

Tratamiento de la nefropatía IgA

J. Egido y A. Ortiz

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Centro Asociado del CSIC.

La nefropatía IgA, descrita en 1968, es la enfermedad glomerular más frecuente en el mundo. Representa entre el 20-40 % de los pacientes con glomerulonefritis primarias biopsiadas en Europa occidental, Asia y Australia^{1,4}. Por el contrario, la incidencia es inferior en Estados Unidos y en el Reino Unido, probablemente por una distinta política de biopsias renales. En los últimos años se ha reconocido de manera clara que la nefropatía IgA es una enfermedad en muchos casos progresiva y es responsable de un 10-20 % de pacientes en insuficiencia renal terminal en espera de trasplante.

Historia natural y factores pronósticos

La nefropatía IgA no es una enfermedad benigna. En un grupo de pacientes, tanto niños como adultos, la enfermedad progresa hasta alcanzar la insuficiencia renal terminal. En otro grupo de pacientes se observa una remisión prolongada de todos los signos clínicos, incluso sin tratamiento^{1,3,5}. Aunque clásicamente se comentaba que la IgA permanecía en el mesangio, incluso en los enfermos en remisión, recientemente se ha publicado su desaparición^{5,6}. Así, Yoshikawa y cols. han mostrado en una amplia serie de pacientes con biopsias repetidas que es posible la disminución e incluso la desaparición de la IgA mesangial.

Uno de los aspectos más complejos en la decisión terapéutica en estos enfermos es la variabilidad de la evolución clínica en un paciente concreto. Desde el principio de los años ochenta se han empezado a publicar series con supervivencias a los diez y veinte años del comienzo aparente de la nefropatía en pacientes adultos. En la mayoría de las series, la supervivencia renal a los diez años se cifra en el 80 %⁷⁻¹¹. En nuestra serie, de 97 pacientes seguidos durante más de diez años, un 45 % demostraba un deterioro de la función renal al final del período de estudio⁸ (fig. 1). La mitad de pacientes tenían disminuida la función renal de forma moderada o importante, mientras el resto desarrolló insuficiencia renal terminal, necesitando hemodiálisis o trasplante. En un grupo de pacientes en los que se pudo determinar de manera bastante aproximada el comienzo de la enfermedad, puesto que debutaron con hematuria macroscópica, calculamos que la supervivencia renal a los veinte

años estaba cercana a 60 %. Sin embargo, sólo el 47 % de los enfermos en este mismo período tenían una función renal normal. Por tanto, se puede concluir que la nefropatía IgA tiene un curso lento y progresivo, aunque en algún subgrupo de enfermos la insuficiencia renal aparece al cabo de algunos años. Además, en nuestra serie, hasta un 20 % de los enfermos con nefropatía IgA ya tenían un cierto grado de insuficiencia renal en la primera visita.

En los últimos años diversos grupos han descrito parámetros clínicos e histológicos en un intento de definir estadísticamente los factores del mal pronóstico⁷⁻¹⁴. Entre éstos se han comentado la edad, el sexo, la función renal al inicio, la proteinuria, la hematuria, la hipertensión y determinadas lesiones histológicas. A pesar de que la edad al comienzo es considerada como un factor de mal pronóstico, quizá sólo esté indicando la mayor duración de la enfermedad puesto que es muy difícil, en ocasiones, poder definir su comienzo. Varios grupos han sugerido que el sexo masculino se asocia con un pronóstico menos favorable; sin embargo, esto no ha sido demostrado por otros autores. La existencia de una creatinina elevada al inicio del estudio claramente define a un subgrupo con mala evolución, aunque algunos autores¹⁶ comentan de un grupo de pacientes con creatininas séricas entre 1,6 y 2 mg/dl que permanecieron estables durante cinco años. La intensidad de la proteinuria es un criterio confirmado por prácticamente todos los autores como indicador de mal pronóstico. Excepto en un muy pequeño grupo de pacientes con síndrome nefrótico y depósitos de IgA en el mesangio, que en nuestra opinión se trata de verdaderas nefropatías de cambios mínimos, en la gran mayoría de los enfermos la presencia de una proteinuria en rango nefrótico indica profundas alteraciones, muchas veces irreversibles del glomérulo. En nuestra serie⁸ los pacientes con esta proteinuria se incluían más frecuentemente en el grupo que presentaba insuficiencia renal que en los que tenían la función renal normal. El descenso de la proteinuria, en general, se acompaña de la estabilización de la función renal. Finalmente, la proteinuria es el signo con más valor predictivo en la evolución y en la buena respuesta al tratamiento en estos pacientes. Algunos autores sugieren que la hematuria microscópica no tiene valor pronóstico. En nuestra serie⁸, como en la del grupo australiano¹⁵, la persistencia de hematuria macroscópica está bien relacionada con una elevada posibilidad de progresión de la nefropatía. Puesto que existe una relativa buena relación en-

Correspondencia: Dr. J. Egido.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

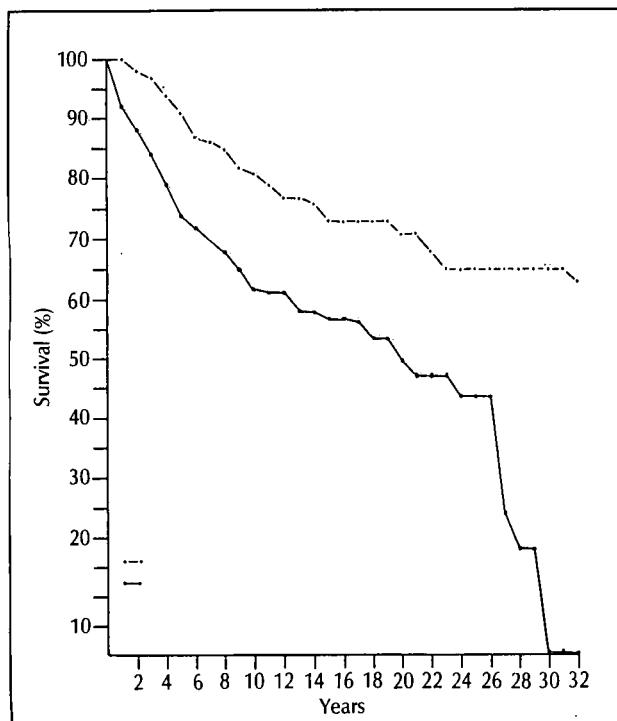


Fig. 1.—Curva actuarial de 153 pacientes con nefropatía IgA (Velo y cols., 1987).

tre la existencia de hematuria y la presencia de inmunocomplejos circulantes¹⁷, la hematuria persistente podría indicar un daño inmunológico continuo del mesangio glomerular. Además, la intensidad de la hematuria se ha correlacionado con la existencia de semilunas en la biopsia renal¹⁵.

