et al. Demostraron que hay una mayor presencia de polimorfismo DD en pacientes japoneses con diagnóstico de IgAN y que la presencia del mismo se relaciona con falla renal al momento del diagnóstico, sin embargo, propuso que estos pacientes disminuían la proteinuria al instaurarse tratamiento en monoterapia con IECA observándose mejor respuesta, caso contrario en los portadores del polimorfismo ID el cuál se asoció a una pobre respuesta al tratamiento con IECAS^{xxvi}. Posterior a este estudio la controversia no cedió y un meta análisis que incluyó un estudio más grande con pacientes con IgAN portadores de polimorfismo ID, enunció que no hay relación entre la presencia de este polimorfismo y progresión rápida a falla renal^{xxvii}. En lo que concierne a la terapéutica se han estudiado también polimorfismos del angiotensinógeno M235T alelo T y alelo C (-20) que se relacionarían con mayor presencia de HTA, progresión rápida a falla renal terminal y pobre respuesta tanto a ARAS como a IECAS.

3.4.3 IECAS mas aras

La terapia dual ha demostrado disminución de la proteinuria en el 38% de los pacientes con IgAN tratados^{xxviii}. Los mecanismos por los cuáles esta combinación muestra ser más efectiva, están en estudio y se han propuesto entre otros el aumento de los niveles de bradicinina, la disminución de los niveles de factor de crecimiento transformante Beta a nivel urinario y la disminución del escape de la enzima convertidora de Angiotensina, fenómeno que se relaciona con la producción de Angiotensina II pese a la administración de IECAS secundaria a una sobre regulación. La terapia dual y sus beneficios tuvieron su auge posterior a la publicación del estudio COOPERATE en el 2003, realizado en adultos con falla renal crónica sin diabetes y en cuyo reclutamiento el 50% de los pacientes tenían diagnóstico de IgAN^{xxix}.

Como conclusión la terapia combinada con IECAS y ARAS ha demostrado disminución significativa de la proteinuria y estudios en curso como el ACEARB tratan de demostrar objetivamente la disminución de la tasa de progresión a falla renal terminal^{xxx}.

3.4.4 Inmunosupresores

AZATIOPRINA: La azatioprina es un inmunosupresor débil que se ha utilizado en combinación con corticosteroides orales para el manejo de la nefropatía IgA de presentación grave o rápidamente progresiva. En un estudio realizado en pacientes adultos cuyos resultados fueron publicados en 2011, se concluye que la azatioprina parece ser eficaz reduciendo la proteinuria en pacientes que no responden inicialmente a la monoterapia con corticosteroides²⁹. En el estudio de Yoshikawa et al. Anteriormente mencionado, se compara un esquema de prednisolona más azatioprina contra dipiridamol, warfarina y heparina en población pediátrica. Estos pacientes tuvieron un seguimiento a 2 años con dos biopsias, una inicial con la cual se hizo el diagnóstico y otra posterior a los 2 años de tratamiento. A pesar que ninguno de los dos grupos mostró mejoría en la TFG, en el grupo de azatioprina más prednisolona se evidenció disminución de la proteinuria y no progresión en el porcentaje de glomérulos afectados con esclerosis respecto a la biopsia inicial. Otro estudio japonés publicado en abril de este año enuncia que la combinación con azatioprina más un esquema de heparina-warfarina y dipiridamol en las etapas iniciales de la enfermedad administrada a niños con esclerosis mesangial difusa mayor del 80%, disminuye la proteinuria y el porcentaje de progreso a falla renal terminal^{xxxii}.

MICOFENOLATO MOFETIL (MMF): La evidencia en adultos es controversial, un meta-análisis publicado en 2008^{xxxii}, muestra que un grupo con enfermedad leve al momento del diagnóstico se benefició con disminución de la proteinuria, sin embargo en enfermedad grave y moderada no se demostraron beneficios. En niños no hay evidencia actual que soporte el uso de MMF.

CICLOFOSFAMIDA: Un estudio inglés en población adulta^{xxxiii}, comparó dos grupos de tratamiento uno con inmunosupresores recibiendo un esquema inicial de prednisolona mas ciclofosfamida seguido de azatioprina y otro sin inmunosupresores en pacientes con hipertensión y falla renal (creatinina mayor de 1,5mg/dl). El grupo con inmunosupresores

demonstró una mejor supervivencia renal a 5 años respecto al grupo control (72 vs. 6%). Otro estudio chino realizado en población pediátrica cuyos resultados fueron publicados en 2009, muestra que los pacientes con nefropatía IgA grado IV tratados con metilprednisolona y ciclofosfamida, estabilizaron la función renal reduciendo hematuria, proteinuria y depósitos mesangiales de IgA^{xxxiv}. Así tradicionalmente el uso de ciclofosfamida se ha contemplado en el manejo de nefropatía IgA de curso severo.

