



Editorial

Nefropatía IgA: ¿qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y cómo deberían ser tratados?

IgA nephropathy: What patients are at risk of progression to end-stage renal disease and how should they be treated?

Manuel Praga^{a,b,*}, Fernando Caravaca^a, Claudia Yuste^a, Teresa Caverio^a, Eduardo Hernández^a, Enrique Morales^a, Eva Mérida^a, Juan Antonio Moreno^c, Angel Sevillano^a y Eduardo Gutiérrez^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory, Fundación Instituto de Investigaciones Sanitarias-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Introducción

Existe acuerdo general en que el tratamiento básico de la nefropatía IgA (NIgA) consiste en bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA) en aquellos pacientes que presentan proteinuria > 0,5-1 g/día o hipertensión arterial¹. Estudios aleatorizados y controlados (RCT) han demostrado una supervivencia renal significativamente mejor en los pacientes tratados de esta forma, siempre que se consigan los objetivos de proteinuria y tensión arterial¹⁻⁴. Por el contrario, la utilidad de los esteroides y otros fármacos inmunosupresores es hoy en día un tema especialmente controvertido. Si bien las guías KDIGO sobre el manejo de las enfermedades glomerulares indicaban un ciclo de esteroides en los pacientes que mantenían proteinuria > 1 g/día a pesar de un BSRAA optimizado¹, la posterior publicación del estudio STOP-IgA⁵ ha arrojado muchas dudas acerca de la utilidad de la inmunosupresión en esta enfermedad. En esta revisión presentamos datos recientes sobre el perfil del paciente

con NIgA en riesgo de progresión y proponemos algunas ideas que, en nuestra opinión, pueden ayudar a la toma de decisiones en este difícil terreno.

Hematuria en la nefropatía IgA: la gran olvidada

De acuerdo con las guías KDIGO, el riesgo de progresión hacia la enfermedad renal terminal (ERT) de un paciente con NIgA está determinado por la cuantía de la proteinuria media durante el seguimiento, el filtrado glomerular y la presión arterial¹. Aunque no existe evidencia prospectiva, la influencia de la proteinuria sobre el ritmo de progresión se ha constatado en estudios retrospectivos con un número importante de pacientes y con un seguimiento prolongado^{6,7}. En ellos se observó que una proteinuria media superior a 0,5-1 g/24 h se asociaba a un mal pronóstico renal⁷.

En contraposición al papel central de la proteinuria, no se ha prestado apenas atención a la hematuria como factor de mal pronóstico en la NIgA, pese a que constituye un dato clínico cardinal en esta entidad. Los brotes de hematuria macroscópica son un comienzo típico de la enfermedad y en la gran mayoría de los pacientes se observa hematuria

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpragat@senefro.org (M. Praga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.01.001>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

microscópica entre los brotes. Los brotes de hematuria macroscópica pueden precipitar un fracaso renal agudo debido sobre todo al daño tubular causado por la hemoglobina liberada por los hematíes en la luz tubular^{8,9}. Los pacientes ancianos son más susceptibles al efecto deletéreo de estos brotes, sobre todo cuando existe una insuficiencia renal crónica de base. Por otra parte, se ha descrito una correlación entre la duración del brote de hematuria, la gravedad del fracaso renal y la recuperación de función renal tras el brote⁹. Al lector interesado sobre las características clínicas y la patogenia de los fracasos renales agudos inducidos por hematuria se le invita a leer revisiones recientes sobre el tema^{10,11}.

La influencia pronóstica de los brotes de hematuria macroscópica en la NIgA ha sido extensamente discutida y es un tema polémico. Algunos autores han señalado incluso una influencia favorable sobre el pronóstico renal a largo plazo¹², pero esta observación probablemente está sesgada por el hecho de que los brotes son más frecuentes en niños en los primeros estadios de la enfermedad. Por el contrario, trabajos más recientes de nuestro grupo indican que los brotes, especialmente los de duración prolongada, tienen frecuentemente un efecto devastador en sujetos adultos y ancianos^{9-11,13}.