Las lesiones glomerulares proliferativas y escleróticas son más frecuentes, como era de esperar, en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Los mecanismos de esclerosis glomerular en la nefropatía IgA, como en otras glomerulonefritis, se desconocen en gran medida. Aunque se ha sugerido que la glomerulosclerosis podría ser mediada hemodinámicamente, es posible que los inmunocomplejos depositados en el mesangio puedan estimular directa o indirectamente a las células mesangiales a proliferar y a secretar proteínas de matriz. La existencia simultánea de datos clínicos e histológicos compatibles con daño crónico y progresivo son, como era de esperar, signos de pronóstico desfavorable. La coexistencia de insuficiencia renal con lesiones histológicas crónicas como esclerosis glomerular, segmentaria o focal, fibrosis intersticial y atrofia tubular reflejan la pérdida de parénquima renal de manera irreversible. La extensión de la esclerosis glomerular fue, en la experiencia de D'Amico y cols.⁷, el signo predictivo más claro de enfermedad renal avanzada. Este mismo autor encontró que la esclerosis glomerular ocurre más frecuentemente que las alteraciones vasculares en pacientes de menos de cuarenta y cin-

co años, sugiriendo que otros factores, además de la isquemia, son importantes para su aparición. Para otros autores, la existencia de fibrosis intersticial es el parámetro morfológico más importante de progresión de enfermedad renal y el que tiene mejor correlación con la creatinina y el aclaramiento de creatinina⁹. Otros autores han señalado la importancia de la enfermedad vascular intrarenal como indicadores de mal pronóstico¹³.

La existencia de lesiones histológicas agudas compatibles con el daño inmunológico, como las semilunas celulares, la hiper celularidad mesangial, la proliferación endocapilar y la extensión de los depósitos inmunes a la pared capilar glomerular, son consideradas como índices de riesgo para la insuficiencia renal.

Aspectos patogénicos de la nefropatía IgA de relevancia para el tratamiento

El conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA ha progresado mucho en los últimos años, aunque quedan aún muchas cuestiones sin responder^{4, 18} (fig. 2). puesto que no existe un tratamiento eficaz para esta nefropatía, es probable que un conocimiento más profundo de los mecanismos patogénicos permita un mejor abordaje terapéutico.

Los depósitos granulares hallados en el mesangio en la nefropatía IgA son característicos de una enfermedad por inmunocomplejos. Esto viene apoyado por la presencia ocasional de depósitos de IgA en otros órganos y la recidiva de la enfermedad en el riñón trasplantado. Por último, los complejos inmunes circulantes se han detectado hasta en un 30-60 % de los casos, según la técnica utilizada¹⁷. Para algunos autores existe una relativa bue-

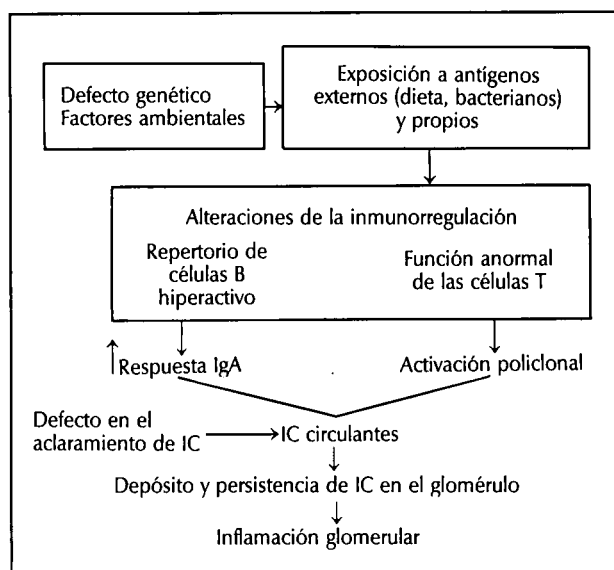


Fig. 2.—Hipótesis de la patogenia de la nefropatía IgA.

na correlación entre la presencia y niveles de complejos y la existencia de hematuria. En esta enfermedad los complejos circulantes son heterogéneos y están compuestos por IgA1, IgG y diversos antígenos^{18,19}. Datos fundamentalmente experimentales han sugerido que pudiera existir una alteración de la eliminación hepática de los complejos de IgA²⁰.

Los niveles séricos de IgA, especialmente los de la IgA polimérica, se encuentran elevados de una manera significativa en más de la mitad de los enfermos con nefropatía IgA^{4,18}. Los estudios celulares buscando alteraciones de la inmunorregulación de la IgA que pudieran ser responsables de los niveles séricos elevados de la IgA han sido contradictorios, probablemente por la heterogeneidad de los grupos estudiados y de los períodos de actividad o remisión de la enfermedad. La mayoría de los estudios, sin embargo, han demostrado que un porcentaje elevado de pacientes tienen una producción aumentada de IgA por las células mononucleares de sangre periférica, tanto de manera espontánea como después de la estimulación con mitógenos, como el Pokeweed o el virus de Epstein Barr, en relación a los controles normales¹⁸. Aunque un subgrupo de pacientes producen simultáneamente más IgG e IgM, estudios a largo plazo en nuestra Unidad no han demostrado una peor evolución de esos enfermos que los que tienen una producción normal. Diversos autores han mostrado una serie de anomalías de los linfocitos B, que podrían ser las responsables de la elevación de la IgA. Asimismo, en un subgrupo de pacientes existen linfocitos T con elevada capacidad cooperadora para la IgA²¹.

Los estudios de la IgA depositada en el mesangio han demostrado que en su mayoría se trata de una IgA polimérica de la subclase Ig A1. Aunque el papel patogénico exacto de la IgA polimérica no está claramente establecido, la IgA polimérica posee una mayor afinidad por el antígeno que la IgA monomérica, originando unos inmunocomplejos más estables, de mayor talla y eficiencia para activar el complemento por la vía alterna. Estos datos sugieren que los complejos conteniendo IgA polimérica poseen una mayor capacidad de inducir inflamación glomerular. Esto ha sido confirmado en varios modelos experimentales de nefropatía IgA, en los cuales sólo la IgA polimérica era capaz de provocar hematuria.

