



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“Factores asociados a falla del tratamiento al año en pacientes con
glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticodependiente y
corticorresistente tratados con inhibidores de calcineurina”**

TESIS

Para obtener el grado de médico especialista en Nefrología

PRESENTA:

Dr. Hugo Cesar Campos Gil

ASESOR:

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel
Centro Médico Nacional “La Raza”**

Ciudad de México, 2019



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.

HOLA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

**Jefe de la división de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”**

Dr. Carolina Aguilar Martínez

**Titular del Curso Universitario en Nefrología UMAE, Hospital de
Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”**

Dr. Hugo Cesar Campos Gil

**Residente de Tercer año de Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”**

Número de registro de Protocolo: R- 2019-3501-024

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción	5
Materiales y métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	16
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	25

RESUMEN

FACTORES ASOCIADOS A FALLA DEL TRATAMIENTO AL AÑO EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA CORTICODEPENDIENTE Y CORTICORRESISTENTE TRATADOS CON INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticodependientes y corticorresistentes entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2017. Se determinaron factores asociados a falla al tratamiento con inhibidores de calcineurina mediante razón de momios (OR) con intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados: Fueron incluidos 131 pacientes con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con edad media de 41.4 ± 14.28 años. Se observó corticorresistencia en 48 casos (36.6%) y corticodependencia en 20 pacientes (25.3%). Un total de 49 pacientes fueron tratados con inhibidores de calcineurina debido a corticorresistencia o corticodependencia. El 34.7% presentó falla al tratamiento. La proteinuria >3.5 g/día (OR: 14.786, IC 95%: 6.195- 35.292) y la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min (OR: 2.665, IC 95%:1.248- 5.691) fueron asociadas a falla de tratamiento.

Conclusiones: En pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistentes y corticodependientes tratados con inhibidores de calcineurina, la proteinuria >3.5 g/día y la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min se asocian a falla de tratamiento.

Palabras clave: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, inhibidores de calcineurina, falla de tratamiento.

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT FAILURE AT 1 YEAR IN PATIENTS WITH STEROID-DEPENDENT AND STEROID-RESISTANT FOCAL AND SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS TREATED WITH CALCINEURIN INHIBITORS.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted in clinical files of patients with steroid-dependent and steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. Factors associated with treatment failure were determined by odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

Results: 131 patients were included with diagnosis of focal and segmental glomerulosclerosis from January 1st of 2008 to December 31st of 2017 with a mean age of 41.4 ± 14.28 years. Steroid-resistance was observed in 48 cases (36.6%) and steroid-dependence in 15.3% (20 patients). A total of 49 patients were treated with calcineurin inhibitors due to steroid-resistance or steroid-dependence. 34.7% presented treatment failure. Proteinuria > 3.5 g /day (OR: 14,786, 95% CI: 6,195-35,292) and the glomerular filtration rate <60 ml / min (OR: 2,665, 95% CI: 1,248-5,691) were associated with treatment failure.

Conclusions: In patients with steroid-dependent and steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis treated with calcineurin inhibitors, proteinuria > 3.5 g/day and glomerular filtration rate <60 ml/min are associated with treatment failure.

Key words: Focal and segmental glomerulosclerosis, calcineurin inhibitors, treatment failure.

INTRODUCCIÓN

En 2007 se incluyó a la taxonomía médica el espectro de las *podocitopatías*, definidas como el grupo de glomerulopatías desencadenadas por lesión o disfunción de la célula epitelial visceral (podocito) y que se caracteriza por proteinuria y deterioro de la función renal en rango variable. Dentro del grupo de podocitopatías, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria representa la entidad más frecuente en adultos y es la que mayor impacto tiene en la morbimortalidad.¹