Pero, al contrario que los brotes de macrohematuria, muy pocos estudios han analizado la relevancia pronóstica de la microhematuria en la NIgA. Esta ausencia de interés es llamativa, dado que, como decíamos antes, es un hallazgo distintivo de esta entidad y su evolución es muy diferente de unos pacientes a otros. En algunos pacientes la cuantía de la microhematuria tiende a disminuir y finalmente desaparece al cabo de un período variable. La desaparición de la hematuria, acompañada por una proteinuria < 0,2 g/día y una función renal estable, se define como remisión clínica de la enfermedad y a ella puede llegarse espontáneamente o tras un tratamiento inmunosupresor. El número de pacientes que presenta remisión espontánea no se conoce con precisión, aunque probablemente guarde relación con la agresividad de la presentación clínica. Así, en el estudio GLOSEN que analizó la evolución a largo plazo de pacientes que iniciaron con proteinuria escasa (0,5 g/día), filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m² y microhematuria, se observó remisión espontánea en un 37% y el pronóstico a largo plazo fue excelente¹⁴. Por el contrario, otros pacientes presentan microhematuria en cuantía variable de forma persistente o discontinua.

Por otra parte, los escasos estudios que han analizado la influencia pronóstica de la microhematuria presentan serias limitaciones, relacionadas con el escaso tiempo de seguimiento, la observación del sedimento de manera puntual (al comienzo de la enfermedad o en alguna ocasión aislada a lo largo del seguimiento) o la evaluación de la hematuria por tiras reactivas (dipstick) y no por análisis del sedimento urinario con microscopio. Probablemente por estas limitaciones, las conclusiones de estos estudios son contradictorias y de escasa solidez.

Nuestro grupo ha publicado recientemente¹⁵ un análisis exhaustivo de la influencia pronóstica de la cuantía de la hematuria en una cohorte de 112 pacientes con NIgA seguidos durante una media de 14 años y que ha sido saludado como la primera aproximación consistente a tal problema¹⁶. La fortaleza del estudio estriba sobre todo en el seguimiento

prolongado y regular de los pacientes, con determinación sistemática del sedimento urinario en cada visita. Los pacientes fueron divididos según la cuantía de la proteinuria media durante el seguimiento (time-averaged proteinuria [TA-P]) en 2 grupos: TA-P > 0,75 g/día y TA-P < 0,75 g/día, y según la cuantía de la hematuria media durante el seguimiento (time-averaged hematuria [TA-H]) en aquellos con hematuria persistente (TA-H media, 24 hematíes por campo) o hematuria mínima o negativa (TA-H media 0,2 hematíes por campo). Observamos que el porcentaje de casos que desarrollaban ERT o reducían en al menos un 50% su función renal durante el seguimiento era significativamente mayor en los casos con hematuria persistente (el 30 y el 37%, respectivamente) que en aquellos con hematuria mínima o negativa (el 10 y el 15%, respectivamente). El análisis multivariable mostró que TA-H, TA-P, la función renal basal y la presencia de fibrosis túbulo-intersticial en la biopsia eran predictores independientes de ERT. En aquellos pacientes en los que la hematuria desapareció a lo largo del seguimiento (un 46% de la cohorte), la pérdida de función renal pasó de $-6,45 \pm 14,66$ a $-0,18 \pm 2,56$ ml/min/1,73 m²/año tras la desaparición de la hematuria.

En nuestro trabajo confirmamos también que la supervivencia renal de los pacientes con una proteinuria media > 0,75 g/día fue significativamente peor que la de los sujetos con proteinuria inferior a este rango. Sin embargo, cuando analizamos la evolución de los pacientes en función de la cuantía conjunta de proteinuria y hematuria durante el seguimiento observamos que aquellos con proteinuria media > 0,75 g/día y microhematuria persistente (21/112 casos, un 18,7% del total) tenían una supervivencia renal significativamente peor que la de los otros grupos de pacientes (proteinuria persistente sin hematuria, hematuria persistente sin proteinuria significativa o remisión clínica), mientras que no encontramos diferencias significativas en la supervivencia renal de estos 3 últimos grupos. De los 21 pacientes con proteinuria y hematuria sostenidas, 11 (52%) desarrollaron ERT y 12 (57%) presentaron una pérdida de función renal > 50%, en comparación con el 11 y el 16%, respectivamente, entre los restantes pacientes. Otro dato interesante fue que 8 de estos 21 casos recibieron diversos tipos de tratamientos inmunosupresores: se observó una reducción significativa de proteinuria y hematuria tras los mismos, y la pérdida de función renal se atenuó, aunque el escaso número de pacientes impidió extraer conclusiones firmes al respecto¹⁵.

