

Nefropatía por IgA

Ana I. Ávila Bernabéu¹, Aina Quilis Pellicer¹, Elena Galván Barrilero¹,
María Luisa Pérez-Ebri², Asunción Sancho Calabuig¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):1-13

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía por IgA (NIgA) es la principal causa de glomerulonefritis a nivel mundial. En muchos casos origina enfermedad renal progresiva y fallo renal. Recientemente se ha incrementado de forma significativa el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y de marcadores clínicos, serológicos e histológicos que se relacionan con la progresión de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta como microhematuria (aunque ocasionalmente se presentan brotes de hematuria macroscópica) asociada o no a proteinuria y deterioro de función renal de distinto grado. Pese a la mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad, por el momento no tiene ningún tratamiento específico. Su manejo se basa en medidas de soporte, fundamentalmente el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y, más recientemente, otros nefroprotectores. En casos de respuesta insuficiente, el tratamiento esteroideo ha mostrado reducir la proteinuria temporalmente, sin enlente- cer la progresión de la enfermedad renal crónica. En este momento están en investigación otras estrategias terapéuticas dirigidas a vías específicas, todavía en fase de investigación. Como consecuencia de ello, en los próximos años asistiremos a un aumento del arsenal terapéutico para la NIgA. En este artículo se revisa la NIgA, haciendo hincapié en algunos aspectos de su patogenia y en los distintos tratamientos que permitirán un mejor abordaje de la enfermedad.

Palabras clave: Glomerulopatía por IgA. Teoría *multi-hit*. Bloqueo del sistema renina-angiotensina. Budesónida. Ligando inductor de la proliferación (APRIL). Estimulador de linfocitos B (BLyS). Sistema del complemento.

IgA Nephropathy

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is the main cause of glomerulonephritis worldwide. In many cases it causes progressive kidney disease and kidney failure. Recently, there has been a significant increase in knowledge of the pathogenesis of the disease and of clinical, serological and histological markers related to the progression of the disease. Clinically, it manifests as microhematuria (although there are occasional outbreaks of macroscopic hematuria) associated or not with proteinuria and renal function deterioration of varying degrees. Despite a better understanding of the mechanisms of the disease, there is currently no specific treatment. Its management is based on support measures, mainly the blockade of the renin-angiotensin system, and more recently other nephroprotectors. In cases of insufficient response, steroid treatment has been shown to temporarily reduce proteinuria, without slowing the progression of CKD. Other therapeutic strategies targeting specific pathways are currently being investigated, still in the research phase. As a result, in the upcoming years we will see an increase in the therapeutic arsenal for IgAN. This article reviews IgAN, highlighting aspects of its pathogenesis and the different treatments that will allow a better approach to the disease.

Keywords: IgA glomerulopathy. Multi-hit theory. Renin-angiotensin blockade. Budesonide. APRIL. BLyS. Complement system.

Correspondencia: Ana I. Ávila Bernabéu

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Doctor Peset.

Avenida de Gaspar Aguilar, 90. Patraix. 46017 Valencia.

aaaavilab@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por IgA (NIgA) o enfermedad de Berger es una enfermedad renal caracterizada por el depósito de inmunoglobulina A (IgA) en los glomérulos que provoca una reacción inflamatoria a este nivel. Ello ocasiona daño renal progresivo y, en algunos casos, enfermedad renal crónica (ERC).

Es la enfermedad glomerular primaria biopsiada más frecuente en el mundo¹ y puede afectar a 300.000 personas al año a nivel mundial. La incidencia varía entre 0,1 y 4,5/100.000 personas al año y ésta es mayor en países en los que se realiza cribado poblacional. Esta incidencia puede estar infraestimada porque la enfermedad puede ser subclínica². Su distribución geográfica es heterogénea y es más frecuente en el Sudeste Asiático (45 casos por millón de población) que en población caucásica (31 casos por millón de población) o en África, donde es menor³. En Europa es más frecuente en hombres, mientras que en Asia la distribución por género se iguala. Según el último Registro Nacional de Glomerulonefritis, en España supone el 14,8% de todas las biopsias (y se mantiene estable a lo largo de los años), aunque asciende al 20% en el grupo de 18 a 45 años⁴. Recientemente, diferentes registros han evidenciado un aumento de incidencia en mayores de 65 años, grupo en el que las manifestaciones suelen ser más agresivas.

En la NlgA se produce un desequilibrio en la respuesta inmunitaria con formación de inmunocomplejos capaces de depositarse en el glomérulo y desencadenar la respuesta inflamatoria que da lugar a las manifestaciones de la enfermedad. La más frecuente es la microhematuria, que puede ir asociada o no a proteinuria, hipertensión y ERC. Tanto la presentación clínica como la evolución de la NlgA son muy variables.

Existen diversos factores predisponentes para el desarrollo de la NlgA. En primer lugar, los genéticos, ya que se estima una predisposición genética en el 5% de los pacientes⁵. Otros determinantes son algunas infecciones virales o bacterianas y factores ambientales, como el tabaco, el estrés y una dieta rica en proteínas y/o grasas⁶. La NlgA puede ser primaria (más frecuente) o asociarse a otras patologías, fundamentalmente la cirrosis alcohólica o la celiaquía. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la gammapatía monoclonal y, con menos frecuencia, la dermatitis herpetiforme, la artritis seronegativa, el carcinoma de células pequeñas, linfomas, la tuberculosis diseminada, la bronquiolitis obliterante y la enfermedad inflamatoria intestinal también asocian aumento de riesgo de NlgA⁶.

Esta enfermedad se ha asociado a desarrollo de ERC terminal en el 30% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico, dependiendo del grado de proteinuria. Dada su importancia en la progresión renal, durante mucho tiempo el pilar fundamental del manejo ha sido el tratamiento antiproteinúrico, pero el avance en el conocimiento de la patogenia ha favorecido que se estén desarrollando múltiples fármacos con dianas más específicas.

FISIOPATOLOGÍA

La base patogénica de la NlgA es el depósito mesangial de inmunocomplejos formados por autoanticuerpos que reconocen inmunoglobulina A1 (IgA1) deficiente en galactosa.

La IgA es el isotipo de anticuerpo más abundante producido en los seres humanos. Está presente de forma predominante en

áreas mucosas (tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio) y actúa como potente antiinflamatorio en el sistema inmunitario^{7,8}. Existen dos subclases de IgA, pero la más frecuente (80%) es la IgA1. Esta suele ser monomérica y contiene en su región bisagra una secuencia de 13 aminoácidos con un alto contenido en residuos de serina y treonina con capacidad de glucosilarse.

En la NlgA existe un defecto en la galactosidación de IgA1 y su hipótesis patogénica más aceptada es la de los 4 *hits* o *multi-hit* (fig. 1). En primer lugar, existe una sobreproducción de IgA1 deficiente en residuos de galactosa (IgA1 deficiente en galactosa o Gd-IgA1) en su región bisagra (*hit* 1). Estos residuos tienen capacidad antigénica e inducen la generación de autoanticuerpos antiglucanos -IgG o IgA- circulantes en individuos susceptibles (*hit* 2). Los autoanticuerpos se unen con Gd-IgA1 y forman inmunocomplejos (*hit* 3) que pasan a través de las células fenestradas del endotelio glomerular y se depositan en el mesangio, provocando proliferación de células mesangiales, inflamación glomerular y activación del complemento (*hit* 4)⁸.

