



COMUNICACIÓN BREVE

Indicadores de predicción evolutiva en la nefropatía primaria por inmunoglobulina A. Estudio Cooperativo Cubano

O. Benítez*, J. Castañar**, G. Guerra***, Ch. Magrans*, H. Gómez Barry*, L. González Núñez*, A. Heras* y B. Llerena*

*Instituto de Nefrología. **Hospital Dr. Luis Díaz Soto. ***Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA) se reconoce como la forma más frecuente de enfermedad glomerular primaria (EGP)^{1,2}. Su evolución variable³ y comúnmente prolongada, está asociada con un importante riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)^{3,4}. Por este motivo se creó un grupo de colaboración entre tres hospitales de la capital cubana, con el propósito de identificar en esta entidad, marcadores de predicción evolutiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cooperativo, retrospectivo, observacional y descriptivo, en pacientes con NlgA diagnosticados en los hospitales Dr. Luis Díaz Soto, Hermanos Ameijeiras e Instituto de Nefrología entre el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre del 2000. La información recogida al realizarse el diagnóstico fue obtenida de los registros de biopsia renal y expedientes clínicos.

Selección de los pacientes

Ambos sexos, con 15 o más años de edad.

Criterios adoptados para realizar biopsia renal percutánea (BRP)

- Síndrome nefrótico.
- Síndrome nefrítico.

- Hematuria glomerular (acompañada de proteinuria ≥ 1 g/ 24 horas y/o creatinina sérica (Cr_S) $\geq 1,3$ mg/dl).
- Proteinuria ≥ 1 g/ 24 horas.
- Insuficiencia renal de etiología no precisada ($Cr_S \leq 5$ mg/dl con dimensiones renales por ecografía: ≥ 9 cm).

Parámetros investigados

Asociación de pérdida de la función renal (inicio de diálisis o trasplante) con 4 categorías de parámetros potencialmente relacionados con la progresión de la enfermedad:

- Demográficos: edad, sexo y color de la piel (blanca y no blanca).
- Clínicos: presencia o no de hipertensión arterial (HTA: cifras tensionales sistólicas ≥ 140 mmHg y/o ≥ 90 mmHg diastólicas o aquellos que recibían medicamentos hipotensores).
- Laboratorio: concentración de Cr_S y excreción de proteína urinaria en 24 horas.
- Histológicos: presencia de crecientes glomerulares difusas, fibrosis tubulointersticial (FTI), en muestras con no menos de 7 glomérulos. Las lesiones fueron evaluadas de acuerdo a la clasificación de Haas⁵ (subclase V).

ESTADÍSTICA

Se calculó el promedio y la desviación estándar para la variable «edad» y las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para el resto de las variables.

Fue utilizado el método actuarial para estimar la supervivencia libre de IRCT. Las curvas de supervivencia obtenidas para cada una de las variables fueron comparadas entre sí mediante el test de Breslow.

Correspondencia: Orestes Benítez Llanes
Instituto de Nefrología
Ave, 26 y Boyeros
Plaza de la Revolución
10600 Ciudad de La Habana. Cuba
E-mail: orestes.benitez@informed.sld.cu

Tabla I. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de 118 pacientes con diagnóstico de nefropatía primaria por inmunoglobulina A en el momento de realizar la biopsia renal

| Características | No. | % |
|---------------------------|----------------|------|
| Edad (años) | 28,8 (9,7)* | - |
| Sexo | - | - |
| Masculino | 65 | 55,1 |
| Femenino | 53 | 44,9 |
| Color de piel | - | - |
| Blanca | 73 | 61,9 |
| No blanca | 45 | 38,1 |
| Hipertensión arterial | 23 | 19,5 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | - | - |
| < 1,3 | 90 | 76,3 |
| 1,3-2,99 | 20 | 16,9 |
| = 3,00 | 8 | 6,8 |
| Proteinuria (g/24 h) | - | - |
| < 1,0 | 29 | 24,6 |
| 1,0-2,99 | 73 | 61,9 |
| = 3,00 | 16 | 13,5 |

*Media (Desviación estándar).

El período de seguimiento se definió como el tiempo en años comprendido entre el momento inicial (BRP) y la fecha de corte (31 de diciembre del 2005). La supervivencia renal, el transcurrido entre el inicio y el evento final (diálisis o trasplante). Los factores relacionados con la supervivencia fueron incluidos en un modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox). Se fijó un nivel de significación $\alpha \leq 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 8.0.

RESULTADOS

La NIgA representó el 8,1% (145/1787) del total de BRP realizadas y 12,8% (145/1137) de las EGP. Al no disponerse de todos los datos exigidos se excluyeron 27 expedientes clínicos, quedando la investigación constituida por 118 pacientes.

La tabla I muestra que 19,5% (23/118) de los pacientes eran hipertensos, 23,7% (28/118) tenían Cr_s elevada y 75,4% (89/118) excretaban más de 1,0 g/24 h de proteína urinaria.

El tiempo de seguimiento promedio fue de $5,6 \pm 2,7$ años (límites 1-15 años). La supervivencia renal global a los 5 y 10 años fue de 96,4% y 63,3% respectivamente. Finalmente 15,3% (18/118) de los pacientes desarrollaron IRCT, para una mediana del tiempo de supervivencia de 6 años.