En síntesis, este trabajo corrobora una impresión que muchos nefrólogos clínicos tenían: que los pacientes con NIgA y proteinuria significativa (> 0,75 o > 1 g/día) presentan en su mayoría un curso clínico estable cuando el sedimento es negativo. Esta observación cobra una especial relevancia si tenemos en cuenta que la indicación de inmunosupresores (esteroides principalmente) se ha basado tradicionalmente en la persistencia de proteinuria por encima de esos rangos a pesar de la optimización del BSRAA, sin tener en cuenta los hallazgos del sedimento urinario^{1,4}. Por el contrario, nuestros datos indican que el tratamiento inmunosupresor debería reservarse para aquellos casos con proteinuria > 0,75-1 g/día que presenten además un sedimento activo, con microhematuria significativa (> 15-25 hematíes por campo) y persistente¹⁵.

¿Se deben tener en cuenta las lesiones histológicas para decidir un tratamiento inmunosupresor?

Un avance de gran importancia para mejorar nuestra capacidad pronóstica en la NIGa fue la clasificación de Oxford: mediante una ejemplar colaboración internacional, se identificaron 4 lesiones histológicas que predicen de manera independiente el deterioro de función renal (pérdida de un 50% de la función renal o ERT)¹⁷⁻¹⁹. Estas lesiones son la hiper celularidad mesangial (M0 o M1, según la ausencia o presencia de hiper celularidad mesangial en > 50% de los glomérulos), la hiper celularidad endocapilar (E0 o E1, ausencia o presencia de cualquier grado de hiper celularidad endocapilar), la glomeruloesclerosis segmentaria (S0 o S1, ausencia o presencia de alguna lesión de glomeruloesclerosis) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T), que se gradúa según la severidad de la fibrosis intersticial (T0: 1-25%; T1: 26-50%; T2: > 50%).

Sobre la base de esta clasificación, se ha acuñado el score MEST, cuya capacidad pronóstica se ha validado en varios estudios internacionales¹⁷⁻²⁰. Son muy interesantes los estudios que muestran cómo la adición del score MEST a los factores clásicos de riesgo de progresión (proteinuria, filtrado glomerular, presión arterial) mejora la capacidad predictiva¹⁹. Por otra parte, la influencia de los tratamientos inmunosupresores sobre la capacidad predictiva del MEST, o la predicción de respuesta a estos tratamientos en función de las lesiones histológicas, han sido objeto de otros estudios²¹. En un subanálisis de la cohorte internacional VALIGA se observó que los pacientes con mejor respuesta a esteroides eran aquellos con proliferación mesangial y endocapilar, glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial²¹.

Estudios más recientes han confirmado, usando una metodología similar, la influencia pronóstica de la presencia de semilunas. Esto ha llevado a una modificación del score MEST que incluye el número de semilunas, el MEST-C (por «crescents»): C0: no semilunas, C1 semilunas en menos del 25% de glomérulos y C2, en más del 25%¹⁷.

A pesar de la muy importante evidencia acumulada acerca del valor de las lesiones MEST, hay que recalcar que se basa en trabajos retrospectivos. La confirmación definitiva debería de hacerse mediante RCT en los que se estratifique a los pacientes incluidos en función del score MEST-C. En cualquier caso, dada la solidez de los estudios retrospectivos mencionados, creemos que hay base suficiente para considerar ya el score MEST-C (junto a los factores clínicos mencionados: proteinuria, presión arterial, filtrado glomerular y hematuria) a la hora de valorar una terapia inmunosupresora en pacientes con NIGa.

Complemento y nefropatía IgA

La evidencia acumulada en los últimos años sobre la participación del sistema del complemento en la patogenia de la NIGa es muy importante. Existen datos de una participación de la vía de las lectinas en la patogenia de la enfermedad²², el efecto regulador del factor H sobre la actividad de la vía alterna parece estar comprometido por una frecuente

elevación en los niveles séricos de FHR1 y FHR5^{23,24} y la delección en los genes que codifican estas proteínas FHR1 y FHR3 se asocia a un menor riesgo de presentar la enfermedad²⁵.