CICLOSPORINA: En el 2010 se publicó un meta análisis que concluyó que el uso de ciclosporina combinada con esteroides e IECAS, pueden reducir la proteinuria y disminuyen la esclerosis mesangial en población pediátrica^{xxxv}.

LEFLUNOMIDA: En un estudio publicado en el 2010^{xxxvi}, se recomienda el uso de leflunomina en pacientes con nefropatía IgA que se manifiesta con síndrome nefrótico. No hay evidencia disponible en la actualidad para el uso de este medicamento en pacientes pediátricos.

3.4.5 Teoría del estrés oxidativo y antioxidantes

Estudios realizados a principios de la década de los noventa, empezaron a demostrar que los pacientes con nefropatía IgA poseían un desbalance entre sustancias antioxidantes y pro oxidantes, favoreciéndose el estrés oxidativo con aumento de producción de radicales libre y por ende, daño tisular glomerular. En un estudio realizado por Chen JX y col^{xxxvii}, se midieron en plasma y en eritrocitos niveles de sustancias de degradación del estrés oxidativo y sustancias antioxidantes. Se encontró que los pacientes con nefropatía IgA tenían:

1. Niveles elevados de lipoperoxidasas y de óxido nítrico.
2. Disminución de la actividad de enzimas antioxidantes (SOD) super óxido dismutasa, (CAT) catalasas y (GPX) glutatión peroxidas
3. Depleción de los niveles de agentes antioxidantes vitamina C, vitamina E y beta carotenos.

Por los hallazgos mencionados con anterioridad se empezó a implementar la utilización de sustancias antioxidantes en el tratamiento de nefropatía IgA. El estudio de Donadio y col^{xxxviii} que incluyó población pediátrica, postuló que la utilización de aceite de pescado con ácidos grasos Omega 3, disminuía la progresión a falla renal terminal. Sin embargo estudios ulteriores han fallado en demostrar que la administración de aceite de pescado evite la progresión a falla renal, utilizándolos actualmente con grado de recomendación C y con la ventaja de que este componente no produce efectos adversos siendo su rango de seguridad amplio. Lo mismo ha pasado con la administración de vitamina C y E que en algunos estudios ha demostrado el descenso de proteinuria pero no el retardo a falla renal terminal.

3.4.6 Otros

AGENTES ANTICOAGULANTES Y TONSILECTOMIA: Los estudios que recomiendan el uso de agentes anticoagulantes en el paciente con nefropatía IgA, fueron realizados en su mayoría en Japón y China, donde estos regímenes se empezaron a utilizar hace 15 años. El uso de heparina-warfarina y dipiridamol contra corticosteroides y azatioprina en etapas iniciales de la enfermedad fue evaluado por Yoshikawa y col, en el cual se mostró que corticosteroides orales mas azatioprina es mejor para reducción de la proteinuria y disminución del porcentaje de progreso a falla renal, no obstante el uso de anticoagulantes también demostró disminución en el daño glomerular y de la proteinuria. Un estudio del 2004 demostró que la administración de uroquinasa más fozinopril, enlentece la progresión a falla renal en pacientes con nefropatía IgA versus fozinopril solo^{xxxix}. Los agentes anticoagulantes se han utilizado como parte del esquema de tratamiento en países como Japón, Corea del sur y China, sin embargo los estudios no han demostrado que estos regímenes sean superiores a los inmunosupresores y por el contrario sí hay aumento notable de efectos adversos en la población tratada con anticoagulantes, por lo cual en los meta análisis se les ha dado recomendación C.

Existen dos estudios japoneses que estudiaron la utilización de tonsilectomía. Uno se realizo en adultos donde se compararon tres grupos uno con tonsilectomía más corticoides, otro con corticoides solo y el otro con medidas de soporte. El grupo de tonsilectomía mas corticoides resulto en menores tasas de progresión a falla renal respecto a los otros dos grupos (16% vs. 64% vs.73% respectivamente)^{xl}. En niños se realizó otro estudio comparando tonsilectomía más corticoides versus corticoide oral,

warfarina, dipiridamol y mizoribine (inmunosupresor) ^{xii}. La tonsilectomía mostró ser igual de efectiva en reducir proteinuria y disminución del progreso a falla renal terminal que los incluidos en el segundo grupo, con el inconveniente lógico de someter al paciente a un procedimiento quirúrgico.

3.4.7 Consideraciones para el tratamiento

Posterior a la revisión de la literatura considero oportuno realizar algunas consideraciones de manejo.