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un síndrome clínico- patológico mediado por lesión glomerular directa o adaptativa. A pesar de que se han identificado muchos factores que pueden desencadenar este patrón de daño glomerular, aproximadamente el 80% de los casos son clasificados como primarios (idiopáticos)², mientras que el 20% restante son atribuidos a infecciones virales (VIH, parvovirus), fármacos/drogas (p. ej: pamidronato, interferón, heroína, sirolimus), disminución en la masa renal (bajo peso al nacer, agenesia renal unilateral, necrosis cortical renal, riñón senil) o cambios hemodinámicos intra-renales adaptativos (obesidad, síndrome isquemia- reperfusión, cardiopatías congénitas cianógenas).³

Los análisis epidemiológicos indican que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía primaria más prevalente a nivel mundial y la causa de enfermedad renal crónica más frecuente entre las glomerulopatías primarias. Durante las últimas 2 décadas se ha reportado un incremento en la incidencia anual (de 0.2 a 1.8 casos/100,000 habitantes/ año)⁴ y un patrón de predilección racial por afroamericanos (6.8 casos/millón de habitantes) e hispanos (3.7 casos/millón de habitantes) en comparación con la población caucásica (1.9 casos/millón de habitantes)⁵.

En México, las glomerulopatías primarias son la tercera causa de enfermedad renal crónica por detrás de diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁶ De forma consistente con la población mundial, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la patología glomerular primaria más prevalente en nuestro país.^{7,8}

La presentación clínica es diversa, siendo la proteinuria no selectiva el hallazgo más frecuente, alcanzando el rango nefrótico en el 50 a 70% de los adultos afectados.⁹

¹⁰ La hipertensión arterial y microhematuria suelen reportarse en el 35-50% de los casos, mientras que el descenso en la tasa de filtración glomerular se observa en el 20%.¹¹

A nivel histopatológico, la enfermedad se define como la obliteración segmentaria de los capilares glomerulares ocasionada por depósito de matriz extracelular (esclerosis glomerular vista en la microscopía de luz), daño tubular, intersticial y vascular. En la inmunofluorescencia presenta escasos o nulos depósitos de inmunocomplejos en áreas de esclerosis (pauciimmune); en tanto que en la microscopía electrónica el hallazgo habitual es el borramiento de los procesos podocitarios. El evento fisiopatológico cardinal es la pérdida parcial o absoluta de podocitos.¹

Con base a la celularidad y a la región glomerular predominantemente esclerosada, se ha clasificado a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 5 variantes: variedad no específica, colapsante, punta glomerular, perihiliar y variante celular.¹²

Se han reportado diferencias significativas en las características demográficas, presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento entre las variedades histopatológicas.¹³

En todas las variedades histológicas, la presencia fibrosis intersticial y/o atrofia tubular > 20% se asocia con peor pronóstico funcional y escasa respuesta al tratamiento de primera línea.¹⁴ De igual forma, el grado de proteinuria al momento del debut es una variable ligada al pronóstico de la función renal. La probabilidad de evolucionar a enfermedad renal crónica etapa 5 (tasa de filtrado glomerular <15 ml/min) a los 10 años del diagnóstico es del 15% de aquellos que se presentan con proteinuria subnefrótica, mientras que aumenta al 50% en los que integran síndrome nefrótico. Así mismo, los pacientes con proteinuria masiva (> 10 gramos/24 horas) suelen progresar a enfermedad renal crónica etapa 5 en un tiempo promedio de 2 a 3 años.¹⁵

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria continúa siendo un diagnóstico de exclusión. Presumiblemente es causada por un *factor circulante* responsable del daño podocitario. A pesar de que se han propuesto múltiples moléculas

potencialmente implicadas en la fisiopatología, su valor en el ámbito clínico continúa siendo controversial. Ejemplos de estos marcadores son CLC1 (Cardiotrophin- Like 1), anticuerpos anti- CD 40, suPAR (serum soluble urokinase receptor).¹⁶

La importancia en la diferenciación entre glomeruloesclerosis focal y segmentaria primera y secundaria radica en la elección del tratamiento y el pronóstico a mediano y largo plazo.