La asociación en el tiempo de infecciones no específicas de las vías aéreas superiores y la aparición de hematuria macroscópica ha estimulado a diferentes grupos de investigadores a estudiar el papel posible de los antígenos virales en las exacerbaciones de la nefropatía IgA. Aunque algunos autores han mostrado la presencia de antígenos del citomegalovirus en el 100 % de los glomérulos de estos pacientes, datos recientes no han confirmado estos hallazgos. Otros autores han demostrado niveles elevados de anticuerpos frente a citomegalovirus, virus herpes y otros, así como frente a diversos agentes patógenos respiratorios o de la flora intestinal. La mayor experiencia, sin embargo, se tiene con antígenos alimen-

tarios. Publicaciones recientes han demostrado una cierta relación entre los regímenes ricos en gluten y el aumento de los niveles de los complejos de IgA. Algunos investigadores han observado una proporción elevada de pacientes con títulos altos de IgA anti gliadina, no confirmado por otros. Aunque nuestro grupo ha demostrado la existencia de anticuerpos anti albúmina sérica bovina y antidextrano, los complejos formados con esos anticuerpos no parecen nefritogénicos porque son de pequeño tamaño y no se encuentran en el mesangio glomerular. Recientemente se ha demostrado que estos pacientes tienen anti-anticuerpos frente a diversos antígenos endógenos como las porciones Fc y Fab de las inmunoglobulinas, antígenos nucleares, antígenos amigdalares y glomerulares^{19,22}. Nuestro grupo ha demostrado una buena correlación entre la existencia de idiotipos elevados en sangre y hematuria, sugiriendo que los anticuerpos antiidiotipos podrían unirse a los idiotipos presentes en el mesangio, contribuyendo a aumentar la talla de los depósitos inmunes y a ampliar la lesión glomerular²². Sorprendentemente no existe correlación entre la existencia de factor reumatoide IgA circulante y hematuria.

En los últimos años se está prestando mucha atención a los mecanismos de lesión mesangial. Se ha especulado mucho sobre la posibilidad de que los complejos de IgA depositados en el mesangio sean capaces por ellos mismos de activar el proceso inflamatorio. Algunos autores han encontrado una cierta asociación entre la hematuria y los depósitos de IgG, IgM o complemento. De hecho, en el modelo murino de nefropatía IgA originado por inmunización oral sólo los animales que son estimulados ulteriormente por vía parenteral forman complejos inmunes de IgG capaces de fijar el complemento y tienen hematuria⁴. Coincidiendo con los episodios de exacerbación de la nefritis existe en los pacientes una elevación temporal de la síntesis de IgG y de IgM. Estudios realizados en nuestro laboratorio sugieren, sin embargo, que las células mesangiales estimuladas con inmunocomplejos de IgA son capaces de liberar mediadores de la inflamación como PAF, prostaglandinas y TNF en cantidades similares a las de los complejos de IgG²³. Sin embargo, la adición de suero fresco normal, como fuente de complemento, incrementó la producción de mediadores cuando se incubaba con complejos de IgG y no con los de IgA. Estos datos confirmaban la mayor capacidad de la IgG de inducir la activación del complemento y, por tanto, la posibilidad de que el daño mesangial aumente cuando existen simultáneamente complejos de IgA, de IgG y complemento.

Abordaje terapéutico de la nefropatía IgA basado en diversos aspectos patogénicos

Durante los últimos años se han realizado intentos terapéuticos en la nefropatía IgA con diversos medicamentos, que se resumen en la tabla I.

Tabla I. Tratamiento de la nefropatía IgA

Droga	Dosis	Meses	N/C	Prot.	Hem.	FR	Histol.	ES	Cita
Corticoides	40 mg/día	20	14	↓	ND	+	ND	Sí	38
Corticoides	60 mg/48 h	24-48	6 n/sí	↓	↓	=	=	No	40
Prednisona + azatioprina		12	10 n/no	↓	↓	?	Mejora	Sí	36
CYA	5 mg/kg/día	3	12/sí	↓	ND	↓	ND	Sí	44
DPH	300 mg/día	17	41/sí	=	↓	=	Progresiva	No	33
DPH	5 mg/kg/día	24	23/sí	=	=	=	=	No	31
AAS	650 mg/día								
+ dipiridamol	75-225 mg/día	33	19/sí	=	ND	=	ND	No	51
Urokinasa	60.000 u/día								
+ antiagregante		24	40/sí	↓	=	+	ND	ND	52
EPA	1,6 g/día	12	10	ND	ND	+	ND	ND	55
EPA	1,8 g/día	24	17/sí	=	ND	=	ND	No	57
EPA	6 g/día	12	11/no	↓	ND	+	ND	No	56
EPA	1,8 g/día	9	11/no	=	ND	=	ND	No	58
Cromoglicato	1,2 g/día	4	15/sí	↓	ND	=	ND	ND	30
Dapsona	50-200 mg/día	6-24	17/sí	ND	ND	+	ND	Sí	49
Danazol	200 mg/día	4-10	7/no	↓	ND	ND	ND	No	54
Dieta	No gluten	6-48	29/no	↓	↓	=	ND	No	28
Camostat, mesilato de	600 mg/día	1	3	↓	ND	ND	ND	No	59

Abreviaturas: CYA: ciclosporina A. DPH: fenitoína. AAS: ácido acetilsalicílico. EPA: ácido eicosapentaenoico. N: número de pacientes tratados. C: controles. FR: función renal. ES: efectos secundarios. ND: no datos.

1. Intervención sobre la entrada de antígenos

La frecuencia con la cual la hematuria en esta enfermedad se asocia con infecciones faringoamigdalares o estímulos del tracto intestinal incitó a diversos grupos a realizar abordajes hacia la prevención de estos estímulos. Uno de ellos fue la amigdalectomía. La relación entre este procedimiento y la nefritis ya estaba planteada hace varios años. Sin embargo, parecía que en la nefropatía IgA existía una mayor base racional para su utilización. Varios grupos, fundamentalmente franceses, han realizado en estos pacientes amigdalectomía o tratamiento de diversos focos infecciosos como en los senos nasales, cavidad bucal y otros²⁴⁻²⁶. El grupo de pacientes y el seguimiento realizado no es muy amplio. Curiosamente, la amigdalectomía provoca muy a menudo hematuria en las veinticuatro-cuarenta y ocho horas siguientes. A más largo plazo parece que los pacientes amigdalectomizados tienen un menor número de brotes de hematuria macroscópica, aunque hay que tener en cuenta que éstos disminuyen con el paso del tiempo. Se ha sugerido, además, que la hematuria microscópica y la proteinuria disminuyen también en algunos pacientes. Esto, como se puede suponer, es difícil de atribuir a la amigdalectomía, debido a la, a veces, caprichosa evolución de la nefropatía y, sobre todo, a la ausencia de grupo control. Los efectos sobre la función renal no pudieron aclararse en estas series. Otros grupos, como D'Amico y cols.^{2,7}, han observado que la evolución hacia la insuficiencia renal es similar en pacientes estuvieran o no amigdalectomizados por razones diversas antes que la enfermedad renal fuera clínicamente evidente. Un efecto observado a largo plazo es que la IgA sérica disminu-

ye en pacientes amigdalectomizados con o sin nefropatía IgA. En este sentido conviene recordar que se ha observado que la enfermedad recidivaba en el trasplante, sobre todo en los que tenían una tasa de IgA sérica más elevada en el momento del trasplante. En conjunto, hoy día no hay bases definitivas para aconsejar amigdalectomía en estos enfermos, y sólo podría considerarse en aquellos que tuviesen brotes de hematuria macroscópica recidivante y focos infecciosos en las amígdalas.

