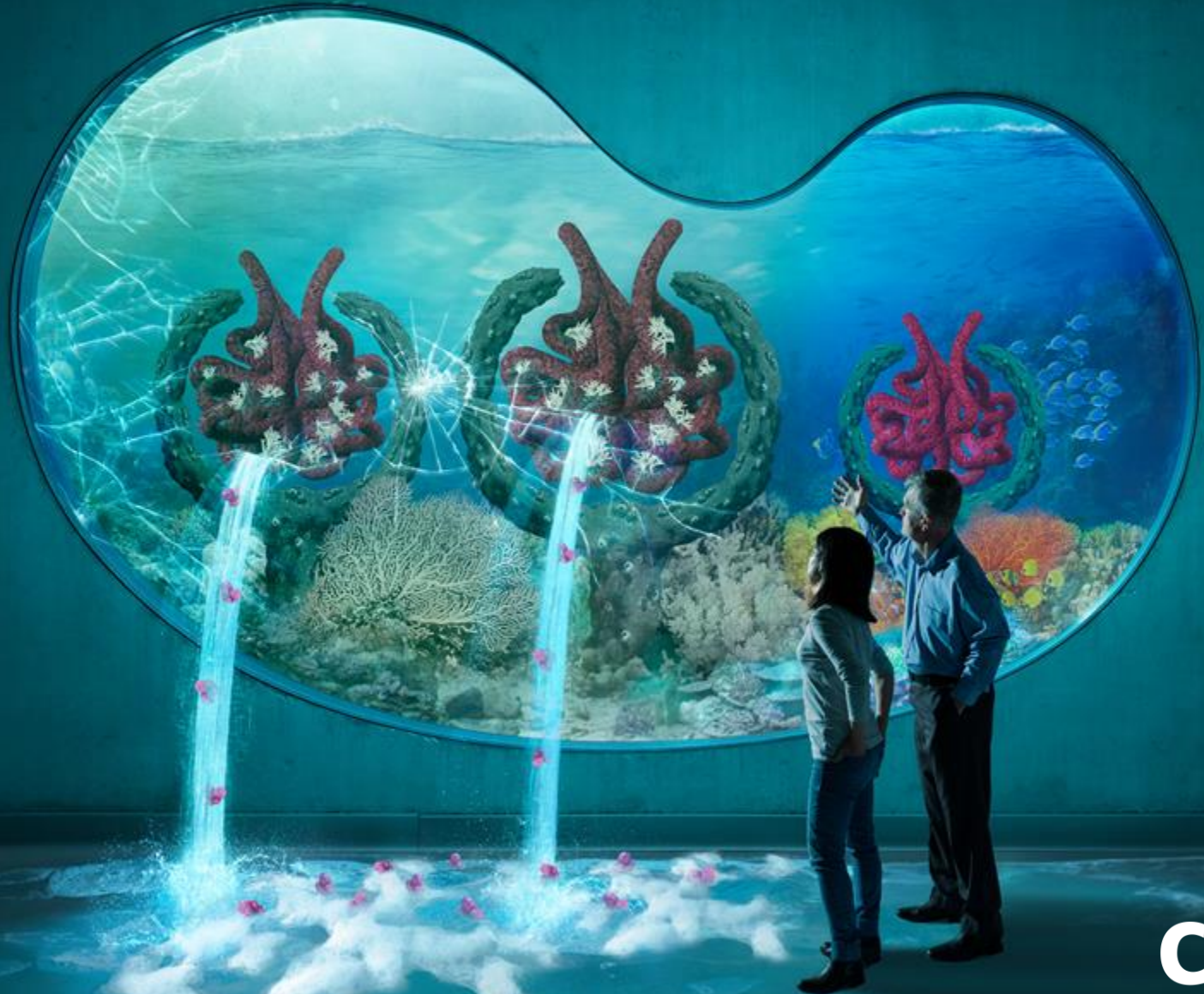


# La nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA) explicada

PRESENTACIÓN CON FINES  
PEDAGÓGICOS



# Una guía para la NIgA

Epidemiología

El mecanismo de la  
enfermedad

Progresión de la  
enfermedad

Importancia de la  
proteinuria

Tratamiento actual de  
KDIGO

# EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía por inmunoglobulina A  
(NlgA) explicada

 CSL

# LA NIgA ES EL TIPO DE GLOMERULONEFRITIS PRIMARIA MÁS PREVALENTE EN TODO EL MUNDO<sup>1,2</sup>

La NIgA es una de las principales causas mundiales de insuficiencia renal<sup>1,2</sup>



En todo el mundo, la incidencia de la NIgA confirmada con biopsia es de hasta

**~2,5 por cada 100 000**  
personas al año<sup>3</sup>

La NIgA se detecta en el 19-51 % de las biopsias renales realizadas en pacientes con enfermedad glomerular en Europa<sup>4</sup>

En la Unión Europea, la NIgA afecta a aproximadamente 4 de cada 10 000 personas<sup>5\*</sup>

\*El número de pacientes afectados por la NIgA se estima y evalúa a partir de datos de la UE, Islandia, Liechtenstein, Noruega y el Reino Unido. Estos datos representan una población de 519 200 000 personas (Eurostat)<sup>5</sup>.

NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1–276; 2. Yeo SC, et al. *Pediatr Nephrol* 2018;33:763–77; 3. McGrogan A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414–30; 4. Coppo R. *Kidney Dis* 2018;4:58–64; 5. EU/3/20/2336: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202336> (consultado: agosto de 2023).

# LA NlgA AFECTA A PERSONAS DE TODAS LAS EDADES Y ETNIAS<sup>1-5</sup>

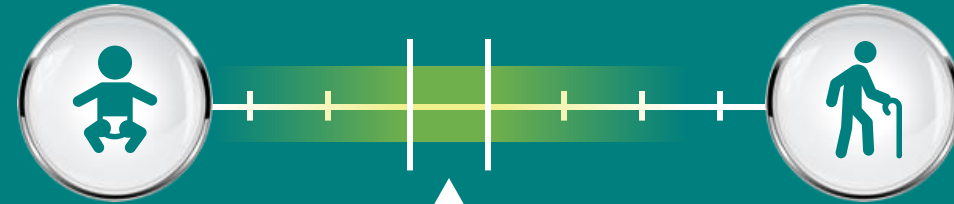
La prevalencia de la NlgA varía en función de la etnia y el sexo<sup>1-5</sup>



2:1 en Asia<sup>6</sup>  
6:1 en Europa y EE. UU.<sup>6</sup>

- Es más prevalente en personas de ascendencia asiática oriental, seguidas de las caucásicas, y es poco frecuente en personas de ascendencia africana<sup>1-4</sup>
  - Es hasta **13 veces** menos prevalente en afroamericanos que en caucásicos<sup>5</sup>
- Afecta con frecuencia a **varones y adultos jóvenes** que están sanos y **normalmente asintomáticos**<sup>4-6</sup>

La prevalencia puede ser superior a la notificada debido a las diferencias entre países en cuanto a técnicas y políticas de biopsia y a los distintos niveles de acceso a la atención primaria<sup>4,5</sup>



Suele detectarse durante la **tercera o cuarta década de la vida**<sup>5</sup>

NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Jennette JC, et al. *Kidney Int* 1985;29:944-50; 2. Korbet SM, et al. *Am J Kidney Dis* 1996;27:647-51; 3. Kiryluk K, et al. *PLoS Genetics* 2012;8:e1002765; 4. Yeo SC, et al. *Nephrology* 2019;24:885-95; 5. Nair R, et al. *Kidney Int* 2006;69:1455-58; 6. Deng W, et al. *BMC Nephrol* 2018;19:31.

