



Investigación original

Nefropatía por inmunoglobulina A en pediatría, desenlaces clínicos con diferentes esquemas de manejo

Jessica Forero Delgadillo¹, Laura Torres-Canchala^{2,3}, Natalia Duque³,
Laura Galvis-Blanco¹, Rubén Lasso¹, Jesús Aguirre¹, Carlos
Jiménez⁴, Ana María Arrunategui⁴, Hernando Londoño¹ y Jaime
Manuel Restrepo¹

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

² Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

⁴ Servicio de Patología, Fundación Valle del Lili, Colombia.

Cómo citar: Forero-Delgadillo J, Torres-Canchala L, Duque N, Galvis-Blanco L, Lasso R, Aguirre J, Jiménez C, Arrunategui AM, Londoño H, Restrepo JM. Nefropatía por inmunoglobulina A en pediatría, desenlaces clínicos con diferentes esquemas de manejo. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021; 8(1): e422. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.1.422>

Resumen

Introducción: la nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA) es la enfermedad glomerular más común en el mundo. En Colombia, el 11-22 glomerulonefritis primarias en niños corresponden a NlgA y de estos casos, el 30 progresa a enfermedad renal terminal.

Objetivo: describir las características paraclínicas e histopatológicas de la NlgA, así como los resultados clínicos según tres tipos de tratamiento en pacientes pediátricos con esta enfermedad atendidos en un hospital de alta complejidad del suroccidente colombiano.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos de entre 1 mes y 18 años de edad con diagnóstico de NlgA. Las variables categóricas se presentaron como proporciones y las continuas con medianas y rango intercuartílico. Se usó la prueba de Fisher para comparar los tres esquemas de tratamiento.

Resultados: se incluyeron 58 pacientes pediátricos atendidos entre 1996 y 2013. La media de edad al inicio de síntomas fue $7,5 \pm 4,2$ años y al momento de la biopsia renal, $10 \pm 3,8$ años. El 77,6 % de los pacientes presentó hematuria microscópica y el 27,6 %, macroscópica. Además, el Histológicamente, el 10 % se clasificó como grado I, el 62 % como grado II, el 21 % como grado III

Recibido:
13/Abr/2020
Aceptado:
07/Oct/2020
Publicado:
04/Nov/2020

✉ **Correspondencia:** laura.torres@fvl.org.co



y el 7 % como grado IV. Tres pacientes requirieron diálisis 81 % tuvo proteinuria, siendo severa el 29 % y dos, trasplante renal. Los esquemas terapéuticos evaluados fueron: solo prednisona (n=20, 34,5 %), prednisona y mofetil micofenolato (MMF) (n=13, 22,4 %) y sin prednisona ni MMF (n=25, 43,1 %). La diferencia en la presencia de hematuria entre los grupos fue significativa ($p>0,001$), siendo más frecuente en el grupo sin prednisona ni MMF (68 %). No hubo diferencia entre los grupos de proteinuria, hipertensión arterial y valor de creatinina. La mediana de años entre la biopsia renal y el ultimo control fue de 4 años (RIC 1-7). La supervivencia de la función renal fue del 89,1 % a los 5 años.

Conclusión: la NIgA amerita reconocimiento temprano y seguimiento estricto, ya que puede tener desenlaces ominosos como enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Glomerulonefritis por IGA, niño, hematuria, proteinuria, púrpura de Schönlein- Henoch, vasculitis.

IgA nephropathy in pediatric patients, clinical outcomes with three types of management

Abstract

Introduction: IgA nephropathy (IgAN) is the most common glomerular disease in the world, in Colombia belongs to 11-22 % of primary glomerulonephritis in pediatric patients. Of these, 30 % progress to chronic kidney disease.

Materials and methods: It is a retrospective descriptive study. We used median and IRQ for continuous variables, and proportions for categorical variables, Fisher test to compare clinical outcomes.

Results: Between 1996 to 2013 58 patients were diagnosed. The mean age at symptoms onset was 7.5 years ($SD\pm 4.2$) and at the time of renal biopsy was 10 years ($SD\pm 3.8$). At diagnosis, 77.6 % of the patients showed microscopic hematuria, 27.6 % gross hematuria and 81 % proteinuria, classified as severe in 29 %. Three patients required dialysis and two needed kidney transplant. Three groups with different therapeutic regimens were evaluated: first group only prednisone 34.5 % (n = 20), second group prednisone and mycophenolate mofetil (MMF) 22.4 % (n = 13) and third group without prednisone neither MMF 43.1 % (n = 25). The difference in the presence of hematuria among the groups was significant ($p > 0.001$), being more frequent in the group without prednisone neither MMF (68 %). There were no significant differences in proteinuria, hypertension or creatinine among the groups. The median of years between the renal biopsy and the last control was 4 years RI 1-7. At five years, the renal function survival probability ($GFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$) was 89.1 %.