Aunque el lugar exacto de producción de Gd-IgA1 no está claramente determinado, hay evidencia de que el tejido linfóide asociado a mucosas (MALT) es el responsable de la producción de Gd-IgA1. El MALT se distribuye en la superficie de los tejidos mucosos, de los cuales las dos regiones principales relacionadas con la NlgA son la asociada a la nasofaringe (NALT) y la asociada al intestino (GALT). En respuesta a un estímulo antigénico persistente, disbiosis intestinal, microbiota patógena o metabolitos microbianos, los individuos con susceptibilidad genética desarrollan una respuesta inmunitaria mucosa aberrante⁵. Dentro del MALT, los antígenos son captados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y activan las células B *naïve* a través del factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de la proliferación (APRIL), ambos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Tanto BAFF como APRIL son cruciales para la supervivencia y diferenciación de las células B y se cree que tienen importantes implicaciones en la patogenia de la NlgA, ya que promueven la diferenciación de los linfocitos B *naïve* en células B productoras de IgA. Estudios *in vitro* han demostrado que la estimulación de células B con APRIL provoca un incremento en la producción de Gd-IgA1, lo cual abre un nuevo campo de estudio y enfoque terapéutico⁸.

El CD89 o FcαR, expresado principalmente por neutrófilos y monocitos, es el único receptor Fc que se une específicamente a IgA. Su forma soluble (sCD89) se une a los complejos poliméricos de Gd-IgA1, formando complejos Gd-IgA1-sCD89 circulantes con gran afinidad por el mesangio. Los pacientes con NlgA tienen niveles elevados de sCD89 en sangre⁹.

Aunque la forma en la que los IC interactúan y dañan las células glomerulares no está del todo definida, el principal receptor que une los IC de Gd-IgA1 al mesangio es el receptor de transferrina 1 (CD71), que provoca un incremento de interleucinas inflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-8 y TGF-β), lo que promueve

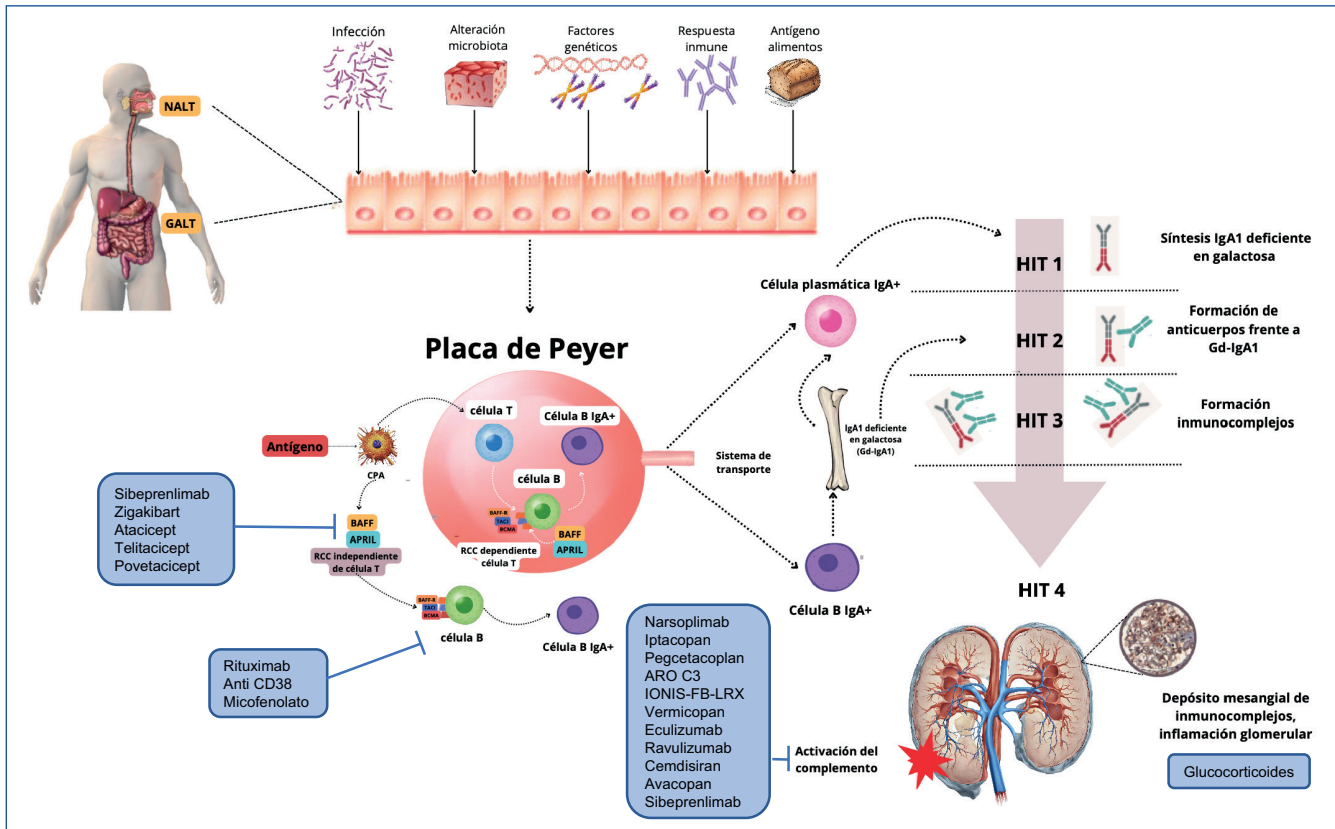


Figura 1. Etiopatogenia de la NlgA y tratamiento inmunosupresor según diana terapéutica. Hipótesis de los 4 hits. La captación de Ag por parte de CPA en el tejido linfóide asociado a mucosas (NALT y GALT) activa las células B *naïve*, que, mediante una recombinación de cambio de clase, da lugar a células B productoras de IgA deficiente en galactosa (*hit 1*). BAFF y APRIL desempeñan un papel clave en la producción de estas células B IgA+. La Gd-IgA favorece la síntesis de autoanticuerpos dirigidos frente a ella (*hit 2*), formándose inmunocomplejos que contienen IgA1 (*hit 3*) y se depositan en el mesangio (*hit 4*) provocando inflamación y activación del complemento que conduce a lesión glomerular. En la figura se describen las distintas moléculas actualmente disponibles para el tratamiento de la NlgA y las que están en estudio, según el mecanismo de acción. APRIL: ligando inductor de la proliferación; BAFF: factor activador de las células B; CPA: células presentadoras de antígenos; GALT: tejido linfóide asociado al tracto intestinal; NALT: tejido linfóide asociado a la nasofaringe; RCC: recombinación de cambio de clase.

la proliferación mesangial y el depósito de matriz extracelular. En las biopsias de NlgA se ha evidenciado una sobreexpresión de CD71⁹.