Todos estos datos apuntan a una desregulación del complemento con importantes implicaciones en la progresión de la enfermedad. Además de las posibilidades terapéuticas que se empiezan a vislumbrar, estas anomalías pueden ser utilizadas para diferenciar precozmente aquellos pacientes con un mayor riesgo de progresión y, por tanto, susceptibles de abordajes más específicos que el simple BSRAA. Así, un trabajo multicéntrico del GLOSEN²⁶ mostró en una serie de 283 biopsias de pacientes con NIGa, que 109 de ellas (38,5%) presentaban depósitos glomerulares de C4d y que su supervivencia renal a los 20 años (28%) era significativamente peor que la de los pacientes C4d negativos (85%). Corroborando estos datos, otro estudio español reciente²⁷ muestra que la presencia de C4d glomerular en pacientes con función renal normal predice de forma independiente y significativa una peor evolución ulterior de la enfermedad.

Esteroides, micofenolato y otros tratamientos inmunosupresores en la nefropatía IgA: una visión de conjunto

Una revisión profunda del tratamiento inmunosupresor en la NIGa está fuera del alcance de esta revisión, por lo que nos limitaremos a reseñar los aspectos que consideramos más importantes. Respecto a los esteroides, varios RCT mostraron un efecto favorable en sujetos con proteinuria > 1 g/día y filtrado glomerular > 50 ml/min/1,73 m²^{28,29}. Estos datos llevaron a las guías KDIGO a recomendar un ciclo de 6 meses de esteroides en pacientes que mantenían proteinuria > 1 g/día tras un período de al menos 6 meses de BSRAA optimizado¹. No obstante, la guía enfatizaba las debilidades de estos estudios: un porcentaje elevado de los pacientes no había sido tratado con BSRAA y en otros casos se suspendía el BSRAA antes de la aleatorización. Con posterioridad a la publicación de las KDIGO, un estudio retrospectivo, pero que analizó un gran número de pacientes mediante «propensity score matching», mostró un efecto favorable de los esteroides. Interesantemente, el efecto beneficioso fue más claro en los sujetos con mayores grados de proteinuria y con filtrados inferiores a 50 ml/min/1,73 m²²¹.

Dos recientes RCT han logrado solventar algunas deficiencias de los estudios previos, sobre todo el escaso número de pacientes y el diseño poco riguroso. No obstante, sus resultados tampoco clarifican el panorama de la inmunosupresión en la NIGa. En el STOP-IgA⁵, 309 casos con proteinuria > 0,75 g/día fueron incluidos en un período de 6 meses de BSRAA optimizado. En un tercio de los casos, la proteinuria se controló satisfactoriamente con estas medidas. Los 2/3 restantes, que mantenían proteinuria > 0,75 g/día pese al BSRAA, fueron aleatorizados a seguir solo con el tratamiento de soporte o a añadir inmunosupresión (esteroides cuando el filtrado glomerular era > 60 ml/min/1,73 m² y esteroides + ciclofosfamida/azatioprina cuando era < 60 ml/min/1,73 m²). Aunque el número de pacientes que alcanzó remisión completa fue mayor en los que recibieron inmunosupresión, no hubo diferencias en la pérdida de función renal a lo largo de los 3 años

del estudio y las complicaciones (diabetes, sobrepeso, infecciones) fueron más frecuentes en los inmunosuprimidos.

El estudio TESTING³⁰, planeado para incluir a más de 700 pacientes con proteinuria > 1 g/día y grados variables de función renal, fue suspendido prematuramente porque la tasa de efectos adversos, sobre todo infecciones, fue significativamente mayor en los tratados con prednisona (0,6-0,8 mg/kg/durante 2 meses) (n = 136) que en los que recibieron placebo (n = 126). Pese a ello, el número de eventos renales (ERT, muerte de causa renal, 40% de descenso del filtrado) fue significativamente menor en los tratados con prednisona.

En conjunto, nos atreveríamos a resumir la evidencia disponible diciendo que los esteroides parecen efectivos en la NIGa, pero que sus bien conocidos efectos adversos superan en muchos casos los posibles beneficios renales. En este panorama, la búsqueda de otros inmunosupresores que permitieran suspender o al menos reducir la dosis de esteroides parece decisiva. En este sentido, ni la ciclofosfamida, ni la azatioprina¹, ni el rituximab, testado más recientemente³¹, han ofrecido ventajas.