Conclusions: IgAN needs early recognition and strict follow-up, since it may have ominous outcomes.

Keywords: Glomerulonephritis, Immunoglobulin A, children, hematuria, proteinuria, Schoenlein-Henoch purpura, vasculitis.

Introducción

La nefropatía por inmunoglobulina A (NIgA) es la enfermedad glomerular que más se asocia con daño renal progresivo en todo el mundo [1]. En pediatría, la frecuencia de esta patología no está bien establecida, dado que la realización de biopsia renal no es rutinaria. En poblaciones asiáticas, la NIgA es responsable del 50 % de las glomerulopatías primarias, pero en Colombia esta cifra es mucho menor (11-22 % en pacientes pediátricos) [2-6].

La NIgA afecta predominantemente al sexo masculino, con proporciones que varían de 2:1 a 6:1, y se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y la tercera década de la vida. La presentación clínica varía y va desde estado asintomático, hasta enfermedad renal crónica (ERC). La forma más común de presentación es la hematuria microscópica, seguido de hematuria macroscópica, proteinuria, síndrome nefrítico o síndrome nefrótico [7-11]. El diagnóstico debe confirmarse mediante histopatología renal, en la cual pueden encontrarse desde glomérulos normales hasta diversos tipos de lesión proliferativa o esclerosante [8]. Existen varios sistemas de clasificación para las lesiones microscópicas de la NIgA, siendo la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la primera en usarse de forma sistemática hasta el año 2009, cuando se introdujo la clasificación de Oxford, la cual está en continua actualización y uso [12, 13].

La evolución de la NIgA no es enteramente benigna. Si bien algunos pacientes presentan remisión de las manifestaciones clínicas, incluso en ausencia de tratamiento, otros cursan con proteinuria persistente y hasta el 30 % de los casos progresa a enfermedad renal terminal [14-18].

Con respecto a la patogenia de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes con NIgA se ha descrito presencia de niveles circulantes de inmunoglobulina A (IgA) deficiente en galactosa, depósito de los mismos en el mesangio glomerular a causa de activación del complemento o interacción con receptores específicos mesangiales [10, 12, 19].

**La NIgA afecta
predominantemente
al sexo masculino**

Los principales objetivos del manejo de la NIgA son reducir la proteinuria, controlar la hipertensión arterial (HTA), estabilizar la función renal e intervenir en fenómenos que puedan incidir en el progreso a ERC. De este modo, el enfoque terapéutico debe dirigirse a corregir defectos de la glicosilación de IgA y prevenir el depósito de complejos inmunes. Adicionalmente, se debe intervenir en condiciones de sobrepeso, obesidad y uso de analgésicos, dando recomendaciones de actividad física y nutricional como limitación de ingesta proteica

y de sodio. Es importante mencionar que hasta el momento solo se cuenta con estrategias limitadas a disminuir la respuesta inmune y atenuar el proceso inflamatorio que se da a nivel del mesangio, del glomérulo y del intersticio tubular [8, 9, 18, 20].

En general, no se tiene certeza sobre qué terapia utilizar para ofrecer mejor calidad de vida y garantizar por más tiempo la supervivencia de la función renal de los pacientes pediátricos con NIgA, por lo que el presente estudio tuvo como objetivo describir las características paraclínicas e histopatológicas de la NIgA, así como los resultados clínicos según tres tipos de tratamiento en pacientes pediátricos con esta enfermedad atendidos en un hospital de alta complejidad del suroccidente Colombiano.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo llevado a cabo en la Fundación Valle del Lili, un hospital universitario de alta complejidad y centro de referencia del suroccidente colombiano que cuenta con un servicio de nefrología pediátrica que atiende cerca de 3 000 pacientes por año. Este estudio fue realizado bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la institución según acta No. 704.

Se incluyeron todos los pacientes con edades entre 1 mes y 18 años, con NIgA diagnosticada clínica e histopatológicamente (presencia de depósitos de IgA en el mesangio verificada por el patólogo tratante) y a quienes el grupo de nefrología pediátrica de la institución les hizo seguimiento. Se excluyeron aquellos pacientes sin confirmación diagnóstica de la enfermedad por biopsia.

De las historias clínicas de los pacientes se extrajeron datos sobre variables sociodemográficas y clínicas, presencia o ausencia de proteinuria, hematuria microscópica (más de 5 eritrocitos por campo de alto poder en una muestra de orina) y/o macroscópica (sangre en orina visible), niveles de creatinina sérica (expresada en mg/dL), HTA (presión arterial por encima del percentil 95 para la edad, sexo y talla en al menos tres mediciones [21]), momento del diagnóstico y seguimiento en la institución.