Sin embargo, la teoría *multi-hit* no puede explicar completamente algunas observaciones. En algunas series, hasta el 16% de los individuos sanos presentaban IgA glomerular depositada sin signos de enfermedad renal (depósitos lantánicos) y se ha observado que la Gd-IgA1 está elevada en algunos familiares de pacientes con IgA1 asintomáticos, lo que sugiere que son necesarios cofactores adicionales para desarrollar las manifestaciones clínicas. Por tanto, se cree que deben existir otros factores que contribuyan al desarrollo de la enfermedad y su progresión⁵.

Susceptibilidad genética

La diversidad geográfica en la prevalencia y el rasgo hereditario de Gd-IgA1 enfatizan en la contribución del entorno y de

la genética a la susceptibilidad a la NlgA. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 20 locus distintos de susceptibilidad a la NlgA. La mayoría de ellos están implicados en vías inmunológicas e inflamatorias, incluida la respuesta inmunitaria de las mucosas (CARD9;9q34.3 y HORMAD2;22q12), la producción de Gd-IgA1 (ST6GAL1;3q27, C1GALT1;7p22.1-p21.3, GALNT12;9q22.33, FCRL3;1q23.1 y TNFSF13;17p13), la inmunidad innata y adaptativa (MHC;6p21) y activación del complemento (CFHR1;1q32, CFHR3;22q12, CFB;6p21.33 e ITGAM-ITGAX;16p11.2).⁵ Estudios de GWAS han mostrado que pacientes con delección de CFHR1-3 (asociada con incremento de los niveles del factor H del complemento [CFH]) están protegidos frente a la NlgA. Esto podría explicar en parte la distribución geográfica de la NlgA, ya que es una delección muy frecuente en la población africana. Se sugiere que en la mayoría de los casos el patrón de herencia es autosómica dominante con penetrancia variable.¹⁰

Desregulación del complemento

Diversos estudios han confirmado la participación del complemento en la patogenia de la NlgA. Este se activa principalmente a través de la vía alternativa (VA), que es la responsable del depósito de C3 en más del 90% de las biopsias de NlgA. Este depósito de C3, colocalizado con la IgA, es marcador de daño renal. Podemos observar también depósito de properdina y C5b-9 como marcadores de activación de esta vía. Los Np de C3 suelen ser normales, pero los niveles de fragmentos de activación de C3 están elevados en algunos pacientes y se asocian con ICC-IgA circulantes, histología renal y progresión¹¹.

Asimismo, el CFH, a través de su actividad reguladora del complemento, reduce el daño de la NlgA. Las proteínas relacionadas con el factor H del complemento (CFHR) 1 y 5 compiten con el CFH por su unión a C3b y dificultan la regulación de la activación por complemento. En pacientes con NlgA que presentan niveles altos de estas proteínas se observa mayor progresión de la enfermedad¹²⁻¹⁴, mayor gravedad histológica y peor pronóstico renal.

La vía clásica del complemento no está implicada de forma significativa en la patogenia de la NlgA, como sugiere la ausencia de C1q en la mayoría de las biopsias renales. Sin embargo, la vía de las lectinas (VL) tiene un papel primordial y puede detectar C4d en ausencia de C1q y depósito de lectina de unión a manosa (MBL), MASP-1 y ficolina en las biopsias^{9,11}. El depósito de C4d en el mesangio de pacientes con NlgA se ha mostrado como factor de mal pronóstico, ya que se asocia a más hipertensión arterial (HTA), mayor proteinuria, menor filtrado glomerular (FG) y peor supervivencia renal^{15,16}. Estos hallazgos se han confirmado en un metanálisis que incluye a más de 800 pacientes¹⁷.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NlgA

La NlgA se manifiesta de varias formas, desde microhematuria asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). La presentación más frecuente es la microhematuria (80% de los pacientes), con proteinuria de leve a moderada y función renal preservada, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Otra manifestación común es en forma de brotes de hematuria macroscópica (BHM), que pueden ser aislados o recurrentes, generalmente precedidos de una infección, especialmente de vías respiratorias, lo que refuerza la implicación de MALT^{8,9}. Los BHM, en especial en pacientes adultos, pueden precipitar una lesión renal aguda, ya sea por la oclusión tubular por la abundante hematuria y/o por el efecto tubulotóxico directo de los glóbulos rojos y la hemoglobina. Normalmente se trata de un fenómeno reversible, aunque es posible que no se produzca una recuperación completa de la función renal, especialmente si la hematuria macroscópica se prolonga más allá de 10 días. Esta manifestación se consideraba típica en niños y pacientes jóvenes, infrecuente en mayores de 40 años, y de curso mayoritariamente benigno. No obstante, en los últimos años se ha observado un incremento de incidencia de BHM en pacientes de más de 65 años, que podría aso-

ciarse a la toma de anticoagulantes. En este caso, el inicio es más agresivo y es frecuente el fracaso renal agudo (FRA)¹⁸. En menos del 5% de los pacientes con NlgA podemos encontrar insuficiencia renal aguda/subaguda asociada a proliferación extracapilar. Menos del 10% de los casos se presentan como un síndrome nefrótico y también es poco frecuente el inicio como HTA maligna (5-7%), asociándose ésta última a peor evolución y obligando a considerar el diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica. La prevalencia de HTA en el momento del diagnóstico es variable y su presencia se asocia a progresión más rápida de la enfermedad, por lo que será objeto de estricto control⁶.

Al igual que las manifestaciones, el curso clínico también es variable, englobando desde remisiones espontáneas hasta deterioro rápido de la función renal, aunque lo más frecuente es el deterioro lento y progresivo de la función renal en grado variable, en función de la cuantía de la proteinuria⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NlgA se realiza mediante la biopsia renal, ya que las manifestaciones clínicas son comunes a otras glomerulopatías y no existe ningún marcador específico de la enfermedad. La clave diagnóstica la dará la inmunofluorescencia directa, que muestra un depósito dominante o codominante de IgA a nivel glomerular con predominio mesangial¹⁹.

HISTOLOGÍA

Morfológicamente, la NlgA comprende un amplio abanico de lesiones histológicas, con mucha variabilidad entre los pacientes y dentro de una misma muestra individual. No obstante, el hallazgo más común es el aumento de matriz y celularidad mesangial (fig. 2). Puede asociarse a otros patrones morfológicos, con presencia de diversas lesiones asociadas, esclerosis segmentaria, patrón membranoproliferativo y/o proliferación intra-/extracapilar²⁰.

La inmunofluorescencia (IF) muestra depósitos mesangiales dominantes o codominantes para IgA (fig. 3) exclusivamente de la subclase IgA1 deficiente en galactosa¹⁹. A menudo se asocia a depósitos de C3 (90%) y depósitos de IgG o IgM en cantidad variable (0-85%). Otro elemento importante es la presencia de depósitos derivados de la activación del complemento (C4, C4d, properdina, C5b9, FHR5, MBL, MASP 1/3, MASP2, factor B), pero es minoritaria la presencia de C1q (0-20%). En un metanálisis reciente, un depósito mayor y más intenso de los diferentes componentes del complemento se correlaciona con mayor agresividad de las lesiones, mayor porcentaje de semilunas y peor pronóstico renal²¹. Con la microscopia electrónica (ME), podemos observar los depósitos electrondensos correspondientes a los depósitos de IgA1 en áreas mesangiales y paramesangiales¹⁹.