# VARIOS FACTORES INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD DE UN PACIENTE PARA PADECER NIgA



## Factores genéticos<sup>1-4</sup>

- Los niveles de IgA<sub>1</sub> sérica deficiente en galactosa tienen una alta heredabilidad
- Los factores genéticos pueden influir en la presentación de anticuerpos contra la IgA<sub>1</sub> deficiente en galactosa
- Los factores genéticos y epigenéticos también pueden influir en la respuesta inmunitaria a antígenos infecciosos y alimentarios



## Entorno<sup>1,2</sup>

- La exposición de la mucosa a antígenos infecciosos puede aumentar el nivel circulante de IgA<sub>1</sub> deficiente en galactosa y los anticuerpos circulantes dirigidos contra esta IgA<sub>1</sub> anormal además de contribuir a la progresión de la enfermedad



## Factores relacionados con el estilo de vida<sup>1,3,4</sup>

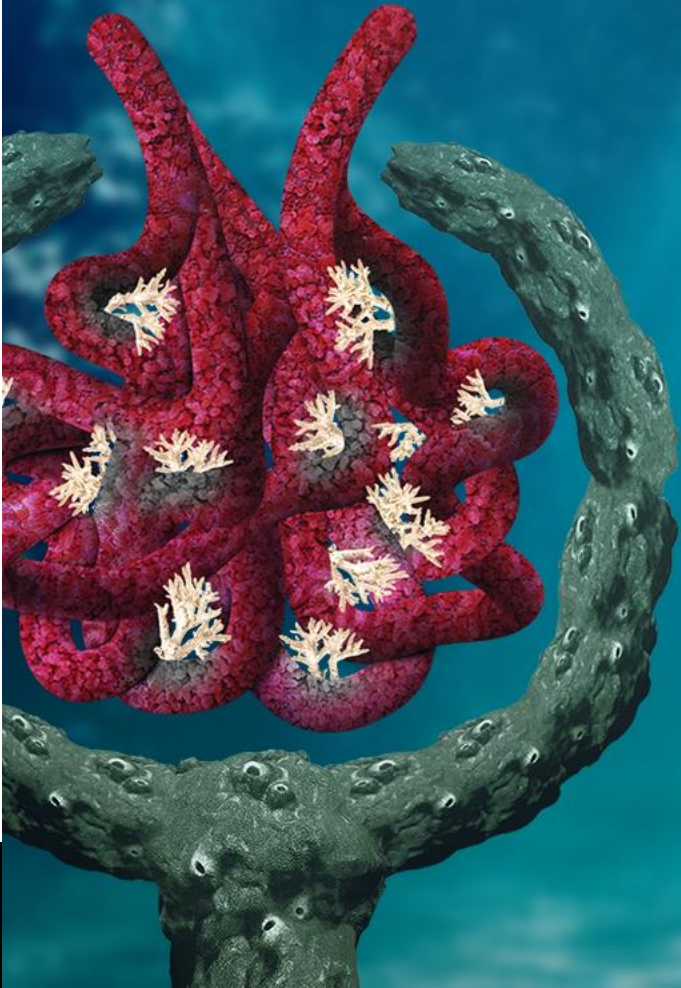
- La exposición de la mucosa a antígenos alimentarios puede aumentar la IgA<sub>1</sub> deficiente en galactosa circulante y los anticuerpos circulantes dirigidos contra esa IgA<sub>1</sub> anormal
- El aumento del consumo de sal, la obesidad, la hipertensión, la diabetes y los trastornos lipídicos pueden contribuir a la progresión de la enfermedad

NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1795–803; 2. Maiguma M, et al. *PLoS One* 2014;9:e90558; 3. Coppo R. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:360–6; 4. Yuzawa Y, et al. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:511–35.

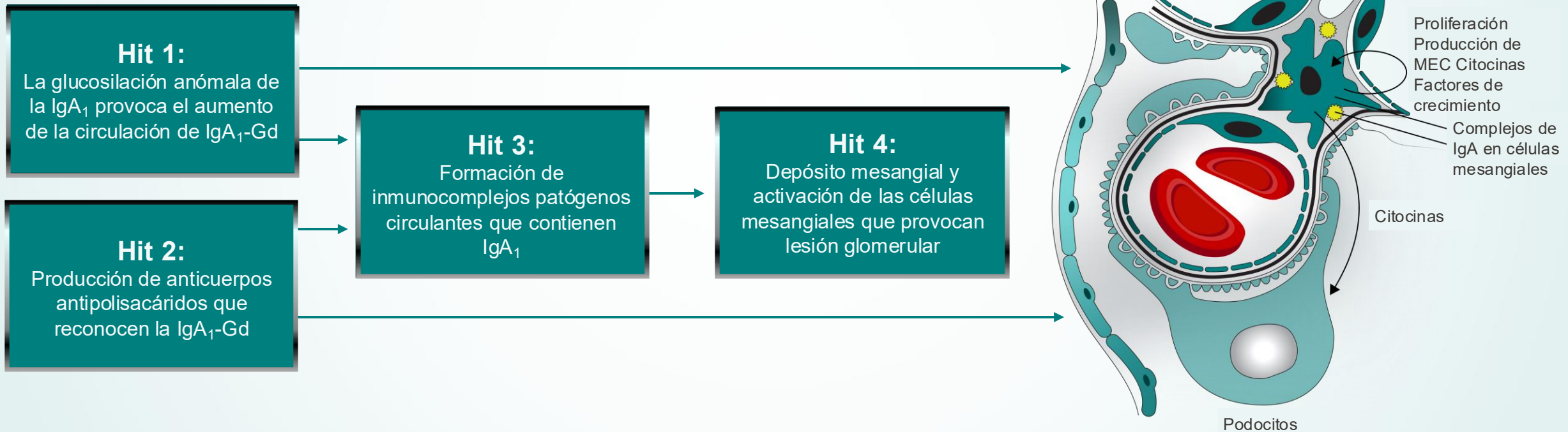
# EL MECANISMO DE LA ENFERMEDAD

La nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA) explicada



# EL DEPÓSITO GLOMERULAR DE INMUNOCOMPLEJOS QUE CONTIENEN IgA<sub>1</sub> DEFICIENTE EN GALACTOSA (IgA<sub>1</sub>-Gd) ES UN FACTOR CLAVE QUE CAUSA DAÑO RENAL<sup>1</sup>

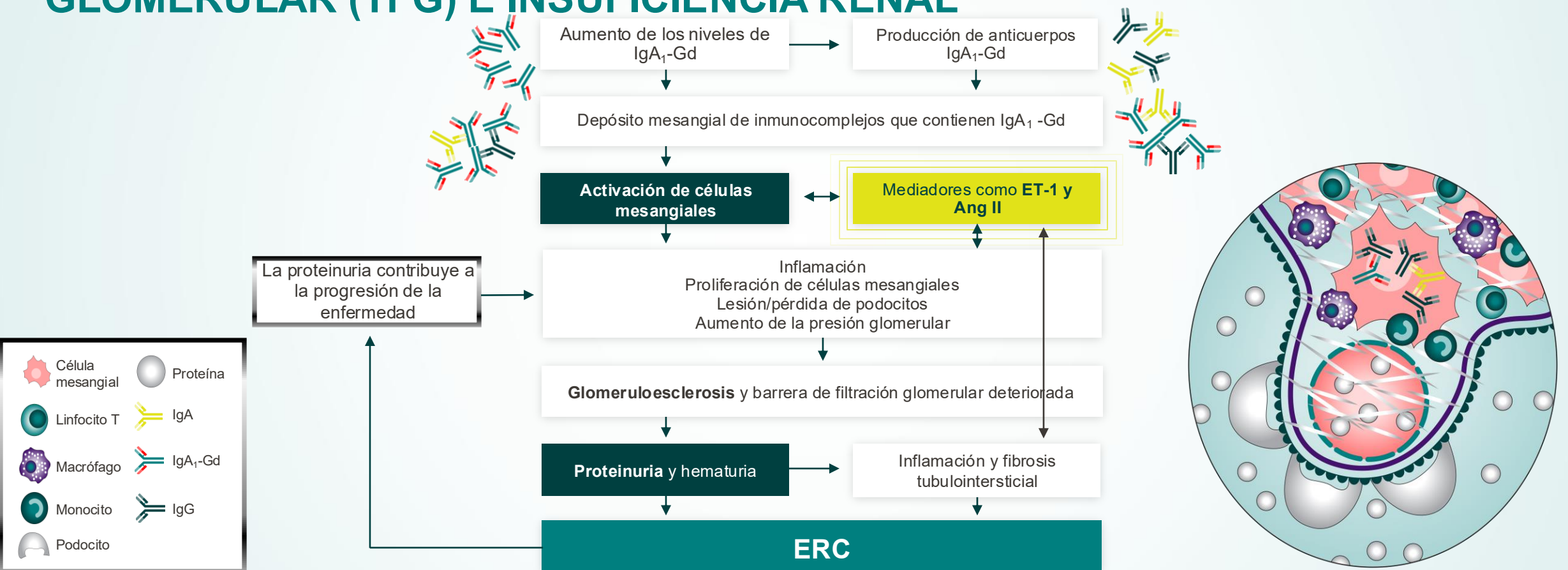
EXISTEN 4 HITS CLAVES IMPLICADOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA NlgA:



MEC: matriz extracelular; IgA<sub>1</sub>-Gd: IgA<sub>1</sub> deficiente en galactosa; IgA: inmunoglobulina A; IgA<sub>1</sub>: inmunoglobulina A subclase 1.

1. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1795-803.