Tabla II. Riesgo relativo, intervalo de confianza al 95%, de pérdida de la función renal estimados por modelo de regresión de Cox

| Variables | RR | IC 95% |
|---------------------------|-------|-----------|
| Creatinina sérica (mg/dl) | - | - |
| < 1,3 | 0,23 | 0,04-1,19 |
| 1,3-2,99 | 0,62 | 0,21-1,80 |
| = 3,00* | 1 | - |
| Proteinuria (g/24 h) | - | - |
| < 1,0 | 0,16 | 0,01-4,22 |
| 1,0-2,99 | 0,50 | 0,13-1,88 |
| = 3,00 | 1 | - |
| Fibrosis | - | - |
| Sí | 19,25 | 3,82-96,9 |
| No* | 1 | 4 |

*Categoría de referencia.

De las variables analizadas, la Cr_s elevada y la FTI fueron marcadores pronósticos significativos ($p = 0,00$) de IRCT, a diferencia de la edad ($p = 0,07$), sexo ($p = 0,74$), color de piel ($p = 0,87$), HTA ($p = 0,08$), proteinuria ($p = 0,054$), y presencia de crecientes glomerulares (0,35). Por la proximidad de sus valores a la significación estadística, se incluyó a la proteinuria en el análisis multivariado (tabla II), donde solo la presencia de FTI demostró ser un predictor independiente de daño renal: 19,25 [95% intervalo de confianza (3,82-96,94)].

DISCUSIÓN

La frecuencia estimada para la NIgA depende de los criterios adoptados para realizar una BRP. Usualmente los pacientes con hematuria microscópica o proteinuria ligera son excluidos de esta técnica diagnóstica⁶.

Semejante a otras publicaciones^{3,7} la edad, sexo y raza no fueron marcadores pronósticos de daño renal.

La tasa global de supervivencia renal a los 10 años fue menor que la reportada por estudios de Europa, Asia y Australia (81-87%)³ y similares a dos estudios estadounidenses (67%, 57%)^{5,8} y otro canadiense (62%)⁹. Estos resultados pudieran ser la consecuencia de realizar la BRP en estadios más tardíos de esta entidad.

La presencia de proteinuria, HTA y una tasa de filtración glomerular reducida al presentarse la NIgA, constituyen características clínicas de un pronóstico renal desfavorable¹⁰. Algunos autores^{11,12} han dado un valor más prominente a la persistencia de estos factores durante la evolución que su presencia en el debut. Esto explicaría el por qué en nuestro estudio la HTA y la proteinuria no fueron predictores significati-

vos de IRCT, como tampoco la función renal disminuida conservara su poder predictivo en el análisis multivariado. Algunos pacientes con deterioro ligero de la función renal, muestran largos períodos libres de progresión, especialmente si se acompañan de proteinuria ligera, mientras otros con un curso lentamente progresivo y una Cr_5 mayor de 3 mg/dl han pasado el «punto de no retorno»^{13,14} y por tanto, progresarán hacia la IRCT en un plazo de tiempo más corto.

La lesión renal se relaciona más estrechamente con la severidad de las lesiones tubulointersticiales que con el grado de lesiones glomerulares¹⁵. Su poder predictivo representa el daño sufrido por el riñón durante la progresión de la enfermedad, mientras otros indicadores como la HTA y proteinuria, reflejan un momento particular de la evolución, pudiendo ser modificadas por la intervención terapéutica¹⁶.

El valor pronóstico de los indicadores analizados varía de un estudio a otro. Esto está relacionado con la evolución variable de esta nefropatía y la heterogeneidad de los pacientes estudiados, los cuales se encuentran en estadios diferentes de la enfermedad al realizarse una BRP. Actualmente deben ser considerados herramientas complementarias, no solo para determinar el curso evolutivo de esta entidad, sino también seleccionar a los candidatos para una terapéutica apropiada¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *QJ Med* 645: 709-27, 1987.
2. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347 (10): 738-48, 2002.
3. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 36: 227-37, 2000.
4. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R y cols.: Distribution of primary renal diseases leading to end stage renal failure in the United States, Europe and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 35: 157-65, 2000.
5. Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinic pathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 29 (6): 829-42, 1997.
6. Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D: Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 62 (4): 267-72, 2004.
7. Benítez Llanes O, Gómez Barry H, Castañar Moreno J, Fuentes Abreu J: Elementos de predicción pronóstica en la nefropatía primaria por IgA. *Rev Cubana Med* 42 (2), 2003.
8. Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 199-07, 1997.
9. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38 (4): 728-35, 2001.
10. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 24: 179-96, 2004.
11. Coppo R, D'Amico G: Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 18 (5): 503-12, 2005.
12. Taal MW, Brenner BM: Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 70: 1694-05, 2006.
13. D'Amico D, Ragni A, Gandini E, Fellin G: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adults patients. *Contrib Nephrol* 104: 6-13, 1993.
14. School U, Wastl U, Risler T y cols.: The «point of no return» and the rate of progression in the natural history of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 52: 285-92, 1999.
15. Lai KN, Chan LYY, Leung JCK: Mechanisms of tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Kidney Int* 67 (Supl. 94): s110-s115, 2005.
16. Wolf G, Ritz E: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 67: 799-12, 2005.
17. Barratt J, Feehally J: Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 69: 1934-38, 2006.