Existen varias clasificaciones histológicas con capacidad pronóstica en la NlgA. Las más utilizadas son la clasificación de Haas y la de Oxford, cuyos resultados en la predicción de progresión de

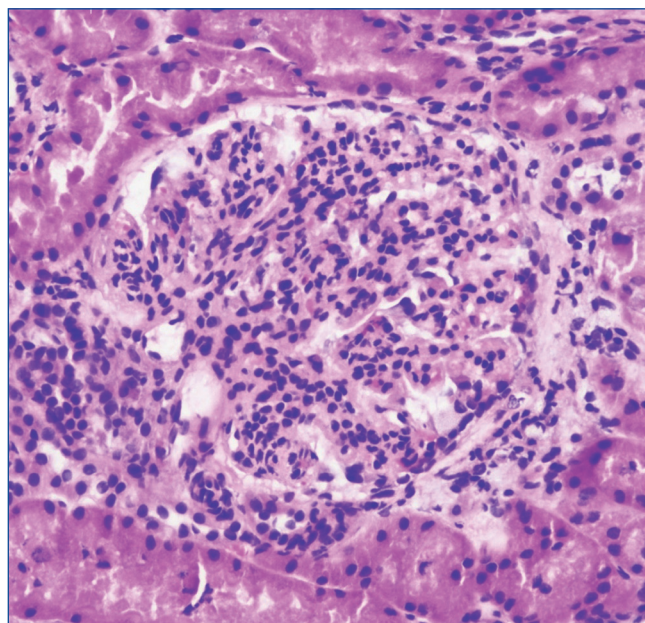


Figura 2. Glomerulonefritis proliferativa mesangial con incremento de matriz y celularidad mesangial de distribución global y sinequia a la cápsula de Bowman. Tinción con hematoxilina-eosina (400×).

la NlgA son comparables²². En la actualidad, la clasificación de Oxford es la más utilizada porque cuenta con más estudios de validación²³. Consiste en el análisis histológico de cinco compartimentos glomerulares que se puntúan según los cambios observados, tras lo cual se obtiene la puntuación MEST-C (tabla 1). El valor de MEST-C proporciona información pronóstica por sí mismo, con mayor precisión cuando se combina con los hallazgos clínicos²⁴ y en pacientes sin tratamiento inmunosupresor. La hiper celularidad mesangial (M), la glomeruloesclerosis segmentaria (S) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T) predicen de forma independiente la pérdida de tasa de filtración glomerular estimada (TGFe) y una menor supervivencia renal²³. El

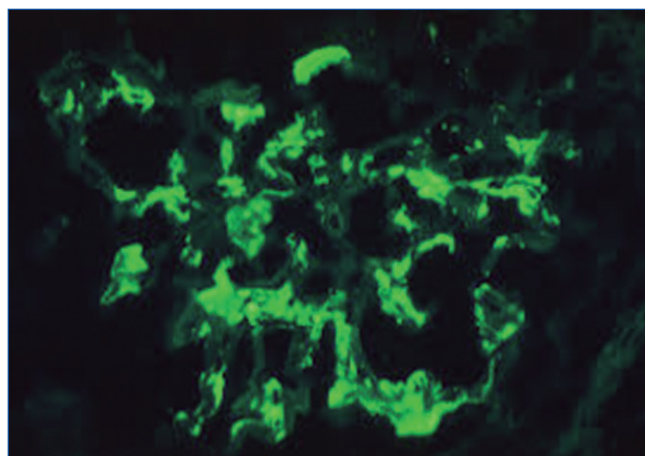


Figura 3. Depósitos granulares intensos de localización mesangial de IgA. Inmunofluorescencia directa (400×).

Tabla 1. Clasificación de Oxford de la nefropatía por IgA

M. Hiper celularidad Mesangial	0 = < 50% de los glomérulos afectados 1 = > 50% de los glomérulos afectados
E. Proliferación Endocapilar	0 = ausente 1 = presente
S. Glomeruloesclerosis segmentaria	0 = ausente 1 = presente
T. Fibrosis Tubulointersticial	0 = < 25% 1 = 25-50% 2 = > 50%
C. Semilunas (en %)	C0 = 0% de los glomérulos C1 = 1-25% de los glomérulos C2 = > 25% de los glomérulos

Fuente: Cattran DC, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2009;76:534-45.

valor pronóstico de la hiper celularidad endocapilar (E) y de las semilunas (C) está más discutido dado que en la mayoría de los casos estas lesiones responden a tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores. No obstante, en aquellos casos no tratados, ambos adquieren valor pronóstico independiente. En el caso de las semilunas, una puntuación de C2 tiene alto valor pronóstico negativo independiente del tratamiento con inmunosupresión^{24,25}.

En la nueva revisión de la clasificación de Oxford, se propone añadir al S1 una descripción sobre si existe lesión podocitaria (relacionada con mayor proteinuria y progresión de la enfermedad renal, y con mejora de la supervivencia renal tras inicio del tratamiento inmunosupresor)²⁶. Estudios recientes proponen añadir el diámetro máximo glomerular (Max GD) > 242,3 µm a las puntuaciones Oxford MEST-C como marcador pronóstico de los resultados renales a largo plazo en los pacientes con NlgA²⁷.

TRATAMIENTO DE LA NlgA

Medidas generales

Parte de la dificultad del tratamiento de la NlgA radica en la heterogeneidad de sus manifestaciones, que requieren un manejo individualizado. No obstante, todos los pacientes se beneficiarán de tratamiento de soporte y nefroprotector (fig. 4), basado en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRA) a dosis máxima tolerada^{28,29}, con objetivo de reducir la proteinuria a menos de 0,5-0,75 g/día y mantener cifras de presión arterial (PA) inferiores a 130/80 mmHg³⁰. Ante pro-



Figura 4. Bases del manejo de la nefropatía por IgA. APRIL: ligando inductor de la proliferación; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BAFF: factor activador de las células B; BSRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; FGe: filtrado glomerular estimado; GN: glomerulonefritis; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

teinuria superiora a 1 g/día, se recomienda un objetivo más estricto de PA inferior a 125/75 mmHg. Recientemente, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) asociados a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA-II) han demostrado ser efectivos en la reducción de proteinuria, incluso en pacientes no diabéticos. Los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY, que incluyeron a más de 900 pacientes con NIgA, con o sin diabetes mellitus 2, muestran reducción de la proteinuria y reducción del 50% del riesgo de progresión de ERC^{31,32}.

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) potencian el efecto antiproteinúrico del BSRA y reducen la progresión de la insuficiencia renal³⁷. Además de los ARM esteroideos (espironolactona), se está evaluando el efecto del ARM selectivo no esteroideo finerenona en pacientes con ERC, incluida la NIgA³³.

Otras alternativas que han mostrado ser eficaces en ensayos clínicos son el inhibidor dual del receptor de angiotensina y de endotelina (esparsentán) o un antagonista selectivo del receptor de endotelina (atrasentán). En el primer caso, el ensayo aleatorizado PROTECT muestra mayor reducción de la proteinuria con esparsentán respecto a irbesartán, con un descenso más lento del FGe³⁴. En el segundo, el ensayo ALIGN evalúa la

eficacia de atrasentán en la reducción de la proteinuria en pacientes con NIgA³⁵.

