



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

**“FACTORES ASOCIADOS A MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO DE
ESTEROIDES EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL
SEGMENTARIA ”**

TESIS QUE PRESENTA
DRA. RAQUEL YAZMIN LOPEZ PEREZ
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:
DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA
DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MARIA EUGENIA GALVÁN PLATA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 085 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **07/04/2016**

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"FACTORES ASOCIADOS A MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL SEGMENTARIA "

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
B-2016-3601-47

ATENTAMENTE

DR. (R) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

DEDICATORIAS

A Dios por el don de la vida, por guiar cada uno de mis pasos.

A mis padres que con amor y dedicación han hecho que llegue hasta este momento de mi vida. Papá, gracias por ser mi ejemplo como médico y por heredarme el amor a la medicina. Mamá, gracias por hacer de mí la mujer que soy.

A mi esposo, compañero en esta aventura llamada medicina, por su amor y paciencia, por ser mi inspiración, el motor que siempre me impulsa a descubrir nuevos horizontes.

A mis hermanos que han logrado hacer que este camino sea más divertido de lo que podía esperarse. Los quiero mucho.

A mi tío Hugo que con su manera especial ha alentado cada una de mis metas, este es un paso más en el camino...

A Bo a mi Tita a diario recibo sus bendiciones

A mis familiares, en especial a las familias **Pérez Mejía, Pérez Gómez, De León Rendón, De León Lozano, Meza Rodríguez, a Magdalena De León** por estar siempre cerca a pesar de la distancia, por las palabras de aliento, por sus oraciones.

Al **Dr. Miguel Guillermo Flores Padilla**, por su paciencia, su apoyo incondicional y sus enseñanzas, por ayudarme a concluir este proyecto. Gracias Maestro!

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por formarme dentro de ella, por permitirme ser parte de una generación de triunfadores.

Al Centro Medico Nacional Siglo XXI por brindarme la oportunidad de conocer y aprender de grandes maestros de la medicina interna.

A mis profesores, por todos sus conocimientos compartidos, por marcar cada pasó de mi residencia médica. Por ser la esencia de mi conocimiento.

A Rigoberto Pérez por los momentos de alegría por creer en mí.

A mis compañeros y hermanos, que durante esta maravillosa experiencia, han compartido día a día, su vida, sus risas y éxitos.

INDICE

	Página
RESUMEN	1
1. MARCO TÉORICO	4
1.1. Introducción.....	4
1.2 Definición	5
1.3 Epidemiología.....	6
1.4 Fisiopatología.....	9
1.5 Presentación clínica.....	12
1.6 Clasificación	14
1.7 Tratamiento.....	17
1.8 Resistencia a esteroides.....	20
1.9 Pronóstico.....	23
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
3. JUSTIFICACIÓN	26
4. OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo general	27
5.2 Objetivo específico.....	27
5. HIPÓTESIS	28
5.1 Hipótesis nula.....	28
5.2 Hipótesis alterna	28
6. MATERIAL Y MÉTODOS	29

6.1	Diseño de estudio	29
6.2	Universo de trabajo	29
6.3	Muestra	29
6.4	Variables	29
6.4.1	Tipo de variables	29
6.4.2	Universo de trabajo	29
6.5	Operacionalización de variables	30
6.5.1	Variables dependientes	30
6.5.2	Variables independientes	30
6.7	Criterios de selección	46
6.7.1	Criterios de inclusión	46
6.7.2	Criterios de exclusión	46
6.7.3	Criterios de eliminación	47
6.8	Desarrollo general del estudio	47
6.9	Plan de análisis	47
7.	POBLACIÓN	49
7.1	Cálculo de la muestra	49
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
9.	RECURSOS	52

10. RESULTADOS	54
10.1 Hallazgos histológicos	57
10.2 Respuesta a tratamiento	59
11. ANALISIS Y DISCUSIÓN	62
12. CONCLUSIONES	57
13. BIBLIOGRAFÍA	68
14 ANEXOS	77
14.1 Consentimiento informado	
14.2 Hoja de recolección de datos.	

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS*

SIGLAS	DESCRIPCIÓN
GFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
NOS	No especifica
IMC	Índice de Masa Corporal
HAS	Hipertensión arterial sistémica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ALB	Albúmina
MEQ	Miliequivalentes
MG/DL	Miligramos/decilitro
IECA/ARA	Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
ARA	Antagonista de receptor de angiotensina
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
TFG	Tasa e filtrado glomerular
P	Valor de p
IC	Intervalo de confianza
RR	Riesgo relativo
N	Número

*Se describen las abreviaturas más utilizadas en el presente trabajo. La descripción de las abreviaturas que no se encuentra en la lista anterior, estará referenciada en el texto.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
TABLA 1	Características demográficas de pacientes con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	55
TABLA 2	Estadios KDOQUI al ingreso.	56
TABLA 3	Características demográficas, clínicas y de laboratorio de variante histopatológica Glomeruloesclerosis global y segmentaria.	57
TABLA 4	Comportamiento bioquímico en evolución del tratamiento	59
TABLA 5	Factores asociados a mala respuesta a tratamiento de primera línea.	61
TABLA 6	Relación de respuesta completa vs no respuesta de acuerdo a cifras de albúmina y colesterol al diagnóstico.	61

INDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

TABLA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
FIGURA 1	Variantes histológicas de GFS	8
FIGURA 2	Estructura del glomérulo renal	10
GRÁFICO 1	Respuesta a tratamiento con esteroides	55
GRÁFICO 2	Respuesta a tratamiento y variable histológica	60

1. DATOS DE ALUMNO	1. DATOS DEL ALUMNO
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Carrera No. Cuenta	López Pérez Raquel Yazmin 5567258547 Autónoma de México Medicina Medicina Interna 514234421
2. DATOS DEL ASESOR	2. DATOS DE ASESOR
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Flores Padilla Miguel Guillermo
3.DATOS DE LA TESIS	3. DATOS DE LA TESIS
Título No. Páginas Año Número de Registro	"FACTORES ASOCIADOS A MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL SEGMENTARIA " 80 2017

RESUMEN

Introducción

La glomeruloesclerosis focal segmentaria (GFS) se define como una lesión histológica con cambios clinicopatológicos que pueden ser primarias (idiopáticos) o de etiología secundaria. Se observan un patrón relativamente difuso en la citoestructura de los podocitos en el microscopio electrónico. La base de la patogenia es la lesión al podocito glomerular. Representa 35 % de los casos de glomerulonefritis en adultos.

El pronóstico de GSF idiopática es variable. Factores pronósticos con un papel importante son: el grado de proteinuria, el nivel de creatinina plasmática, el subtipo morfológico, y la respuesta a la terapia.

Korbet SM y colaboradores describen que los pacientes el curso de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) que se presenta con síndrome nefrótico, encontrando que aquellos con proteinuria masiva tienen un pronóstico peor que los pacientes nefróticos con proteinuria en rangos no nefróticos. El único factor que es un predictor negativo significativo de progresión a enfermedad renal terminal es la remisión de la proteinuria.

Objetivo

Conocer factores clínicos y bioquímicos asociados a mal mala respuesta al tratamiento en pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria que reciben tratamiento con esteroides.

Material y Métodos

Estudio transversal con pacientes adultos de la consulta externa del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI) con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal segmentaria en tratamiento al diagnóstico con esteroides.

Resultados

Se incluyeron un total de 70 pacientes con GFS vistos en la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. El 50% de pacientes fueron mujeres y 50 % hombres con edad 39.5 ± 12.5 años. La edad al diagnóstico fue de 34.1 años ± 11.8 , IMC 25 ± 4.3 . La frecuencia de comorbilidades fue la siguiente: Hipertensión arterial 28.6%, Diabetes Mellitus tipo 2 6 8.6% VIH 4.3% Dislipidemia 15.7%. Los pacientes fueron tratados con esteroides a dosis de 1 mg/kg/día por un periodo de doce semanas, 14 pacientes lograron remisión completa, 36 presentaron una remisión parcial y 20 pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento.

No encontramos asociación entre la no respuesta al tratamiento médico con el género ($p=.856$), la proteinuria en rangos nefróticos y el tipo de variable histológica (.522). Sin embargo en el análisis de subgrupos encontramos que la hipoalbuminemia ($p=.005$) e hipercolesterolemia ($p=0.67$) al diagnóstico se asocia a no respuesta al tratamiento con esteroides. Los pacientes con proteinuria en rango nefrótico tuvieron menos tasa de respuesta a tratamiento con esteroides, al realizar el análisis de regresión logística.

Conclusiones

No encontramos asociación entre el género, edad al diagnóstico, índice de masa corporal y el tipo de variable histológica con no respuesta a tratamiento con esteroides.

Existe asociación entre la hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y proteinuria en rango nefrótico al diagnóstico con no respuesta después de 12 semanas de tratamiento con esteroides en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Palabras clave: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, respuesta a esteroides, proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis focal segmentaria (GFS) se define como una lesión histológica con cambios clinicopatológicos que pueden ser primarias (idiopáticos) o de etiología secundaria. Se observan alteraciones en la citoestructura de los podocitos, identificado en microscopio electrónico un patrón relativamente difuso. La base de la patogenia es la lesión al podocito glomerular. Representa 35 % de los casos de glomeruloesclerosis en adultos, del total de casos un pequeño porcentaje se presenta como nefropatía idiopática en niños.

En los adultos la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es conocida como la causa primaria de síndrome nefrótico más común y es la enfermedad glomerular primaria con mayor progresión a enfermedad renal terminal. En términos generales se clasifica en dos grandes grupos: glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con asociación conocida a infecciones (nefropatía asociada a VIH) uso de drogas (heroína) obesidad mórbida, nefropatía por reflujo y adaptativa. Los factores de riesgos asociados a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluye: raza negra, proteinuria mayor a 2 gramos en 24 horas, elevación de niveles de creatinina y disminución de tasa de filtrado glomerular respecto al nivel basal.

Esta nefropatía se manifiesta con distintas presentaciones clínicas que envuelven etiologías y fisiopatologías diversas. Se puede presentar como un síndrome nefrótico y comúnmente se acompaña de falla renal, hematuria e hipertensión, como una proteinuria subnefrótica o de manera asintomática.

Su fisiopatología esta mediada por respuesta de linfocitos y citocinas. Se conoce dentro de la patogenia de la enfermedad que se produce una lesión al glomérulo con pérdida de la permeabilidad y superficie total de los podocitos.

En relación a su fisiopatogenia existen diversos trabajos que estudiaron el rol de "genes candidatos" que intervienen en el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La clasificación histopatológica diferencia 5 tipos morfológicos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria: perihiliar, no especifica (NOS), celular, punta (TIP) y colapsante.

El diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria se confirma por biopsia renal al encontrarse esclerosis de algunos glomérulos (focal) que afecta una porción de la totalidad del glomérulo (segmentarias) en la microscopia de luz.

El curso de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es variable, esta variabilidad pueden ocurrir por sus diversas etiologías o por factores que involucren la terapia. Estos lineamientos incluyen segregación por impronta genética, edad, grado de función renal o cantidad de proteinuria al momento del diagnóstico.

1.2 DEFINICIÓN

En 1925 Karl T. Fahr, un patólogo Alemán describió "La nefrosis lipoidea progresiva" que en 1925 se denominó Glomeruloesclerosis focal segmentaria. En 1957 Arnol Rich fue el primero en reportar hallazgos de esclerosis en el aparato yuxtaglomerular renal en autopsias de niños con nefrosis y uremia. ^(1, 2)

La glomerulonefritis focal segmentaria se define como lesión histológica con cambios cliniopatológicos que pueden ser primarias (idiopáticos) o de etiología secundaria. Se observan alteraciones en la citoestructura de los podocitos, identificado en microscopio electrónico relativamente un patrón difuso, con célula blanco como patogenia de lesión al podocito. Representa 35 % de los casos de glomeruloesclerosis en adultos, del total de casos un pequeño porcentaje se presenta como nefropatía idiopática en niños. Es en

adultos la principal causa de enfermedad renal glomerular que progresa a estadio terminal de enfermedad renal.

Theodor Fahr es su libro describió las características histopatológicas de las formas idiopáticas de FGS ⁽³⁾

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria representa aproximadamente 20% de los casos de síndrome nefrótico con niños y 40% en población adulta. Con incidencia calculada de 7 / 1 000 000 habitantes. Es el trastorno glomerular primario más común que causa enfermedad renal terminal en Estados Unidos, con una prevalencia de 4%.⁽⁴⁾

Dentro de los factores de riesgo conocidos para su desarrollo figuran: género masculino, raza negra, antecedentes familiares , abuso de heroína, automedicación, infección viral crónica, riñón único y obesidad ⁽⁵⁾

La proporción de enfermedad renal crónica en estado terminal atribuido a glomeruloesclerosis focal segmentaria se ha incrementado 11 veces de 0.2% en 1980 a 2.3% en 2000 en algunas series que no incluyeron a pacientes con VIH. ^(6, 7)

Las causas de GFS son clasificadas en dos formas: primaria (idiopática) y secundaria con base en aspectos funcionales y etiológicos, de la enfermedad. La etiología primaria se identifica en 60% de los casos y como origen secundario un 40%.

La forma primaria o idiopática suele iniciarse entre la tercera y cuarta década de la vida predomina en género masculino y 70% debutan con un síndrome nefrótico con proteinuria habitualmente < 10 g/ 24 horas (proteinuria mayor se asocia a causas secundarias) en 50% de los casos existe asociación con hipertensión arterial sistémica y hematuria microscópica, 30% tiene algún grado de insuficiencia renal al diagnóstico.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Las causas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria pueden ser debida a mutaciones específicas, virus asociados (VIH tipo 1, parvovirus B19, virus simiano 40, citomegalovirus y virus Epstein Barr).^(11, 12)

Algunas drogas que pueden ocasionar glomeruloesclerosis focal segmentaria: heroína, interferón alfa, beta y gamma, litio, pamidronato, sirolimus, inhibidores de la calcineurina, nefrotoxicidad y esteroides anabólicos.¹⁰ También la obesidad morbida se ha asociado con incremento de riesgo de desarrollo de GFS según reportes de hallazgos en biopsias⁽¹³⁾

Las entidades clínicopatológicas que comprenden la glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluye cinco variantes: no especificado (NOS), celular, colapsante, patrón celular de punta glomerular y perihiliar (Figura 1)

En un estudio realizado por el grupo de Guditi se estudiaron 116 pacientes con hallazgo por biopsia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. De todos los casos en la unidad de estudio 35.47% tuvieron glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La variante histológica más frecuente fue la inespecífica NOS (62.2%) seguida de perihiliar (11.2%), celular (9.4%) y punta glomerular (7.7%), la variante menos reportada fue la variedad colapsante (4.3%). El mayor grado de proteinuria se observó en las variedades punta glomerular y colapsante, por lo que su estudio sugiere que la clasificación histopatológica influye en la respuesta a tratamiento y es un predictor pronóstico.