Se definió como proteinuria leve a la presencia en orina de proteínas entre 30 y 99 mg/dL, moderada entre 100 y 299 mg/dL y severa >300 mg/dL. Para el diagnóstico histológico se empleó el sistema de clasificación de la OMS (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación histológica Organización Mundial de la Salud

| | |
|------------------|--|
| Grado I | Glomerulos normales por microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. |
| Grado II | Enfermedad puramente mesangial. |
| Grado III | Glomerulonefritis proliferativa focal (<50 %). |
| Grado IV | Glomerulonefritis proliferativa difusa (\geq 50 %). |
| Grado V | Glomerulonefritis membranosa. |

Fuente: elaboración propia.

La tasa de filtración glomerular (TFG) fue calculada utilizando la fórmula de Schwartz [22]: $TFG = 0.413 \times (\text{talla}/\text{creatinina sérica})$, tomando el coeficiente =0,413 correspondiente para pacientes menores de 18 años de edad; la talla fue expresada en centímetros y la creatinina sérica en miligramos/decilitro. Una vez calculado este valor, se categorizó al paciente según la clasificación internacional KDIGO para evaluar la función renal del paciente [23].

Variables de exposición

Se evaluaron tres esquemas terapéuticos de manejo: uso de prednisona en monoterapia; combinación de prednisona y mofetil micofenolato (MMF), y sin uso de prednisona ni de MMF. Adicionalmente, los pacientes pudieron recibir como manejo concomitante enalapril y/o aceite de pescado. La decisión terapéutica se tomó a discreción del médico tratante según las guías terapéuticas disponibles en el momento.

Variables de resultado

Los desenlaces estudiados fueron presencia de HTA, proteinuria, persistencia de hematuria y trasplante renal al último seguimiento. Se realizó una segunda comparación de estos desenlaces de acuerdo a la clasificación histológica al momento del diagnóstico.

Análisis estadístico

El comportamiento de las variables numéricas se determinó mediante un análisis univariado, mientras que su normalidad se estableció a través de una prueba de Shapiro Wilk; aquellas con una $p > 0,05$ se consideraron con distribución normal y se presentaron con promedios y desviación estándar, y las que no fueron normales se presentaron con mediana y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se presentaron como proporciones. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar la presencia de hematuria, proteinuria e HTA en el

último seguimiento entre los grupos según el esquema de tratamiento, tomando como significativo un valor $p < 0,05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata 14.0 (StataCorp, TX).

Resultados

Entre enero de 1996 y diciembre de 2013, 58 pacientes pediátricos fueron diagnosticados con NIgA en la Fundación Valle del Lili; todos sus registros fueron incluidos en el estudio. Las características clínicas e histopatológicas y los desenlaces clínicos de los pacientes se encuentran descritos en la Tabla 2. La proporción hombre mujer fue 1:1, la media de edad al momento de inicio de los síntomas fue de $7,5 \pm 4,2$ años y la media de edad al momento de la biopsia renal fue de $10 \pm 3,8$ años. Los síntomas iniciales presentados fueron hematuria y proteinuria; además, la hematuria microscópica se evidenció en el 77,6 % de los casos y la macroscópica en el 27,6 %. 47 pacientes presentaron proteinuria, 20 (42 %) de ellos fueron clasificados con proteinuria leve, 10 (21 %) con moderada y 17 (36 %) con severa. La mediana de los niveles de creatinina sérica al momento del diagnóstico fue de 0,6 mg/dL (RIC: 0,5-0,8) y la de años entre la biopsia renal y el último control fue de 4 años (RIC: 1-7 años).

Tabla 2. Características clínicas histopatológicas de pacientes diagnosticados con nefropatía por inmunoglobulina A

| Características | Sin esteroides ni MMF n=25 | Solo esteroides n=20 | Esteroides y MMF n=13 | Total n=58 | Valor p | |
|--|------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------|-----------|--------|
| Sexo masculino, n (%) | 10 (40) | 11 (55) | 8 (61,5) | 29 (50) | 0,440 | |
| Edad de inicio de síntomas, mediana (RIC) | 7 (4-10) | 8 (4-11) | 8 (5-9) | 7 (4-9) | 0,211 | |
| Hematuria microscópica, n (%) | 23 (92) | 12 (48) | 10 (40) | 45 (77,6) | 0,032 | |
| Hematuria macroscópica, n (%) | 8 (32) | 6 (30) | 2 (15,4) | 16 (27,6) | 0,691 | |
| Hipertensión arterial, n (%) | 0 (0) | 2 (10) | 5 (38,5) | 7 (12,1) | 0,001 | |
| Edad al momento de la biopsia, mediana (RIC) | 11 (8-13) | 10 (8-13,5) | 9 (7-11) | 10 (8-13) | | |
| TFG [mL/min/1.73 m ²], mediana (RIC) | 84,6(60,6-100,8) | 88(71,05-124,1) | 88,1(60,8-109) | 88 (60-109) | 0,455 | |
| Medicamentos, n(%) | Enalapril | 3 (12) | 6 (30) | 10 (76,9) | 19 (32,8) | 0,0001 |
| | Aceite de pescado | 3 (12) | 1 (5) | 0 (0) | 4 (6,9) | 0,536 |
| | Enalapril y aceite de pescado | 15 (60) | 10 (50) | 3 (23,1) | 28 (48,3) | 0,094 |
| | Sin enalapril ni aceite de pescado | 4 (16) | 3 (15) | 0 (0) | 7 (12,1) | 0,398 |

MMF: mofetil micofenolato; TFG: tasa de filtración glomerular.