Además del tratamiento nefroprotector, se deberán prescribir recomendaciones generales como dieta pobre en sal, evitar dietas hiperproteicas, alcohol y tabaco, control del síndrome metabólico y del peso, ejercicio físico regular, así como considerar hipolipemiantes de manera similar a población general, diuréticos si es necesario (valorando antialdosterónicos por su efecto antiproteinúrico), y otras medidas como evitar nefrotóxicos, corrección de la acidosis, la anemia y el control de la osteoporosis (v. fig. 4)^{28,29}.

La amigdalectomía no se recomienda, salvo en NIgA con brotes de hematuria desencadenados por amigdalitis de repetición²⁹.

El aceite de pescado no ha mostrado un papel claro en la preservación de la función renal en pacientes con NIgA, aunque sus efectos cardiovasculares han sido contrastados³⁶.

Tratamiento inmunosupresor

El uso de tratamiento inmunosupresor en la NIgA es controvertido. La combinación de parámetros clínicos, analíticos e histológicos podrían ayudarnos a seleccionar a aquellos pacientes

que más pueden beneficiarse de este. En la figura 5 se propone un algoritmo de manejo de pacientes con NlgA. Se ha demostrado riesgo de progresión de la ERC en pacientes con proteinuria persistente > 1 g/24 h tras 3-6 meses con el tratamiento de soporte y con determinadas lesiones histológicas (M1, E1, C >1). Se considera adecuado un FG > 20 -25 ml/min/1,73 m² para beneficiarse de estas medidas^{37,38}. El tratamiento inmunosupresor puede actuar a varios niveles (v. fig. 1).

El tratamiento con corticoides asociado a tratamiento de soporte ha mostrado en ensayos clínicos (TESTING y STOP IgAN) eficacia a corto plazo en pacientes de alto riesgo de progresión (reducción de proteinuria, sobre todo al inicio), sin conseguir enlentecer la progresión de insuficiencia renal a largo plazo y asociado a un aumento significativo de efectos adversos, sobre todo infecciosos^{37,38}. Por ello se han desarrollado estrategias para minimizar esos efectos, como el empleo de una pauta reducida de esteroides, profilaxis frente a *Pneumocystis* y protección gastrointestinal y ósea (tabla 2).

Dada la poca evidencia respecto a la eficacia a largo plazo del tratamiento corticoideo en la NlgA, las guías KDIGO de 2021 recomiendan valorar la inclusión de pacientes de alto riesgo de progresión en alguno de los ensayos clínicos que actualmente se están llevando a cabo con diversas moléculas (tabla 3). Si no es posible, en algunos pacientes (proteinuria > 1 g tras 3-6 meses de correcto BSRA, buen control de PA, FGe $> 50\%$ y bajo riesgo de efectos adversos significativos) se puede considerar un ciclo de 6 meses de glucocorticoides²⁹.

En formas de presentación clínica menos frecuentes, el tratamiento será diferente. Si se manifiesta en forma de síndrome nefrótico, el comportamiento será similar al de una enfermedad de cambios mínimos y el tratamiento indicado serán los glucocorticoides. En presencia de insuficiencia renal aguda, en ocasiones coincidente con BHM, si no mejora la función renal al cabo de 1 semana, está indicado realizar una biopsia para descartar una GNRP, en cuyo caso se sugiere tratamiento con corticoides más ciclofosfamida o derivados del ácido micofenólico

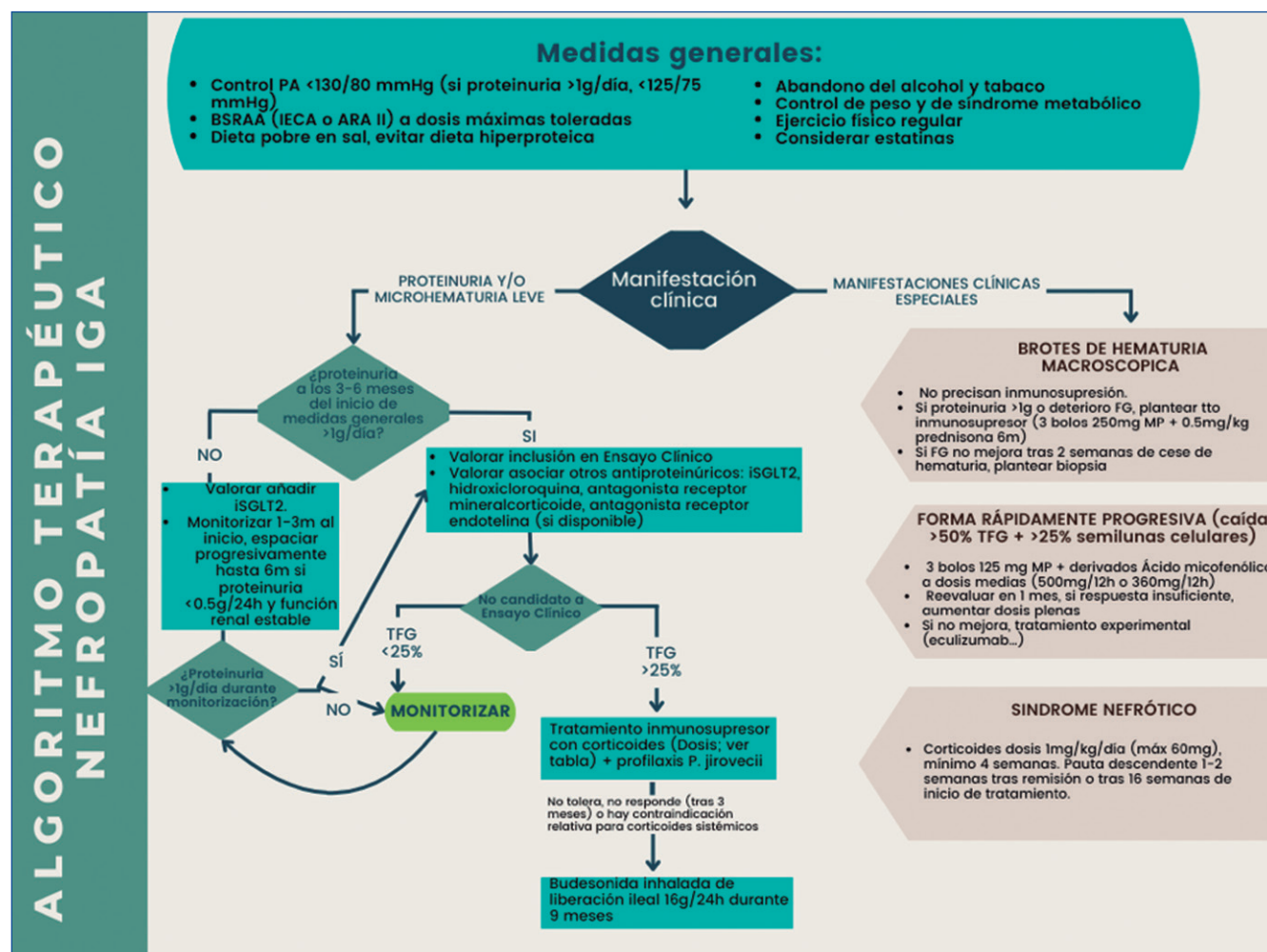


Figura 5. Algoritmo de manejo terapéutico de la nefropatía por IgA. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BSRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MP: metilprednisolona; PA: presión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla 2. Dosis de corticoides empleadas en distintos estudios de NlgA