# LOS INMUNOCOMPLEJOS QUE CONTIENEN IgA<sub>1</sub>-Gd PUEDEN PROVOCAR PROTEINURIA, REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (TFG) E INSUFICIENCIA RENAL<sup>1-5</sup>

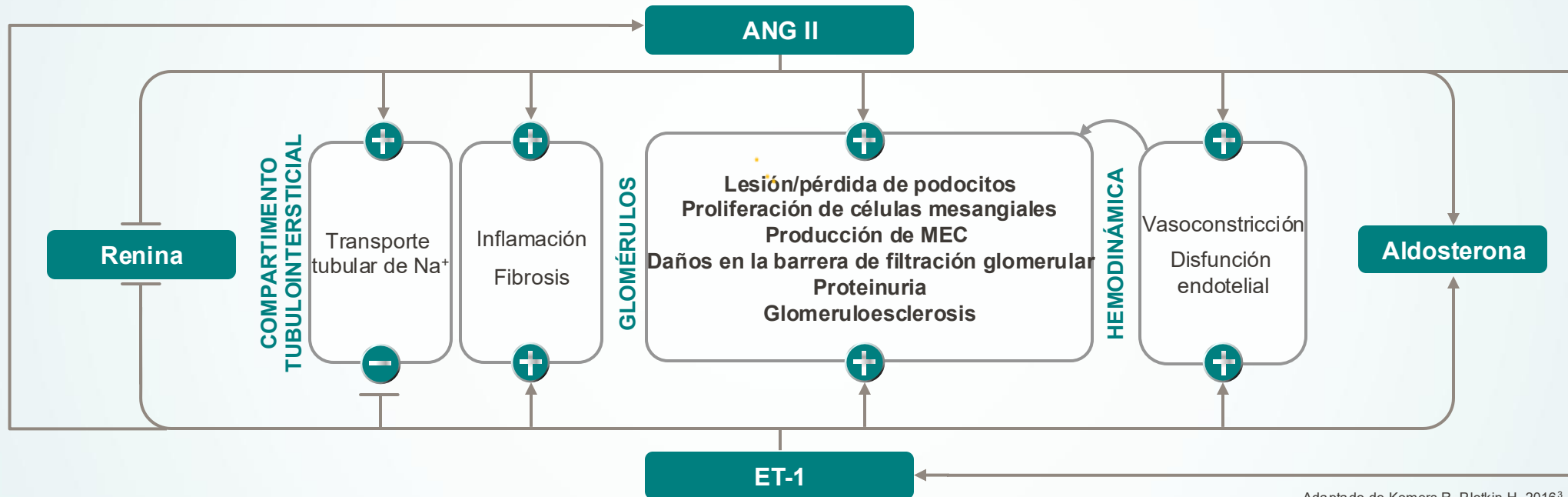


Ang II: angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; ET-1: endotelina-1; IgA<sub>1</sub>-Gd: IgA<sub>1</sub> deficiente en galactosa; TFG: tasa de filtración glomerular; IgA: inmunoglobulina A; IgA<sub>1</sub>: inmunoglobulina A subclase 1; IgG: inmunoglobulina G.

1. Komers R, Plotkin H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877-84; 2. Lai K, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16001; 3. Raina R, et al. *Kidney Dis* 2020;6:22-34; 4. Wyatt RJ, Julian BA. *N Engl J Med* 2013;368:2402-14; 5. Sharma S, Smyth B. *Kidney Blood Press Res* 2021;46:411-20.

# LA ET-1 Y LA ANG II ACTÚAN EN TÁNDEM AMPLIFICANDO EL DAÑO A TRAVÉS DE MÚLTIPLES PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS

## Acciones fisiopatológicas de la ET-1 y la ANG II en el riñón



Adaptado de Komers R, Plotkin H. 2016<sup>3</sup>

La ET-1 y la ANG II actúan en tándem amplificando la respuesta inflamatoria de las citocinas y potenciando la disfunción glomerular, la lesión tubulointersticial y la disfunción vascular, cuya consecuencia es un empeoramiento de la proteinuria que provoca un deterioro progresivo de la función renal<sup>1-3</sup>

ANG II: angiotensina II; MEC: matriz extracelular; ET-1: endotelina-1.

1. Siragy H, Carey R. *Am J Nephrol* 2010;31:541-50; 2. Ruiz-Ortega M, et al. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:269-88. 3. Komers R, Plotkin H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310:R877-84.

# PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La nefropatía por inmunoglobulina A  
(NlgA) explicada



CSL

# LA HERRAMIENTA INTERNACIONAL DE PREDICCIÓN DE LA NIgA PUEDE AYUDAR A IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ENFERMEDAD

## HERRAMIENTA DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

La Herramienta Internacional de Predicción de la NIgA, recomendada por las Guías KDIGO, incorpora datos clínicos e histológicos para permitir hacer un pronóstico en el momento de la biopsia que ayude a identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad y que requieran atención urgente para proteger la función renal<sup>1-4</sup>

La Herramienta de Predicción del Riesgo identifica los factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad, como la **proteinuria**

## DATOS INCLUIDOS EN LA HERRAMIENTA INTERNACIONAL DE PREDICCIÓN DE LA NIgA

TFG estimada en la biopsia.....ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Puntuación MEST M
	0
Presión arterial sistólica en el momento de la biopsia.....mm Hg	1
Presión arterial diastólica en el momento de la biopsia.....mm Hg	Puntuación MEST E
	0
Proteinuria en la biopsia.....g/día	1
Edad en el momento de la biopsia.....años	Puntuación MEST S
	0
	1
Raza	Puntuación MEST T
Caucásico	0
Chino	1
Japonés	2
Otros	
Uso de IECA o ARAII en el momento de la biopsia	Uso de inmunosupresores en el momento o antes de la biopsia
No	No
Sí	Sí

IECA: enzima convertidora de la angiotensina; ARAII: bloqueador del receptor de angiotensina II; TFG: tasa de filtración glomerular; NIgA: nefropatía (o nefritis) por IgA; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Enfermedad renal: mejorar los desenlaces globales); MEST: hiper celularidad mesangial y endocapilar, esclerosis segmentaria, atrofia tubular.

1. Zhang J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1112–20; 2. Barbour SJ, et al. *JAMA Intern Med* 2019;179:942–52; 3. QxMD. International IgAN Prediction Tool. Disponible en: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igAN-prediction-tool](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igAN-prediction-tool) (consultado en mayo de 2023);

4. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–276.

# LOS PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON NlgA TIENEN UN MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA<sup>1</sup>

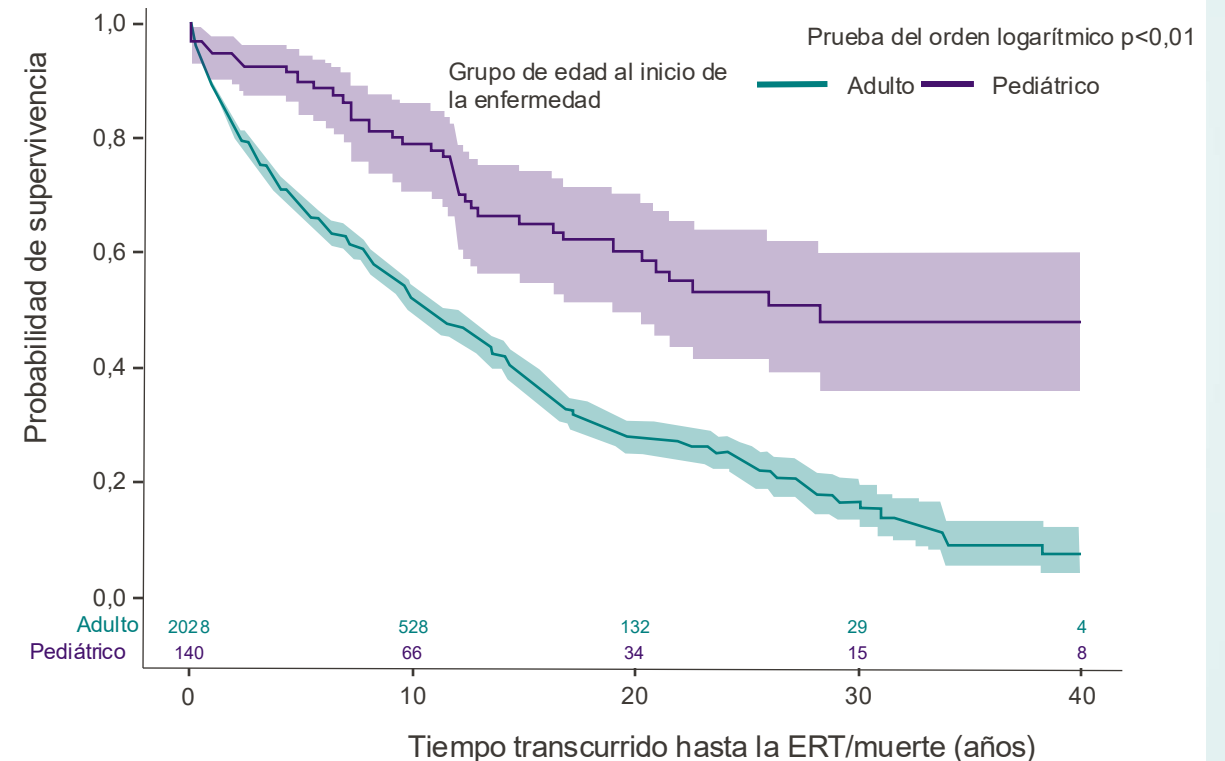
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Estudio realizado en el Reino Unido en pacientes con NlgA confirmada con biopsia (N = 2168)
- **Objetivo:** Describir la evolución espontánea de la NlgA en pacientes adultos y pediátricos, centrándose en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la IRT

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Cociente P/C en orina medio al inicio de 1,52 g/g con ~27 % de pacientes con proteinuria de rango nefrótico
- En los pacientes pediátricos y adultos se observó una probabilidad de supervivencia renal del 50 %, de 28 y 11 años, respectivamente
- Durante un periodo de seguimiento medio de 9,5 años, el 34 % de los pacientes pediátricos y el 51 % de los adultos progresaron a ERT

## Tiempo de supervivencia hasta la primera ERT/muerte (años)



Adaptado de Barratt J, et al. 2021

ERT: enfermedad renal terminal; NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A; P/C: cociente proteína/creatinina en orina.