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria es susceptible a tratamiento inmunosupresor y tiene altos índices de recidiva post- trasplante.¹⁷ Por otro lado, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria debe de tratarse con bloqueo del eje renina- angiotensina y, en la medida de lo posible, corrección de la causa desencadenante.¹⁸

La primera medida terapéutica en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tanto primaria como secundaria, es el control de la presión arterial y la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARA II).¹⁹

A pesar de que el empleo de IECA o ARA II retrasa la progresión de la enfermedad renal en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria,²⁰ la remisión parcial o completa se alcanza en menos del 5% de los casos utilizando sólo este manejo.²¹

El empleo de prednisona u otros agentes inmunosupresores se ha asociado con aumento en la posibilidad de remisión en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria.¹³ El pronóstico renal en este grupo de pacientes es dependiente de la respuesta al tratamiento inmunosupresor, *máxime* en caso de persistencia de proteinuria nefrótica tras el inicio de manejo conservador.²²

En poblaciones con formas secundarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria el tratamiento inmunosupresor no induce remisión e incluso puede ser perjudicial.¹⁸

El tratamiento inmunosupresor de primera línea para las formas primarias consiste en prednisona a dosis altas. El esquema recomendado por la *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* es prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por 8 a 16 semanas y disminución paulatina de la dosis en los siguientes 4 meses.²³ Con este esquema, dos terceras partes de los pacientes presentan repuesta en algún

grado; 40% alcanzan remisión completa²⁴ y 30% remisión parcial en un promedio de 4 a 6 meses.²⁵ Prolongar la dosis de prednisona de 1 mg/kg/día hasta alcanzar los 6 meses no ha demostrado de forma consistente aumentar las tasas de remisión.²⁶

Con el objetivo de disminuir los efectos adversos atribuidos al esteroide, se han propuesto esquemas alternativos. Uno de ellos consiste en la administración de prednisona a dosis alta (1 mg/kg/día) en días alternados por 5 a 6 meses; se alcanzan índices de remisión similares al esquema tradicional en pacientes > 50 años.²⁹

En 2018 se publicó una cohorte mexicana en la que se compara el esquema tradicional con prednisona vs inhibidor de calcineurina como primera línea de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en índice de remisión, recaídas y sobrevida renal a 5 años.³⁰ Esto supone que los inhibidores de calcineurina son una alternativa terapéutica para pacientes en los que las dosis altas de esteroide pueden ser especialmente perjudiciales: portadores de diabetes mellitus descontrolada y obesidad mórbida. Los altos costos, la nefrotoxicidad y la carencia de estudios prospectivos que corroboren los resultados son las limitantes para esta intervención.

El tratamiento de primera línea a base de prednisona cuenta con dos limitantes que impactan en el pronóstico renal: 1) Una tercera parte de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria no muestra remisión de la proteinuria tras 16 semanas de recibir prednisona a 1 mg/kg/día, a lo que se le denomina *corticorresistencia*; 2) La recaída de síndrome nefrótico posterior a 3 años de haber otorgado el tratamiento de primera línea es común en aquellos pacientes que alcanzaron remisión de la proteinuria. Se reporta hasta en el 30% de los pacientes que alcanzaron remisión completa y en la mitad de los casos de los que se alcanzó la remisión parcial.³¹ Al grupo de pacientes que presentan 2 o más recaídas durante las 2 semanas posteriores al término de un esquema de esteroide se le denomina *corticodependiente*.

Los factores asociados a corticorresistencia y corticodependencia son: creatinina sérica > 3.5 mg/dl, variedad colapsante y fibrosis intersticial >60%.²⁸

Mantener la remisión de forma prolongada o permanente se relaciona con buen pronóstico renal a largo plazo. Por otro lado, no alcanzar remisión con tratamiento de primera línea (corticorresistencia), así como las frecuentes recaídas que se observan el comportamiento corticodependiente, empobrecen la sobrevida renal.²⁰

El tratamiento de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependiente se basa en inhibidor de calcineurina.