Glucocorticoide	Dosis inicial	Duración de la dosis inicial	Reducción gradual de la dosis	Referencia
Metilprednisolona	0,6-0,8 mg/kg/día (máximo: 48 mg/día) *EP: 0,75-1 mg	2 meses	↓ 8 mg en la dosis diaria/mes (EP: 10 mg) durante 4-6 meses (tratamiento: 6-8 meses)	TESTING estudio original 2012-2016 (262 pacientes)
Metilprednisolona	0,4 mg/kg/día (EP: 0,5) (máximo: 32 mg/día) (EP: 40)	2 meses	↓ 4 mg en la dosis diaria/mes (EP: 5 mg) durante 4-7 meses (tratamiento: 6-9 meses)	TESTING 2022 dosis reducida (241 pacientes)
Metilprednisolona i.v. y prednisona oral	1g de metilprednisolona i.v. x 3 días al inicio del 1.º, 3.º y 5.º mes. El resto de los días: 0,5 mg/kg/día de prednisona oral	6 meses	No hay	Pozzi et al., 1999 (86 pacientes) Rauen et al., 2015 (109 pacientes)
Prednisona	1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)	2 meses	↓ 0,2 mg/kg en la dosis diaria/mes durante 4 meses (tratamiento: 6 meses)	Manno et al., 2009 (97 pacientes)
Prednisona	0,8-1 mg/kg/día	2 meses	↓ 5-10 mg en la dosis diaria/2 semanas durante 4 meses (tratamiento: 6 meses)	Lv et al., 2009 (63 pacientes)

Añadir profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) a dosis de 160/800 mg cada 48 h durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

EP: equivalente en prednisona; i.v.: por vía intravenosa.

Tabla 3. Principales ensayos clínicos de tratamientos inmunosupresores para la NlgA

Mecanismo de acción	Fármaco	Diana	Ensayos clínicos
Efecto antiinflamatorio	Glucocorticoides		STOP IgAN TESTING
	Budesónida	Reduce la producción de Gd-IgA	F II: NEFIGAN: ↓ UPCR 24% comparado con placebo F III: NefigArd: ↓ UPCR 27% comparado con placebo, menor ↓ FGe en 5 ml/min frente a placebo
Agentes depletantes de las células B	Micofenolato	Inhibe la proliferación linfocitaria	MAIN trial
	Rituximab		Sin beneficio
	Fertalizamab		Estudios preliminares
	Megazitamab		Estudios preliminares
	Bortezomib		Estudio piloto: 3/8 pacientes: RC tras 4 dosis

Tabla 3. Principales ensayos clínicos de tratamientos inmunosupresores para la NIgA (cont.)

Mecanismo de acción	Fármaco	Diana	Ensayos clínicos
Inhibidores de BAFF/APRIL (desregulación de células B)	Sibeprenlimab	APRIL	F II (ENVISION): ↓ UPCR 58% en grupo sibeprenlimab frente al 20% en grupo placebo F III (VISIONARY): en curso
	Zigakibart (BION-1301)	APRIL	F II: reducción de proteinuria F III (BEYOND): en curso
	Atacicept	BAFF-APRIL	F II (JANUS): 116 pacientes. ↓ UPCR 41% en grupo de atacicept frente al 10% con placebo a 24 semanas F III (ORIGIN): en curso
	Telitacicept		F II: ↓ UPCR 49% ; F III: en curso
	Povetacicept		F II: ↓ UPCR 60%; F III: en curso
Bloqueo del complemento-vía de las lectinas	Narsoplimab	MASP-2	F II: reducción de proteinuria F III (ARTEMIS-IgAN): finalizado prematuramente por falta de eficacia
Vía alterna	Iptacopán	FB	F II: ↓ UPCR 23% comparado con placebo F III (APPLAUSE IgAN): en curso
	Pegcetacoplán	C3	F II: en curso
	ARO C3	ARN de interferencia Producción hepática de C3	F I: en curso
	IONIS-FB-LRX	Oligonucleótido antisentido Producción de FB	F II: ↓ UPCR 44% F III (IMAGINATION): en curso
	Vermicopán	Bloqueo de FD	F II: en curso
Vía terminal	Eculizumab	Bloqueo C5	Casos aislados
	Ravulizumab	Bloqueo C5	F II: en curso
	Cemdisirán	Síntesis C5	FII: ↓ UPCR 37% ajustado por placebo
	Avacopán	C5a-C5aR	FII: ↓ Proteinuria en 6/7 pacientes

Muchos de estos fármacos están todavía en fase de investigación, con resultados alentadores.

APRIL: ligando inductor de la proliferación; FGe: filtrado glomerular estimado; Gd-IgA: IgA deficiente en galactosa; MASP-2: lectina de unión a manosa asociada a la proteasa 2 serina. NIgA: nefropatía por IgA; UPCR: relación proteína/creatinina en orina.

(AMF)^{39,40}. Otros inmunosupresores no han mostrado efecto beneficioso en NIgA.

La budesonida de liberación retardada, autorizada recientemente para el tratamiento de NIgA en pacientes con proteinuria persistente > 1 g/d pese a tratamiento de soporte, es una formulación de corticoides que se libera en el íleon distal, donde

se produce la IgA1-Gd. Ello aumenta su eficacia y reduce los efectos sistémicos respecto a los corticoides. El ensayo NeflgArd comparaba budesonida de 16 mg/d durante 9 meses asociada a BSRA frente a BSRA aislado. Budesonida mostró mayor reducción de proteinuria (un 27% más) y mayor preservación de FG a los 2 años, con mejor perfil de seguridad que los corticoides sistémicos⁴¹.

Además, la hidroxycloroquina ha demostrado potenciales beneficios en reducción de la proteinuria gracias a su efecto inmunomodulador, aunque sin efectos significativos en la función renal⁴².

Otras estrategias terapéuticas se han dirigido, en función de la patogenia de la NlgA, a inhibir la producción de Gd-IgA1. Ello se consigue con distintos mecanismos:

a. Inhibición de linfocitos B

- Derivados del AMF. Inhiben la proliferación de linfocitos T y B, y reducen la producción de Gd-IgA1. Se han empleado, aparte de tratamiento de NlgA con GNRp, en casos de proteinuria persistente pese a tratamiento convencional. En pacientes asiáticos (MAIN trial) han demostrado menor probabilidad de duplicar la creatinina, fallo renal o muerte renal o cardiovascular, pero no se ha observado este efecto en población caucásica^{40,43}.
- Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20 que induce depleción de células B). Redujo la proteinuria y mejoró la función renal en una pequeña serie de casos de NlgA con semilunas. Posteriormente, un ensayo controlado abierto en pacientes con proteinuria > 1,0 g/d y FGe medio de 49 ml/min no mostró beneficio en reducción de proteinuria, reducción de Gd-IgA1 y de anticuerpos anti-Gd-IgA1. Respecto a la recurrencia posttrasplante de NlgA, en un estudio retrospectivo, rituximab redujo la proteinuria y enlenteció la progresión de ERC^{44,45}.
- La depleción de células plasmáticas (CD38⁺) se ha testado también en NlgA. Felzartamab (NCT05065970) y mezagitamab (NCT05174221) y el inhibidor del proteasoma bortezomib se han evaluado en estudios preliminares con resultados prometedores⁴⁶.

b. Inhibición de la interacción de factores activadores del linfocito B con sus receptores

El papel de la desregulación de BAFF y APRIL en la NlgA ha llevado al desarrollo de moléculas que inhiben la interacción de los factores activadores del linfocito B (BlyS, BAFF y TACI) con sus receptores de superficie, lo que disminuirá la transformación de células B en células B maduras⁸.