1. Barratt J, et al. ASN 2021; presentación de póster (PO1577).

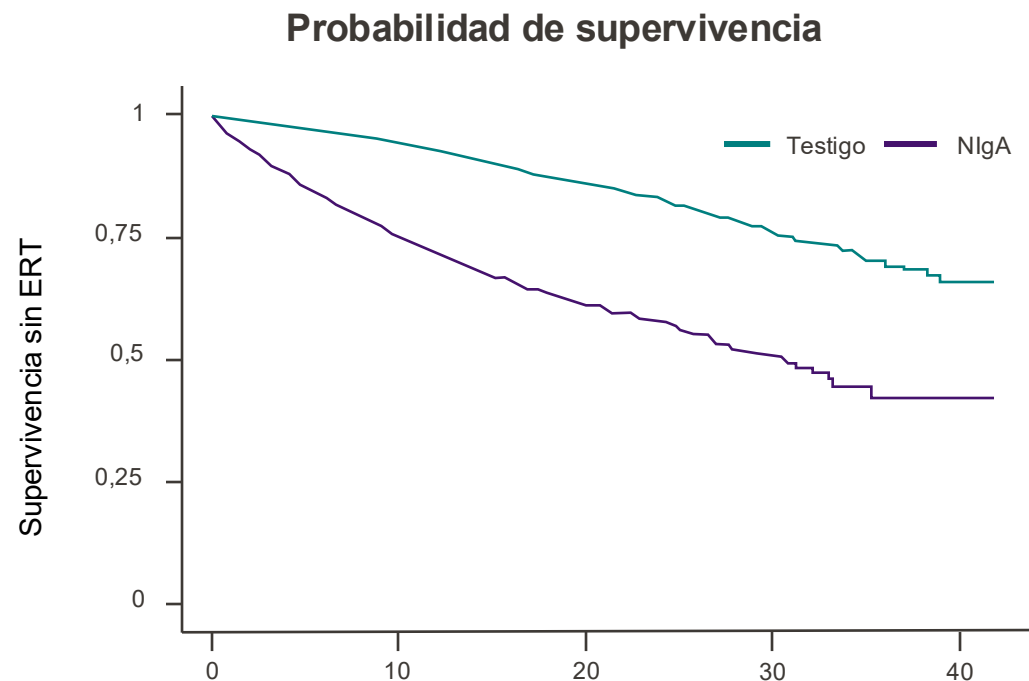
# Los pacientes con NIgA tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal o muerte<sup>1</sup>

## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Estudio de cohortes de población sueca (1974-2011) (N = 3622)
- **Objetivo:** Examinar la mortalidad global y por causas específicas, así como el riesgo de ERT en comparación con controles sanos emparejados\*

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Los pacientes con NIgA presentaban un 53 % más de riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con los controles sanos emparejados
- Este porcentaje equivale a una reducción de 6 años en la esperanza de vida media



<b>Controles sanos</b>	18 041 (0)	11 262 (831)	4621 (690)	949 (300)	25 (34)
<b>NIgA</b>	3622 (0)	1796 (789)	656 (243)	133 (67)	3 (9)

Adaptado de Jarrick *et al.* 2019

\*Emparejados por edad, sexo, año natural y país de residencia en el momento de la biopsia renal.

ERT: enfermedad renal terminal; NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Jarrick S, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2019;30:866–76.

# DESENLACES CLÍNICOS A LARGO PLAZO EN LA NEFROPATÍA POR IgA: EL ESTUDIO RADAR\*1

## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

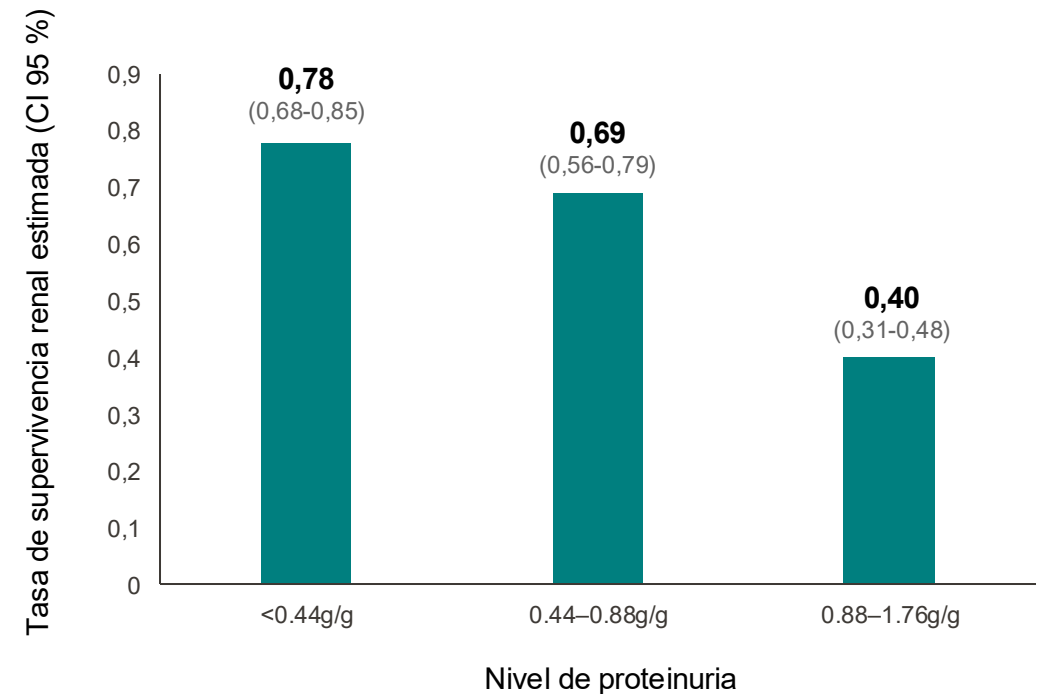
- Estudio de cohortes retrospectivo realizado en población del Reino Unido (2013-2022) (N = 2439)
- **Objetivo:** Examinar la relación entre la proteinuria, la pendiente de la TFGe y el riesgo a largo plazo de insuficiencia renal en pacientes con NIgA

## PRINCIPALES RESULTADOS

- La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 40 años y la media de edad con insuficiencia renal/muerte fue de 48 años
- Supervivencia renal media de 11,4 años
- El 30 % de los pacientes con proteinuria promediada en el tiempo de 0,44 a <0,8 g/g y aproximadamente el 20 % de los pacientes con proteinuria promediada en el tiempo <0,44 g/g padecieron insuficiencia renal en un periodo de 10 años

\*Registro de Enfermedades Renales Raras del Reino Unido.  
TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A.  
1. Pitcher D, et al. *Clin J Am Soc Nephro* 2023;18:727–38.

## Tasas estimadas de supervivencia renal a los 10 años basadas en la proteinuria promediada en el tiempo



Adaptado de Pitcher et al. 2023

# LA NIgA AFECTA GRAVEMENTE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES



El **bienestar de los pacientes** con NIgA progresiva se ve **significativamente afectado**, con síntomas de **dolor y fatiga** referidos con frecuencia<sup>1</sup> junto con depresión y ansiedad<sup>2</sup>

- **El miedo a la incertidumbre y a las complicaciones de los tratamientos** hace que los pacientes sientan ansiedad y depresión<sup>2</sup>



La **CdV** se ve gravemente afectada en los pacientes que **evolucionan a insuficiencia renal**:

- **Los síntomas físicos** incluyen fatiga\*, disfunción sexual, debilidad, insomnio, anorexia, disgeusia, náuseas, calambres musculares, prurito, dolor óseo y fracturas, alteraciones visuales y neuropatía<sup>2,3</sup>
- **Los síntomas mentales** incluyen depresión, ansiedad y disfunción cognitiva<sup>2,3</sup>

\*Definida como cansancio extremo y persistente, debilidad o agotamiento.

NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A; CdV: calidad de vida.

1. Kwon CS, et al. *J Health Econ Outcomes Res* 2021;8:36–45; 2. Lai KN, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16001; 3. Artom M, et al. *Kidney Int* 2014;86:497–505.

# La fatiga es frecuente en pacientes con NIgA y se asocia a un mal desenlace clínico<sup>1</sup>

## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Revisión bibliográfica sistemática de Embase, MEDLINE, Cochrane y EconLit, y congresos relevantes\*
- **Objetivo:** Analizar los datos científicos publicados sobre epidemiología, morbimortalidad y modelos de tratamiento actuales para la NIgA

## PRINCIPALES RESULTADOS

- En los 8 estudios que informaron sobre la CVRS, el dolor y la fatiga fueron los síntomas más mencionados

### Impacto del dolor y la fatiga en pacientes con NIgA

- **El dolor y la fatiga** fueron los síntomas que con más frecuencia se asociaron a una repercusión en la actividad física.
- Pacientes y cuidadores refirieron **malestar psíquico por la falta de asesoramiento** o información detallada sobre la NIgA.
- Los pacientes se vieron afectados por la **ansiedad, la depresión, el miedo a la progresión a la insuficiencia renal**, la necesidad de diálisis o trasplante y el riesgo de recurrencia de la NIgA tras el trasplante

\*Búsquedas realizadas entre enero de 2010 y junio de 2020 y de 2017 a 2020, respectivamente.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; IgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Kwon CS, et al. *J Health Econ Outcomes Res* 2021; 8:36–45.

# IMPORTANCIA DE LA PROTEINURIA

La nefropatía por inmunoglobulina A  
(NlgA) explicada

 CSL

# LOS MECANISMOS ACTIVADOS POR LA PROTEINURIA CONTRIBUYEN A LA ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA

## PROTEINURIA



Absorción excesiva de proteínas en el túbulo proximal<sup>1,2</sup>



**Sobrecarga proteica** de las células epiteliales tubulares y **propagación de la lesión**<sup>1</sup>



Apoptosis de células tubulares, infiltración de monocitos y acumulación intersticial de matriz extracelular<sup>1</sup>



La activación de las células tubulares proximales, la **inflamación intersticial**, y la expresión alterada de proteínas se asocian a la **fibrosis**<sup>1,3,4</sup>



## Aumento de la apoptosis en las células tubulares

- Apoptosis inducida por albuminuria *in vitro*<sup>5</sup>
- Proteinuria correlacionada con el número de células tubulares apoptóticas en muestras de biopsias pediátricas<sup>6</sup>

## Inflamación intersticial inducida

- Factor de inflamación intersticial regulado al alza en un modelo de proteinuria en insuficiencia renal *in vitro*<sup>7</sup>

1. Abbate M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974–84; 2. Christensen EI, Birn H. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F562–73; 3. Solic I, et al. *Int J Molecular Sci* 2021;22:3500; 4. Cravedi P, Remuzzi G. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:516–23; 5. Erkan E, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F1107–14; 6. Erkan E, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:398–407; 7. Wang Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1537–45.

# LA PROTEINURIA ES UN BIOMARCADOR DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR<sup>1</sup>

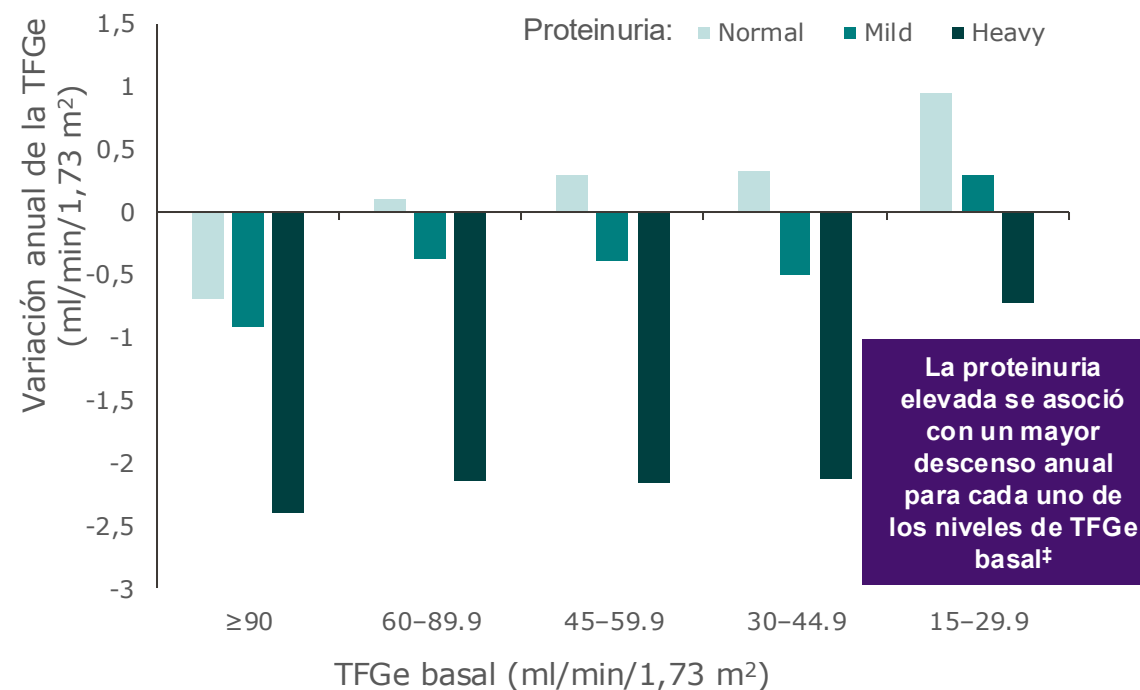
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- **Estudio:** Análisis\* de una cohorte de adultos que reciben tratamientos habituales para la enfermedad renal en una provincia canadiense (N = 638 150)
- **Objetivo:** Determinar la asociación entre la proteinuria basal y el deterioro anual de la función renal

## PRINCIPALES RESULTADOS

- La proteinuria de gravedad creciente se asoció a un mayor descenso de la TFGe, independientemente de la TFGe basal

## Tasa de variación de la TFGe por categorías de proteinuria<sup>†</sup>



Adaptado de Turin CT, et al. 2013

\*Covariables: edad, sexo, nivel socioeconómico, función renal, proteinuria y comorbilidades. <sup>†</sup>Tasa de cambio observada en hombres. <sup>‡</sup>Normal: prueba de orina negativa o CAC <30 mg/g; leve: prueba de orina 1+ o CAC 30-300 mg/g; elevada: prueba de orina 2+ o CAC >300 mg/g. TFGe ≥90, 60-89,9, 45-59,9, 30-44,9 y 15-29,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

CAC: cociente albúmina/creatinina; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

1. Turin CT, et al. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1661-7.

# EL AUMENTO DE LA PROTEINURIA ACELERA EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL<sup>1</sup>

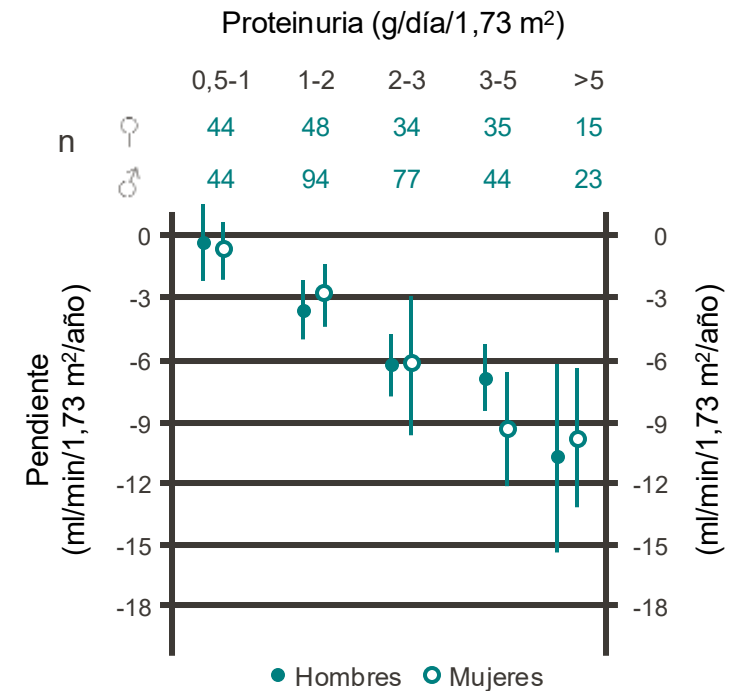
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Análisis de 542 pacientes\* del Registro de Glomerulonefritis de Toronto entre 1974 y 2005
- **Objetivo:** Evaluar la interacción entre la proteinuria y el deterioro de la función renal en hombres y mujeres con enfermedad glomerular

## PRINCIPALES RESULTADOS

- En pacientes con NlgA, el deterioro de la función renal se acelera con el aumento de los niveles de proteinuria

## Interacción entre la proteinuria y la tasa de deterioro de la función renal



Adaptado de Cattran D, et al. 2008

\*Con NlgA confirmada con biopsia.

IgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Cattran D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247-53.

# LA PROTEINURIA MANTENIDA ES EL FACTOR PREDICTIVO MÁS IMPORTANTE DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1</sup>

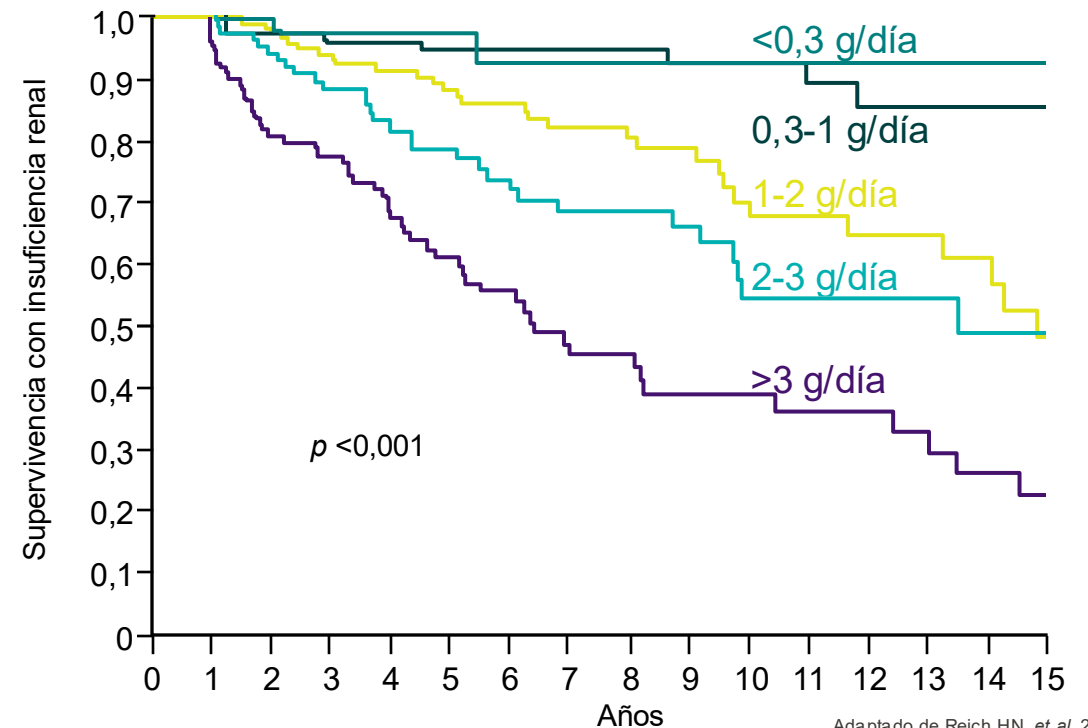
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Análisis de pacientes idóneos\* con NlgA confirmada con biopsia (N = 542)
- **Objetivo:** Examinar los efectos sobre el desenlace clínico de la exposición mantenida a la proteinuria

## PRINCIPALES RESULTADOS

- La proteinuria mantenida >1 g/día fue el factor predictivo más importante de la tasa de progresión de la enfermedad renal y de la aparición de insuficiencia renal
- Cada incremento diario **por encima de 1 g** se asocia con un aumento de **10 a 25 veces** de la velocidad de **disminución de la función renal**<sup>‡</sup>

Supervivencia renal por categoría de proteinuria PT<sup>†</sup>



Adaptado de Reich HN, et al. 2007

\*De los 1373 pacientes del Registro de Glomerulonefritis de Toronto, 542 cumplían los criterios de elegibilidad; los pacientes debían disponer de datos de proteinuria, datos de peso, tener al menos 16 años y más de 12 meses de seguimiento y se excluyeron si tenían una causa secundaria de depósito de IgA; †La proteinuria PT es un promedio de la media de las mediciones de proteinuria de cada período de 6 meses, con 6,5 años de seguimiento; ‡Se observaron diferencias similares en cuanto a la supervivencia renal.

IgA: nefropatía por inmunoglobulina A; PT: promediada en el tiempo.

1. Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177-83.

# LA REDUCCIÓN TEMPRANA DE LA PROTEINURIA PUEDE MEJORAR EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN LA NIgA<sup>1</sup>

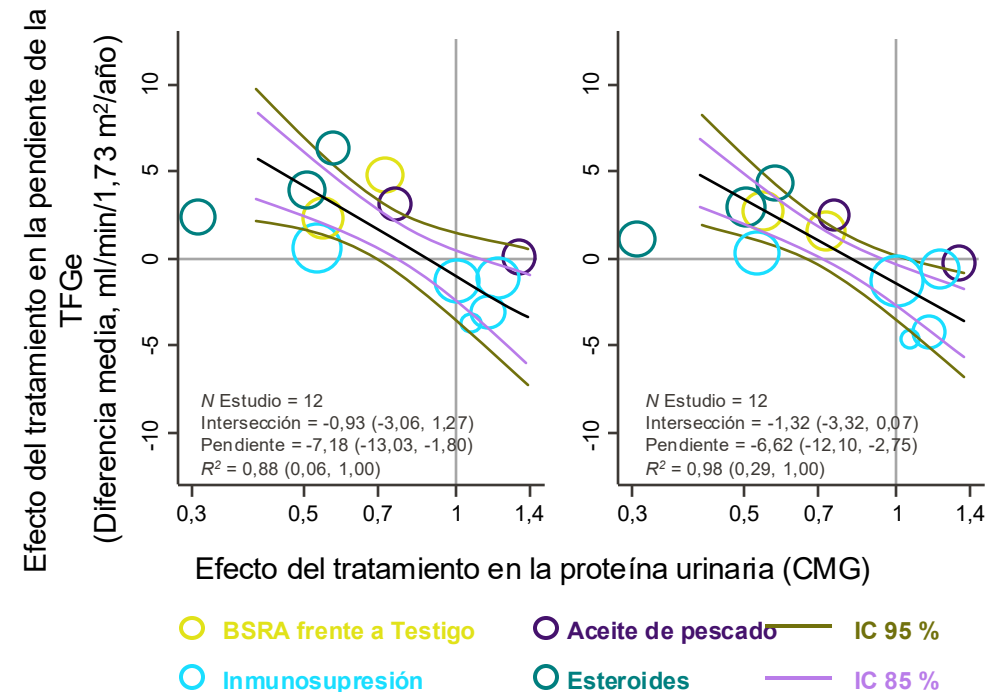
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Metanálisis de pacientes individuales de 1037 pacientes con NIgA en 12 ECA
- **Objetivo:** Evaluar el efecto del tratamiento en el cambio de la proteinuria y la pendiente de la TFGe

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Por cada **10 % de reducción** de la media geométrica del nivel de proteínas en orina mediante tratamiento se produjo una reducción asociada de **0,72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>** al año en la pendiente media de la TFGe

## Efecto del tratamiento en el cambio los niveles de proteínas en orina y efectos en la pendiente total de la TFGe



Adaptado de Inker LA, et al. 2021

TFGe: TFG estimada; TFG: tasa de filtración glomerular; NIgA, nefropatía por inmunoglobulina A; BSRA: bloqueo del sistema renina-angiotensina; ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

1. Inker LA, et al. *Am J Kidney Dis* 2021; 78:340–9.

# LA REDUCCIÓN DE LA PROTEINURIA PUEDE PREDECIR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO EN EL RETRASO DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL<sup>1</sup>