En otro estudio la mayoría de los pacientes presentaban la variante no especifica reportada en 81.8%.Las descripción de las características clínicas de los pacientes con variante no especifica (NOS) reportó: proteinuria en rango no nefrótico en 55.6%, proteinuria en rango nefrótico en 38.9% y hematuria aislada en 5.6% .⁽¹⁴⁾



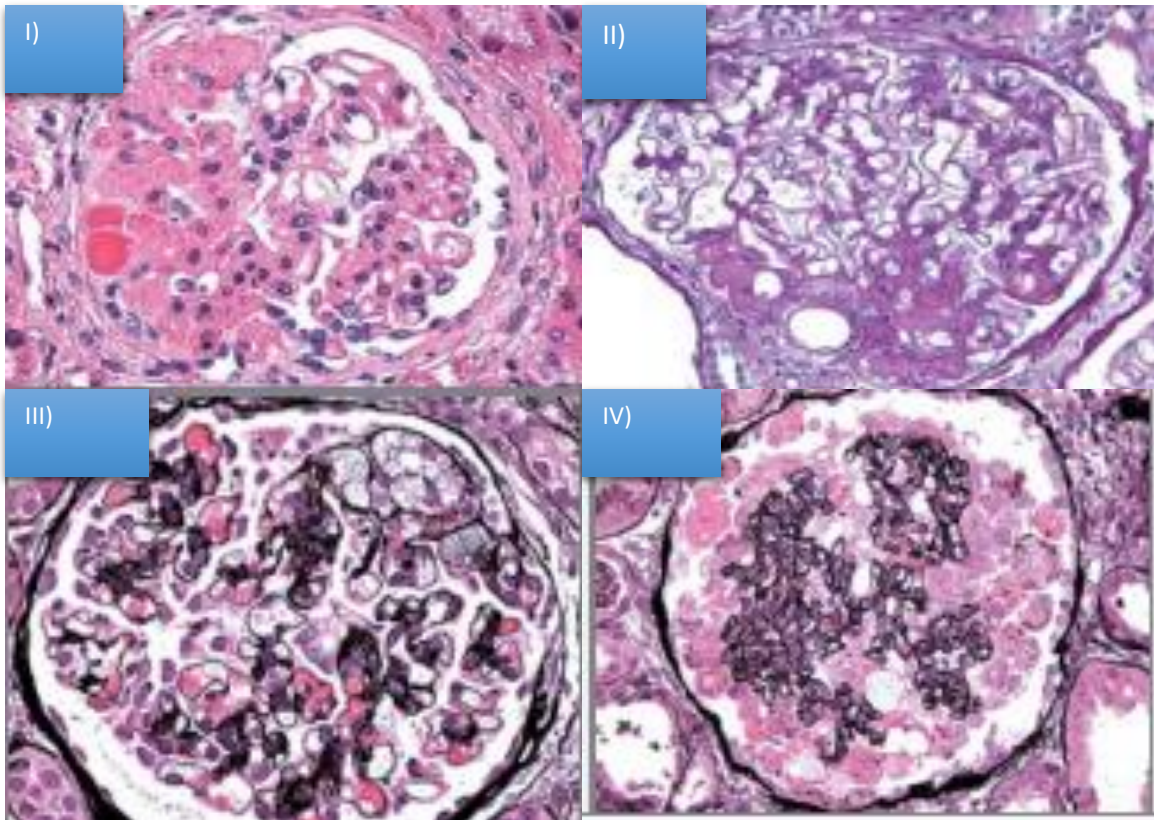


Figura 1 Variantes Histológicas de GFS. I) Forma **NOS**, borramiento variable de pedicelos. No cumple con criterios de descripción de otras variables. II) **Parahiliar**. Lesiones en polo vascular glomerular con borramiento focal de pedicelos. III) **Celular**. Lesión expansiva con hiper celularidad endocapilar segmentaria. Infiltrado de linfocitos y borramiento de pedicelos. IV) **Colapsante**. Se observa colapso del penacho glomerular, con hipertrofia e hiperplasia del epitelio visceral adyacente. Lesión tubular y borramiento grave de pedicelos. (Modificada de: D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. New England Journal of Medicine 2011; 365(25):2398-411)

La variante perihiliar se asocia a menudo con formas secundarias de glomeruloesclerosis en las cuales una mala respuesta adaptativa lleva a pérdida del funcionamiento de las nefronas, aumento de presión glomerular e hiperfiltración.⁽¹⁵⁾

El riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal en glomeruloesclerosis idiopática se puede predecir en el momento del diagnóstico. Los factores relacionados a mal pronóstico son proteinuria masiva, ya sea en el momento de la biopsia o en el transcurso del tratamiento que predicen un mal pronóstico a largo plazo. Otras características que aumentan el riesgo de enfermedad renal incluyen: antecedente de hipertensión, obesidad, género masculino,

edad en el momento del diagnóstico y elevación de creatinina sérica durante la evolución de la enfermedad.^(16, 17)

Una serie de casos sugiere que si un paciente con GFS primaria no responde a la terapia inicial la probabilidad de muerte renal es tan grande como si el paciente no hubiera recibido ningún tratamiento. En la mayoría de las series se reporta sobrevivida a 10 años de 40 a 60% de los casos.⁽¹⁸⁾

1.4 FISIOPATOLOGÍA

La presentación clínica de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria tiene un patrón heterogéneo, el punto cardinal de esta enfermedad es la proteinuria; esta manifestación clínica es secundaria a la pérdida de la barrera semipermeable basal glomerular y la pérdida de los podocitos.⁽¹⁹⁻²¹⁾

El podocito tiene diversas funciones, incluyendo la filtración glomerular, la biosíntesis y el mantenimiento de la arquitectura capilar glomerular.⁽²²⁾ La morfología única de estas células y su íntima relación con la pared capilar le confiere la virtud de diversas funciones altamente especializadas, al actuar como una membrana selectiva. (Figura 2) A pesar del papel complejo que desempeña en la función glomerular, las manifestaciones clínicas de la disfunción de podocitos se limitan a la proteinuria que de no ser reversible lleva a la insuficiencia renal.⁽²³⁾

Los estudios patológicos han identificado una lesión proliferativa de los podocitos como el primer signo de la enfermedad recurrente en los pacientes que cursan con un síndrome nefrótico.

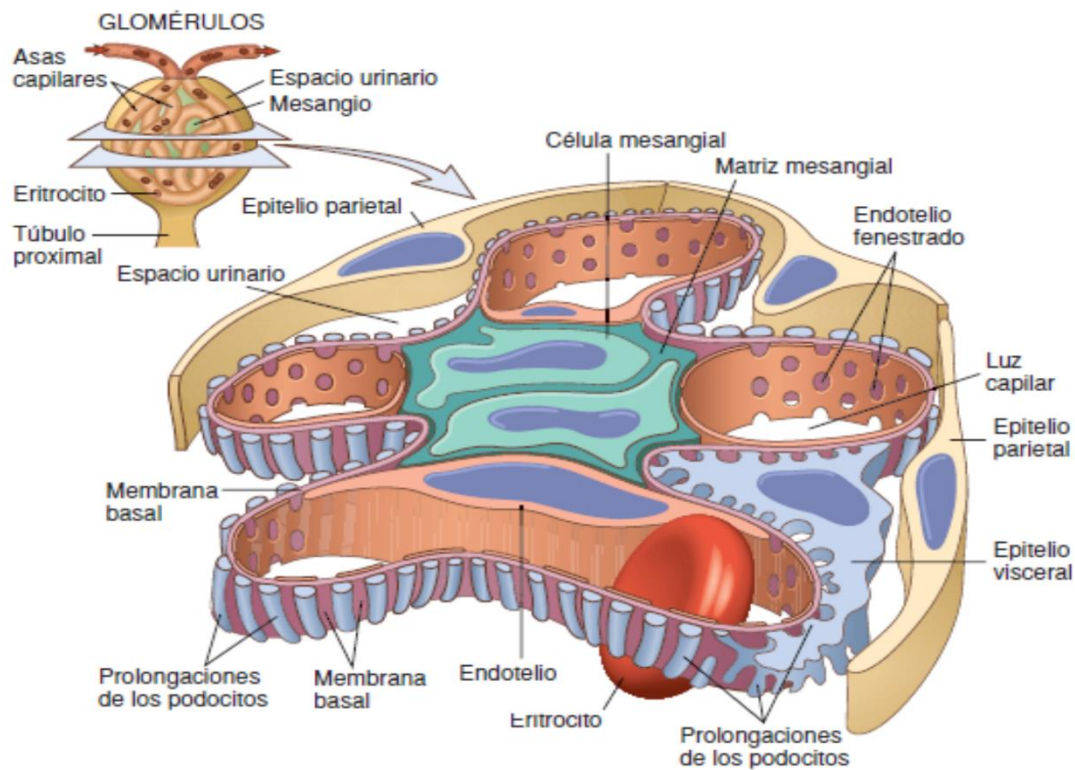


Figura 2. Estructura del glómerulo renal. A) Componentes del glómerulo. B) Podocitos: células epiteliales especializadas, con prolongaciones citoplasmáticas (pedicelos) proveen soporte estructural al glómerulo, producen proteínas de hendidura citoplasmática, componentes de matriz extracelular y de la membrana basal. (Tomada de: Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 8va ed. Madrid. Editorial. Elsevier, 2008)

Como se analiza Wiggins y colaboradores la mayoría de las glomerulopatías tarde o temprano afectara a los podocitos vecinos y contribuyen a la etapa terminal de la enfermedad renal cuando ha llegado a un punto sin retorno ⁽²⁴⁾

La patogénesis de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tiene su fundamento en la pérdida de la barrera de filtración glomerular, por diversas alteraciones en células glomerulares fenestradas: podocitos y membrana basal glomerular.

En la glomeruloesclerosis focal segmentaria se observa destrucción glomerular segmentaria. A nivel molecular las citocinas y factores vasoactivos juegan un papel importante en la progresión de glomeruloesclerosis focal segmentaria ^(25, 26)

1.4.1 Genes Implicados.

El análisis de formas familiares de síndrome nefrótico y GFS ha llevado al descubrimiento de mutaciones de proteínas específicas en los podocitos, incluyendo nefrina podocina, actina y receptor transitorio de canal de cationes. Otros de los genes asociados además son la proteína asociada (CD2AP) el gen de tumor de Wilms (WT1), receptor potencial de catión 6 (TRPC6) además de la mutación de fosfolipasa épsilon CEI . El descubrimiento de estas formas hereditarias de síndrome nefrótico y GFS es de vital importancia para obtener una historia familiar detallada de la enfermedad renal y antecedente patológico en los padres ⁽²⁷⁻³⁰⁾

Se han descrito también factores antigénicos pueden estar involucrados en el desarrollo de formas familiares de síndrome nefrótico, específicamente glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se ha descrito que el factor de crecimiento derivado plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), influye en la progresión de la enfermedad. En base a esto se han estudiado modelos experimentales renales, para ver la progresión de la glomeruloesclerosis. En dichos modelos se observan los niveles de factor de crecimiento endotelial (VEGF) encontrando que la pérdida de su expresión se relaciona con la progresión de glomeruloesclerosis culminando en falla renal.⁽³¹⁾

La susceptibilidad a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSF) y enfermedad glomerular se asocia con una variante de secuencia de APOL1, la cual se expresa en los podocitos y codifica la apolipoproteína L1, un componente importante de las HDL. ⁽³²⁻³⁵⁾



La expresión de diversos genes se asocia con alteración de la función glomerular y desarrollo de síndrome nefrótico. Se ha reportado una disminución de la expresión de nefrina y podocina en los glomérulos de síndrome nefrótico de cambio mínimo, lo que sugiere que la expresión alterada de estas moléculas contribuye al desarrollo de proteinuria también en enfermedades adquiridas.^(36, 37)

Por otra parte no solo se ha vinculado la determinación y expresión de genes con la susceptibilidad de desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, también se describe la expresión y la función fisiológica de genes que pueden estar implicados en el pronóstico de la respuesta al tratamiento inicial. El receptor GLCCI1 se determinó en el gen en el pez cebra y su análisis histológico mostró expresión en los podocitos y células mesangiales. Estudios in vitro demostraron que la expresión GLCCI1 es inducida por glucocorticoides. El agotamiento de GLCCI1 resultó en el desarrollo de edema pericárdico y defectos de la filtración glomerular.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Como se ha mencionado anteriormente la glomeruloesclerosis focal segmentaria es una patología con un amplio espectro clínico e histológico que puede presentar pronóstico variable.⁽⁴¹⁾

Sin embargo tiene un patrón clínico caracterizado por la presentación de proteinuria en rango nefrótico (60-75%) hematuria microscópica variable (30-50%) hipertensión (45-65%) e insuficiencia renal (25-50%). A reserva de que pueden existir superposición de estas manifestaciones.

La etiología de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es diversas, se pueden mencionar causas de relación a susceptibilidad familiar, puede ser inducida por virus o fármacos.