El tratamiento antibiótico precoz, con una ampicilina o derivados, ha sido aconsejado de manera general en estos enfermos, al menos durante unos días, siguiendo a la infección del tracto faringoamigdal. Aunque no es fácil tener datos objetivos sobre su validez, Kincaid-Smith y Nicholls²⁷ sugieren que el tratamiento prolongado con un antibiótico como la tetraciclina, que podría alterar la flora intestinal, puede ser de cierta utilidad, y en sus enfermos han observado una disminución de la intensidad de la microhematuria. Sin embargo, este grupo no ha publicado datos ampliando los resultados preliminares.

Los datos obtenidos en modelos experimentales sobre la inducción de depósitos de IgA por inmunización oral, junto a la existencia de anticuerpos antigliadina en un grupo de pacientes, estimuló al grupo de Turin²⁸ a utilizar una dieta libre de gluten en estos enfermos. En un estudio no controlado, realizado en 29 enfermos, que siguieron esta dieta por periodos variables de seis meses a cuatro años, observaron los siguientes datos: los niveles de inmunocomplejos circulantes de IgA disminuyeron significativamente a partir de los seis meses de llevar la dieta. Algo similar ocurrió con los anticuerpos de IgA contra antígenos del gluten y otros antígenos de la dieta. Bajo el punto de vista clínico, a los seis meses se ob-

servó una discreta disminución de la proteinuria, pero que a los dos-cuatro años no alcanzó diferencia estadísticamente significativa. Algo similar ocurrió con la microhematuria. La creatinina sérica, sin embargo, aumentó en los enfermos tratados a lo largo del tiempo del estudio. Aunque los autores sugieren que un estudio controlado y multicéntrico sería necesario, los datos publicados no parecen demasiado estimulantes.

El cromoglicato disódico es eficaz en la prevención de ataques de asma, y quizá en el tratamiento de alergias alimentarias. Se cree que actúa estabilizando las células inflamatorias, evitando la liberación de sus gránulos al contactar con el antígeno. Sato y cols. emplearon este fármaco en el ratón ddy, que espontáneamente desarrolla una nefropatía IgA²⁹. Los animales tratados con cromoglicato tuvieron un retraso en la aparición de depósitos mesangiales. Basándose en estos datos han tratado a un grupo pequeño de pacientes con nefropatía IgA. El cromoglicato sódico produjo una disminución de la proteinuria a corto plazo en tan sólo cinco de los 15 pacientes tratados. No hubo cambios en la función renal, ni en los niveles de IgA, ni de inmunocomplejos de IgA³⁰.

El alcohol de manera regular aumenta la absorción intestinal de macromoléculas y, por ello, podría aumentar la carga antigénica en estos pacientes. Puesto que los depósitos de IgA son muy frecuentes en pacientes con cirrosis hepática, fundamentalmente alcohólica, creemos que se debe aconsejar a los pacientes adultos eliminar el alcohol o, al menos, restringirlo sustancialmente.

2. Modulación de la respuesta inmune

La fenitoína es el único fármaco conocido capaz de disminuir los niveles séricos de IgA. De hecho se han descrito casos de déficit selectivos de IgA en algunos niños tomando fenitoína por epilepsia. Basándonos en esta acción, el grupo de Clarkson, en Australia³¹, y el nuestro^{32, 33} iniciamos hace algunos años el ensayo terapéutico con esta medicación en un grupo relativamente amplio de pacientes. Clínicamente en el grupo tratado con fenitoína se observó una disminución significativa en el número de episodios de hematuria respecto a los no tratados. La intensidad de la microhematuria se redujo también en el grupo tratado. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados y no tratados en la proteinuria, presión arterial, creatinina y aclaramiento de creatinina, aunque el seguimiento en algunos enfermos duró hasta cuatro años. La mayoría de los pacientes tenían función renal normal al comienzo, no observándose cambios a lo largo de este tiempo. En un porcentaje elevado de pacientes —hasta el 54 % en nuestra serie— la IgA sérica disminuyó significativamente³³. Asimismo existió normalización de los altos niveles de IgA polimérica en algunos enfermos estudiados³². Puesto que los complejos conteniendo IgA polimérica tienen más potencial nefritogénico que los de la IgA monomérica, es posible que el beneficio obtenido a nivel de la hematuria fuera debido al efecto de la fenitoína sobre estos com-

plejos. En nuestra serie se observó una cierta disminución de los inmunocomplejos de IgA totales, pero no de los de IgG. Por el contrario, no se observó efecto alguno sobre los complejos medidos por el test de la conglutinina en dos enfermos estudiados por Coppo y cols.³⁴. Histológicamente, los resultados observados en la segunda biopsia después de uno-dos años de tratamiento no fueron demasiado espectaculares. En algunos enfermos se apreció una progresión en el porcentaje de áreas glomerulares con esclerosis focal, un aumento de las lesiones vasculares y atrofia tubular. Sin embargo, existió otro grupo de pacientes en los cuales no se observó una progresión de las lesiones histológicas, con disminución ostensible y, en un caso, desaparición de los depósitos de IgA. El seguimiento de los pacientes tratados con fenitoína ha mostrado al cabo de los años algunos resultados bastante sorprendentes. En una revisión reciente de estos enfermos hemos observado que los pacientes tratados en el pasado con fenitoína tenían como media menos proteinuria y creatinina sérica que los grupos no tratados. En este análisis preliminar no hemos observado sesgos, como distinto control de la tensión arterial, distinto número de revisiones anuales, etc., que pudieran explicar esas diferencias. Por ello es posible que la fenitoína, junto con alguna otra medicación, como, por ejemplo, los esteroides, u otras, pudiera tener un lugar en el tratamiento de la nefropatía IgA. Sin embargo, como luego veremos, hay grandes dificultades para realizar un estudio controlado en estos pacientes.