1. La nefropatía IgA NO ES UNA CONDICIÓN BENIGNA, una vez diagnosticada se debe hacer lo posible por modificar factores de riesgo que aumenten la posibilidad de progreso a falla renal. Los controles médicos periódicos donde se evalúa la tensión arterial, los hallazgos en el uroanálisis, las pruebas de función renal, y se incentiva al paciente y a sus familiares hacia los hábitos saludables para prevenir el sedentarismo, dislipidemia y la obesidad son de vital importancia en el control de la enfermedad.
2. Los pacientes diagnosticados con nefropatía IgA que no muestren elevación de la tensión arterial según los percentiles para la edad, que cursen con proteinuria menor de 1 (relación proteinuria creatinuria) y con pruebas de función renal normal NO NECESITAN TRATAMIENTO SOLO SEGUIMIENTOS PERIODICOS.
3. En los pacientes con proteinuria persistente sin hipertensión y con pruebas de función renal normales se recomienda la utilización de IECAS más antioxidantes (aceite omega 3, vitamina C y E
4. En los pacientes con proteinuria persistente con hipertensión y con pruebas de función renal normales se debe iniciar IECAS o ARAS o según artículos citados IECAS + ARAS + Antioxidantes
5. En los pacientes con nefropatía IgA que debutan con síndrome nefrótico, se debe administrar esteroides orales + IECAS o ARAS.

6. Pacientes que muestran proteinuria significativa, con deterioro rápido de la función renal, o con compromiso del más del 20% de los glomérulos en la biopsia, se utilizan corticoides endovenosos en pulsos, seguido de corticoides oral + IECAS + antioxidantes.
7. Pacientes con deterioro rápido de la función renal que no responden a la terapia con corticoides endovenosos en pulsos, seguido de corticoide oral + IECAS + antioxidantes a las 4-6 semanas. Se debe iniciar otro inmunosupresor MMF, azatioprina o ciclofosfamida.
8. Pacientes que no tienen una presentación tan agresiva al inicio pero que durante los controles empiezan a presentar alteración de las pruebas de función renal, se inicia corticoide oral y se deben seguir estrictamente sin hay aumento del deterioro considerar inicio de otro inmunosupresor MMF, azatioprina o ciclofosfamida.
9. Faltan más estudios en población pediátrica, que evalúen desenlaces fuertes (cese o disminución del número de pacientes que progresan a falla renal terminal), contra la administración de otros inmunosupresores (MMF, azatioprina, leflunamida, ciclofosfamida y ciclosporina).
10. La administración de agentes anticoagulantes, antioxidantes y la realización de tonsilectomía tienen grado C de recomendación y queda a criterio del médico tratante sin las utiliza o no.

4. Metodología

Se revisaron capítulos de libros de nefrología pediátrica y según esta actualización se profundizó la búsqueda en cada ítem desarrollado. Para realizar la revisión sistemática de la literatura, se utilizaron buscadores en Internet (MEDLINE, EBSCO, SCIENCE DIRECT) utilizando frases como: (nephropathy IgA)AND(children), (nephopathy IgA)AND(pediatric population). Para refinar la búsqueda se incluyeron artículos escritos en inglés, francés y español en los últimos 30 años descritos en población pediátrica.

Se tomaron en cuenta artículos de revisión, estudios prospectivos y retrospectivos realizando un análisis crítico de la literatura, algunos de ellos realizados en población adulta por las dificultades que representan la realización de (ECA) en los niños.

Al final de la recopilación de los datos y el análisis crítico de las lecturas que trataran de resolver las preguntas propuestas, se entrega un trabajo escrito donde se condensa los resultados encontrados y se da una propuesta de manejo para los infantes que padecen esta enfermedad.

Bibliografía

- ⁱ Pathological predictors of prognosis in immunoglobulin A nephropathy: a review Candice A. Roufosse and H. Terence Cook. Department of Histopathology, Imperial College Healthcare NHS Trust, Hammersmith Hospital, London, UK, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:212–219, 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins 1062-4821
- ⁱⁱ Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 79–102.
- ⁱⁱⁱ Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein–Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241–258.
- ^{iv} Lee HS, Koh HI, Lee HB, Park HC. IgA nephropathy in Korea: a morphological and clinical study. *Clin Nephrol* 1987; 27: 131–140
- ^v Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee’s glomerular grading system; Hyun Soon, Departments of Pathology and Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 342–348
- ^{vi} Natural history [of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome](#) Original Research Article Seminars in Nephrology, Volume 24, Issue 3, May 2004, Pages 179-196 Giuseppe D’Amico
- ^{vii} Histologic subclassification [of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases](#) Original Research Article; *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 29, Issue 6, June 1997, Pages 829-842, Mark Haas
- ^{viii} The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and Reproducibility; A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney International* (2009) 76, 546–556; doi:10.1038/ki.2009.168; online 1 July 2009