Diversos virus pueden actuar sobre los podocitos ya sea de manera directa generando infección o por la liberación de CITOINAS inflamatorias que interactúan con los receptores de podocitos. El virus más estudiado, es el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, que tiene tropismo por lo podocitos y las células CD4. La evidencia apoya que la entrada del VIH-1 por transferencia de células T infectadas a las células epiteliales tubulares a través de sinapsis que se forman al momento de la adhesión celular. El virus puede persistir en el epitelio renal pese a tratamiento antirretroviral y que se cuente con conteos CD4 normales. Las formas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada con tratamiento de VIH tiene una rápida progresión y se asocia a variedad colapsante. Otros virus que llegan a infectar podocitos y células tubulares llevando a colapso y desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria son el virus simiano 40, citomegalovirus y virus de Epstein Barr. ^(36, 42)

Existe también asociación del desarrollo de este tipo de nefropatía con el uso de algunos fármacos o drogas. Clásicamente el primer fármaco asociado como etiología de GFS fue la heroína. Otros de los fármacos relacionados es el pamidronato de bifosfonato, inhibidor de osteoclastos empleado para reducir la resorción ósea, en neoplasias con gran recambio mineral óseo como mieloma y procesos metastásicos. El mecanismo de acción de este fármaco con disrupción de citoesqueleto de actina, sugiere efecto similar en el citoesqueleto de los podocitos. ⁽⁴³⁾

Todas las formas de terapia con interferón Alfa, beta y gamma han reportado también el desarrollo de GFS. La explicación fisiopatológica se debe a que los podocitos contienen

receptores para estos interferones y pueden expresar HLA tipo II, con efectos directos en los podocitos. ^(44, 45)

Por otra se cree que la etiología de la GFS es el resultado de adaptaciones funcionales mediadas por vasodilatación intrarrenal, incremento en presión intraglomerular y alteraciones en el flujo plasmático. Estas respuestas adaptativas pueden culminar en disminución de número de nefronas y alteraciones en su funcionamiento. Ejemplo de alteraciones que contribuyen a esta etiopatogenia son, agenesia renal unilateral, nefropatía por reflujo y poco número de nefronas al nacimiento. Otros tipos de patrones que condicionan alteraciones hemodinámicas por estrés en una población normal de nefronas pueden ser la obesidad mórbida, enfermedades congénitas cianóticas y la anemia de células falciformes. ^(13, 46)

Una característica de las GFS secundarias diferencia a de las GFS primarias es que estas se relacionan a procesos de adaptación y existe una asociación de estas con niveles normales de albumina sérica a pesar del rango de proteinuria nefrótico.

En las manifestaciones clínicas son comunes las líneas Muehrcke´s (bandas blancas en la uñas por la hipoalbuminemia) xantelasma y xantomas (depósitos de colesterol la piel) asociados con glomeruloesclerosis.

1.6 CLASIFICACIÓN

De manera general a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se puede clasificar de acuerdo con su etiología y la variante histopatológica específica de presentación.

Se clasifica por etiología en dos formas: primarias (forma idiopática) y secundarias basada en su etiología y aspectos funcionales de la enfermedad. La causa exacta de la forma

idiopática es aún desconocida. Se propone que la GFS puede ser media por factores de permeabilidad capilar. Las causas secundarias, pueden ser familiares o genéticas, con mutaciones específicas, existen virus asociados a GFS secundaria entre los que se encuentran: virus herpes tipo 1, parvovirus B19, virus de simio 40, citomegalovirus y virus Epstein Barr.

El tipo de glomeruloesclerosis inducido por drogas incluye interferón alfa, beta y gamma, litio, pamidronato, sirolimus, esteroides.⁽⁴⁷⁾ Otras causas importantes es la respuesta adaptativa mediada por estructuras funcionales, respuesta del glomérulo a la hipertensión, que causa incremento en la presión intraglomerular, causada por incremento de presión glomerular y el flujo.

Usualmente al microscopia inmunofluorescencia revela depósitos no inmunes, excepto que puede presentarse con acumulo no específico de IgM y complemento C3 bajo y variable C1 en las lesiones de esclerosis.

En la microscopia electrónica que encuentra de manera difusa fusión de podocitos, similar a lo que ocurre en enfermedad de cambios mínimos. ⁽⁴⁸⁾

La proteinuria severa y su duración durante el seguimiento tienen asociación con pobre pronóstico en algunas series.⁽²⁵⁾

Con lo anteriormente descrito se interpreta entonces que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se puede dividir en dos grandes grupos en relación a etiología identificada, así como de acuerdo a su presentación clínica y evolución.

a) Glomeruloesclerosis primaria

Típicamente tiene una progresión rápida a anasarca, proteinuria en rangos nefróticos, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Se sabe que la hipertensión arterial se presenta en 50 a 60% de los casos, y más de 25% cursará con deterioro de la función renal o insuficiencia

renal con requerimiento dialfítico.⁽⁴⁹⁾ No existen marcadores para la glomeruloesclerosis y el diagnóstico se realiza mediante biopsia renal, aunque no siempre es definitivo.

b) Glomeruloesclerosis secundaria

En esta entidad se ven involucrada una cantidad de condiciones, como la agenesia renal, la extirpación quirúrgica de un riñón, el reflujo vesicoureteral, la obesidad, la enfermedad de células falciformes. Como resultado de la pérdida de nefronas en estas condiciones, existe una respuesta compensadora en los glomérulos restantes con hipertrofia e hiperfiltración que finalmente resulta en mala adaptación y conduce a una mayor pérdida de nefronas y la esclerosis. Mientras que en la GFS primaria generalmente se presenta con franco síndrome nefrótico, la GFS secundaria carece de muchas de estas características y por lo general tiene un inicio más gradual. Aunque la proteinuria, puede estar en rango nefrótico, el edema y la hipoalbuminemia es mínimo.^{(50) (51)}

c) Glomerulopatía colapsante

La glomerulopatía colapsante se conoce como una variante de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, aunque algunos consideran que es una enfermedad distinta debido a sus características particularmente agresivas.

Se presenta con grandes cantidades de proteinuria, por lo general superiores a 10 g/dL y a menudo se caracteriza por la elevación de creatinina al momento del diagnóstico con rápida progresión a enfermedad renal en estadios terminales. La infección por virus VIH es la principal etiología de este tipo de glomerulopatías.⁽⁵²⁾

Se ha asociado también esta variable al uso de pamidronato en pacientes con mieloma múltiple.³¹ En las manifestaciones clínicas el edema a menudo está ausente o es muy leve a pesar de los altos niveles de proteinuria.⁽⁵³⁾

El tratamiento de la glomerulopatía colapsante idiopática, no ha tenido buenos resultados. Aunque algunos recomiendan el uso de esteroides orales por seis meses. Además de terapia adyuvante con IECA o ARA II ⁽⁵⁴⁾

1.7 TRATAMIENTO

Las metas de tratamiento en GFS incluyen reducir, suprimir o eliminar la proteinuria para retrasar la progresión a estado enfermedad renal crónica terminal. Arbitrariamente el tratamiento de la GFS se divide en:

- 1) Medidas no específicas y apoyo nutricional
- 2) Terapia sin inmunosupresión: diuréticos y bloqueo de sistema renina -angiotensina-aldosterona
- 3) Terapia con inmunosupresores: esteroide e inmunomediadores no esteroides: (ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, mofetilmicofenolato)
- 4) Fármacos antifibroticos: Pirfenidone, rosiglitazona
- 5) anticuerpos monoclonales: Adalimumab, rituximab
- 6) Plasmaferesis⁽⁵⁵⁾

Es fundamental entender que la terapia para GFS primaria y secundaria es muy diferente ya que la terapia inmunosupresora está indicada para la primera pero no para la segunda.

Para la enfermedad primaria, el tratamiento inicial es típicamente prednisona oral administrada a una dosis diaria de 1 mg / kg durante 12 a 16 semanas. Con evaluación periódica del grado proteinuria en 24 horas y otros parámetros clínicos. Si no hay una disminución significativa en la proteinuria agregar ciclosporina al tratamiento es una opción.

Se sabe que hasta un 90 % de los pacientes con glomeruloesclerosis responde a esteroides, mientras que en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es menos común la respuesta a esteroides.⁽⁵⁶⁾

En algunos estudios de GFS solamente 10 a 30% de los pacientes tratados con corticoesteroides en un periodo relativamente corto requieren de otro agente inmunosupresor para la remisión de la proteinuria.⁽⁵⁷⁾

Para identificar a los pacientes con adecuada respuesta inicial al tratamiento de esteroides existen criterios de remisión bien establecidos. Se considera la remisión completa cuando la excreción urinaria de proteínas es menor de 200 a 300 mg / día. Es definida como respuesta parcial se considera cuando la excreción urinaria de proteínas de 200 a 3500 mg / día, o un mayor de 50 % de reducción de la proteinuria basal.

La terapia con esteroides a largo plazo no está exenta de toxicidad grave, por esto es esencial la orientación de los pacientes en relación con los objetivos de la terapia, así como lo efectos colaterales, los riesgos potenciales y los resultados esperados, antes de iniciar dicho tratamiento.

El consenso actual es iniciar la terapia con prednisona en una dosis de 1 mg / kg (60-80 mg / d) durante 2-6 meses o más, dependiendo de la respuesta del paciente en base a la evaluación de presencia o ausencia de edema, grado de excreciones de proteínas en orina de 24 horas, depuración de creatinina, creatinina sérica, albúmina sérica y niveles de lípidos. La literatura revela que un 30-60% de los pacientes pueden someterse a una remisión completa o parcial con este régimen de tratamiento, y las recaídas son frecuentes cuando se suspenden los esteroides.⁽⁵⁸⁾

Los pacientes afroamericanos y con variedad colapsante son generalmente refractarios al tratamiento y existe mayor progresión a insuficiencia renal. En los pacientes sensibles a esteroides, el objetivo es titular la prednisona a la dosis más baja necesaria para detener la proteinuria y para prevenir las recaídas. El uso de esteroides en días alternos también puede reducir la toxicidad.

La duración óptima del tratamiento es incierto; algunas autoridades recomiendan el uso de esteroides por tiempo indefinido. Si no se hace remisión después de 4 meses de tratamiento con corticoesteroides, la enfermedad se define como corticoesteroides resistente

En los pacientes que son refractarios a los 2-3 meses de tratamiento con prednisona, la recomendación es reducir la dosis de esteroides y añadir ciclofosfamida (2,5 mg / kg [150-200 mg / día]), se debe supervisar a los pacientes por el riesgo de supresión de la médula ósea y generar una plan óptimo de hidratación para prevenir la cistitis hemorrágica.

El uso prolongado de ciclofosfamida puede conducir a toxicidad gonadal; por lo tanto, no se recomienda la administración de ciclofosfamida más allá de 3 meses en pacientes que no logran respuesta a tratamiento. La ciclosporina (3,5 mg / kg / día) puede inducir la remisión y preservar la función renal, aunque la recaída se produce en 60% de los pacientes cuando se usa ciclosporina sola. Continuar con el tratamiento con ciclosporina durante un año después de la remisión seguida de ciclosporina en dosis bajas en combinación con prednisona a dosis bajas (0,15 mg / kg / día) en pacientes resistentes a los corticoesteroides ha mostrado ser más eficaz que el uso de ciclosporina como monoterapia.⁽⁵⁹⁾

El uso continuo de la ciclosporina por más de doce meses se asocia con un aumento significativo en la fibrosis túbulo-intersticial. Su uso debe, por lo tanto se limita a pacientes con aclaramiento de creatinina > 60 ml / min / 1,73 m². Informes aislados han sugerido que los pacientes que son refractarios a los esteroides y ciclofosfamida, pueden beneficiarse de tratamiento con otros agentes inmunosupresores, como el tacrolimus y sirolimus, pueden

en la inducción de la remisión. Sin embargo, los estudios que utilizan estos agentes no fueron estudios controlados y aleatorizados además de contar con muestras de pocos pacientes.⁽⁶⁰⁾

1.8 RESISTENCIA A ESTEROIDES

El planteamiento inicial con el tratamiento inmunosupresor para adultos nefróticos con GFS primaria consistió en altas dosis de esteroides solos o en combinación con agentes citotóxicos.

El momento de la iniciación de la terapia de prednisona se ha debatido. Las remisiones espontáneas ocurren, con tasas reportadas que varían de 5% a 23%. Remisiones espontáneas son más probables en pacientes con lesiones de punta, con reserva de la función renal, y los grados más bajos de proteinuria. En estos pacientes, el tratamiento con prednisona podría retrasarse para ver si la remisión espontánea ocurre con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona y otros enfoques conservadores, pero ningún estudio ha investigado este enfoque, o analizado sistemáticamente sus riesgos y beneficios.^(61, 62)

En general el uso de prednisona a una dosis de aproximadamente 1 mg / kg por día, con duración de 2 a 3 meses en altas dosis con una forma de descenso que se extiende hasta los 4 meses se considera el tratamiento inicial. Con el uso de este enfoque, se han reportado tasas globales de remisión del 47% -66%, con tasas de remisión completa de 32% -47% y las tasas de remisión parcial de 19% - 29%.

El curso clínico de los pacientes con proteinuria en rango nefróticos se mejora de manera significativa para aquellos pacientes que logran entrar y mantener la remisión.

Los pacientes en remisión tienen una disminución significativa en el deterioro de la función renal y una supervivencia renal prolongada en comparación con los que no están en remisión ⁽⁶³⁾

En los adultos nefrótico y niños por igual <15% de los pacientes que entran en remisión completa (más a menudo definida como proteinuria de <300 mg / 24 h) se evoluciona a enfermedad renal terminal, mientras que hasta el 50% de los pacientes con síndrome nefrótico persistente progresan a enfermedad renal terminal en 5 años.

Se ha informado que los pacientes que entran en remisión en un período significativamente más largo usaron altas dosis de esteroides (3 meses en promedio), con una duración total de tratamiento incluyendo la forma crónica de 5 meses en comparación con sólo 1 mes de altas dosis de esteroides al comparar con ciclos cortos. La resistencia a esteroides en pacientes con GFS se debe al uso de curso de 4 meses de prednisona a una dosis de 1 mg / kg por día). ⁽⁶⁴⁾

Por otra parte Castran y Rao encontraron que la toxicidad potencial de altas dosis de esteroides diarios, puede reducirse con el tratamiento en días alternos. Estos estudios han mostrado resultados controversiales. En un estudio de sólo 10 pacientes con terapia alternativa en dosis altas (60 a 120 mg cada dos días) no mostraron pacientes con remision completa. ⁽⁵⁸⁾

Sin embargo, otro estudio realizado por Nagata evaluó la terapia de alta dosis en días alternos en adultos (60 años de edad) encontrando que después de 3-5 meses de tratamiento, el 44% alcanzó una remisión completa. Por lo tanto, un enfoque días alternos parece ser beneficiosa en pacientes de edad avanzada con GFS que cursan con síndrome nefrótico pero no con otros pacientes. ⁽⁶⁵⁾

Hasta el momento el tratamiento que se sugiere según las guías KDIGO es la terapia con esteroides como primera línea.⁽⁶⁶⁾ Especial énfasis en que la terapia con corticoesteroides sólo se debe considerarse para los pacientes con GSF idiopática asociados con síndrome nefrótico. No hay datos que apoyen el tratamiento con corticoesteroides en pacientes sin proteinuria en rango nefrótico y hay numerosos estudios observacionales para apoyar el uso de los corticoesteroides en la GFS cuando se asocia con proteinuria en rango nefrótico.