La recomendación de KDIGO²⁵ en caso de corticorresistencia es seguir alguna de las siguientes pautas:

- Ciclosporina A a dosis de 3- 5 mg/kg/día por al menos 6 meses. En caso de presentar remisión parcial o completa, continuar con su administración de 1 a 2 años.
- Tacrolimus a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/días por al menos 6 meses. En caso de presentar remisión parcial o completa, continuar con su administración de 1 a 2 años.

La posibilidad de alcanzar remisión con ciclosporina A aunado a dosis baja de esteroide es del 70% a los 6 meses de tratamiento. Si no se alcanza la remisión tras 4 a 6 meses de tratamiento con ciclosporina A, es improbable que se obtenga prolongando su administración.³⁵ La recaídas son frecuentes (60% tras suspender el tratamiento a los 6 meses) por lo que se recomiendan esquemas largos a pesar del riesgo de nefrotoxicidad. Si no se alcanza respuesta tras 6 meses de tratamiento con ciclosporina A (reducción de > 50% de la proteinuria), esta debe de ser descontinuada.³⁶

Con el objetivo de minimizar el riesgo de nefrotoxicidad secundario exposición prologada a ciclosporina A, se ha propuesto que, una vez alcanzada la remisión se reduzca la dosis 0.5 mg/kg cada mes y se mantenga la dosis mínima efectiva. La monitorización de los niveles de ciclosporina se sugiere de forma mensual. Aunque la recomendación es objetivar niveles de ciclosporina en sangre entre 125/ 175

ng/ml durante los primeros meses de tratamiento²⁵, parece no haber beneficio con niveles superiores a 150 ng/ml; excederlos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.³⁴ No se ha determinado la concentración de ciclosporina en sangre mínima necesaria para evitar la recaída.

El uso de tacrolimus en el tratamiento de glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente fue evaluado en un estudio prospectivo no controlado.³⁶ Se encontró que la respuesta a tacrolimus tras 6 meses de tratamiento, es dictada por el comportamiento previo a ciclosporina A. Se obtuvo remisión en 83% de los pacientes inicialmente respondedores a ciclosporina y sólo 15% en los previamente resistentes a ciclosporina. El tiempo promedio de respuesta fue a los 4 meses, y la recurrencia se presentó en el 75% tras suspender el tratamiento a los 6 meses. Se objetivaron niveles en sangre de tacrolimus entre 5/ 10 ng/ml, sin embargo, no se ha estudiado si niveles inferiores son suficientes para alcanzar remisión otorgando menor riesgo de nefrotoxicidad. Aunque tacrolimus puede ser una alternativa a ciclosporina, parece tener un perfil similar.

Por otro lado, los pacientes que alcanzaron remisión con el tratamiento de primera línea basado prednisona y que presentan la primera recaída tienen dos opciones terapéuticas: segundo ciclo de esteroide o iniciar inmunosupresión con inhibidores de calcineurina, ciclofosfamida oral o micofenolato de mofetilo.

En la primera opción, la estrategia es repetir el esquema de prednisona con reducción de la dosis de forma más lenta; el objetivo es mantener la remisión por el mayor tiempo posible. Se ha reportado remisión hasta en el 75- 80% de los casos.³² La limitante es la elevada dosis acumulada de esteroide y el incremento en la incidencia de efectos adversos.

Ciclosporina A y ciclofosfamida por vía oral, han demostrado no inferioridad comparados con un segundo ciclo de esteroide en el tratamiento de recaídas. Sin embargo, los pacientes que reciben ciclosporina A tienen más posibilidades de recaída en los siguientes 2 años cuando se retiran de forma temprana (75%) en comparación con aquellos que reciben ciclofosfamida oral (35%).²⁸ Este

comportamiento se atribuye al efecto directo que tienen los inhibidores de calcineurina sobre el citoesqueleto del podocito, por lo que el retiro temprano del tratamiento se asocia con recaída.³³ Desafortunadamente, en México la ciclofosfamida oral no está disponible, por lo que se prefiere el empleo de inhibidores de calcineurina durante periodos prolongados (al menos un año).