Excepto con esteroides, la experiencia de tratamiento inmunosupresor en estos enfermos es discreta. Woo y cols.³⁵ emplearon la ciclofosfamida durante seis meses en combinación con dipiridamol y warfarin durante dos años, y sugirieron que el tratamiento fue beneficioso, preservando la función renal. Sin embargo, el escaso número de pacientes, el corto tiempo de seguimiento, la utilización de terapéutica combinada y los potenciales efectos adversos de la ciclofosfamida, entre otros factores, hacen poco recomendable este tratamiento.

Recientemente, Andreoli y cols.³⁶, en un estudio no controlado en 10 niños con nefropatía IgA severa (proteinuria mayor de 1 g/24 h, hipertensión, insuficiencia renal y esclerosis glomerular segmentaria), han empleado azatioprina y prednisona durante un año. Al cabo de este tiempo, la proteinuria disminuyó en todos los niños de manera significativa y los episodios de hematuria macroscópica cesaron o fueron mucho menos frecuentes. En las biopsias renales repetidas notaron una disminución significativa de la actividad, así como de la intensidad de los depósitos de IgA en la membrana basal glomerular, aunque no a nivel del mesangio. Durante el período de seguimiento (media: 2,6 años), siete de los 10 niños estudiados permanecieron estables. Puesto que estos autores no utilizaron un grupo control, no se puede descartar que la mejoría observada fuera espontánea. Sin embargo, estos datos sugieren que en pacientes con alto riesgo de evolución hacia la insuficiencia renal se puede

emplear inmunosupresores, modificando los regímenes terapéuticos para que sean lo menos tóxicos posibles.

La posible utilidad de los esteroides en el tratamiento de la nefropatía IgA es un tema bastante controvertido. Aunque algunos autores³⁷ no han observado efecto beneficioso sobre la proteinuria, otros son bastante partidarios de su uso. Kobayashi y cols.³⁸ publicaron recientemente su experiencia en pacientes adultos con nefropatía IgA tratados con esteroides. Los pacientes recibieron 40 mg/día de prednisona, seguidos de un descenso gradual de la dosis en los diecinueve meses siguientes. Estos pacientes se compararon con otro grupo que recibió antiinflamatorios no esteroideos y/o antiagregantes. Al final del estudio existió una disminución significativa de la proteinuria y un aumento del filtrado glomerular en pacientes tratados con esteroides en relación al grupo no tratado. Puesto que la mayoría de los enfermos incluidos en este trabajo tenían una función renal preservada, este mismo grupo ha publicado recientemente el efecto de los esteroides en pacientes con proteinuria moderada y función renal disminuida³⁹. De nuevo, los pacientes tratados con prednisona tenían mejor función renal que los grupos tratados con otras medicaciones.

A fin de evitar los efectos adversos de los esteroides, algunos autores los han utilizado a días alternos. Waldo y cols.⁴⁰ estudiaron seis niños con factores de riesgo de progresión de la enfermedad bajo el punto de vista clínico e histológico. Los pacientes tratados con prednisona a días alternos durante doce-seisenta (media: treinta y seis) meses, y seguidos durante veintiocho-seisenta (media: cincuenta y cuatro) meses, tenían al cabo de este tiempo una orina y creatinina en límites normales. En tres de los cuatro pacientes rebiopsiados se observó que las lesiones glomerulares estaban estables o habían mejorado. Estos autores sugieren que la prednisona a días alternos reduce la inflamación glomerular evidenciada por proteinuria y hematuria. De interés fue la ausencia de efectos adversos en esta población pediátrica, no observándose retraso en el crecimiento, cataratas, diabetes u otros. Recientemente, este grupo, en conexión con el de Birmingham, ha iniciado un estudio controlado a largo plazo en pacientes adultos con esteroides a días alternos. Los pacientes se dividirán en grupos, dependiendo del aclaramiento de creatinina, mayor de 50 ml/min/1,73 m² o entre 25-50 ml. Un grupo recibirá solamente el tratamiento de soporte, mientras que el otro recibirá prednisona, empezando con 60 mg, disminuyendo la dosis hasta alcanzar 10 mg alternos los últimos tres meses del estudio de una duración de dos años. Puesto que este protocolo está bien diseñado, es posible que en un próximo futuro conozcamos cuál es el verdadero papel de los esteroides en el tratamiento de la nefropatía IgA.

Los corticoides son claramente útiles en la nefropatía IgA que cursa con síndrome nefrótico, cambios mínimos mesangiales en microscopía óptica y depósitos mesangiales de IgA⁴¹⁻⁴³. Lai y cols. trataron 17 pacientes con pro-

teinuria severa con corticoides. En el 80 % de los que tenían cambios mínimos mesangiales se obtuvo remisión completa del síndrome nefrótico. En la mitad de estos pacientes, el síndrome nefrótico fue corticodependiente, con recidivas que respondían a corticoides³⁷. En este grupo de pacientes también se ha descrito la disminución o desaparición de los depósitos de IgA con los corticoides⁴². Como ya hemos comentado, en nuestra opinión este grupo de pacientes tiene una nefropatía de cambios mínimos con depósitos de IgA y no una verdadera nefropatía IgA, por lo cual deberían excluirse globalmente de la valoración de la respuesta de la enfermedad de Berger a corticoides.

La experiencia con ciclosporina A en el tratamiento de la nefropatía IgA es escasa. Lai y cols.⁴⁴ han realizado un estudio prospectivo en 24 pacientes con nefropatía IgA tratados a doble ciego. La dosis inicial ha sido de 5 mg/kg/día, disminuyéndola para evitar niveles tóxicos sanguíneos. El tratamiento duró solamente doce semanas. A pesar de que los pacientes tratados con ciclosporina mostraron una notable reducción de la proteinuria, existió un aumento significativo de la creatinina sérica, aun cuando los niveles de ciclosporina se mantuvieron en límites normales. Los autores sugieren que estos pacientes pudieran ser especialmente sensibles a la nefrotoxicidad de la ciclosporina y desaconsejan su uso indiscriminado en esta enfermedad.