No hay evidencia para apoyar el uso de los corticoesteroides en la GFS secundarias y, en la práctica actual, estos pacientes son tratados con terapia inmunosupresora.⁽⁶⁷⁾

Antes de 1985, GSF idiopática se consideró una enfermedad resistente a esteroides con un mal desenlace. En contraste, los estudios observacionales realizados después de 1985 han reportado mejores resultados y se sugirió que esta mejora en la respuesta se asoció con una dosis inicial más alta y mayor duración de la el tratamiento con corticoesteroides. La media de tiempo para completar la remisión es de 3-4 meses, con un alcance de hasta 8 meses antes de una recaída.

Como terapia alternativa en los pacientes con GFS esteroides resistente se sugiere el uso de ciclosporina en 3-5 mg / kg / d en dosis divididas administrarse durante al menos 4-6 meses, grado de evidencia (2B) Si hay una remisión parcial o completa, se sugiere continuar el tratamiento con ciclosporina durante al menos 12 meses, seguida de una reducción lenta con una recomendación (2D). En los pacientes esteroides resistentes, que no toleran la ciclosporina, deben ser tratados con una combinación de micofenolato y dosis altas de dexametasona con nivel de evidencia (2C).

No existe evidencia en adultos de los casos con resistencia a esteroides, en ausencia de historia familiar de glomeruloesclerosis focal segmentaria, mutaciones de NPHS1 (nefrina)

NPHS2 (podocito) alfa-actina-4, CD2AP y TRPC-6 se detecta únicamente en 0.3% de los pacientes con GFS. Algunos pacientes con alteraciones genéticas responden a la terapia con biológicos.⁽⁶⁸⁾

El efecto beneficioso de la plasmaféresis se ha reportado en algunos casos de GFS primaria y en algunos GFS recurrentes, sin embargo un número considerable de pacientes con GFS primaria y para los que los esteroides no logran resolver el síndrome nefrótico también son resistentes a estas medidas y otras terapias inmunosupresoras (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, sirolimus, ACTH).

1.9 PRONÓSTICO

El pronóstico de GSF idiopática es variable. Factores pronósticos importantes son, la cantidad de proteinuria, el nivel de creatinina plasmática, el subtipo morfológico, y la respuesta a la terapia.

Korbet y colaboradores describen que los pacientes que cursan con síndrome nefrótico con GFS, particularmente aquellos con proteinuria masiva, tienen un pronóstico significativamente peor que los pacientes nefróticos con proteinuria en rangos subnefrótica y tiene un 50% de posibilidad de progresar a enfermedad renal terminal en un lapso de tres a ocho años, en comparación con una supervivencia a los 10 años de > 80%, en pacientes con proteinuria en control.

Por otra parte la tasa de recurrencia de esta lesión es alta en los pacientes trasplantados con GFS primaria. Cuando las características clínicas e histológicas en la presentación han

sido evaluadas encontrando como predictores positivos significativos de progresión a enfermedad renal terminal: creatinina sérica ($> 1,3$ mg / dl), la cantidad de proteinuria y la presencia de fibrosis intersticial ($> 0 = 20$ %). El único factor que es un predictor negativo significativo de progresión a enfermedad renal terminal es la remisión de la proteinuria. Desafortunadamente, remisiones espontáneas son poco frecuentes en la GFS, que ocurre en $< 0 = 6$ % de los pacientes solamente. El pronóstico de los pacientes que son resistentes a múltiples terapias es muy pobre, la mayoría de ellos mostrando la progresión rápida a insuficiencia renal.⁽⁶⁹⁾

La posibilidad de un efecto beneficioso de rituximab en GFS primaria se sugirió inicialmente para los pacientes que tenían GFS recurrentes en injertos renales y tuvieron una remisión del síndrome nefrótico después del tratamiento con rituximab. Hasta la fecha, se han reportado seis pacientes (cuatro adultos y dos niños) con una respuesta exitosa a la administración del rituximab. Sin embargo, algunos de estos pacientes que fueron tratados con rituximab desarrollaron trastornos linfoproliferativos que dan origen a la duda de una posible relación patogénica entre dicho trastorno hematológico y la patogénesis de la proteinuria. Por el contrario, otros dos informes recientes seis pacientes trasplantados renales con GFS recurrente (cuatro adultos, dos niños) tuvieron fracaso al uso de rituximab sin resolución del síndrome nefrótico.⁽⁷⁰⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos 20 años ha incrementado el diagnóstico de glomeruloesclerosis focal segmentaria como causa de síndrome nefrótico idiopático en la población adulta. Los pacientes con síndrome nefrótico progresan a enfermedad renal terminal en un lapso comprendido entre 5 a 10 años e incluso menor cuando no existe una respuesta favorable a los esteroides. La GFS se considera una entidad que remite con la administración de esteroides o medicamentos inmunosupresores. Menos del 15% de los pacientes que presenta remisión completa (proteinuria de <300 mg / 24 h) evolucionan a enfermedad renal terminal; 50% de los pacientes con proteinuria en rango nefrótico persistente progresan enfermedad renal terminal en 5 años.

Por lo tanto es importante identificar los pacientes que a pesar del tratamiento con esteroides no logran la remisión del síndrome nefrótico. Los factores de riesgo tales como género masculino, afroamericanos, antecedentes familiares, abuso de heroína, automedicación, infección viral crónica (VIH tipo I, parvovirus B19, virus simiano 40, citomegalovirus y virus Epstein Barr) riñón único y obesidad se suman a esta condición y llevan a una progresión rápida de la insuficiencia renal. Como es ya conocido el único factor que es un predictor negativo significativo de progresión a enfermedad renal terminal es la remisión de la proteinuria. Ante este escenario el objetivo primordial de la terapia en pacientes con GFS es reducir con el uso de esteroides el grado de proteinuria, este objetivo en muchas ocasiones logrado a expensas de altas dosis de esteroides y uso por tiempo prolongado.

Se desconoce las características clínicas y epidemiológicas, así como los factores de riesgo relacionados con rápida progresión de la GFS en nuestra población. Por tanto existe la necesidad de conocer el comportamiento de esta patología para identificar las variables que puede condicionar el fracaso de la terapia de primera línea en la GFS.

3. JUSTIFICACIÓN

La GFS es una causa frecuente de enfermedad renal crónica, que puede avanzar rápidamente a estadios terminales cuando existe proteinuria persistente. Un alto porcentaje de pacientes debe recibir terapia inmunosupresora para lograr reducción de las cifras de proteinuria. Las implicaciones que tiene el uso de este medicamento radican en el riesgo de infecciones oportunistas con importante impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Se reportado que hasta un 30 a 45 % de los pacientes son refractarios al tratamiento de primera línea.

Al no existir estudios que describan las características clínicas y epidemiológicas de la GFS en pacientes mexicanos, el presente trabajo pretende conocer cuáles de estas características se presentan en la población de nuestro hospital y pueden condicionar factores de riesgo para respuesta no favorable a la terapia con esteroides.

4. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Conocer factores clínicos y bioquímicos asociados a mal mala respuesta al tratamiento en pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria que reciben tratamiento con esteroides.

5.2 Objetivos Específicos

Conocer las características clínicas de los pacientes mexicanos con glomeruloesclerosis focal segmentaria.

Conocer si la hipertensión arterial, género masculino, edad de presentación al diagnóstico, subtipo histológico, incremento de la creatinina sérica y la proteinuria masiva se asocian con una rápida progresión del deterioro renal.

Conocer la prevalencia de GFS refractaria a tratamiento con esteroides

Identificar los factores de riesgo de nuestra población para el desarrollo de resistencia o dependencia al uso de esteroides en la terapéutica de la GFS.

Comparar los resultados con lo reportado en literatura mundial.

5. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis central

La hipertensión arterial, género masculino, edad de presentación al diagnóstico, variante histológica, incremento de la creatinina sérica y la proteinuria en rangos nefróticos son factores asociados a no respuesta a tratamiento con esteroides en pacientes con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

6.2 Hipótesis nula

La hipertensión arterial, género masculino, edad de presentación al diagnóstico, variante histológica, incremento de la creatinina sérica y la proteinuria masiva no se asocia a no respuesta a tratamiento con esteroides en pacientes con Glomeruloesclerosis focal.

6.-MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo transversal.

6.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes adultos consulta externa del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI) con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal segmentaria.

6.3 MUESTRA

Pacientes con Glomeruloesclerosis focal segmentaria que recibieron como tratamiento de primera línea esteroides al momento del diagnóstico.

6.4 - VARIABLES

6.4.1 TIPOS DE VARIABLES

Variable dependiente: Respuesta a tratamiento con esteroides

Variable Independiente: Factores de riesgo asociados a mal pronóstico: edad al diagnóstico, género, hipertensión, proteinuria en rango nefrótico, género masculino, incremento de creatinina sérica, variante histológica.

Variables Cuantitativas

Discretas: edad, fecha del diagnóstico, tensión arterial, plaquetas, glucemia, colesterol, triglicéridos, remisión parcial, remisión completa.

Continuas: peso, talla, índice de masa corporal, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, albúmina, sodio, potasio, cloro.

6.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

6.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Definición operacional: Síndrome clínico patológico manifestado por proteinuria generalmente en rango nefrótico, asociado a lesiones esclerosantes focales y segmentarias con pérdida de podocitos

Definición conceptual: Reporte histopatológico de biopsia renal con diagnóstico de GFS en cualquiera de sus variables.

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Unidad de medida: 1.- Presente 2.- Ausente

6.5.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Género

Definición conceptual: Características fenotípicas determinadas por el genotipo conferido: XY o XX

Definición operacional: Se definirá como masculino o femenino según características fenotípicas

Tipo de variable: Cualitativa Dicotómica

Unidad de medida: 1. Hombre 2. Mujer

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo, se describirá en años.

Definición operacional: Edad desde fecha de nacimiento registrada por número de afiliación hasta el año en curso

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Años (Número Árábigo)

Edad al diagnóstico

Definición conceptual: Edad del paciente al realizar diagnóstico histopatológico

Definición operacional: Edad de paciente registrada a la fecha de diagnóstico en reporte histopatológico

Tipo de variable: Cuantitativa Discreta

Unidad de medida: Años (Número Árábigo)

Años de diagnóstico

Definición conceptual: Tiempo trascendido hasta la realización del protocolo de diagnóstico de GFS.

Definición operacional: Se toma como año de diagnóstico fecha en reporte histopatológico de GFS anexo al expediente

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Años (Número Árábigo)

Comorbilidad

Definición conceptual: Afecciones que vienen a agregarse a la enfermedad primaria relacionada con la discapacidad pero no se relacionan con ella.

Definición operacional: Comorbilidades referidas en la anamnesis, documentas en historia clínica de ingreso, independientemente de su tratamiento.

Fueron consideradas ausencia o presencia de: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, Insuficiencia cardiaca, Infección por VIH en todas sus etapas, Enfermedad reumatológica no especificada, Dislipidemia y otras.

Tipo de Variable: Cualitativa policotomica

Unidad de medida: 1Hipertension arterial 2) Diabetes Mellitus tipo 2 3) Insuficiencia cardiaca congestiva 4) Infección por VIH 5) Enfermedad reumatológica no especificada.6) Dislipidemia 7) Otra.

Hipertensión arterial (HAS)

Definición conceptual: Elevación de la presión arterial hasta un nivel que aumenta el riesgo de lesión en distintos lechos vasculares, especialmente retina, cerebro, corazón y riñones. De acuerdo a la OMS se define a una persona hipertensa con la presencia de cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg en más de 2 ocasiones en condiciones adecuadas y descartando factores externos que pudieran ocasionar la elevación transitoria de la presión arterial en un momento dado, tales como esfuerzo físico o mental previo, ingesta de café o té, o cualquier sustancia estimulante por lo menos una hora previa a la toma de las cifras tensionales.

Definición operacional: Paciente con el diagnostico de hipertensión comorbilidades documentado en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa Dicotómica

Unidad de medida:1) Presente 2) Ausente

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Definición conceptual: Es una caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre secundario a resistencia celular a la acción de insulina y asociada a una deficiente secreción de insulina por el páncreas. Criterios ADA 2013: 1.- Hemoglobina glucosilada: \geq a 6.5% 2.-Glucosa plasmáticas en ayunas \geq a 126 mg/dl, o 3.- Glucosa plasmáticas \geq a 200 mg/dl 2 horas después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (75 mg de glucosas VO) 4.- Glucosa plasmática \geq a 200 mg de niveles de glucosas con síntomas.

Definición operacional: Paciente con el diagnostico por criterios ADA 2013 en tratamiento o no. Comorbilidades documentado en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida:1) Presente 2) Ausente

Insuficiencia cardiaca

Definición conceptual: Síndrome clínico complejo que resulta de cualquier anomalía que desde el punto de vista estructural, funcional o estructural y funcional altere la capacidad del corazón para llenarse o contraerse de forma adecuada y por ende afecte la generación de un gasto cardiaco suficiente para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tanto en el reposo como en la actividad física.

Definición operacional: Paciente con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca por cuadro clínico y hallazgos ecocardiográficos con disminución de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI $<$ 60%) con o sin tratamiento documentado en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1) Presente 2) Ausente

Infección por VIH (VIH)

Definición conceptual: Infección aguda o crónica causada por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH)

Definición operacional: Paciente con el diagnóstico de infección por virus VIH por dos determinaciones de ELISA cuarta generación, ELISA confirmado con Western Blot o carga viral. En tratamiento o no, en cualquiera de los estadios de la enfermedad. Comorbilidades documentado en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1) Presente 2) Ausente

Enfermedad reumatológica no especificada

Definición conceptual: Conjunto de enfermedades no traumáticas que afectan el aparato locomotor y musculoesquelético, y que pueden tener manifestaciones sistémicas, con fisiopatogenia común en desarrollo de autoinmunidad.