La recomendación de KDIGO para el tratamiento de recurrencia es optar por alguno de los siguientes esquemas:

- 1) Ciclofosfamida oral a dosis de 2- 2.5 mg/kg/día por 8 semanas.
- 2) Inhibidor de calcineurina:
 - a. Ciclosporina A a dosis de 3- 5 mg/kg/día (dividido en 2 dosis) por 1 a 2 años.
 - b. Tacrolimus a dosis de 0.05 a 0.1 mg/kg/día (dividido en 2 dosis) por 1 a 2 años.²⁵

El riesgo de nefrotoxicidad secundaria a la exposición prolongada a inhibidor de calcineurina requiere objetivar la dosis mínima necesaria para mantener en remisión.

No se han reportado características bioquímicas o histopatológicas que se asocien a falla de tratamiento con inhibidores de calcineurina en pacientes con corticodependencia o corticorresistencia.

En este contexto, realizamos un estudio con el objetivo de identificar los factores que se asocian a falla del tratamiento al año en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticodependiente y corticorresistente tratados con inhibidor de calcineurina.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo en expedientes clínicos de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticodependiente y corticorresistente tratados con inhibidores de calcineurina por al menos 4 meses entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017 en la consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Previa aprobación del protocolo por el comité de investigación, se obtuvieron los expedientes clínicos de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependiente. Se recabaron las variables mediante la hoja de recolección de datos.

En todos los casos se recabaron datos demográficos (género, peso, talla, índice de masa corporal), clínicos (hipertensión arterial, dislipidemia, características histológicas) y bioquímicos (proteinuria, creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, albúmina sérica) a los meses 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 de haber iniciado el tratamiento. Se definió remisión parcial como proteinuria < 3.5 g/24 horas y una reducción igual o mayor al 50% del valor pico, acompañadas por una mejoría o normalización en las concentraciones de albúmina sérica y creatinina sérica estable; remisión completa a la excreción de proteínas < 0.3 g/24 horas acompañadas por una concentración de albúmina sérica y creatinina normales; la remisión global fue definida como el logro de remisión parcial o completa; en tanto que la falla del tratamiento como la persistencia de proteinuria > 3.5 g/24 horas.

Los pacientes fueron divididos de forma inicial en dos grupos: Los que alcanzaron remisión global al tratamiento de primera línea con prednisona, y aquellos corticorresistentes. De los pacientes que llegaron a la remisión global con prednisona, se buscó a los que tuvieron recaídas frecuentes en los primeros 12 meses y que hayan cumplido criterios de corticodependencia.

Tanto los pacientes corticorresistentes como corticodependientes recibieron tratamiento con inhibidores de calcineurina (excepto aquellos con deterioro severo de la tasa de filtrado glomerular). Nuevamente se calcularon porcentajes de remisión global y falla al tratamiento con inhibidores de calcineurina. Se buscó la

asociación entre falla del tratamiento y los siguientes factores: rango de proteinuria, función renal basal y fibrosis intersticial.

Para el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar, en tanto que las variables categóricas se expresarán como frecuencias simples, porcentajes y proporciones. Se realizó comparación de medias de los grupos mediante t de student. Para la comparación de variables categóricas se utilizó χ^2 . Un valor de $p < 0.05$ será considerado significativo. Para el análisis estadístico se empleará el paquete SPSS V25.

RESULTADOS.

Fueron incluidos 131 pacientes con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria corroborada por biopsia renal entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017. La edad media al diagnóstico fue 41.4 ± 14.28 años, con predominio del género masculino (74 casos, 56.5%). La proteinuria basal promedio fue 7.0 ± 5.74 g/24 horas, mientras que la tasa de filtrado glomerular media al momento de diagnóstico fue de 73.69 ± 5.74 ml/min. La fibrosis intersticial promedio fue del $23.67 \pm 18.68\%$. El resto de las variables clínicas y demográficas se muestran en la Tabla 1.