Fuente: elaboración propia.

El 12,5 % de los pacientes se clasificó por histopatología según el sistema de clasificación de la OMS en grado I, el 62,5 % en grado II, el 16,6 % en grado III y el 8,3 % en grado IV. No se reportaron pacientes con clasificación grado V, pero sí se documentó daño renal agudo en dos, uno con clasificación histológica grado II y otro grado III. El antecedente de infección respiratoria se documentó solo en dos pacientes (3,5 %). Los desenlaces clínicos según el esquema de tratamiento se encuentran en la Tabla 3. Allí se evidencia que no se encontraron diferencias al comparar los desenlaces clínicos según el manejo inicial.

Tabla 3. Desenlaces clínicos de pacientes diagnosticados con nefropatía por inmunoglobulina A según el esquema inicial de tratamiento

| Desenlaces clínicos | Sin esteroides ni MMF n=25 | Solo esteroides n=20 | Esteroides y MMF n=13 | Valor p |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Hipertensión arterial al último control, n (%) | 4 (16) | 4 (20,0) | 1 (7,7) | 0,813 |
| Proteinuria al último control, n (%) | 8 (32,0) | 6 (30,0) | 2 (15,4) | 0,562 |
| Hematuria al último control, n (%) | 8 (32,0) | 3 (15,0) | 1 (7,7) | 0,216 |
| Trasplante renal, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (7,7) | 0,224 |

Fuente: elaboración propia.

Los desenlaces clínicos según el grado de clasificación histológica de la OMS se muestran en la Tabla 4. Al último control la diferencia en la frecuencia de hematuria entre los grupos fue significativa ($p > 0,001$), siendo mayor en el grupo que no recibió esteroides ni MMF (68 %), seguido del grupo que recibió solo esteroides (15 %) y, por último, el grupo que recibió esteroides y MMF (7,7 %). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de proteinuria ni HTA entre los grupos.

Tabla 4. Resultados clínicos según la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud

| | Grado I n=6 | Grado II n=30 | Grado III n=8 | Grado IV n=4 | Valor p |
|-----------------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| Hematuria | 4 (66.7) | 10 (33.3) | 4 (50) | 2 (50) | 0.433 |
| Proteinuria | 3 (50) | 5 (16.7) | 5 (62.5) | 2 (50) | 0.05 |
| Hipertensión arterial | 0 (0) | 6 (20) | 2 (25) | 0 (0) | 0.541 |

Fuente: elaboración propia.

El 15,1 % de los pacientes fue diagnosticado con púrpura de Schönlein-Henoch o vasculitis por IgA (IgAV), uno de ellos evolucionó a ERC y fue llevado a trasplante renal. Al momento de la última consulta no se encontraron diferencias entre el grupo con y sin IgAV en HTA

($p=0,214$); sin embargo, se observó una diferencia que tendió a ser significativa en proteinuria ($p=0,068$).

Tres pacientes requirieron terapia de reemplazo renal, dos con hemodiálisis. El tercer paciente recibió diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal; además tuvo clasificación histológica grado II y diagnóstico de IgAV.

Se obtuvieron datos de la TFG en el primer y último control en 34 pacientes (Figura 1). De los 22 pacientes clasificados inicialmente con TFG estadio 1 ($\text{TFG}>90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 16 permanecieron en ese estadio, mientras que 5 progresaron a estadio 2 ($\text{TFG}=60\text{-}89 \text{ mL/min/1.73m}^2$) y uno a estadio 3 ($\text{TFG}=59\text{-}30 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Por su parte, de los 9 pacientes clasificados al inicio como estadio 3, solo uno progresó a estadio 5 ($\text{TFG}<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) (Figura 2). La supervivencia de la función renal a 5 años fue de 89,1 %.