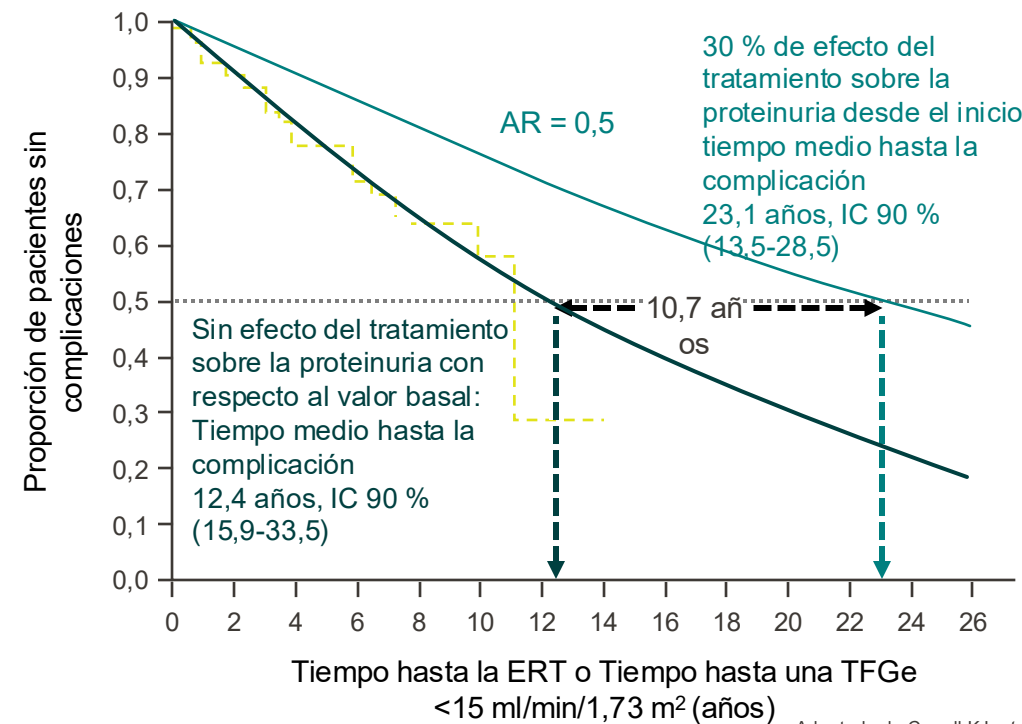
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Estudio de modelización de n = 81 pacientes con NIgA y proteinuria  $\geq 1,0$  g/día (o P/C  $\geq 1,0$  g/g) y una TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al inicio del bloqueo del SRA en la cohorte del Hospital Universitario de Leicester
- **Objetivo:** Calcular el retraso en el tiempo hacia la ERT\* conferido por el hipotético efecto del tratamiento para la proteinuria

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Una reducción del 30 % de la proteinuria a los 9 meses supone un 50 % menos de riesgo de ERT, que prolonga el tiempo medio hasta la ERT en 10,7 años

Tiempo hasta la ERT en pacientes con NIgA\*



Adaptado de Carroll KJ, et al. 2021

\*ERT definida como TFGe < 15 ml/min, inicio de diálisis o trasplante.

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; ERT: enfermedad renal terminal; NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A.; SRA, sistema renina-angiotensina

1. Carroll KJ, et al. Congreso ERA-EDTA 2021; presentación oral (MO246).

# LA REDUCCIÓN DE LA PROTEINURIA CAUSADA POR EL TRATAMIENTO SE ASOCIA A UN MEJOR PRONÓSTICO RENAL<sup>1</sup>

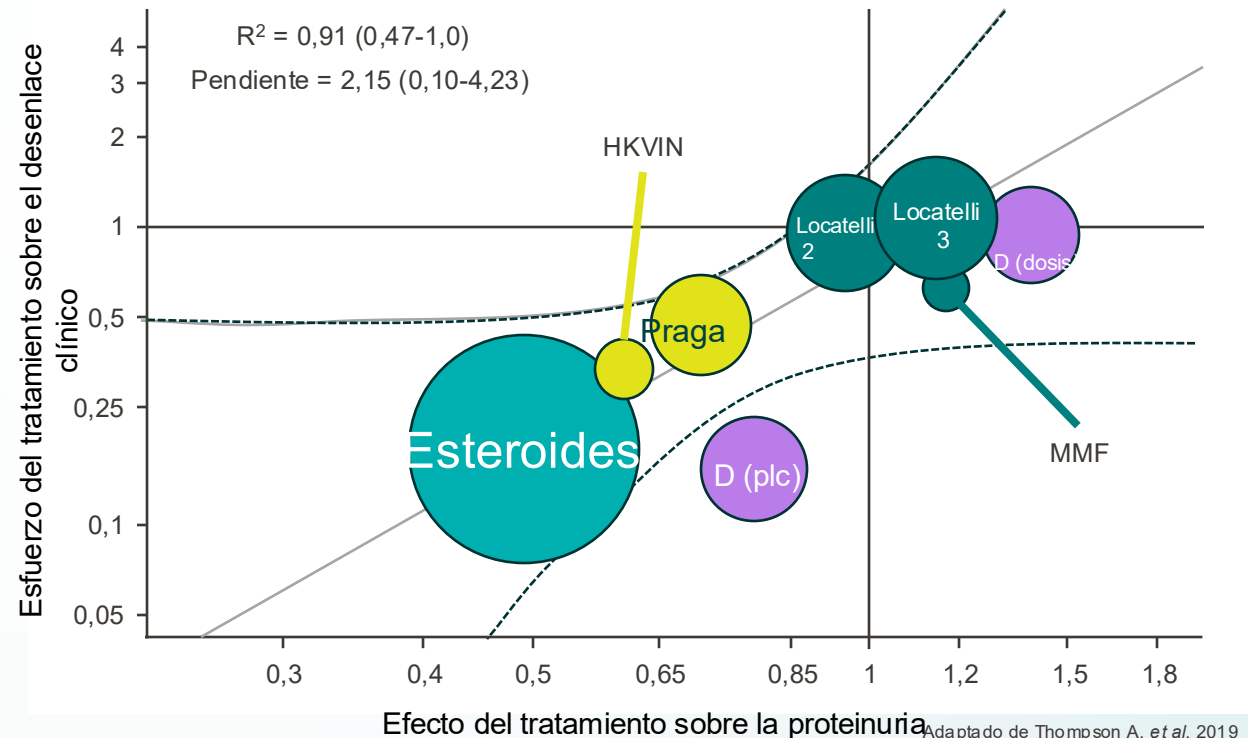
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Metanálisis de 13 ensayos controlados
- **Objetivo:** Identificar criterios indirectos de valoración que sirvan como predictores fiables del efecto de un tratamiento sobre el desenlace clínico renal a largo plazo\*

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Asociación entre el efecto del tratamiento sobre la proteinuria y el efecto sobre la duplicación de la creatinina sérica o la ERT ( $R^2 = 0,91 [0,47-1,0]^{\dagger}$ )
- Un  $R^2$  de 0,91 indica que para un efecto determinado del tratamiento sobre la excreción de proteínas en la orina se espera que el desenlace clínico sea el doble del efecto del tratamiento sobre la excreción de proteínas en la orina<sup>‡</sup>

## Efectos del tratamiento sobre el cambio de la proteinuria y los criterios de valoración clínicos



\*Criterios de valoración clínicos definidos como el tiempo transcurrido hasta la primera duplicación del nivel de creatinina sérica, la ERT o la muerte. <sup>†</sup>Las mediciones podrían realizarse entre los 7 y los 12 meses.

<sup>‡</sup>Cuando los respectivos efectos del tratamiento se expresan en las escalas del logaritmo natural del cociente de riesgos y el logaritmo natural de la media geométrica.

ERT: enfermedad renal terminal;  $R^2$ : correlación al cuadrado.

1. Thompson A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:469-81.

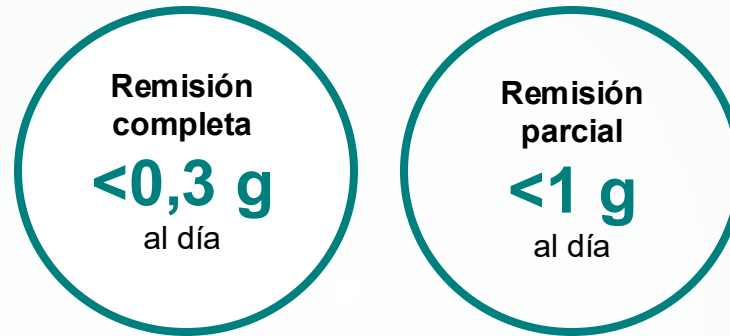
# TRATAMIENTO ACTUAL DE KDIGO

La nefropatía por inmunoglobulina A  
(NlgA) explicada

 CSL

# KDIGO RECOMIENDA NIVELES DE PROTEINURIA <1G/DÍA PARA CONSERVAR LA FUNCIÓN RENAL

En la NIgA, las guías KDIGO definen objetivos de proteinuria:<sup>1</sup>



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA KDIGO PARA LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

- Un **objetivo del tratamiento** es **reducir la proteinuria a <1 g/día<sup>1</sup>** y que los adultos con hipertensión arterial y ERC reciban tratamiento para alcanzar una presión arterial sistólica <120 mmHg<sup>2</sup>
- La Guía KDIGO define el alto riesgo de progresión en la NIgA como proteinuria >0,75-1 g/día a pesar de recibir al menos 90 días de tratamiento complementario optimizado<sup>1</sup>

PA: presión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Enfermedad renal: mejorar los desenlaces globales).

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–276; 2. Cheung A, et al. *Kid Int* 2021;99:559–69.