- ^{ix} Medical Progress: IgA Nephropathy. Donadio, James V.; Grande, Joseph P. *New England Journal of Medicine*. 347(10):738-748, September 5, 2002.
- ^x Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Anonymous. *Ovid MEDLINE(R) Nephron*. 82(3):205-13, 1999.
- ^{xi} Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. Chang, Jae Hyun y col; *Nephrology Dialysis Transplantation*. 24(8):2406-2410, August 2009
- ^{xii} Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. Smith SM. Tung KS. *Ovid MEDLINE(R) Human Pathology*. 16(2):181-4, 1985 Feb
- ^{xiii} Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future; Krzysztof Kiryluk & Bruce A. Julian & Robert J. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:2257–2268
- ^{xiv} Genomewide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. Paterson AD, Liu XQ, Wang K, Magistroni R, Song X, Kappel J, Klassen J, Cattran D, St George-Hyslop P, Pei Y (2007) *J Am Soc Nephrol* 18:2408–2415.
- ^{xv} IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23 Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca (2000). *Nat Genet* 26:354–357
- ^{xvi} European IgAN Consortium (2006) Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci Bisceglia L, Cerullo G, *Am J Hum Genet* 79:1130–1134
- ^{xvii} Raimund H. Pichler, Stuart J. Shankland. *Glomerular diseases*, 2005 WebMD Inc, March 2005. *Nephrology*
- ^{xviii} The National Kidney Foundation . Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *American journal of kidney disease*. 2002; suppl 1. Vol 39 Número 2
- ^{xix} Consuelo Restrepo de Rovetto, Iris de Castaño, Jaime Manuel Restrepo, *Enfoques de Nefrología Pediátrica*, Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica, publicado en el 2010.
- ^{xx} Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. IgA nephropathy in children from Japan. Clinical and pathological features. *Child Nephrol Urol* 1988–1989;9:191–9.

-
- ^{xxi} Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy — report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994;8:15–20.
- ^{xxii} RJ, Hogg RJ. Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:156–67.
- ^{xxiii} Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, et al: Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *Lancet* 353:883-887, 1999.
- ^{xxiv} Ballardie FW, Roberts ISD: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13:142-148, 2002
- ^{xxv} Waldo FB, Wyatt RJ, Kelly DR, et al: Treatment of IgA nephropathy in children: Efficacy of alternate-day oral prednisone. *Pediatr Nephrol* 7:529-532, 1993
- ^{xxvi} Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al: Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 96:2162-2169, 1995
- ^{xxvii} Schena FP, D’Altri C, Cerullo G, et al: ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: An ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 60:732-740, 2001
- ^{xxviii} Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, Koizumi S. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;64:35–40
- ^{xxix} Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–24.
- ^{xxx} Pozzi C, Del Vecchio L, Casartelli D, Pozzoni P, Andrulli S, Amore A, et al; Adulto e Bambino Study Group; Immunopatologia Renale Study Group of the Italian Society of Nephrology. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in IgA nephropathy with mild proteinuria: the ACEARB study. *J Nephrol* 2006;19:508–14.
- ^{xxxi} Stangou, M.; Ekonomidou, D.; Giamalis, P.; Liakou. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy *Clinical and Experimental Nephrology*. Vol: 15 Nro: 3 Págs: 373 - 380 Fecha: 01/06/2011

- ^{xxxii} Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1301-7. Epub 2011 Apr 14.
- ^{xxxiii} Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142-8.
- ^{xxxiv} Jiang XY, Mo Y, Sun LZ, Yue ZH, Chen SM, Wu W. Efficacy of methylprednisolone, cyclophosphamide in pediatric IgA nephropathy assessed by renal biopsy. *Clin Nephrol*. 2009 Jun;71(6):625-31.
- ^{xxxv} Shin JI, Lim BJ, Kim PK, Lee JS, Jeong HJ, Kim JH. . Effects of cyclosporin A therapy combined with steroids and angiotensin converting enzyme inhibitors on childhood IgA nephropathy. *J Korean Med Sci*. 2010 May;25(5):723-7. Epub 2010 Apr 22
- ^{xxxvi} Liu XW, Li DM, Xu GS, Sun SR. Comparison of the therapeutic effects of leflunomide and mycophenolate mofetil in the treatment of immunoglobulin A nephropathy manifesting with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;48(8):509-13.
- ^{xxxvii} Chen JX, Zhou JF, Shen HC. Oxidative stress and damage induced by abnormal free radical reactions and IgA nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005 Jan;6(1):61-8.
- ^{xxxviii} Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994;331:1194-9.
- ^{xxxix} Chen X, Qiu Q, Tang L, Liu S, Cai G, Liu H, Xie Y. Effects of coadministration of urokinase and benazepril on severe IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:852-7.
- ^{xl} Sato M, Hotta O, Tomioka S, Horigome I, Chiba S, Miyazaki M, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003;93:137-45.
- ^{xli} Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1861-7.