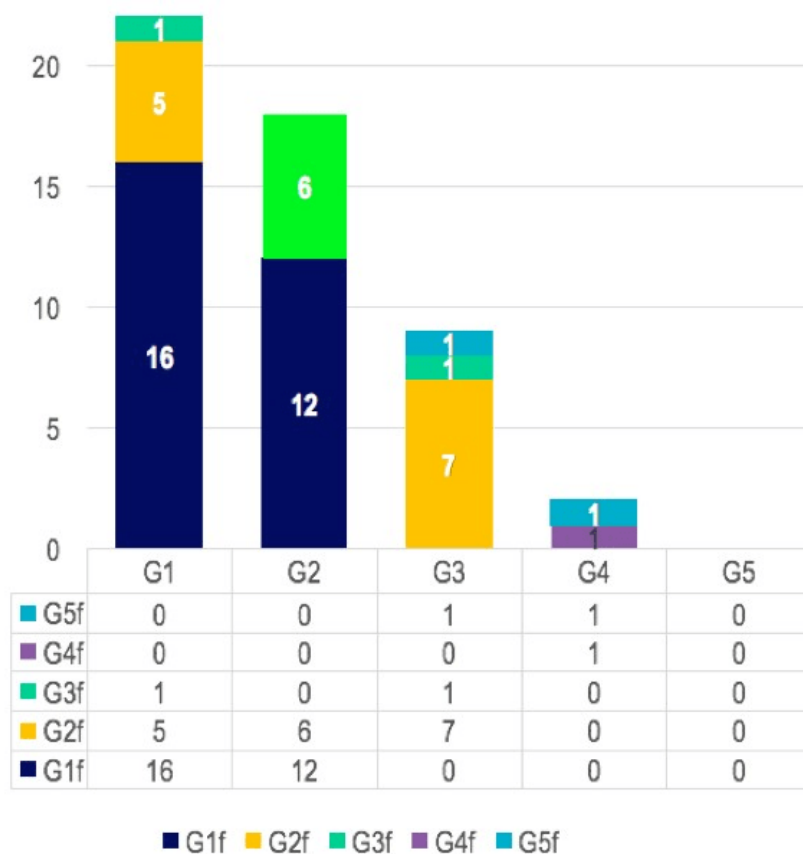


Figura 1. Tasa de filtración glomerular por estadio al primer y último control

Fuente: documento obtenido durante la realización del estudio.

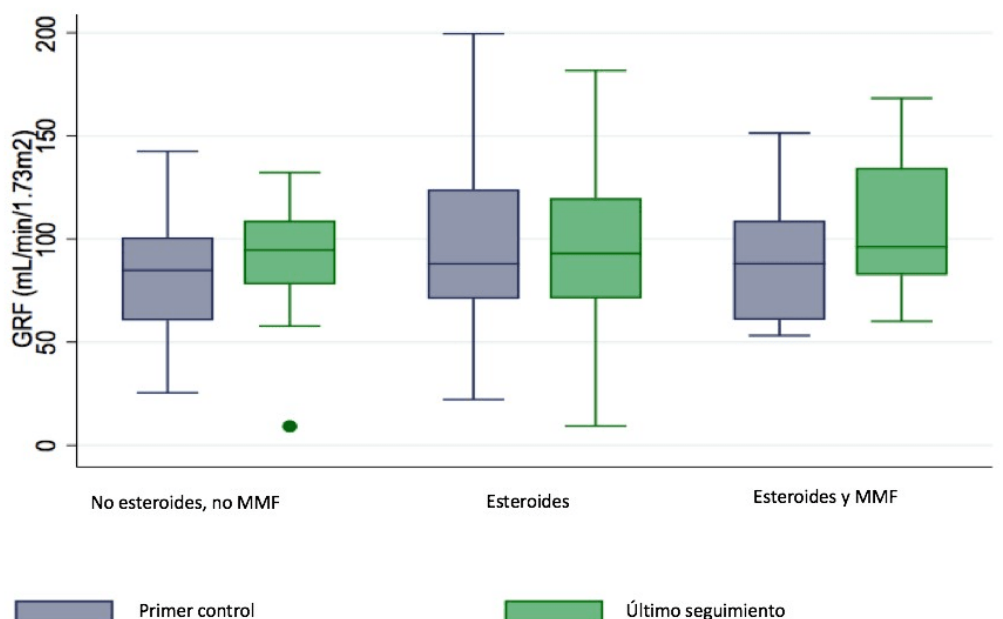


Figura 2. Tasa de filtración glomerular al primer y último control discriminada por tratamiento inicial

Fuente: documento obtenido durante la realización del estudio.

Discusión

La NIgA es una enfermedad renal con alta carga de morbilidad. En el presente estudio no se evidenciaron diferencias significativas en la función renal durante los 4 años de seguimiento después del diagnóstico entre los diferentes esquemas de manejo inicial. La NIgA puede ocurrir a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida y con predominio en el sexo masculino.

La media de edad para el inicio de los síntomas en la muestra analizada fue de $7,5 \pm 4,2$ años y de $10 \pm 3,8$ años para la realización del diagnóstico mediante biopsia renal. La edad de presentación de síntomas fue similar a como la literatura lo describe [19, 24].