El uso de micofenolato (MF) en la NIGa merece un comentario más matizado. Si bien en las guías KDIGO no se recomendaba su uso con base en 2 RCT que no demostraron efectos favorables evidentes¹, en otros estudios posteriores sí que se observó un efecto antiproteinúrico en el grupo tratado³² y que, con seguimientos más prolongados, se traducía en una mejoría de la supervivencia renal³³. Más recientemente otro RCT (176 pacientes) comparó prednisona en dosis altas o bajas, añadiendo MF al grupo de dosis bajas de esteroides: la tasa de remisiones completas fue similar en ambos grupos (una estimable cifra del 48 y el 53%, respectivamente, a los 12 meses), pero el número de efectos secundarios fue, como cabía esperar, menor en el grupo de MF³⁴. Interesantemente, se observó una notable mejoría de las lesiones histológicas en algunos pacientes que se rebiopsiaron. La mejoría histológica inducida por MF ha sido destacada también en otro estudio reciente³⁵ que, aunque sin grupo control, efectuó una nueva biopsia en 18 pacientes que habían recibido MF como monoterapia durante una media de 28 meses. Se observó una mejoría significativa de la hiperplasia endocapilar y de las semilunas en relación con la primera biopsia.

Estos últimos datos indican que el MF puede ser eficaz en la NIGa para ahorrar dosis de esteroides o incluso como monoterapia. Con base en estos datos, nuestro grupo decidió tratar con una pauta de prednisona (inicio 0,8-1 mg/kg/día, con rápida reducción a dosis bajas de mantenimiento) más MMF 1,5-2 g/día o su equivalente en MF sódico durante 12-18 meses a pacientes con perfil de riesgo. Los 13 primeros pacientes tratados tenían proteinuria importante pese a BSRAA, un sedimento con microhematuria intensa y un filtrado glomerular de 43 ± 11 ml/min/1,73 m². Tras el tratamiento, observamos un descenso significativo de la proteinuria (de $2,5 \pm 2,6$ a $0,7 \pm 0,7$ g/día, p = 0,002), una disminución o incluso desaparición rápida de la hematuria y un cambio en el ritmo de pérdida de función renal, desde -35 ± 14 ml/min/año a $+2 \pm 4$ ml/min/año; p = 0,001) (datos no publicados). El tratamiento fue bien tolerado.

Obviamente, estos posibles efectos favorables de esteroides a dosis bajas más MF necesitan ser refrendados con RCT bien diseñados. Pero es importante resaltar que todos los

estudios realizados hasta la fecha se han basado únicamente en el criterio de la proteinuria para seleccionar a los pacientes. Esta limitación afecta también a otro RCT recientemente publicado³⁶, que demostró que la administración de una budesonida entérica, diseñada para ser liberada a nivel del íleon distal (zona rica en placas de Peyer, donde teóricamente se sintetizan grandes cantidades de IgA anómala en pacientes con NIGa), disminuía significativamente la proteinuria y estabilizaba la función renal en comparación con el grupo placebo. Estudios ya en marcha tratarán de confirmar esta importante alternativa terapéutica.

Aunque la inmunosupresión puede tener un efecto favorable en casos con deterioro evidente de la función renal²¹, es importante tener siempre en cuenta el «punto de no retorno» en la NIGa, es decir, el grado de daño renal parenquimatoso que hace altamente improbable que cualquier tratamiento intensivo logre prolongar la supervivencia renal. No existe una definición precisa de este término, aunque algunos autores lo sitúan en cifras de creatinina sérica superiores a 2,5 mg/dl o filtrados glomerulares inferiores a 30-50 ml/min/1,73 m²⁴. No obstante, debe insistirse en que la NIGa puede comenzar con un fracaso renal agudo, y que en otros pacientes se observa un rápido deterioro de función renal asociado a lesiones inflamatorias y proliferativas susceptibles en principio de responder a tales tratamientos²¹. Por tanto, además de un nivel determinado de insuficiencia renal para definir el «punto de no retorno», es fundamental que se haya alcanzado hace tiempo (años), es decir, que se trate de un deterioro crónico y no agudo de la función renal. Lógicamente, la presencia de lesiones de glomerulosclerosis avanzada o fibrosis túbulo-intersticial extensa en una biopsia reciente refuerza la definición de «no retorno» en un determinado paciente, pero en general no es necesario realizar biopsia renal, salvo en casos en los que no se disponga de información sobre evolución previa.