3. Intervención sobre los inmunocomplejos

El tratamiento dirigido a disminuir los inmunocomplejos circulantes es difícil. Teóricamente, la dieta libre de gluten o el cromoglicato disódico, discutidos más arriba, podrían ser eficaces para descender los complejos en algunos enfermos. Sin embargo, ya hemos comentado que no existe una estrecha correlación entre los niveles séricos de los complejos de IgA e IgG y la evolución renal, excepto quizá con la hematuria. Sólo en algunos casos de nefropatía IgA de evolución maligna se ha observado una mejoría de la actividad clínica mediante plasmaféresis, coincidiendo con la disminución de los complejos circulantes. Este tratamiento se ha empleado en diversas nefropatías agresivas con rápido deterioro de la función renal, habitualmente asociado a esteroides a altas dosis e inmunosupresores. La experiencia publicada en la nefropatía IgA es escasa. En pacientes aislados se han descrito notables mejorías de la función renal con desaparición de la hematuria y proteinuria, alcanzándose remisiones prolongadas⁴⁵. Sin embargo, en una serie de 22 pacientes sólo 12 respondieron al tratamiento y la mayoría presentó un rápido deterioro de la función renal al suspender la plasmaféresis⁴⁶. El pretendido efecto beneficioso de la plasmaféresis en algunos enfermos podría ser debido a la eliminación de los inmunocomplejos de la circulación o a la disminución de mediadores proinflamatorios. También se ha descrito la normalización de la síntesis *in vitro* de IgA e IgG por linfocitos de pacientes tratados y la desaparición de depósitos de IgA y C3

de vasos de la piel, lo cual no es extraño dada la facilidad con que las células fagocíticas captan los complejos depositados en estos vasos, pero no los del mensangio⁴⁷. En resumen, este tratamiento sólo podría ser teóricamente recomendable en pacientes con nefropatía IgA y evolución rápidamente progresiva hacia la insuficiencia renal, de una manera similar a las indicaciones establecidas en otros tipos de glomerulonefritis.

En modelos experimentales de nefropatía IgA se han utilizado, sin un efecto claramente demostrable, drogas como la dapsona y la d-penicilamina, que *in vitro* son capaces de disolver, o alterar, la estabilidad de los inmunocomplejos⁴⁸. Mohácsy y cols.⁴⁹ han tratado un grupo de 17 enfermos con dapsona durante períodos de seiscientos cuarenta y cuatro meses con un seguimiento medio de cuatro años. Los resultados han sido poco brillantes, no observándose diferencias significativas en la proteinuria, en la hematuria y en las cifras de tensión arterial. Aunque los autores señalan que la creatinina sérica estuvo más baja en los pacientes tratados que en el grupo control, la publicación de estos datos en forma de resumen impide hacerse una opinión más definitiva.

En un modelo experimental de nefritis crónica en la rata hemos observado que el tratamiento con fibronectina durante quince días disminuye la proteinuria y las lesiones histológicas⁵⁰. Puesto que la IgA polimérica de subclase 1 tiene especial afinidad por la fibronectina, la utilización de esta glicoproteína en modelos experimentales de la nefropatía IgA está justificada. La fibronectina es una proteína con una alta capacidad opsónica y podría facilitar el aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes y probablemente de los depositados a nivel renal.

4. Manipulación de la inflamación glomerular

La inhibición de la inflamación a nivel glomerular es compleja. Puesto que los inmunocomplejos de IgA e IgG son capaces de estimular a las células mesangiales a liberar mediadores proinflamatorios, teóricamente los fármacos que modulasen esa acción podrían ser eficaces. El empleo experimental de inhibidores de la tromboxano sintetasa ha sido beneficioso en el modelo experimental de la nefropatía IgA obtenido por inmunización oral (Emancipator, comunicación personal). El empleo de antigregantes plaquetarios, como ácido salicílico y dipyridamol, no han sido de utilidad en un estudio controlado realizado en pacientes con nefropatía IgA⁵¹. La uroquinasa es un fibrinolítico que *in vitro* puede lisar la fibrina depositada en los glomerulos. En un grupo pequeño con nefropatía IgA se ha empleado la uroquinasa, administrada durante dos semanas por vía intravenosa diariamente y luego una vez por semana durante dos años⁵². La evolución de la función renal al cabo de ese tiempo fue mejor en los pacientes tratados que en los controles, y se observó también una disminución de la proteinuria. La agresividad de este tratamiento y la escasa experiencia aconsejan ser prudente con su empleo. Aunque aún no

se tiene experiencia de la utilización de los antagonistas del PAF en la nefropatía IgA, esos fármacos han demostrado ser útiles en un modelo experimental de daño mesangial obtenido por anticuerpos anti-Thy-1⁵³.

El papel de complemento en la nefropatía IgA no está aún aclarado. Para algunos autores, la existencia de C3 en la biopsia renal es un dato predictivo de mal pronóstico. *In vitro*, la fracción terminal del complemento es capaz de activar las células mesangiales. Además se ha demostrado que el suero de pacientes con nefropatía IgA solubiliza *in vitro* los depósitos mesangiales de IgA de una manera disminuida en relación al suero normal. Esta observación condujo a Tomino y cols. a realizar un intento terapéutico con danazol en pacientes con nefropatía IgA⁵⁴. Este fármaco es un esteroide heterocíclico que aumenta los niveles de complemento en pacientes con edema angioneurótico familiar. En este estudio controlado, el danazol redujo la proteinuria, coincidiendo con un aumento de los niveles de C3, C4 y CH50, así como de la capacidad del suero de los pacientes para solubilizar *in vitro* los depósitos de IgA⁵⁴. Sin embargo, el efecto a largo plazo de este tratamiento es desconocido.

En los últimos años los suplementos de aceite de pescado se han empleado eficazmente en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Estudios en modelos inmunes, o no inmunes, de daño glomerular han sugerido que este tratamiento pudiera ser de utilidad en algunas nefritis humanas. En la nefropatía IgA se han obtenido resultados discordantes. A pesar de que algunos autores han sugerido que dosis farmacológicas de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 podrían enlentecer el deterioro de la función renal^{55, 56}, Bennett y cols., en un trabajo controlado con dos años de seguimiento, no encuentran beneficios en este sentido⁵⁷. Los datos de Cheng y cols. en pacientes con insuficiencia renal moderada apoyan estas conclusiones⁵⁸.

El mesilato de camostat es un inhibidor de proteinasas activo por vía oral. En un estudio reciente redujo la proteinuria a corto plazo en un grupo de glomerulonefritis crónicas, entre las que había varias nefropatías IgA⁵⁹.

Consideraciones generales

Como hemos mostrado a lo largo de esta revisión, ningún tratamiento ha demostrado una eficacia definitiva en la nefropatía IgA. En cierta medida esto se debe a las dificultades en realizar un estudio controlado adecuado en una enfermedad con un curso lento y progresivo a lo largo de muchos años. Un estudio controlado debería incluir dos grupos de pacientes con datos clínicos, histológicos e inmunológicos lo más idénticos posibles. Si se tiene en cuenta la variabilidad clínica de esta enfermedad se comprende que una preselección de este tipo exigiría un elevado número de pacientes que sólo podrían conseguirse en estudios interhospitalarios. Si, además, tenemos en cuenta los comentarios realizados al hablar de

los factores de riesgo comprenderemos las dificultades de ese estudio. Por último, los pacientes deberían ser vigilados durante largo tiempo. No hay que olvidar que las remisiones clínicas son bastante frecuentes. Por ello es probable que los estudios controlados deban realizarse en pacientes con riesgo moderado o elevado de evolución hacia la insuficiencia renal terminal.