Definición operacional: Paciente con el diagnóstico de enfermedad reumatológica (Lupus, eritematosos sistémico, artritis reumatoide, vasculitis no especificada) con o sin tratamiento documentado en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1) Presente 2) Ausente

Dislipidemia

Definición conceptual: Conjunto de enfermedades asintomáticas que tienen la característica de presentar concentraciones elevadas de lipoproteínas en sangre, lo cual se asocia a un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, además de lesión orgánica funcional pancreática y por depósito en otros órganos según el nivel de severidad y cronicidad. Consideradas como factor de riesgo cardiovascular modificable.

Definición operacional. Determinación de los niveles séricos reportados de colesterol documentados en historia clínica del expediente clínico Tomando como punto de corte triglicéridos = o > 150 mg/dl y/o Colesterol total = o >de 200 mg/dl.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1) Presente 2) Ausente

Otra enfermedad

Definición conceptual: Afecciones que vienen a agregarse a la enfermedad primaria relacionada con la discapacidad pero no se relacionan con ella.

Definición operacional: Enfermedad documentada en antecedentes patológicos en historia clínica de ingreso del expediente clínico que no se incluye dentro de las categorías establecidas para definición operacional de comorbilidades, para fines de este protocolo.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1) Presente 2) Ausente

Peso.

Definición conceptual: Fuerza que ejerce un determinado cuerpo sobre el punto en que se encuentra apoyado. El mismo encuentra su origen en la aceleración de la gravedad. El peso de un determinado cuerpo se calcula a partir de la multiplicación entre la masa y la

aceleración de la gravedad. La unidad en la que se expresará el resultado son unidades de fuerza, la que determinó el sistema internacional de unidades es el Newton, comúnmente abreviada como N. Dentro del sistema técnico se utiliza la unidad llamada kilogramo/fuerza, que suele ser abreviada como Kgf.

Definición conceptual: Peso medido en kilogramos y documentado en la historia clínica de ingreso del expediente clínico del paciente expresado en kg.

Tipo de variables: Cuantitativa Continua

Unidad de medida: Kilogramos (kg)

Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: Indicador simple de la relación entre el peso y talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2)

Definición operacional. El peso entre la talla al cuadrado que se consigna en las hojas de enfermería y se documentó en la historia clínica de ingreso del expediente clínico.

Estratificado en grados de acuerdo a clasificación de la obesidad de la OMS.

Tipo de variable: Nominal policotómica.

Unidad de medida: Talla/ mts^2 Estratificación por Grados de Obesidad según la OMS: Peso

normal: 18.5-24.9. Sobrepeso: 25-29.9. Obesidad Grado I: 30-34.9

Obesidad Grado II: 35.0-39.9. Obesidad Grado III: >40

Leucocitos (leu)

Definición conceptual: Se refiere a la cuenta total de glóbulos blancos reportados en la biometría hemática (BH)

Definición operacional Número de leucocitos reportados en BH documentados en nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa Continúa.

Unidad de medida: Se expresa numero x $10^3/\mu\text{l}$.

Hemoglobina (Hb)

Definición conceptual: Heteroproteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno reportada en la BH.

Definición operacional Gramos de hemoglobina reportados en biometría hemática al momento del diagnóstico, documentado en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Se expresa en gramos/decilitro

Plaquetas (Plq)

Definición conceptual: Cuenta total de las células de la serie megacariocítica reportada en la biometría hemática

Definición operacional Número de plaquetas reportadas en biometría hemática al momento del diagnóstico, documentadas en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa Continúa.

Unidad de medida: Se expresa numero x $10^3/\mu\text{l}$.

Glucemia (Glu)

Definición conceptual: Es la cantidad de glucosa libre en sangre reportada en la química sanguínea (QS).

Definición operacional Determinación de glucosa sérica al momento del diagnóstico.

Documentada en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: cuantitativa discreta

Unidad de medida: Mg/dL

Urea

Definición conceptual: Resultado final del metabolismo de las proteínas producido por la degradación de las proteínas en el hígado, reportada en la QS.

Definición operacional Urea reportada en expediente al momento del diagnóstico registrada en la historia clínica.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Se expresa en mg/dL.

Creatinina al diagnóstico (Creat Dx):

Definición conceptual: Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina derivado del metabolismo muscular, reportada en la química sanguínea.

Definición operacional Reportada en químicas sanguínea al momento del diagnóstico documentadas en la nota de ingreso, previo a inicio de terapia con esteroides.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Se expresa en mg/dL

Creatinina posterior a tratamiento

Definición conceptual: Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina derivado del metabolismo muscular, reportada en la química sanguínea.

Definición operacional Reportada en químicas sanguínea al momento del diagnóstico documentadas seis semanas posterior a uso de esteroide a dosis 1 mg/kg/día

Tipo de Variable: continúa

Unidad de medida: Se expresa en mg/dL

Albúmina al diagnóstico (Alb):

Definición conceptual: proteína producida por el hígado siendo la mayor proteína contenida en sangre.

Definición operacional Determinación de albumina sérica documentada al momento de diagnóstico registrado en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Se expresa en mg/dL

Albúmina pos- tratamiento (Alb seg):

Definición conceptual: Proteína producida por el hígado siendo la mayor proteína contenida en sangre

Definición operacional Determinación de albumina sérica documentada 6 semanas posteriores al inicio de tratamiento con esteroides, documentadas en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Se expresa en mg/dL

Sodio (Na):

Definición conceptual: Ion positivo que se encuentra en el espacio extracelular, reportado en la determinación de electrolitos séricos.

Definición operacional Determinación de sodio sérico documentado al momento del diagnóstico, documentada en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Se expresa en mEq/L.

Potasio (K):

Definición conceptual: Ion positivo que se encuentra en el espacio intracelular, reportado en la determinación de electrolitos séricos

Definición operacional Determinación de potasio sérico documentado al momento del diagnóstico, documentada en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Se expresa en mEq/L.

Cloro (Cl)

Definición conceptual: Anión que se encuentra en el líquido extracelular, reportado en la QS, se expresa en mEq/L.

Definición operacional: Determinación de cloro sérico documentado al momento del diagnóstico, documentada en la nota de ingreso.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

Unidad de medida: Se expresa en mEq/L.

Proteinuria al diagnóstico

Definición conceptual: Excreción urinaria de proteínas en 24 hrs que de manera normal es menor a 150-300 mg/24 hrs.

Definición operacional Determinación de proteínas en una muestra de recolección urinaria de 24 hrs documentada en la historia clínica de ingreso en el expediente clínico.

Tipo de Variable: continua

Unidad de medida: Cuantificada en gramos/24 hrs

Proteinuria posterior a tratamiento.

Definición conceptual: Excreción urinaria de proteínas en 24 hrs que de manera normal es menor a 150-300 mg/24 hrs.

Definición operacional Determinación de proteínas en una muestra de recolección urinaria de 24 horas documentada en la historia clínica de ingreso en el expediente clínico posterior a 6 semanas de uso de esteroide a dosis 1 mg/kg/día

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Cuantificada en gramos/24 hrs

Hipoalbuminemia

Definición conceptual: Definida dentro de concepto de síndrome nefrótico como rango de albumina sérica menor a 3 g/dL que puede acompañarse de edema.

Definición operacional Determinación de albúmina sérica documentada en la historia clínica de ingreso en el expediente clínico.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: Cuantificada en g/dL

Hipercolesterolemia

Definición conceptual: En el contexto de síndrome nefrótico elevación de colesterol > 200 mg/dL por depuración excesiva de proteínas plasmáticas (HDL) y la lectin colesterol aciltransferasa y el efecto de la presión oncótica del plasma. Con incremento en la síntesis de proteínas de baja densidad.

Definición operacional Determinación de los niveles séricos reportados de colesterol documentados en historia clínica de ingreso del expediente clínico Tomando como punto de corte un colesterol total = o >de 200 mg/dl

Tipo de Variable: Cualitativa Discreta.

Unidad de medida: 1) Ausente. 2) Presente.

Proteinuria en rango nefrótico.

Definición conceptual: Determinación de proteinuria mayor a 3.5 gramos en 24 hrs.

Definición operacional Determinación de proteinuria mayor a 3.5 gramos en 24 hrs determinada en muestra de orina de 24 hrs.

Tipo de Variable: Cualitativa Continúa

Unidad de medida: Gramos/24 hrs

Respuesta al tratamiento

Definición conceptual: Se define como el grado de reducción de proteinuria en 24 hrs, niveles de creatinina sérica y albumina posteriores a inicio de terapia con esteroides durante 6 semanas .en pacientes con diagnóstico establecido de GFS.

Definición operacional Reducción de proteinuria en 24 hrs, niveles de creatinina sérica y albumina posteriores a inicio de terapia con esteroides durante 6 semanas, que puede ser

1) Completa 2)Parcial 3) No respuesta De acuerdo a la definición operacional que a cada una le corresponde.

Tipo de Variable: Cualitativa policotómica

Unidad de medida:1) Completa 2) Parcial 3) No respuesta

Remisión completa:

Definición conceptual: Reducción de proteinuria bajo 0.3 g/día o 300 mg/g (30mg/mmol) creatinina urinaria y creatinina sérica normal. Niveles de albumina sérica mayor a 3.5 g/dl /35 g/l)

Definición operacional: Documentación en expediente clínico de la presencia de reducción de proteinuria bajo de los niveles establecidos para la definición conceptual seis semanas posteriores a recibir tratamiento con esquema de esteroides 1mg/kg/día

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1: si 2: No

Remisión parcial:

Definición conceptual: Reducción de proteinuria de 0.3 a 3.5 g/d (300-3500 mg/g (30-350 mg/mmol) creatinina urinaria estable, creatinina sérica con cambio en menos de 25% o reducción de la proteinuria de 0.3-3.5 d/g 0.3 a 3.5 g/d (300-3500 mg/g (30-350 mg/mmol), creatinina urinaria en descenso más de 50% de nivel basal o niveles séricos estables de creatinina (cambios en creatinina menor 25%)

Definición operacional Documentación en expediente clínico de la presencia de reducción de proteinuria bajo de los niveles establecidos para la definición conceptual. Seis semanas posteriores a recibir tratamiento con esquema de esteroides 1mg/kg/día

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1: si 2: No

No respuesta

Definición conceptual: Proteinuria mayor a 3.5 g/d o 3500 mg/g (más de 350 mg/mmol) creatinina urinaria después de 6 semanas con uso de terapia con esteroides.

Definición operacional Documentación en expediente clínico de la presencia de reducción de proteinuria bajo de los niveles establecidos para la definición conceptual seis semanas posteriores a recibir tratamiento con esquema de esteroides 1mg/kg/día

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Unidad de medida: 1: si 2: No

TFG al diagnóstico.

Definición conceptual: La tasa de filtrado glomerular se define como la medida de del volumen procesado por el sistema renal en un tiempo determinado, mediante sustancia filtrable que estima la capacidad funcional de la nefronas.

Definición operacional. Se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante determinación de depuración de creatinina en muestra de orina de 24 hrs, documentada en nota de ingreso del expediente.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: ml/min

TFG Actual

Definición conceptual: La tasa de filtrado glomerular se define como la medida de del volumen procesado por el sistema renal en un tiempo determinado, mediante sustancia marcada que estima la capacidad funcional de la nefronas.

Definición operacional Se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante determinación de depuración de creatinina en muestra de orina de 24 hrs, en la última cita en consulta externa documentada en expediente clínico.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medida: ml/min

Clasificación KDOQI:

Definición conceptual: Clasificación de Enfermedad renal crónica de acuerdo a tasa de filtrado glomerular realizada por la National Kindey Foundation la cual la divide en 5 estadios: Estadio I: >90 ml/min, estadio 2: 60-89 ml/min, Estadio 3: 30-50 ml/min, estadio 4: 15-19 ml/min, Estadio 5: < 15 ml/min.

Definición operacional: Creatinina en muestra de orina, registrada en la última consulta en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa policotómica

Unidad de medida: 1: >90 ml/min, 2: 60-89 ml/min, 3: 30-50 ml/min, 4: 15-19 ml/min, 5: < 15 ml/min.

Tratamiento actual.

Definición conceptual: Conjunto de intervenciones médicas con el fin de curación, detener la progresión o paliación de la enfermedad o síntomas relacionados.

Definición operacional Intervenciones médicas y farmacologías prescritas en la última cita en consulta externa documentada en expediente clínico.

Tipo de Variable: Cualitativa policotómica

Unidad de medida: 1) Esteroide 2) Inmunosupresor 3) Biológico 4) Sustitución renal 5) IECA/ARA 6) Diurético.

Tipo de variante histológica.

Definición conceptual: Variantes histológicas de acuerdo a hallazgos de microscopia de luz, basado en diferencias, localización topográfica, lesiones dentro del glomérulo y la calidad de las alteraciones endo y extra capilares. Definición operacional Definida por 5 variantes: No específica, celular, parahiliar, punta glomerular y colapsante.

Definición operacional: Variantes histológicas reportada en hallazgos de microscopia de luz de estudio histopatológico de biopsia renal al momento del diagnóstico.

Tipo de Variable: Cualitativa Policotómica

Unidad de medida: 1) NOS 2) Celular 3) Parahiliar 4) Punta glomerular 5) Colapsante.

6.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. - Pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal segmentaria que recibieron terapia con esteroides como primera línea de tratamiento,
2. Mestizos mexicanos (definido como una persona nacida en México con al menos dos generaciones previas nacidas también en México).
3. Diagnóstico por biopsia renal de glomeruesclerosis variedad focal segmentaria en tratamiento con esteroides.

6.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años de edad
2. Pacientes en estado de inmunosupresión (cáncer, tratamiento con quimioterapia), insuficiencia hepática.
3. Pacientes que no recibieron tratamiento de esteroide.

6.7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. -Pacientes sin expediente clínico.

6.8 DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO.

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, un hospital de tercer nivel que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Fase 1.- Se revisaron los archivos de la consulta externa del servicio de nefrología para identificar a los pacientes con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal segmentaria que cumplieron la definición establecida por la KDIGO en el periodo comprendido entre el primero de noviembre de 2015 al 30 de mayo de 2016.

Fase 2.- Una vez seleccionados a los pacientes y solicitados los expedientes médicos al departamento de archivo clínico se realizó revisión de expedientes y se recolectaron los datos en la hoja diseñada para dicho fin (anexo 2)

Fase 3. Se realizó el análisis estadístico de resultados con paquete estadístico IBM SPSS versión 23.0

6.9 PLAN DE ANÁLISIS.

Se usó estadística descriptiva. Las variables continuas se analizarán utilizando la prueba t de Student y para las variables categóricas la prueba Chi cuadrada.