Si bien la NIgA no tiene una presentación patognomónica, la hematuria mono sintomática es la manifestación más frecuente. En los participantes del presente estudio fue el primer indicio de la enfermedad en el 77 % de los casos, lo que concuerda con lo descrito por otros autores [17, 25]. Por su parte, la proteinuria fue documentada en el 81 % de los pacientes, de los cuales el 29 % estaba en rango nefrótico, una cifra mayor a la reportada a nivel internacional, que actualmente es cercana al 10 % [24].

En general, la proteinuria en rango nefrótico también se ha descrito como una de las presentaciones más frecuentes de NIgA, por ejemplo, Coronel *et al.* [15] reportaron que estuvo presente en el 12,5 % de los niños venezolanos con esta condición evaluados en su estudio. El porcentaje aquí obtenido (29 %) puede obedecer a que la población fue evaluada en un centro de referencia, único lugar del suroccidente colombiano donde hasta el momento de la realización del presente estudio se practicaban biopsias renales en pacientes en cursos clínicos iniciales [26].

El curso clínico de la NIgA es descrito como progresivo silente, con brotes de hematuria macroscópica y proteinuria en aumento, por lo que se genera alteración de la función renal en diferentes grados [20, 27]. Esta entidad contrasta con la IgAV, la cual se presenta como un episodio agudo de lesiones en piel, hematuria, dolor abdominal y/o proteinuria y se resuelve por completo en la mayoría de los pacientes, aunque puede progresar a proteinuria y ERC progresiva. Anteriormente se consideraban entidades diferentes, pero se ha comprobado que la IgAV comparte anormalidades y alteraciones histológicas con la IgA [13, 20, 28, 30, 31]. En el presente estudio, el objetivo no era asociar las dos enfermedades; sin embargo, como la muestra se obtuvo a partir de los hallazgos histopatológicos en retrospectiva y ante la imposibilidad de distinguir IgAV y NIgA por características en biopsia renal, se decidió describir los casos encontrados por la importante evolución clínica presentada. Por ejemplo, un paciente tuvo antecedente de IgAV y su desenlace fue ERC y trasplante renal, lo cual enfatiza la importancia del seguimiento regular de los pacientes con IgAV ante la posibilidad de deterioro de la función renal si la hematuria y la proteinuria no son intervenidas precozmente.

Factores como la genética y los antecedentes familiares pueden incidir ampliamente en los desenlaces clínicos de los niños con NIgA

Los pacientes con diagnóstico de daño renal agudo e HTA en el curso clínico y aquellos que requirieron terapia de reemplazo renal (diálisis) tuvieron clasificación histológica para NIgA grado II y grado III. Estos hallazgos sugieren que los aspectos clínicos iniciales en esta cohorte podrían no relacionarse con los resultados de la biopsia renal, como lo es el caso del paciente descrito previamente con IgAV a quien se le realizó una biopsia renal que mostró clasificación histológica grado II y en menos de 6 meses presentó nefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal, necesidad de terapia dialítica y trasplante renal. La literatura describe la posibilidad de desarrollo de glomerulonefritis rápidamente progresiva en pacientes con NIgA en 3,8 % de los casos. Para IgAV el compromiso renal está estimado

entre 20 % y 80 % con posibilidad de ERC terminal hasta en el 7 % de los pacientes afectados [32].

Factores como la genética y los antecedentes familiares pueden incidir ampliamente en los desenlaces clínicos de los niños con NIgA, por lo que es necesario estudiar el efecto del tratamiento que se les administre. La decisión sobre qué fármacos utilizar sigue siendo controversial; por ejemplo, aún no existe un consenso en el uso de inmunosupresores, incluyendo esteroides, en pacientes comprometidos, por lo que es necesario establecer y estandarizar guías de manejo específicas para población pediátrica. Los únicos medicamentos con base sólida en el manejo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sobre los cuales ensayos clínicos con esteroides han evidenciado disminución en proteinuria y mejoría de la TFG a corto plazo, mientras que otros inmunosupresores como el MMF solo han mostrado efectividad en condiciones clínicas e histopatológicas específicas, como ausencia de atrofia tubular y fibrosis intersticial.

A pesar que los ácidos grasos omega-3 (AG T-3) tienen un potencial efecto terapéutico en la patología renal por sus propiedades antiinflamatorias y antiateroscleróticas, los estudios no han sido significativos para mantener esta terapia coadyuvante que pretendía disminuir el deterioro en la función renal de los pacientes con NIgA, siendo por lo tanto aún muy discutido el papel del aceite de pescado [32–34]. En esta serie, los AG T-3 se usaron en el 55 % de los pacientes. Asimismo, el rituximab administrado en esquemas de 1 gramo a los 0 y 6 meses no ha mostrado resolución de la proteinuria ni de la progresión del compromiso renal; en ninguno de los pacientes de esta cohorte se usó este medicamento [34].