# KDIGO RECOMIENDA REDUCIR LA PROTEINURIA Y LA PA PARA MANTENER LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON NIgA<sup>1</sup>

## OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES:

- El tratamiento de primera línea incluye **antiproteínúricos** y **tratamiento antihipertensor** con IECA o ARAII
- Todos los pacientes con **proteinuria >0,5 g/día**, independientemente de si tienen o no hipertensión, deben ser **tratados con un IECA o un ARAII\***
- En pacientes con **proteinuria persistente >1 g/día** (a pesar de al menos 3 meses de tratamiento complementario optimizado) y un TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se deben tener en cuenta para un ciclo de 6 meses de **tratamiento con glucocorticoides**.  
Se debe avisar a los pacientes del importante riesgo de toxicidad que conlleva el tratamiento

\*Incluida como recomendación 1B en las guías KDIGO.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina II; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; NIgA: nefropatía por inmunoglobulina A; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Enfermedad renal: mejorar los desenlaces globales).

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–276.

# Kdigo recomienda la gestión de los pacientes con NlgA y alto riesgo de progresión<sup>1\*</sup>

## No aplicable a las formas variantes de IgA:

- Depósito de IgA con enfermedad de cambios mínimos
- NlgA con lesión renal aguda
- NlgA con glomerulonefritis de progresión rápida

**Proteinuria >1 g/día a pesar de 3 meses de tratamiento complementario optimizado:**

- Manejo de la PA
- Dosis máxima tolerada de IECA/BRA
- Modificación del estilo de vida
- Abordaje del riesgo cardiovascular

Estudiar la posibilidad de incluir al paciente en un ensayo clínico o

TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

A los pacientes que siguen presentando un alto riesgo de progresión\* se les debe ofrecer un tratamiento de 6 meses con glucocorticoides

Sopesar la posibilidad de tratamiento complementario máximo

TFGe ≥30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## Estratificación del riesgo de toxicidad:

- Edad avanzada
- TFGe <50ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Síndrome metabólico
- Obesidad mórbida
- Infección latente (TB, VIH, VHC, VHB)

El perfil riesgo/beneficio de los glucocorticoides debe estudiarse individualmente

## No aplicable a:

- Vasculitis por IgA
- NlgA secundaria a:
  - Virus (VIH, hepatitis)
  - Enfermedad intestinal inflamatoria
  - Enfermedad autoinmune
  - Cirrosis
- GN posinfecciosa con IgA dominante

## Poblaciones específicas:

- Japonesa: sopesar amigdalectomía
- China: sopesar el mofetilo como agente economizador de corticosteroides

Adaptado de KDIGO 2021

\*Definida como proteinuria >0,75-1 g/día a pesar de 3 meses de tratamiento complementario optimizado.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAlI: bloqueador del receptor de angiotensina II; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; GN: glomerulonefritis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IgA: inmunoglobulina A; NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A; TB: tuberculosis.

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–276.

# A PESAR DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES, MUCHOS PACIENTES SIGUEN PRESENTANDO UN ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1</sup>

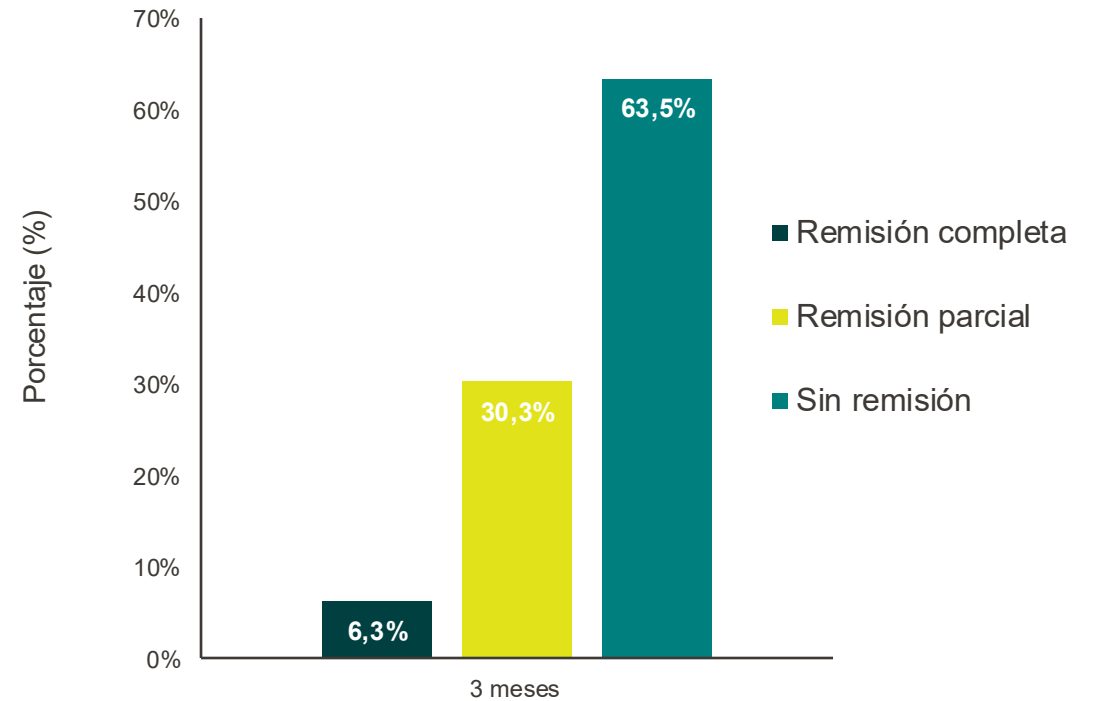
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Estudio prospectivo de pacientes con NlgA\* (N = 96)
- **Objetivo:** Investigar el efecto de los IECA/ARAII en la progresión de la enfermedad renal

## PRINCIPALES RESULTADOS

- Se observó remisión parcial<sup>†</sup> de la proteinuria en 29 pacientes (30,2 %) tras 3 meses de tratamiento
- El 63,5 % de los pacientes tratados con un IECA o un ARAII no consiguieron la remisión tras 3 meses de tratamiento

## Tasa de remisión de la proteinuria tras 3 meses de tratamiento



Adaptado de Bagchi S, et al. 2021

\*Con NlgA confirmada con biopsia y proteína urinaria  $\geq 1$  g/día.

<sup>†</sup>La remisión parcial de la proteinuria se definió como  $< 1$  g/día y  $\geq 50$  % de disminución respecto al valor basal con función renal estable (reducción  $\leq 25$  % de la TFGe).

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonista del receptor de angiotensina II; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A.

1. Bagchi S, et al. *Kidney Int Rep* 2021;6:1661-8.

# EXISTE UNA IMPORTANTE NECESIDAD INSATISFECHA DE TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD QUE CONSERVEN LA FUNCIÓN RENAL

## CONSIDERACIONES SOBRE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD

- Con los **tratamientos habituales actuales**, más de la mitad de los pacientes **permanecen por encima del nivel deseado de proteinuria** de >0,75-1 g/día y están en un **alto riesgo de progresión de la enfermedad**<sup>1-3</sup>
- Los datos que respaldan la recomendación del tratamiento con IECA/ISRA son de calidad baja a moderada, y los estudios específicos para la NlgA son limitados<sup>1</sup>
- El uso de los ISRA como IECA/ ARAlI e inmunosupresión con respecto a los ISRA solos sigue siendo objeto de controversia<sup>4,5</sup>
- **El tratamiento inmunosupresor** debe evitarse en determinados pacientes ya que comporta un **riesgo significativo de toxicidad**<sup>1,6</sup> o un mayor riesgo de mortalidad<sup>7</sup>
- El uso de dosis altas de esteroides y otros inmunosupresores se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones en pacientes con NlgA<sup>6,8</sup>

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAlI: bloqueador del receptor de angiotensina II; NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A; SRA: sistema renina-angiotensina; TdR: tratamiento de referencia.

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-276; 2. Woo KT, et al. *Kidney Int* 2000;58:2485-91; 3. Bagchi S, et al. *Kidney Int Rep* 2021;6:1661-8; 4. Campbell KN. *Kidney360* 2021;29:1084-6; 5. Rauen T, et al. *Kidney Int* 2020;98:1044-52; 6. Rauen T, et al. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:317-25; 7. Jarrick S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:866-76; 8. Lv J, et al. *JAMA* 2017;318:432-42.

- La NlgA, la **glomerulonefritis más frecuente en todo el mundo**, se caracteriza por el depósito glomerular de inmunocomplejos que contienen IgA<sub>1</sub>-GD que **provocan daños renales**
- En la NlgA, la **reducción de la proteinuria** se asocia a un **retraso en la progresión de la enfermedad** y a **una mayor supervivencia renal**
- Las guías KDIGO recomiendan **reducir la proteinuria a <1 g/día** para reducir el riesgo de complicaciones renales y **mejorar la supervivencia de los riñones**
- Sigue habiendo una **gran necesidad clínica no cubierta en el tratamiento de la NlgA**; una proporción significativa de pacientes sigue teniendo un riesgo elevado de progresión a pesar del tratamiento complementario máximo