La evaluación del tratamiento en la nefropatía IgA es particularmente difícil, puesto que no existe un marcador específico de la enfermedad. Desgraciadamente, las concentraciones séricas de IgA, los inmunocomplejos circulantes y otros parámetros inmunológicos no son de gran utilidad. La necesidad de biopsias iterativas en el seguimiento de estos enfermos es también un tema de debate. Aunque la experiencia no es muy grande, la mayoría de los autores insisten en la persistencia de los depósitos mesangiales de IgA a pesar de remisiones clínicas. Sin embargo, recientemente Yoshikawa y cols.⁵, en una larga serie de 61 niños con nefropatía IgA, han mostrado que la mejoría clínica e histológica se acompaña en ocasiones de desaparición o disminución importante de los depósitos de IgA.

La ausencia de un tratamiento patogénico claramente eficaz no excluye que estos enfermos puedan beneficiarse de un seguimiento médico correcto. Así, la evolución de la nefropatía IgA es muy dependiente de un control adecuado de la hipertensión arterial. Para algunos autores la existencia de lesiones vasculares renales es muy frecuente en los estadios iniciales de esta enfermedad¹³. Quizá por ello se ha sugerido que estos pacientes deberían ser tratados con hipotensores muy precozmente, incluso con valores de diastólica alrededor de 90 mmHg. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con la tensión controlada tienen una mejor evolución. Clarkson y cols.⁴⁸ han especulado que si el sistema renina-angiotensina juega un papel en la producción de excesiva matriz mesangial, los inhibidores de la enzima de conversión podrían ser de especial utilidad en esta nefropatía. El tratamiento con captopril, sin embargo, no impidió la aparición de episodios de hematuria macroscópica ni el deterioro de la función renal a pesar de un buen control de la presión arterial. En otras palabras, estos hipotensores son útiles en el control de la tensión arterial, pero no ejercen ningún efecto sobre el daño inmunológico renal. En resumen, los pacientes con nefropatía IgA podrían beneficiarse de las medidas empleadas en otras glomerulonefritis, como son el control adecuado de la tensión arterial y las manipulaciones de la dieta cuando aparezca la insuficiencia renal. Dado el número de investigadores que están abordando distintos aspectos de la patogenia de la nefropatía IgA, es de esperar que en los próximos años dispongamos de un arsenal terapéutico más amplio.

Agradecimientos

Los trabajos citados en esta revisión han sido financiados en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia, Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social y Fundación Iñigo Álvarez de Toledo.

Bibliografía

- Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Lomaz-Smith JD y Aarons I: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 21:7-14, 1984.
- D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med*, 245:709-727, 1987.
- Julián BA, Waldo FW, Rifai A y Mestecky J: IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide a neglected disease in the United States. *Am J Med*, 84:129-132, 1988.
- Emancipator SN y Lamm ME: IgA nephropathy: pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. *Lab Invest*, 60:168-183, 1989.
- Yoshikawa N, Lijima K, Matsuyama S, Suzuki J, Kameda A y Okada S: Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 33:160-167, 1990.
- Costa RS, Droz D y Noel LH: Long standing spontaneous clinical remission and glomerular improvement in primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Am J Nephrol*, 7:440-446, 1987.
- D'Amico G: Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 12:353-357, 1988.
- Velo M, Lozano L, Egido J, Gutiérrez-Millet V y Hernando L: Natural history of IgA nephropathy in patients followed-up for more than ten years in Spain. *Semin Nephrol*, 7:346-350, 1987.
- Bogenschutz O, Bohle A, Batz C, Wehrman M, Pressler H, Kendiziorra H y Gartner HV: IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol*, 10:137-147, 1990.
- Egido J, Rivera F, Sancho F, Kreisler M y Hernando L: Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA. *Nefrología*, 1:21-27, 1981.
- Gutiérrez-Millet V, Navas JJ, Prieto C y Rodicio JL: Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática. Estudio clínico e inmunopatológico de 40 casos y revisión de la literatura. *Nefrología*, 2:21-34, 1982.
- Gallo GR, Katafuchi R, Neelakantappa K y Baldwin DS: Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 12:362-365, 1988.
- Katafuchi R, Vamvakas E, Neelakantappa K, Baldwin DS y Gallo R: Microvascular disease and the progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 15:72-79, 1990.
- Kobayashi Y, Tateno S y Hiki Y: IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. *Nephron*, 34:146-153, 1983.
- Nicholls KM, Fairkey KF, Dowling JP y Kincaid-Smith P: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med*, 210:227-250, 1984.
- Fellin G, Gentile MG, Duca G y D'Amico: Renal function in IgA nephropathy with established renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 3:17-23, 1988.
- Hernando P, Egido J, De Nicolás R y Sancho J: Clinical significance of polymeric and monomeric IgA-complexes in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 8:410-416.
- Egido J, Julián BA y Wyatt RJ: Genetic factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2:134-142, 1987.
- Czerkinsky C, Koopman WJ, Jackson S, Collins JE, Crago SS, Schrohenloher RE, Julián BA, Galla JH y Mestecky J: Circulating immune complexes and immunoglobulin A rheumatoid factor in patients with mesangial IgA nephropathies. *J Clin Invest*, 77:1931-1938, 1986.
- González E, González Cabrero J y Egido J: Detective hepatic handling of IgA immune aggregates by mice with experimental IgA nephropathy. *Immunology*, 67:308-313, 1989.
- García Hoyo R, Egido J, Lozano L, Nicolás R y Hernando L: Disturbances of IgA immune regulation in lymphocytes from mucosa and peripheral blood in patients with IgA nephropathy. *Semin Nephrol*, 7:301-305, 1987.
- González Cabrero J, Egido J, Sancho J y Moldenhauer F: Presence of shared idiotypes in serum and immune complexes in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*, 68:694-702, 1987.
- Hernando P, González E, Egido J, Nicolás R, Gómez C, Gómez Chiari M y Hernando L: Release of PAF and oxygen radicals by