Vale la pena mencionar que no existe un consenso sobre cual manejo es el adecuado para estos pacientes, y por lo tanto la terapia ideal para la NIgA se encuentra aún en debate [35]. En el presente estudio se describieron tres esquemas terapéuticos de manejo: prednisona sola, prednisona y MMF y sin prednisona ni MMF, y a partir de los resultados se pudo establecer que el tratamiento depende del espectro clínico de la enfermedad, pues los pacientes con proteinuria significativa o aquellos que cursan con deterioro en la función renal deben ser expuestos a inmunosupresores, especialmente los que presentan proteinurias clasificadas como severas, para evitar el deterioro renal [36–38]. En aquellos expuestos a otras terapias (aceite de pescado o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y que no han tenido respuesta clínica favorable se ha discutido la necesidad del uso o no de inmunosupresores como parte del tratamiento. Sin embargo, los estudios no apoyan el uso de inmunosupresores u otras medidas hasta que factores como la obesidad, el sobrepeso y el consumo de analgésicos estén controlados en un periodo de aproximadamente 6 meses [18,35].

Algunos estudios no han encontrado diferencia entre el tratamiento con MMF y otras modalidades terapéuticas (esteroides) para el control de la proteinuria, ni tampoco han avalado su uso como monoterapia [27, 39–41]. Sin embargo, dentro del grupo de inmunosupresores el uso de MMF ha disminuido la proteinuria y ha estabilizado la función renal en pacientes asiáticos, aunque estos resultados no son extrapolables a población caucásica [42].

De igual forma, existen datos aún limitados de que los inhibidores de la calcineurina tienen efecto sobre la preservación de la función renal [38, 41, 43]. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en proteinuria e HTA al último control en ninguno de los pacientes. Finalmente, dada la disparidad en los resultados clínicos a los

La NIgA pediátrica es una entidad que amerita reconocimiento temprano y seguimiento estricto

diferentes regímenes de tratamiento, se puede pensar que el componente inmunológico es fundamental para explicar la inmunopatología de la enfermedad y es allí donde se deberían dirigir las investigaciones futuras.

El presente estudio tuvo varias limitaciones: primero, al ser retrospectivo, hubo datos faltantes, por ejemplo la variable proteinuria como debut no se describió en el 10 % de los pacientes y, segundo, la clasificación histológica de la enfermedad no se tuvo en el 17 % de la población, pues dichos pacientes tenían clasificación histológica de Oxford, la cual no se tomó como principal al tener un mayor número de pacientes clasificados según los estándares de la OMS, esto se debió a que 20 años antes del año 2013 los hallazgos histopatológicos se guiaban por esta última clasificación.

Conclusiones

La NIgA pediátrica es una entidad que amerita reconocimiento temprano y seguimiento estricto, ya que puede tener desenlaces nefastos como HTA, daño renal agudo o crónico, requerimiento de terapia dialítica y/o trasplante renal. Los resultados del presente trabajo constituyen, hasta hoy, la más amplia caracterización de la NIgA en la población pediátrica colombiana.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

El presente estudio fue patrocinado por la Fundación Valle del Lili.

Agradecimientos

Al Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili por el apoyo brindado durante el proceso de esta investigación.

Contribución de los autores

Jessica Forero Delgadillo: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, escritura (manuscrito original, revisión y edición); Laura Torres Canchala: conceptualización, curaduría de datos, metodología, software, validación, escritura (manuscrito original, revisión y edición); Natalia Duque: curaduría de datos, escritura (manuscrito original); Laura Galvis Blanco: conceptualización y escritura (manuscrito original); Rubén Lasso: conceptualización y escritura (manuscrito original); Jesús Aguirre: conceptualización y escritura (manuscrito original); Carlos Jiménez: curaduría de datos y escritura (manuscrito original); Ana María Arrunategui: curaduría de datos y escritura (manuscrito original); Hernando Londoño: conceptualización y escritura (manuscrito original), y Jaime Manuel Restrepo: conceptualización, validación y escritura (manuscrito original, revisión y edición).

Referencias

- [1] Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin a nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):823-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-1096-3> ↑Ver página 3
- [2] D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med.* 1987;64(245):709-27. ↑Ver página 3
- [3] Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney Int.* 2006;69(8):1455- 8. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000292> ↑Ver página 3
- [4] Prada-Rico M, Rodríguez-Cuellar CI, Fernandez-Hernandez M, González- Chaparro LS, Prado-Agredo OL, Gastelbondo-Amaya R. Characterization and etiopathogenic approach of pediatric renal biopsy patients in a colombian medical center from 2007-2017. *Int J Nephrol.* 2018;2018:9603453. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/9603453> ↑Ver página 3