Para el análisis estadístico en base a la distribución normal, se determinó un factor de confiabilidad z, donde se aplicó el teorema de límite central.

Se utilizó para mostrar relación de dos variables cuantitativas de distribución normal la prueba estadística de Pearson. Para mostrar la relación entre variables cualitativas ordinales prueba de Kruskal Wallis.

El análisis de asociación de la frecuencia de cada variable se realizó mediante tablas de contingencia de 2x2, se utilizó prueba de Chi cuadrada de Pearson, ante frecuencias menores de 5. Se realizó ajuste de variables confusoras con prueba de regresión logística. La fuerza de asociación se determinara por medio del riesgo relativo. Se considerara como positiva o de susceptibilidad >1 y negativa o de protección < 1 . La significancia estadística se determina con un valor de $p < 0.5$

Todos los resultados se analizaran utilizando IBM SPSS statistics versión 23.0

7. POBLACION

7.1 CÁLCULO DE LA MUESTRA.

En base a la tasa de prevalencia reportada en la literatura de glomeruloesclerosis focal segmentaria como etiología de síndrome nefrótico, se realizó el cálculo de muestra. Se calculó en base a las siguientes formulas:

Fórmulas:

N = tamaño de la muestra

$(\sigma 2\varphi)$ = Desviación normal correspondiente a la posibilidad, de exceder el error permisible máximo, corresponde a 1.96 que comprende 95% en una población de distribución normal.

p= prevalencia

q q-1

e = error permisible mínimo:

$$N = (\sigma 2\varphi(pq))$$

$$\frac{(\sigma 2\varphi)}{e^2} = 1.96^2$$

$$e^2$$

$$p= 39 = 0.07$$

$$521$$

$$q = 1 - 0.07 = 0.93$$

$$N = \frac{1.96^2 (0.07 \times 0.93)}{0.05^2} = 100$$

$$0.05^2$$

N= 100

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2 p_2 (1-p_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1 (1-p_1) + p_2 (1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Nivel de significancia estadística alfa= 0.05

La frecuencia de la GFS es de 4% reportada en Estados Unidos, en nuestro país no se ha reportado su frecuencia.

Después de realizar los procedimientos aritméticos correspondientes se consideró un total de 100 pacientes con GFS para demostrar o refutar la asociación.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los aspectos científicos, éticos, administrativos, jurídicos del presente proyecto de investigación se encuentran apegados a las leyes, reglamentos y las normas vigentes del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como a los Principios de la Declaración de Helsinki y con la Ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14. Esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 21 de la Ley General de Salud.

Se entregó a cada participante del estudio una hoja con información detallada (riesgos, complicaciones, beneficios del estudio), así como el consentimiento informado con el nombre del investigador principal y del presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución (se adjunta documento).

La participación en el estudio será de manera voluntaria realizando revisión de expedientes clínico, para obtener datos a evaluar.

Se brindó en todo momento información clara y precisa de lo que implica la participación del paciente en este protocolo, de manera verbal y escrita.

La información provista en el curso de esta investigación fue estrictamente confidencial y no se utilizó para ningún otro propósito fuera de los de este estudio.

Se atendieron todas las dudas del paciente respecto al proyecto de investigación y se resolvió cualquier interrogante que le surgió durante el estudio. Asimismo, se le informó que podría retirarse del estudio cuando así lo decidiera sin perder los beneficios que le son otorgados como paciente en nuestra Institución ni ser penalizado.

Una vez seleccionados los casos se obtuvo consentimiento informado para participar en el estudio, según requerimientos del comité de ética de nuestra institución y de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación.

9. RECURSOS.

- Humanos.

Residente de Medicina Interna.

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna.

- Materiales.

Computadora con paquetería Office.

Programa estadístico IBM SPSS versión 23.0

Acceso a Internet.

Hojas blancas, fotocopias.

Lápices, plumas.

Impresora.

- Económicos.

No requerido.

10. RESULTADOS

Un total de 104 pacientes con diagnóstico de GFS vistos en la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se integraron al estudio por cumplir con los criterios de inclusión. Se excluyeron del estudio 34 pacientes que no tenían base de datos completa en el expediente o reporte histopatológico de biopsia renal, así como los pacientes sin seguimiento después de doce semanas del inicio del tratamiento con esteroideos.

En total fueron revisados setenta expedientes. Las características demográficas de los pacientes se describen en la Tabla 1. El 50% de pacientes fueron mujeres y 50 % hombres con edad 39.5 ± 12.5 años. La edad al diagnóstico fue de 34.1 ± 11.8 años, con un IMC 25 ± 4.3 kg/m². La frecuencia de comorbilidades encontradas en la población estudiada fueron: hipertensión arterial (28.6%), diabetes mellitus tipo 2 (8.6%), VIH (4.3%), dislipidemia (15.7%). No se encontraron pacientes con insuficiencia cardiaca y 24.3 % de pacientes presentaron otras patológicas.

El 100 % de pacientes de pacientes recibió esteroide como terapia inicial, posterior a doce semanas de tratamiento, se reajustó la terapia médica de acuerdo a la respuesta de cada paciente, 81.4% pacientes continuaron únicamente terapia con esteroide, 31.1% utilizaron algún tipo de inmunosupresor y 4.3% recibió tratamiento con fármaco biológico. Como terapia adyuvante fueron prescritos los siguientes fármacos: 52 pacientes recibieron IECA/ARA, 50 pacientes algún tipo de diuréticos y a 29 se indicó uso de estatinas. El tratamiento de sustitución renal se inició en 4 pacientes (5.7%). El 51.4% lograron remisión parcial, 20% remisión completa, y 28% no mostraron respuesta. (Gráfico 1)

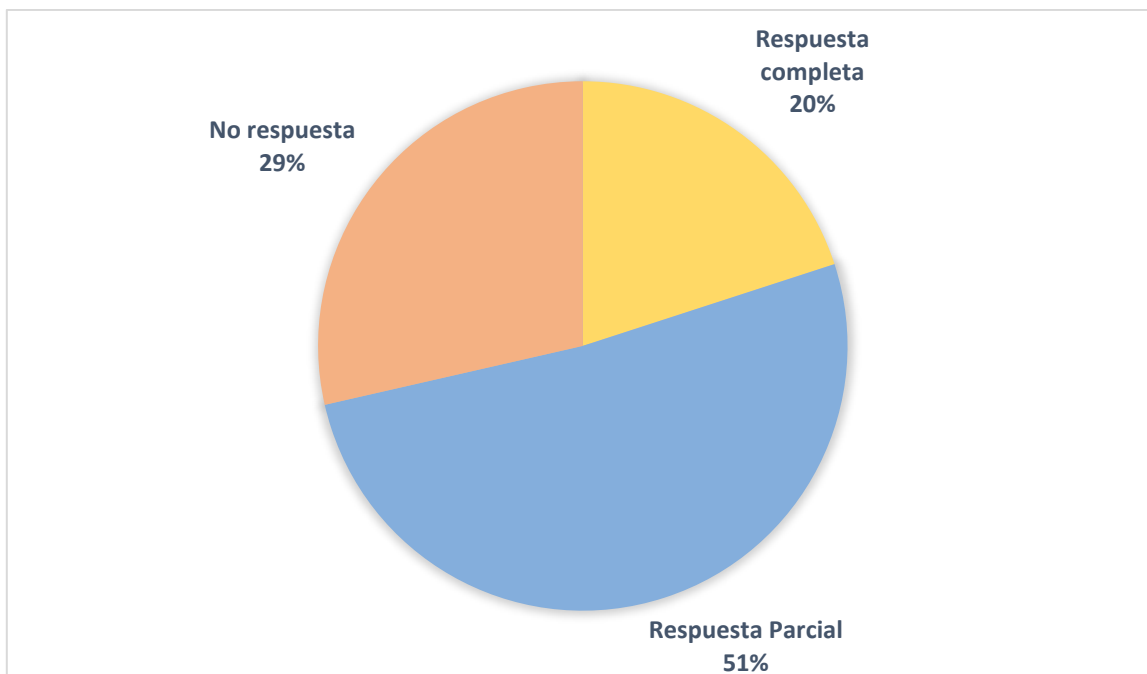


Gráfico 1. Muestra la distribución de la respuesta a tratamiento con esteroides en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y segmentaria.

Género (N-[%])		
Mujer	35	(50)
Hombre	35	(50)
	N	DS (Rango)
Edad (años)	39.5 ±12.5	(16-67)
Edad al diagnóstico (años)	34.1 ±11.8	(16-67)
Años de diagnóstico	5.314±6.7	(0-36)
IMC (kg/m ²)	27.1±4.3	(18.8-42.8)
Comorbilidades	N	(%)
Hipertensión arterial	20	(28.6)
Diabetes Mellitus tipo 2	6	(8.6)
Insuficiencia cardiaca	0	---
VIH	3	(0.3)
Enfermedad reumatológica	5	(7.1)
Dislipidemia	11	(15.7)
Otra enfermedad	17	(24.3)
Tratamiento	N	(%)
Esteroides	57	(81.4)
Inmunosupresor	26	(37.1)
Biológico	3	(4.3)
Sustitución Renal	4	(5.7)
IECA/ARA	52	(74.3)

Diurético	50 (71.4)
Estatinas	29 (41.4)
Respuesta al tratamiento	N (%)
Remisión completa	14 (20)
Remisión parcial	36 (51.4)
No respuesta	20 (28.6)
Variable histológica	N (%)
NOS	60 (85.7)
Celular	2 (2.9)
Parahiliar	8 (11.4)

Tabla 2. Estadio KDOQI al diagnóstico

Estadio KDOQI (TFG)	N (%)
Estadio I >90 ml/min	28(40%)
Estadio II 60-89 ml/min	20 (28.6%)
Estadio III 30-50 ml/min	20 (28.6%)
Estadio IV 15-19 ml/min	2 (2.9%)
Estadio V < 15 ml/min.	----

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

En los resultados histopatológicos de los pacientes, las biopsias reportaron variedad no específica (NOS) en 60 biopsias (85.7%) parahiliar 8 biopsias (11.4%,) y celular en 2 biopsias (2.9%).

Tabla 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio por variante histopatológica Glomeruloesclerosis global y segmentaria.

		Tota	NOS	CELULAR	PARAHILIAR	p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Género	Masculino	70 (100)	60(85.7)	2(2.8)	8 (11.4)	0.856
		35 (50)	32 (53.3)	1 (50)	2 (25)	
	Femenino	35 (50)	28 (46.7)	1 (50)	1(50)	
IMC (kg/m ²)		25.1±4.3				0.567
Proteinuria	en rango	39	35 (58.3)	----	4 (50)	
Comorbilidades						
Hipertensión arterial		20 (20.6)	15 (25)	1 (50)	4 (50)	
Diabetes Mellitus tipo 2		6 (8.6)	5(8.3)	----	1(12.5)	
VIH		3 (4.3)	3 (5)	---	----	
Enfermedad reumatológica		5	4 (6.7)	----	1 (12.5)	
Dislipidemia		11 (15.7)	7 (11.7)	1 (50)	3 (37.5)	0.312
Tratamiento						
Esteroides (%)		57 (81.4)	48 (80)	2 (100)	8 (100)	
Inmunosupresor (%)		26 (37.1)	24 (40)	----	2 (25)	
Biológico (%)		3 (4.3)	2 (3.3)	----	1 (12.5)	
IECA/ARA (%)		52 (74.3)	44 (73.3)	2 (100)	8 (100)	
Estatina		29 (41.4)	24 (40)	1 (50)	4 (50)	
Sustitución Renal		4 (5.7)	4 (6.7)	----	8 (100)	.063
Diurético		50 (71.4)	42 (70)	2 (100)	8 (100)	
Insuficiencia renal al diagnóstico		29	20 (33.3)	2 (100)	3 (37.5)	
Respuesta al Tratamiento						
Completa		14 (20)	12 (20)	----	2 (25)	.522
Parcial		36 (51.4)	29 (48.3)	2 (100)	5 (62.5)	
Sin respuesta		20 (28.6)	19 (31.7)	----	1 (12.5)	

En relación a la variedad histológica, se encontró con mayor frecuencia en el género masculino, la variedad no específica, mientras que en la variedad celular no hubo diferencia de frecuencia por género.

La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente reportada en las tres variantes histopatológicas (NOS, celular y parahiliar) No se reportó algún caso con diagnóstico de insuficiencia cardiaca. El 80% de pacientes con variedad NOS y 100% de pacientes con variedad celular y parahiliar continuaron terapia con esteroides tras las primeras seis semanas del tratamiento al realizarse ajuste en la terapéutica por la respuesta documentada. Se administró fármaco inmunosupresor a 24 pacientes (40%) con NOS, a ninguno de variante celular y 2 pacientes (25%) con tipo histológico parahiliar. Únicamente el 4.3% de los pacientes con GFS recibe tratamiento con biológicos, 2 de ellos con variedad no específica y 1 con tipo parahiliar. Los 4 pacientes que requirieron tratamiento de sustitución renal presentaron variedad parahiliar.

La proteinuria en rango nefrótico fue reportada en 39 paciente del total de los casos, la mayoría con variedad NOS (58.3%) y los pacientes con tipo histológico celular no presentaron proteinuria en rango nefrótico.

La mayoría de los pacientes logro una remisión parcial, independientemente de tipo histopatológico reportado en biopsia renal (Gráfico2) La remisión completa se reportó en 12 pacientes (20%) variedad NOS, en 2 (25%) pacientes con variedad parahiliar y en ningún pacientes con variedad celular. La respuesta parcial se documentó en el 51.4% de pacientes con variedad NOS, 48.3% de pacientes con tipo celular y el 62.5% de quienes tenían variedad parahiliar. Entre los 20 pacientes que no lograron una respuesta al tratamiento inicial, en su mayoría se reportó variedad histológica no especifica (31.7%).

Posterior al tratamiento con esteroides por un periodo de doce semanas se observó una modificación en los niveles de creatinina ($p=.000$), proteinuria ($p=.000$), albúmina ($p=.001$) y colesterol ($p=.000$) al compararlos con las cifras reportadas al diagnóstico. Sin embargo no se observaron modificaciones en la tasa de filtrado glomerular ($p=.427$) (Tabla 3)

Tabla 4.- Comportamiento bioquímico en evolución del tratamiento.