- mesangial cells stimulated with IgA and IgG immune complexes. *Nephrol Dial Transplant*, 1989.
24. Viatel P, Dechelette E, Hachache T, Colomb H, Cordonnier D, Roux O, Dumas G, Accoger B, Junion J y Charachon R: *Rôle de l'amygdalectomie sur l'évolution des symptômes de la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA*. En *Séminaires d'Uro-Néphrologie Pitié-Salpêtrière*. Masson, Paris, pp. 174-185, 1981.
 25. Lague G, Sadreux T y Laurent: Is there a treatment for IgA nephropathy? *Clin Nephrol*, 14:161, 1980.
 26. Lozano L, García Hoyo R, Egido J, Blasco R, Sancho J y Hernando L: Tonsillectomy decreases the synthesis of polymeric IgA by blood lymphocytes and clinical activity in patients with IgA nephropathy. *Proc EDTA-ERA*, 22:800-804, 1985.
 27. Kincaid-Smith PS y Nicholls K: Mesangial IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 3:90-103, 1983.
 28. Coppo R, Roccatello D, Amore A, Quattrocchio G, Molino A, Gianoglio B, Amoroso A, Bajardi P y Piccoli G: Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 33:72-86, 1990.
 29. Sato M, Nakajima Y y Koshikawa S: Effect of sodium cromoglicate on an experimental model of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 27:141-146, 1987.
 30. Sato M, Takayama K, Kojima H y Koshikawa S: Sodium cromoglicate therapy in IgA nephropathy: a preliminary short-term trial. *Am J Kidney Dis*, 14:141-146, 1990.
 31. Clarkson AR, Seymour AE, Woodroffe AJ, McKenzie PE, Chan YL y Wootton AM: Controlled trial of phenytoin therapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 13:215-218, 1980.
 32. López Trascasa M, Egido J, Sancho J y Hernando L: Evidence of high polymeric IgA levels in serum of patients with Berger's disease. Its modification with phenytoin treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 16:513-519, 1979.
 33. Egido J, Rivera F, Sancho J, Barat A y Hernando L: Phenytoin therapy in IgA nephropathy: a long-term controlled trial. *Nephron*, 38:30-39, 1984.
 34. Coppo R, Basolo B, Bulzomi MR y Piccoli G: Ineffectiveness of phenytoin treatment on IgA-containing circulating immune complexes in IgA nephropathy. *Nephron*, 36:275-276, 1984.
 35. Woo KT, Edmonson RPS, Yap HK, Wu AYT, Chiang GS, Lee EJC, Pwee HS y Lim CH: Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 27:56-64, 1987.
 36. Andreoli SP y Bergstein JM: Treatment of severe IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, 3:248-253, 1989.
 37. Lai KN, Lai FM, Ho HP y Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long term controlled trial. *Clin Nephrol*, 26:174-180, 1986.
 38. Kobayashi Y, Fuji K, Hiki Y y Tateno S: Steroid therapy in IgA nephropathy: a prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Q J Med*, 61:935-943, 1986.
 39. Kobayashi Y, Hiki Y, Fuji K, Kurokawa A y Tateno S: Moderately proteinuric IgA nephropathy: prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases. *Nephron*, 53:250-253, 1989.
 40. Waldo FB, Alexander R, Wyatt RJ y Kohaut H: Alternate-day prednisone therapy in children with IgA associated nephritis. *Am J Kidney Dis*, 13:55-60, 1989.
 41. Mustonen J, Pasternack A y Rantala I: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol*, 20:172-176, 1983.
 42. Cheng IKP, Chan KW y Chan MK: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis*, 14:361-364, 1989.
 43. Lai KN, Lai FM, Chan KW y Ho HP: An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipid nephrosis. *Am J Clin Pathol*, 86:716-723, 1986.
 44. Lai KN, Lai FM y Vallance-Owen J: A short term trial of cyclosporine in IgA nephropathy. *Transplant Proc* (20 suppl), 4:297-303, 1988.
 45. Coppo R, Basolo B, Giachino O y cols.: Plasmapheresis in a patient with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: removal of IgA-containing circulating immune complexes and clinical recovery. *Nephron*, 40:488-490, 1985.
 46. Kincaid-Smith P (Citado en Clarkson AR): The treatment of IgA nephropathy. En: Clarkson AR (ed.), *IgA nephropathy. Topics in renal medicine*. Martinus Nijhoff, Boston, 214-224, 1986.
 47. Hene RJ y Kater L: Plasmapheresis in nephritis associated with Henoch-Schönlein purpura and in primary IgA nephropathy. *Plasma Ther Transfus Technology*, 4:165-173, 1983.
 48. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Aarons IA, Thompson T y Hale GM: Therapeutic options in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 12:443-448, 1988.
 49. Mohácsi G, Sonkodi S, Husz S, Dobozi A, Ivanyi B y Ormos J: *Dapsone treatment in primary IgA nephropathy*. Abstracts 3 Bari Seminar in Nephrology, 1987.
 50. Quirós J, González Cabrero J, Egido J, Herrero-Beaumont G y Martínez-Montero JC: Beneficial effect of fibronectin administration on chronic nephritis in rats. *Arthritis Rheum*, 1990. (En prensa.)
 51. Chan MK, Kwan SYL, Chan KW y Yeung CK: Controlled trial of antiplatelet agents in mesangial IgA glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 9:417-421, 1987.
 52. Miura M, Endoh M, Nomoto M y Sakai H: Long-term effect of urokinase therapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 32:209-216, 1989.
 53. Stahl RAK, Thaiss F, Kahf S, Brecht M, Scoeppe W y Helmchen U: The platelet activating factor receptor antagonist WEB 2170 improves glomerular hemodynamics and morphology in a proliferative model of immune mediated mesangial cell injury. *Kidney Int*, 37:378, 1990 (abstract).
 54. Tomino Y, Sakai H y Miura M: Effect of danazol on solubilization of immune deposits in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 4:135-140, 1984.
 55. Hamazaki T, Tateno S y Shishido H: Eicosapentanoic acid and IgA nephropathy. *Lancet*, 1:1017-1918, 1984.
 56. Donadio JV, Holman RT, Holub BJ y Bergstrath EJ: Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in mesangial IgA nephropathy. *Kidney Int*, 37:255, 1990 (abstract).
 57. Bennett WM, Walker RJ y Kincaid-Smith P: Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol*, 31:128-131, 1989.
 58. Cheng IKP, Chan PCK y Chan MK: The effect of fish-oil dietary supplement on the progression of mesangial IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 5:241-246, 1990.
 59. Matsubara M, Taguma Y, Kurosawa, Hotta O, Suzuki K y Futa G: Effect of camostat mesilate on heavy proteinuria in various nephropathies. *Clin Nephrol*, 32:119-123, 1989.