- [5] Castillo-Orozco J, Gómez-Restrepo A, Puche-Gómez S, Mejía-Mora A, Sánchez-Zapata DT, Nieto-Ríos JF, *et al.* Proteinuria persistente en pacientes pediátricos, caracterización histopatológica y su influencia en la progresión de la enfermedad renal crónica. *Medicina UPB.* 2018;37(1):9-16. <https://dx.doi.org/10.18566/medupb.v37n1.a02> ↑Ver página 3
- [6] Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(3):140-4. <https://dx.doi.org/10.1590/s1516-31802009000300006> ↑Ver página 3
- [7] Ballardie FW. IgA nephropathy treatment 25 years on: Can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1041-6. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh208> ↑Ver página 3
- [8] Wang T, Ye F, Meng H, Zhang L, Jin X. Comparison of clinicopathological features between children and adults with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1293-300. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2139-3> ↑Ver página 3, 4
- [9] Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1995;47(2):377-87. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.50> ↑Ver página 3, 4
- [10] Segarra A. Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA: ¿nuevas perspectivas para un futuro inmediato? *Nefrología (Madr).* 2010;30(5):501-7. ↑Ver página 3
- [11] Bulut IK, Mir S, Sozeri B, Bulut MO, Sen S, Dincel N. Outcome results in children with IgA nephropathy: A single center experience. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:23-8. <https://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S24684> ↑Ver página 3
- [12] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2402-14. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1206793> ↑Ver página 3
- [13] Yu HH, Chiang BL. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):556-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.030> ↑Ver página 3, 10
- [14] 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(1):15-20. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00868251> ↑Ver página 3
- [15] Coronel V, Mora-Orta S, Domínguez L, Corado J, Zibaoui PI, Bethencourt S, *et al.* [Clinical and pathological features in Venezuelan children with IgA nephropathy]. *Invest Clin.* 2007;48(2):167-74. ↑Ver página 3, 10
- [16] Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol.* 1988;2(2):256-63. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00862602> ↑Ver página 3

- [17] Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, *et al.* Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(6):961-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-3019-9> ↑Ver página 3, 9
- [18] Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Meremies J, *et al.* Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: A retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1266-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0163-x> ↑Ver página 3, 4, 11
- [19] Mitsioni A. IgA nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl 6):123-5. https://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_6.123 ↑Ver página 3, 9
- [20] Fabiano RCG, Pinheiro SVB, Simoes-e Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Res.* 2016;65(10):757-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s00011-016-0962-x> ↑Ver página 4, 10
- [21] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, *et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-1904> ↑Ver página 4
- [22] Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104(6):849-54. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80479-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80479-5) ↑Ver página 5
- [23] International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):163. ↑Ver página 5
- [24] Nakanishi K, Yoshikawa N. Immunoglobulin a nephropathies in children (includes HSP). En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL; editores. *Pediatric Nephrology*, 7 Ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 983-1033. ↑Ver página 9
- [25] Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):815-21. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-014-1068-9> ↑Ver página 9
- [26] Restrepo de Rovetto C. Hematuria. En: Restrepo-de Rovetto C, de Castaño I, Restrepo JM, editores. *Enfoques en Nefrología pediátrica*. Cali: Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica; 2009. ↑Ver página 10

- [27] Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):25-33. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016060647> ↑Ver página 10, 12
- [28] Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001;59(3):823-34. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x> ↑Ver página 10
- [29] Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):679-89. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.06710810> ↑Ver página
- [30] Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bomback AS, Matar RB, Cai Y, *et al.* Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. *Kidney Int Reports.* 2018;3(6):1373-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.021> ↑Ver página 10
- [31] Sozeri B, Mir S, Ertan P, Kara OD, Sen S. Rapidly progressive glomerulonephritis in a child with Henoch-Schönlein Vasculitis and familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:8. <https://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-7-8> ↑Ver página 10
- [32] Donadio JV, 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(18):1194-9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199411033311804> ↑Ver página 11
- [33] Chan JCM, Trachtman H. Modulating the progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(1):c61-68. <https://dx.doi.org/10.1159/000093672> ↑Ver página 11
- [34] 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(4):1306-13. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016060640> ↑Ver página 11
- [35] Trimarchi H, Barratt J, Monteiro RC, Feehally J. IgA nephropathy: “State of the art”: a report from the 15th International Symposium on IgA Nephropathy celebrating the 50th anniversary of its first description. *Kidney Int.* 2019;95(4):750-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.007> ↑Ver página 11
- [36] Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, *et al.* Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD003965. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003965.pub2> ↑Ver página 11

- [37] Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, *et al.* Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: The TESTING randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-42. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9362> ↑Ver página 11
- [38] Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, *et al.* Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(12):2121-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3176-5> ↑Ver página 11, 12
- [39] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, *et al.* Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-36. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415463> ↑Ver página 12
- [40] Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):193. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-193> ↑Ver página 12
- [41] Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, *et al.* A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1999;56(6):2220-6. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x> ↑Ver página 12
- [42] Liu X, Dewei D, Sun S, Xu G, Liu H, He L, *et al.* Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(2):95-102. <https://dx.doi.org/10.5414/CP201887> ↑Ver página 12
- [43] Peng W, Tang Y, Jiang Z, Li Z, Mi X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the treatment of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4731. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004731> ↑Ver página 12