Puntos clave

- Al criterio tradicional de proteinuria > 0,75-1 g/día pese a BSRAA optimizado, habría que añadir la presencia de microhematuria persistente y significativa para seleccionar a pacientes candidatos a tratamientos inmunosupresores. Una pérdida de función renal acelerada, unida a los criterios anteriores, aumenta la indicación de dichos tratamientos.
- Del punto anterior hay que excluir a los pacientes con creatinina > 2,5 mg/dl o un filtrado glomerular < 30-50 ml/min/1,73 m² objetivados en los últimos años, o los casos con fibrosis túbulo-intersticial extensas y glomerulosclerosis avanzada en la biopsia renal («punto de no retorno» en la NIGa).
- La información suministrada por la biopsia renal (score MEST-C, depósito de C4d en la inmunofluorescencia) debería ser utilizada, en unión de los criterios clínicos, para identificar precozmente a los pacientes susceptibles de tratamiento.

- Con todas las limitaciones comentadas, una combinación de esteroides a dosis bajas más MF parece hoy en día el tratamiento inmunosupresor más razonable.
- Para confirmar la utilidad de los tratamientos inmunosupresores y de las nuevas posibilidades terapéuticas (budesonida entérica, bloqueadores del complemento), son necesarios estudios bien diseñados, que incluyan a pacientes con proteinuria y hematuria sostenidas y que tengan en cuenta también los datos histológicos comentados.

Agradecimientos

Los trabajos incluidos en esta revisión fueron financiados por el Instituto de Salud Carlos III; Red de Investigación Renal ayuda RD012/0021 (a M.P.); ISCIII/FEDER ayudas 13/02502 (a M.P.), ICI14/00350 (a M.P.), and 16/01685 (a M.P.). Y por el Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ISCIII/FEDER) Programa Miguel Servet ayudas CP10/00479 (a J.A.M.), CPII16/00017 (a J.A.M.), PI13/00802 (a J.A.M.), y PI14/00883 (a J.A.M.); Sociedad Española de Nefrología y Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo (a J.A.M.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO, clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:209-17.
2. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1578-83.
3. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1880-8.
4. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:320-7.
5. 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;373:2225-36.
6. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1197-203.
7. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177-83.
8. Praga M, Millet VG, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1985;28:69-74.
9. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:51-7.
10. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praga M, et al. AKI associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:175-84.
11. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:523-33.
12. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G, Ragni A, Bestetti Bosio M. IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol.* 1981;16:251-7.
13. 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.* 2017;28, doi: 10.1093/ndt/gfx058.
14. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, et al., Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1753-60.
15. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverio T, Mérida E, Rodríguez P, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3089-99.
16. Coppo R, Fervenza FC. Persistent microscopic hematuria as a risk factor for progression of IgA nephropathy: New floodlight on a nearly forgotten biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2831-4.
17. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al., Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014-21.
18. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al., on behalf of the 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.
19. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia; Oxford derivation North American Validation and VALIGA Consortia. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89:167-75.
20. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:677-86.
21. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al., VALIGA study of the ERA-EDTA. Immunonephrology Working Group. Corticosteroids in IgA nephropathy: A retrospective analysis from the VALIGA study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2248-58.
22. Guo WY, Zhu L, Meng SJ, Shi SF, Liu LJ, Lv JC, et al. Mannose-binding lectin levels could predict prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3175-81.
23. Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, Anter J, Segarra A, Espinosa M, et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017;92:953-63.
24. Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, Willicombe M, McLean AG, Brookes P, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017;92:942-52.
25. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility

- to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002765, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765>.
26. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, Segarra A, Salcedo MT, Gonzalez F, et al., Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:897-904.
 27. Segarra A, Romero K, Agraz I, Ramos N, Madrid A, Carnicer C, et al. Mesangial C4d deposits in early IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;16, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02530317>, pii: CJN 02530317.
 28. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:883-7.
 29. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3694-701.
 30. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al., TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:432-42.
 31. 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.
 32. Tang S, Leung JC, Chan LY, Lui YH, Tang CS, Kan CH. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:802-12.
 33. Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010;77:543-9.
 34. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788-95.
 35. Beckwith H, Medjeral-Thomas N, Galliford J, Griffith M, Levy J, Lightstone L, et al. Mycophenolate mofetil therapy in immunoglobulin A nephropathy: histological changes after treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:i123-8.
 36. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:2117-27.