Sibeprenlimab (VIS639) y zigakibart (BION-1301) son anticuerpos monoclonales humanizados que inhiben APRIL^{47,48}. Atacicept, telitacept y povetacept son proteínas que producen el bloqueo dual de BAFF y APRIL. Ensayos en fase II en NlgA con estas moléculas muestran reducciones de proteinuria respecto a placebo y reducción de Gd-IgA1, manteniendo la función renal estable⁴⁹. Están en marcha estudios en fase III para confirmar o refutar estos hallazgos (ClinicalTrials.gov: NCT05248646, NCT05248659, NCT05852938, NCT04716231, NCT05799287 y NCT05732402).

c. Bloqueantes del complemento

La evidencia de la implicación del complemento en la patogenia de la NlgA ha favorecido el desarrollo de bloqueantes de este sistema para su control. Publicaciones iniciales mostraban un efecto favorable de eculizumab (bloqueante de C5) en casos ais-

lados o pequeñas series de NlgA refractaria o asociada a microangiopatía trombótica, tanto en riñón nativo como trasplantado⁵⁰, aunque posteriormente no se han publicado estudios más amplios. Sin embargo, se ha continuado explorando el efecto de la inhibición del complemento en la NlgA a varios niveles.

Bloqueo de la vía de las lectinas

Narsoplimab (OMS 721) es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente un componente de la vía de las lectinas (MASP-2) y evita la formación de la convertasa de C3. Un estudio en fase II (NCT02682407) mostró reducción de proteinuria en pacientes tratados con corticoides, pero un posterior ensayo en fase III (ARTEMIS-IgAN) finalizó prematuramente por falta de eficacia.

Bloqueo de la vía alterna

Los ensayos en fase II realizados con los fármacos que bloquean esta vía muestran reducción variable de proteinuria (30-50%) (ClinicalTrials.gov: NCT04014335, NCT05797610 y NCT05097989). Estos resultados alentadores han hecho que, de momento, se hayan iniciado ensayos en fase III con iptacopán⁵¹ e IONIS FB-LRx.

Bloqueo de la vía terminal

- Ravulizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5 de vida media prolongada) ha mostrado en el análisis primario de un ensayo en fase II mayor reducción de proteinuria frente a placebo (el 40 frente al 10%) a las 26 semanas de tratamiento, manteniendo la función renal estable (NCT04564339).
- Avacopán, un antagonista del receptor de C5a, reduce la respuesta inflamatoria mediada por complemento en anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos y vasculitis. Un estudio en fase II mostró reducción de proteinuria en 6/7 pacientes con NlgA.
- Cemdisirán (ALN-CC5) es un pequeño ARN de interferencia que suprime la producción hepática de C5. Resultados recientes muestran reducción de proteinuria en el grupo de cemdisirán frente a placebo⁵².

PRONÓSTICO

Aunque la enfermedad normalmente tiene un curso benigno, hasta el 20-30% de los pacientes evolucionan a ERC terminal en 10 años³⁷. En el trasplante renal, en números absolutos es la GN primaria que recurre más frecuentemente, con una incidencia del 5, 10 y 15% a 5, 10 y 15 años, respectivamente. El tiempo medio hasta el diagnóstico mediante biopsia de indicación oscila entre 20 y 140 meses en los distintos estudios, y es de 43 meses en el registro ANZDATA⁵³.

La proteinuria es el principal factor de riesgo de progresión de la NlgA. Según las últimas guías KDIGO de 2021²⁹, un alto riesgo de progresión se define como la presencia de proteinuria > 0,75-1 g/d tras 3 meses de optimización de tratamiento y una reducción de la proteinuria por debajo de 1 g/d es marcador de mejor pronóstico renal. Otros marcadores clínicos que influyen en el pronóstico son la HTA y el valor de la creatinina sérica al diagnóstico, sin olvidar los clásicos factores de riesgo cardiovascular^{54,55}. La combinación de los marcadores clínicos con el MEST-C se cree que son el mejor predictor de supervivencia

renal en la NIgA. Recientemente se ha creado una calculadora de progresión de la NIgA (https://qxmd.com/calculate/calculator_499) que añade información pronóstica independiente al MEST-C y puede utilizarse hasta 2 años después de realizada la biopsia renal⁵⁵.

Niveles elevados de Gd-IgA1 en plasma y de anticuerpos IgG/IgA frente a ellos se asocian a mayor proteinuria y, por ende, mayor riesgo de progresión. La evidencia de la participación del complemento ya sea analítica (en sangre u orina), genética o histológica marca un peor pronóstico renal. Actualmente se están estudiando un amplio número de biomarcadores en orina (péptidos, glucoproteínas y microARN entre otros) que permitan conocer la gravedad de la enfermedad y ayudar a establecer el pronóstico⁵.

CONCLUSIÓN

La NIgA es una de las principales causas de enfermedad renal terminal secundaria a patología glomerular. Pese a ello, durante

décadas su tratamiento se ha basado en antiproteinúricos y, en pacientes seleccionados, corticoides, sin obtener respuestas adecuadas. El aumento en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha propiciado que se estén probando nuevas moléculas dirigidas a la patogenia de la enfermedad que en un futuro próximo facilitarán el manejo individualizado de los pacientes y contribuirán a mejorar su pronóstico.

Criterios utilizados para la revisión

Este trabajo se ha preparado a partir de una búsqueda de artículos en PubMed con los términos «nefropatía IgA», «teoría de los cuatro hits», «clasificación Oxford», «budesonida», «sistema del complemento», «fármacos antilinfocitarios», «BLyS y APRIL», publicados en inglés y castellano desde enero de 2000.