VARIABLE BIOQUIMICA	EN DIAGNÓSTICO N/ DS	POSTERIOR A TRATAMIENTO N /DS	p
Creatinina (mg/dL)	1.5±1.5 mg/dL	1.7±2.5 mg/dL	.000
Proteinuria (mg/ día)	5.7±7.6 g/día	2.4±2.7 g/día	.000
Albumina sérica (g/dL)		3.8±0.721 g/dL	.007
Colesterol (mg/dL)	262±130.7 mg/dL	-----	.000
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/73m²)	82.0±44.5 ml/min/ 1.73 m ²	76.85±33.5 ml/min/ 1.73 m ²	.427

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De los pacientes tratados con esteroides (por un periodo de doce semanas a 1 mg/kg/día), 14 pacientes (20%) lograron remisión completa, 36 presentaron la remisión parcial y 28.6% no tuvieron respuesta al tratamiento. Sin diferencia significativa entre el tipo de variante histológica. (Gráfica 2)

En nuestro estudio no encontramos asociación entre la no respuesta al tratamiento médico con el género (p=.856), la proteinuria en rangos nefróticos y el tipo de variable histológica (p=.522)

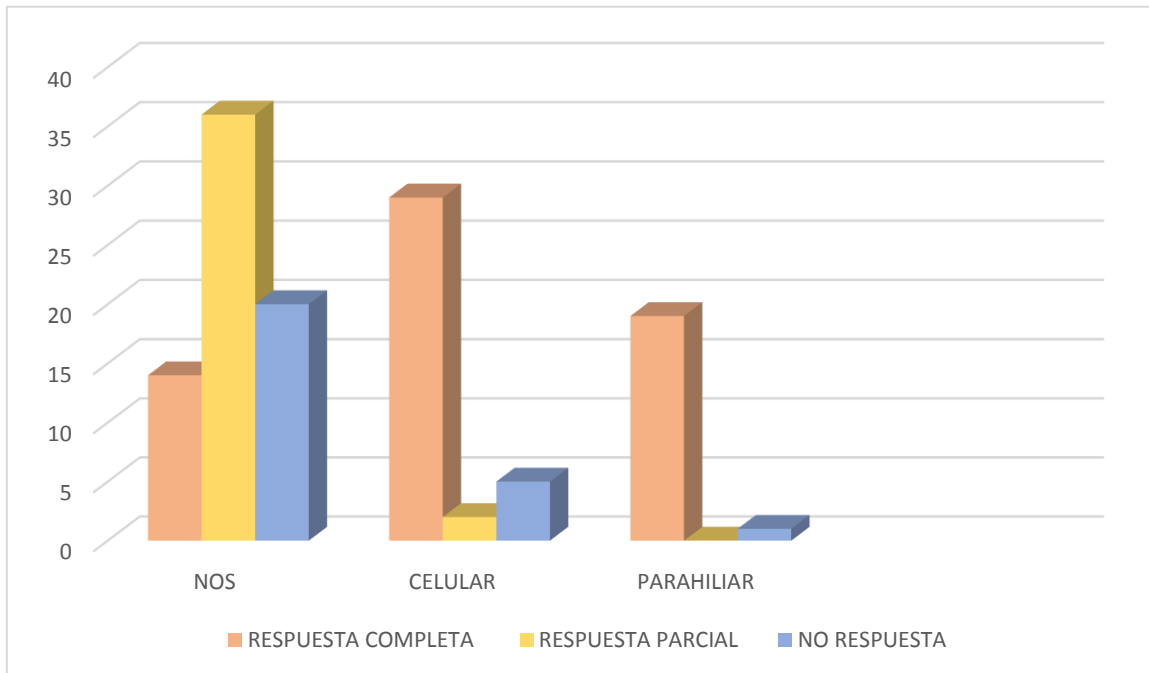


Gráfico 2. Describe la respuesta al tratamiento con esteroides según la variedad histológica de GFS. (NOS: variedad no específica)

Al realizar un análisis de subgrupos encontramos que la hipoalbuminemia ($p=0.005$) e hipercolesterolemia ($p=0.67$) al diagnóstico se asocia a no respuesta al tratamiento con esteroides. La presencia de hipoalbuminemia al momento del diagnóstico incrementa el riesgo de no responder al tratamiento (RR 2.8 IC 95% 1.09-7.22 con $p=0.03$), como también la hipercolesterolemia (RR 0.55 IC 95% 0.018-0.670 $p=0.016$) (Tabla 5)

Tabla 5.-Factores asociados a mala respuesta a tratamiento de primera línea.

	Respuesta Completa N (%)	Respuesta parcia N (%)	Sin respuesta N (%)	p
Género				.856
Hombre	7 (50)	19 (52.7)	9 (45)	
Mujer	7 (50)	17 (47.2)	11 (55)	
Proteinuria				.067
>3.5 mg/dL	5 (35.7)	19(52.7)	15(75)	
< 3.5 mg/dL	9 (64.2)	17(47.2)	5 (25)	
Albumina				.005
< 3 g/dL	10(71.4)	26 (72.2)	6 (30)	
> 3 g/dL	4 (28.5)	10 (27.7)	14(70)	
Colesterol				.037
> 200 mg /dL	7 (50)	25(69.4)	18(90)	
< 200 mg/dL	7 (50)	11(30.5)	2 (10)	
Variedad Histológica				.522
NOS	12 (85.7)	29 (80.9)	19 (95)	
Celular	0 ----	2 (5.5)	0 ----	
Parahiliar	2 (14.2)	5 (13.8)	1 (5)	

Tabla 6. Relación de respuesta completa vs no respuesta de acuerdo a cifras de albúmina y colesterol al diagnóstico.

	Respuesta Completa		No Respuesta		p
	(N)	(N)	RR	IC 95%	
Hipoalbuminemia	10	6	2.8	(1.09-7.22)	0.03
< 3 g/dL					
>3g/dL	4	14	0.35	(0.13-0.91)	0.03
Hipercolesterolemia	7	18	0.555	(0.018-0.670)	0.0166
>200 mg/dL					
<200 mg/dL	7	2	2.7	(1.33-5.70)	0.005

11. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La glomeruloesclerosis es una causa poco frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Sin embargo es el principal tipo de glomerulopatía que condiciona enfermedad renal crónica en la población adulta. Existe una marcada variación en la frecuencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) en todo el mundo. Se estima que la incidencia de glomeruloesclerosis es de 7 /100 000 habitantes en Estados Unidos. ⁽⁶⁹⁾

Aunque existen múltiples reportes epidemiológicos de las características de presentación de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el mundo. En nuestro país el único estudio de glomeruloesclerosis focal y segmentaria se realizó en un grupo de 27 pacientes con glomerulopatía colapsante, encontrando determinantes epidemiológicas y bioquímicas compatibles con lo reportado en la literatura.

En nuestro trabajo las características demográficas no mostraron diferencia entre género. El porcentaje de mujeres reportadas respecto a hombre correspondió a 50% y la edad promedio al diagnóstico fue de 34.1 años \pm 11.8, IMC 25 \pm 4.3. La frecuencia de comorbilidades encontrados: hipertensión arterial (28.6%), diabetes Mellitus tipo 2 (8.6%) VIH 3 (4.3%) dislipidemia (15.7%).

La hipertensión arterial sistémica fue el comorbilidades más reportado en las tres variantes histopatológicas (NOS, celular y parahiliar). Las características de nuestro grupo de estudio no difieren respecto al género.

El equipo de Kitayakaya y Kopp describieron las características epidemiológicas en pacientes con glomeruloseclerosis focal y segmentaria primaria. Los resultados de este estudio, no mostraron diferencia en género. La hipertensión arterial se presentó en 50 a 60% de los casos, y más de 25% cursaron con deterioro o insuficiencia renal en el seguimiento a 10 años. ⁽⁴²⁾

En nuestra población de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria el porcentaje de pacientes que cursó con hipertensión arterial se reportó en porcentaje menor, representado por el 20% de los 70 pacientes estudiados en comparación con el grupo de Kitayakaya y Kopp. Aunque solo 4 pacientes requirió terapia de sustitución renal en nuestro estudio, este resultado no es comparable.

En la cohorte de registro de glomerulopatias de Toronto realizada por Troyanov y colaboradores, no se encontró asociación entre la respuesta completa, parcial y no respuesta entre el género, etnia, edad, cifras de tensión arterial y creatinina al diagnóstico. En este trabajo no se encontró asociación significativa entre género ($p=.856$), hipertensión arterial y creatinina al diagnóstico con la respuesta a tratamiento con esteroides. Sin embargo ellos reportan relación significativa de proteinuria resultado que contrasta con nuestros hallazgos, pues la proteinuria en rango nefrótico no arrojó una asociación significativa con la respuesta a tratamiento ($p=0.67$).⁽⁷¹⁾

La asociación entre la influencia del tipo de variable histológica sobre la respuesta a tratamiento médico e incluso la evolución a deterioro de clase funcional renal, es un punto controvertido. Mientras algunos estudios en la literatura reporta mejor pronóstico para variante con lesión de la punta, con peor curso clínico para resultados histopatológicos compatibles con glomerulopatía colapsante, otros no demuestran asociación entre respuesta a tratamiento-tipo de variable histológica.

La variable histológica más reportada por los Institutos Nacionales de salud en 2010, fue la variedad no específica hasta en 80% de los casos.

Las características histopatológicas de nuestro estudio, reportaron variedad no específica en 60 biopsias (85.7%) parahiliar en 8 (11.4%), y celular en 2 (2.9%). Igual que lo reportado en la literatura, más del 80% de nuestros pacientes mostró este tipo de variable. Esta

variedad se documentó con mayor frecuencia en el género masculino. La hipertensión arterial sistémica fue el comorbilidad más reportado en las tres variantes histopatológicas (NOS, celular y parahiliar). En la revisión de las biopsias de nuestro trabajo no encontramos glomeruloesclerosis de variedad colapsante, aun en pacientes con diagnóstico de VIH, patología fuertemente asociada a desarrollo de esta variedad de glomeruloesclerosis. Esta falta de descripción puede estar relacionada con la pérdida de pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

Chun-Korbert- Shwartz reportan en un análisis retrospectivo tasa de respuesta completa mayores a 50%, sin respuesta significativa dependiendo de tipo histológico al comparar NOS, lesión celular y lesión de la punta.⁽⁸⁾

En el estudio transversal de Stephen Korbet y colaboradores con 87 pacientes con GFS que describió las características clínicas, respuesta a tratamiento, mostró favorable respuesta a tratamiento con esteroide en 63% de los pacientes, con respuesta similar entre los grupos (NOS 53 % vs colapsante 64% vs lesión de la punta 78% $p=0.45$). La remisión después de tratamiento fue similar entre las variantes histológicas, y la respuesta al tratamiento no se predijo en base al tipo histológico.

Si bien en nuestro estudio la tasa de remisión completa únicamente se encontró en 20% de los pacientes, no se encontró diferencia significativa entre las variables histológicas encontradas en nuestra población; NOS, celular y parahiliar al correlacionar los resultados de biopsia con la respuesta a tratamiento ($p=.522$).

Por otra parte Schwartz y Lewis mostraron que los pacientes con lesión tipo celular mostraban mayor grado de proteinuria que la variable NOS.⁵⁷ Nuestro estudio no mostró diferencia significativa entre el grado de proteinuria en ambos grupos ($p=.248$)

El tratamiento inicial de la GFS generalmente consiste en la administración de prednisona calculada a 1mg/kg/día con duración aproximada de 12 semanas. Con este tratamiento las tasas de remisión en general se reportan hasta de un 66%, en donde la tasa de remisión completa se logra 32%-47%, parcial de 19%-29%.

Ponticelli y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 53 pacientes utilizando como primera línea de tratamiento esteroides, se documentó respuesta completa en 21 pacientes (39.6%) y respuesta parcial en 10 pacientes (18.8%) ⁽⁷⁴⁾

Nuestro estudio encontró remisión completa en 14 pacientes (20%) remisión parcial en 36 pacientes (51.4%) y no hubo respuesta en 20 pacientes (28.6%). La respuesta completa se documentó en menor porcentaje de pacientes que el porcentaje de respuesta al comparar con los resultados reportados por Ponticelli.

La cohorte del grupo de Cameron reportó 40 pacientes de edad comprendida entre 6 a 16 años con biopsia compatibles con GFS para establecer el pronóstico a largo plazo. A los 10 años de seguimiento, 21 pacientes habían muerto, sólo una muerte no estaba relacionada con la insuficiencia renal. Otras 8 pacientes tenían una TFG menor de 60 ml / min / 1,73 m². Sólo 11 pacientes tenían una función renal normal. La tasa de supervivencia calculada fue del 75% a los 5 años, el 50% a los 10 años, y 38% a los 15 años. No hubo diferencias entre los 28 adultos y 12 niños en términos de evolución. Los pacientes con un síndrome nefrótico en la presentación tuvieron un peor pronóstico que aquellos que nunca presentaron proteinuria mayor a 3.5 g/24 horas. ⁽⁷⁵⁾

En el análisis de regresión logística encontramos que los pacientes con proteinuria en rango nefrótico presentaban menor respuesta al tratamiento. (p=0.27)

Según Wehtermann y colaboradores la disfunción renal se asocia a una menor supervivencia, en su estudio reportaron que los pacientes con elevación de creatinina >1.3

mg/dL tenían peor desenlace. Sin embargo, reportes como el de Banfi demuestran que la disfunción renal no se asocia a una mayor mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de GFS, así como también no encontró correlación entre la función renal y la respuesta a la terapia con esteroides.⁽⁷⁶⁾

En el presente trabajo analizamos las características clínicas al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento con esteroides posterior a doce semanas en pacientes adultos con GFS primaria para determinar los factores clínicos, asociados a respuesta al tratamiento.

Del análisis anterior obtuvimos que hipoalbuminemia ($p=.005$) e hipercolesterolemia ($p=0.67$) al diagnóstico se asocian a no respuesta al tratamiento con esteroides. La hipoalbuminemia al momento del diagnóstico aumenta el riesgo de no responder a la terapia inicial con esteroides (RR 2.8 IC 95% 1.09-7.22 con $p=0.03$), así como la hipercolesterolemia (RR 0.55 IC 95% 0.018-0.670 $p=0.016$).