Conflicto de intereses

Cada una de las autoras declara que no presenta conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wyatt R, Julian B. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402-14.
- McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414-30.*
Resume de forma amplia los estudios de distribución mundial de la NIgA.
- Schena FO, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: A global perspective. *Semin Nephrol*. 2018;38:435-42.
- Registro Nacional de Glomerulonefritis GLOSEN.
- Du Y, Cheng T, Liu C, Zhu T, Guo C, Li S, et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:303. doi: 10.3390/diagnostics13020303. PMID: 36673113; PMCID: PMC9857562.***
Revisión reciente muy completa sobre mecanismos etiopatogénicos, marcadores pronósticos y dianas terapéuticas.
- Arias Rodríguez, M, et al. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2023.
- Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176-194. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33309134; PMCID: PMC8577278.
- Cheung CK, Barratt J, Liew A, Zhang H, Tesar V, Lafayette R. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies. *Front Nephrol*. 2024;3:1346769. doi: 10.3389/fneph.2023.1346769.**
Importante revisión reciente del papel del BAFF y APRIL en la etiopatogenia de la NIgA.
- Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:763-77. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28624979; PMCID: PMC5861174.
- Sallustio F, Curci C, Di Leo V, Gallone A, Pesce F, Gesualdo L. A new vision of IgA nephropathy: The missing link. *Int J Mol Sci*. 2019;21:189. doi: 10.3390/ijms21010189. PMID: 31888082; PMCID: PMC6982283.
- Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol*. 2019;45:101331. doi: 10.1016/j.smim.2019.101331.
- Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC, Praga Terente M, Medjeral-Thomas N. The role of complement in IgA nephropathy. *Mol Immunol*. 2019;114:123-132. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.017. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351413.
- Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2019;10:504. doi: 10.3389/fimmu.2019.00504. PMID: 30941137; PMCID: PMC6433978.
- Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021;43:679-90. doi:10.1007/s00281-021-00882-9.**
Analiza la implicación del complemento en la patogenia de NIgA.
- Barratt J, Lafayette RA, Zhang H, Tesar V, Rovin BH, Tumlin JA, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy. *Kidney Int*. 2023;104:254-64. doi: 10.1016/j.kint.2023.04.029. Epub 2023 May 30. PMID: 37263354.*
Evalúa el papel de la vía de las lectinas en el desarrollo y progresión de la NIgA.
- Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al; Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:897-904. doi: 10.2215/CJN.09710913.
- Jiang Y, Zan J, Shi S, Hou W, Zhao W, Zhong X, et al. Glomerular C4d Deposition and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3:1014-21. doi: 10.1016/j.xkme.2021.06.009.

18. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish registry of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:472-7.
19. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:445-54. doi: 10.1038/nrneph.2014.92. Epub 2014 May 27. PMID: 24861083.
20. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176-94. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33309134; PMCID: PMC8577278.
21. Ștefan G, Alamartine E, Mariat C, Maillard N. Systematic Review of the Link Between Oxford MEST-C Classification and Complement Activation in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;9:356-69. doi: 10.1016/j.ekir.2023.11.005. PMID: 38344730; PMCID: PMC10851005.
22. Park KS, Han SH, Kie JH, Nam KH, Lee MJ, Lim BJ, et al. Comparison of the Haas and the Oxford classifications for prediction of renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Hum Pathol*. 2014;45:236-43. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.019. PMID: 24439222.
23. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86:828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694989; PMCID: PMC4184028.
24. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al.; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. 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. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341274.
25. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy [published correction appears in *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1665]. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:691-701. doi:10.1681/ASN.2016040433.
26. Shubha S, Lepeyre F, Vorobyeva O, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS; International IgA Nephropathy Working Group. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;91:235-43. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.029.
27. Kataoka H, Ohara M, Suzuki T, Inoue T, Akanuma T, Kawachi K, et al. Time series changes in pseudo-R2 values regarding maximum glomerular diameter and the Oxford MEST-C score in patients with IgA nephropathy: A long-term follow-up study. *PLoS One*. 2020;15:e0232885. doi:10.1371/journal.pone.0232885.
28. Lim RS, Yeo SC, Barratt J, Rizk DV. An Update on Current Therapeutic Options in IgA Nephropathy. *J Clin. Med*. 2024;13:947. doi: 10.3390/jcm13040947.***
Excelente y muy actualizada revisión sobre tratamientos actuales y futuros en la NIgA.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100:S1-S276.***
Las guías internacionales de referencia para tratamiento de enfermedades glomerulares.
30. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors; a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1578-83.*
Demostración de la efectividad de los IECA en el tratamiento de la proteinuria de la NIgA.
31. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100:215.
32. Hammad H, Shaaban A, Philips MV, Fayed A, Abdelaziz TS. Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitor empagliflozin on proteinuria and kidney function progression in patients with non-diabetic glomerulonephritis: a pilot superiority randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:2321-6. doi: 10.1007/s11255-023-03539-8.
33. Cosimato C, Agoritsas T, Mavranakas TA. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107701. [CrossRef].
34. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:2077-90.
35. Heerspink L, Kohan D, Lafayette R, et al. A phase 3, randomized, double-blind placebo-controlled study of atrasentan in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99:164-175.
36. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group*. *N Engl J Med*. 1994;331:1194.
37. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al; STOP-IgAN Investigators. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98:1044.
38. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al; TESTING Study Group. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:1888.
39. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1321.
40. Hou FF, Xie D, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J, et al; MAIN Trial Investigators. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2254054.
41. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesar V, Trimarchi H, et al; NeflgArd trial investigators. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:859.
42. Tang C, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Liu LJ, Zhang H. Long-term safety and efficacy of hydroxychloroquine in patients with IgA nephropathy: a single-center experience. *J Nephrol*. 2022;35:429.
43. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:783-91. [CrossRef].

44. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1306-13. doi:10.1681/ASN.2016060640
45. Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A, Ariyanon W, Vadcharavivad S, Phumratanaparin W. Comparative long-term renal allograft outcomes of recurrent immunoglobulin A with severe activity in kidney transplant recipients with and without rituximab: an observational cohort study. *J Clin Med*. 2021;10:3939. doi:10.3390/jcm10173939.
46. Hartono C, Chung M, Perlman AS, Chevalier JM, Serur D, Seshan SV, et al. Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018;3:861-6. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.001. PMID: 29988921; PMCID: PMC6035125.
47. Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, et al. ENVISION Trial Investigators Group. A Phase 2 Trial of Sibeprelimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2024;390:20-31. [CrossRef] *J Clin Med*. 2024;13:947.
48. Barratt J, Hour B, Kooienga L, et al. POS-109 Interim results of phase 1 and 2 trials to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity of BION-1301 in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2022;7:S46. [CrossRef].
49. Lafayette R, Maes B, Lin C, et al. #3848 Origin trial: 24-wk primary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled PH2B study of atacicept in patients with igan. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38 (Suppl. S1): gfa063a_3848. [CrossRef].
50. Matsumura D, Tanaka A, Nakamura T, Sato E, Node K. Coexistence of atypical hemolytic uremic syndrome and crescentic IgA nephropathy treated with eculizumab: a case report. *Clin Nephrol—Case Stud*. 2016;4:24-8. doi:10.5414/CNCS108889.
51. Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, Maes B, Kashihara N, Rovin B, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled Phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2023;105:189-99. [CrossRef].
52. Barratt J, Liew A, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, et al; Cemdisiran Phase 2 Study Investigators and Collaborators. Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:452-62. doi: 10.2215/CJN.0000000000000384.
53. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. ANZ-DATA 42nd Annual Report 2019. Adelaide, Australia: ANZDATA; 2019.
54. Artamendi M, Castillo L, Cillero S, et al. Grupo PROMETEO 2021. Epidemiología y factores de riesgo. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva de la nefropatía IgA. *Nefrología al día*. (s. f.). ISSN: 2659-2606.
55. Martín-Penagos L, Benito A, Oviedo MV, López Del Moral Cuesta C, Martín López J, Gómez Román J, et al. ¿Es posible predecir la evolución de la nefropatía IgA? Validamos la calculadora de progresión de nefropatía IgA y su relación con Oxford score en nuestra población. *Nefrología*. 2019;39:523-30. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al; International IgA Nephropathy Network. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int*. 2022;102:160-72. [CrossRef].