No existe otro estudio que asocie la mala respuesta al tratamiento con esteroides en pacientes con GFS primaria con la hipoalbuminemia y/o hipercolesterolemia. Se trata de un estudio retrospectivo que describe la población de un centro de referencia nacional en la Ciudad de México. El número de pacientes incluidos es hasta cierto punto limitado, se deberán realizar estudios prospectivos y/o multicéntricos que evalúen los factores descritos en nuestro estudio para validar nuestros resultados.

12. CONCLUSIONES

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el género, edad al diagnóstico, índice de masa corporal y el tipo de variable histológica con no respuesta a tratamiento con esteroides.

Existe asociación entre la hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y proteinuria en rango nefrótico al diagnóstico con no respuesta después de 12 semanas de tratamiento con esteroides en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

13. BIBLIOGRAFIA

1. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(25):2398-411. PubMed PMID: 22187987.
2. Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Seng aNg KIM, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney International*.66(3):905-8.
3. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford R, Portman R, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1999 May 1, 1999;55(5):1885-90.
4. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21.
5. Hogg R, Middleton J, Vehaskari V. Focal segmental glomerulosclerosis--epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol*. 2007 February 1, 2007;22(2):183-6.
6. Cattran D. Outcomes research in glomerulonephritis. *Semin Nephrol*. 2003 July 1, 2003;23(4):340-54.
7. Kang DH, Yu ES, Yoon KI, Johnson R. The impact of gender on progression of renal disease: potential role of estrogen-mediated vascular endothelial growth factor regulation and vascular protection. *Am J Pathol*. 2004;164.
8. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants. *J Am Soc Nephrol*. 2004 August 1, 2004;15(8):2169-77.
9. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 August 1, 2003;18(suppl_6):vi45-51.

10. de Mik SM, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, Dor FJ. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. *BMC Nephrology*. 2013;14(1):1-10.
11. Chen P, Chen BK, Mosoian A, Hays T, Ross MJ, Klotman PE, et al. Virological synapses allow HIV-1 uptake and gene expression in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22.
12. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma LJ, Hanna Z, et al. HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17.
13. Kambham N, Markowitz G, Valeri A, Lin J, D'Agati V. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001 April 1, 2001;59(4):1498-509.
14. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004;43.
15. Rydel J, Korbet S, Borok R, Schwartz M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis*. 1995 April 1, 1995;25(4):534-42.
16. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35.
17. Lavaud S, Michel O, Sassy-Prigent C, Heudes D, Bazin R, Bariety J, et al. Early influx of glomerular macrophages precedes glomerulosclerosis in the obese Zucker rat model. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7.
18. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest*. 2001;108.

19. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally Cloned Gene for a Novel Glomerular Protein—Nephrin—Is Mutated in Congenital Nephrotic Syndrome. *Molecular Cell*. 1998 3//;1(4):575-82.
20. Kumagai T, Mouawad F, Takano T. Pathogenesis of common glomerular diseases - role of the podocyte cytoskeleton. *Cell Health and Cytoskeleton*. 2012;4.
21. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18.
22. Kretzler M. Role of Podocytes in Focal Sclerosis: Defining the Point of No Return. *J Am Soc Nephrol*. 2005 October 1, 2005;16(10):2830-2.
23. Buscher AK, Konrad M, Nagel M, Witzke O, Kribben A, Hoyer PF, et al. Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. *Clin Nephrol*. 2012;78.
24. Harris R, Neilson E. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med*. 2006 January 1, 2006;57:365-80.
25. Lahdenkari A-T, Lounatmaa K, Patrakka J, Holmberg C, Wartiovaara J, Kestila M, et al. Podocytes Are Firmly Attached to Glomerular Basement Membrane in Kidneys with Heavy Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2004 October 1, 2004;15(10):2611-8.
26. Kelly DJ, Zhang Y, Gow R, Gilbert RE. Tranilast attenuates structural and functional aspects of renal injury in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15.
27. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2000 April 1, 2000;24(4):349-54.
28. Assmann KJ, van Son JP, Dijkman HB, Mentzel S, Wetzels JF. Antibody-induced albuminuria and accelerated focal glomerulosclerosis in the Thy-1.1 transgenic mouse. *Kidney Int*. 2002;62.

29. Yao J, Le TC, Kos CH, Henderson JM, Allen PG, Denker BM, et al. Alpha-actinin-4-mediated FSGS: an inherited kidney disease caused by an aggregated and rapidly degraded cytoskeletal protein. *PLoS Biol.* 2004;2.
30. TSUKAGUCHI H, YAGER H, DAWBORN J, JOST L, COHLMIA J, ABREU PF, et al. A Locus for Adolescent and Adult Onset Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis on Chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol.* 2000 September 1, 2000;11(9):1674-80.
31. Shui HA, Ka SM, Lin JC, Lee JH, Jin JS, Lin YF, et al. Fibronectin in blood invokes the development of focal segmental glomerulosclerosis in mouse model. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21.
32. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A Mutation in the TRPC6 Cation Channel Causes Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science.* 2005 2005-06-17 00:00:00;308(5729):1801-4.
33. Huang TH, Shui HA, Ka SM, Tang BL, Chao TK, Chen JS, et al. Rab 23 is expressed in the glomerulus and plays a role in the development of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24.
34. Binder CJ, Weiher H, Exner M, Kerjaschki D. Glomerular overproduction of oxygen radicals in Mpv17 gene-inactivated mice causes podocyte foot process flattening and proteinuria: A model of steroid-resistant nephrosis sensitive to radical scavenger therapy. *Am J Pathol.* 1999;154.
35. Yaddanapudi S, Altintas MM, Kistler AD, Fernandez I, Moller CC, Wei C, et al. CD2AP in mouse and human podocytes controls a proteolytic program tHAS regulates cytoskeletal structure and cellular survival. *J Clin Invest.* 2011;10.
36. KANG D-H, JOLY AH, OH S-W, HUGO C, KERJASCHKI D, GORDON KL, et al. Impaired Angiogenesis in the Remnant Kidney Model: I. Potential Role of Vascular Endothelial Growth Factor and Thrombospondin-1. *J Am Soc Nephrol.* 2001 July 1, 2001;12(7):1434-47.

37. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. Lipid biology of the podocyte[mdash]new perspectives offer new opportunities. *Nat Rev Nephrol*. 2014 07//print;10(7):379-88.
38. Endlich N, Kress KR, Reiser J, Uttenweiler D, Kriz W, Mundel P, et al. Podocytes respond to mechanical stress in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12.
39. Nishibori Y, Katayama K, Parikka M, Oddsson A, Nukui M, Hultenby K, et al. Glcci1 Deficiency Leads to Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2011 November 1, 2011;22(11):2037-46.
40. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, et al. Genomewide Association between GLCCI1 and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(13):1173-83. PubMed PMID: 21991891.
41. Ingelfinger JR, Schnaper HW. Renal Endowment: Developmental Origins of Adult Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 September 1, 2005;16(9):2533-6.
42. Kitiyakara C, Kopp J, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003 March 1, 2003;23(2):172-82.
43. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ, Keane WF. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res*. 1988;62.
44. Akilesh S, Suleiman H, Yu H, Stander MC, Lavin P, Gbadegesin R, et al. Arhgap24 inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest*. 2011;121.
45. Barisoni L, Schnaper H, Kopp J. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 February 1, 2009;133(2):201-16.
46. Lee VW, Harris DC. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16.

47. Markowitz G, Fine P, D'agati V. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. *Am J Kidney Dis.* 2002 May 1, 2002;39(5):1118-22.
48. Megyesi J, Price PM, Tamayo E, Safirstein RL. The lack of a functional p21(WAF1/CIP1) gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96.
49. Takiue K, Sugiyama H, Inoue T, Morinaga H, Kikumoto Y, Kitagawa M, et al. Acatalasemic mice are mildly susceptible to adriamycin nephropathy and exhibit increased albuminuria and glomerulosclerosis. *BMC Nephrol.* 2012;13.
50. Cattran D, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer P, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007 December 1, 2007;72(12):1429-47.
51. Praga M, Morales E, Herrero J, Perez Campos A, Dominguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999 January 1, 1999;33(1):52-8.
52. Laurinavicius A, Rennke H. Collapsing glomerulopathy--a new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol.* 2002 August 1, 2002;19(3):106-15.
53. Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres I, Auron A, Soto V, Fortoul TI, Herrera-Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2004;66.
54. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant tHAS may be reversible. *Nat Genet.* 2006;38.
55. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science Translational Medicine.* 2011 June 1, 2011;3(85):85ra46-.

56. Nagai R, Cattran D, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol.* 1994 July 1, 1994;42(1):18-21.
57. Antus B, Hamar P, Kokeny G, Szollosi Z, Mucsi I, Nemes Z, et al. Estradiol is nephroprotective in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18.
58. Lavin P, Gbadegesin R, Damodaran T, Winn M. Therapeutic targets in focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008 July 1, 2008;17(4):386-92.
59. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Raji L, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet.* 1972;2.
60. Capasso G, Di Gennaro CI, Della Ragione F, Manna C, Ciarcia R, Florio S, et al. In vivo effect of the natural antioxidant hydroxytyrosol on cyclosporine nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23.
61. Cameron J. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl.* 1996 December 1, 1996;57:S119-31.
62. Correa-Rotter R, Hostetter TH, Manivel JC, Rosenberg ME. Renin expression in renal ablation. *Hypertension.* 1992;20.
63. Gusmano R, Mazzucco G, Monga G, Ghiggeri G. Focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). Clinical, morphological and genetic features. *J Nephrol.* 2004 January 1, 2004;17(1):139-57.
64. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation.* 2009;87.
65. Nagata M, Scharer K, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats, I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int.* 1992;42.

66. Radhakrishnan J, Cattran D. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012 October 1, 2012;82(8):840-56.
67. Schnaper H. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003 March 1, 2003;23(2):183-93.
68. Spassova MA, Hewavitharana T, Xu W, Soboloff J, Gill DL. A common mechanism underlies stretch activation and receptor activation of TRPC6 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103.
69. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May 1, 2016;27(5):1278-87.
70. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Thervet E, CESAR Study Group, Schiffer L, et al. Glomerulonephritis - 1. *NDT Plus.* 2009 January 1, 2009;2(suppl_2):ii1029-.
71. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, for the Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005 April 1, 2005;16(4):1061-8.
72. Kim EH, Lee CH, Hyun BH, Suh JG, Oh YS, Namikawa T, et al. Quantitative trait Loci for glomerulosclerosis, kidney weight and body weight in the focal glomerulosclerosis mouse model. *Exp Anim.* 2005;54.
73. Schwartz M, Lewis E. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int.* 1985 December 1, 1985;28(6):968-74.
74. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999 October 1, 1999;34(4):618-25.

75. McCullough P, Vassalotti J, Collins A, Chen S, Bakris G, Whaley-Connell A. National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program (KEEP) annual data report 2010: executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2011 March 1, 2011;57(3 Suppl 2):S1-3.
76. Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol.* 1990 March 1, 1990;33(3):115-22.

14. ANEXOS

14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPAR
EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**



1.-Título de estudio: “**TITULO:** “FACTORES ASOCIADOS A MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL SEGMENTARIA “

2.-Investigador: Dra. Raquel Yazmin López Pérez con número de Teléfono Celular: 3318454017

3.-CENTROS: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Nombre del paciente: _____

Introducción

Antes de que usted acepte participar en este estudio es importante que lea este documento. Su Médico explicará el contenido y cada uno de las dudas que tenga al respecto. Si posteriormente decide participar en el estudio, deberá firmar el consentimiento en el lugar indicado y devolverlo a su Médico (usted recibirá una copia de este consentimiento).

Objetivos del estudio:

Se sabe que existen varias características que se relaciona con una mal repuesta respuesta a tratamiento en los pacientes con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria que es tratada con esteroides , esto se conoce por estudios hechos en otros países, pero no hay estudios que identifiquen esta relación en población por lo tanto este estudio pretende conocer si estas características tiene impacto en el tratamiento con esteroides en pacientes mexicanos con Glomeruloesclerosis

Focal y Segmentaria.

Procedimientos a seguir:

Si usted acepta participar en este estudio se hará una revisión de datos de su expediente clínico: datos generales (*edad, género, mediciones antropométricas como peso y talla*), exámenes de laboratorio (*glucosa, urea y creatinina*) *Estudios que le han hecho antes como parte de su evaluación y atención médica.*

Es importante aclarar que:

- *Su decisión es completamente voluntaria.*
- *No se negará la atención en nuestro hospital en caso de no aceptar la invitación para participar en el estudio.*
- *De ninguna forma recibirá dinero a cambio de su participación.*
- *Usted podrá solicitar información sobre el estudio al investigador responsable y salir del estudio cuando ya no quiera participar.*
- *La información que se obtenga en este estudio se utilizará para identificar cada paciente, y su uso es confidencial por el grupo de investigadores.*

Si no hay dudas ni preguntas acerca de su participación en este estudio, debe firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido resueltas completamente. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Acepto participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación; se le ha explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: *si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Raquel Yazmin López Pérez (investigador responsable del estudio) al teléfono: 56-27-69-00, ext. 21544 del Servicio de Medicina Interna – Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.*

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación: *si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs o al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.*

14.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN SIGLO XXI
 MEDICINA INTERNA



Hoja de Recolección de Datos

"FACTORES ASOCIADOS A MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON ESTEROIDES EN PACIENTES CON GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL SEGMENTARIA "

DATOS GENERALES											
No.	ISS	Carma	Nombre del Paciente	Sexo	Edad	Fecha Ix	Resultado de Biopsia	Comorbilidades	Peso	Talla	IMC

LEUC	Hb	HTO	PLQ	GLUC	UREA	CREAT	COL	ALB	NA	K	CL	RDQOJ

RESPUESTA AL TRATAMIENTO							
REMISION COMPLETA	REMISION PARCIAL	RECALDA	ESTERIDE DEPENDENCIA	ESTERIDE RESISTENCIA	PROTEINURIA AL DX	PROTEINURIA POST TX	IFG

TRATAMIENTO ACTUAL	
ESTERIDE	OTROS
TERAPIA CON FARMACO SUPRESOR	TERAPIA CON BIOLÓGICO
	SUSTITUCION RENAL

DATOS HISTOPATOLÓGICOS						
DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO	VARIABLE GFS	1)IMN ESPECIFICA	2)CELULAR	3)PARAHILIAJAR	4)PUNTA GLOMERULAR	5) COLAPSARTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.