Un total de 83 casos (63.4%) presentaron remisión global con tratamiento a base de prednisona, de los que 43 (32.8%) alcanzaron remisión completa en un promedio de 4.8 ± 3.03 meses, mientras 40 (30.5%) lograron remisión parcial en promedio a los 2.66 ± 1.39 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, 30 pacientes (36.1%) presentaron al menos una recaída tras 9.93 ± 10.01 meses de iniciado el esteroide. De ellos, 20 (15.3%) alcanzaron criterios de corticodependencia. Por otro lado, 48 casos (36.6%) no respondieron al esteroide tras 16 semanas de tratamiento por lo que fueron catalogados como corticorresistentes. (Figura 1 y 2). Se reportaron 3 nuevos casos (2.29%) de hipertensión arterial y 23 casos con descontrol glucémico posterior al tratamiento con esteroide.

Los pacientes con corticorresistencia y corticodependencia recibieron inhibidores de calcineurina como segunda línea de tratamiento, excluyendo a 19 casos (28%) quienes no fueron candidatos por deterioro severo de la función renal.

Previo a iniciar tratamiento con inhibidor de calcineurina en los casos corticodependientes y corticorresistentes se encontró una proteinuria basal de 5.7 ± 1.39 g/24 horas y tasa de filtrado glomerular de 84.74 ± 29 ml/min.

El 65.3% (32 casos) alcanzó remisión global con inhibidor de calcineurina, de las que 46.9% (23 casos) fueron remisiones parciales y 18.4% (9 casos) remisiones completas (Figura 3). El tiempo promedio para alcanzar la remisión parcial fue 2.65

± 1.5 meses, mientras que la remisión completa se observó a los 3.5 ± 2.46 meses de iniciado el tratamiento (Figura 4). De los pacientes que presentaron remisión global con inhibidores de calcineurina, 25% (12 casos) tuvo al menos una recaída en un tiempo promedio de 13.73 ± 9.3 meses posterior al inicio del tratamiento.

El 34.7% (17 casos) de los pacientes tratados con inhibidores de calcineurina tuvieron falla al tratamiento. Los factores asociados a falla de tratamiento fueron la tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min previo al inicio del inhibidor de calcineurina (OR: 2.665, IC 95%: 1.248- 5.691) y la proteinuria ≥ 3.5 g/24 horas (OR: 14.786, IC 95%: 6.195- 35.292). En tanto que el grado de fibrosis $\geq 20\%$ no se asoció a falla del tratamiento con inhibidor de calcineurina (OR: 1.349, IC 95%: 0.657- 2.769) (Tabla 2). Los niveles séricos de inhibidor de calcineurina fueron similares en los casos que respondieron y en los que tuvieron falla de tratamiento.

Respecto al perfil de seguridad, se reportaron 11 nuevos casos (22.5%) de hipertensión arterial y 2 casos (4.0%) de dislipidemia posterior al inicio del tratamiento con inhibidor de calcineurina. El 13.7 % de los pacientes (18 casos) cursó con infección durante el tratamiento inmunosupresor (Figura 5).

DISCUSIÓN.

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía primaria más prevalente a nivel mundial⁸ al igual que en nuestro país⁷, y es la que con mayor frecuencia progresa a enfermedad renal crónica³.

Los factores con mayor impacto en el pronóstico renal de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria son: el control de la presión arterial sistémica y la remisión de la proteinuria²². Aunque la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona está indicada como parte del tratamiento, sólo induce la remisión de la proteinuria en el 5% de los casos en los que se administra como monoterapia. Por este motivo, el tratamiento de primera línea para glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria es a base de prednisona a 1 mg/kg/día por 4 a 16 semanas²³.

El 70% alcanza remisión global con el tratamiento de primera línea, al 30% restante se le denomina *corticorresistente*. De los pacientes que alcanzaron remisión global, una tercera parte, presentan recaídas frecuentes y requieren de dosis altas de esteroide para mantener una remisión prolongada, llamados *corticodependientes*³¹. En ambos grupos están indicados los inhibidores de calcineurina como tratamiento de segunda línea²⁵, con los que se ha reportado remisión global hasta en el 70% de los casos corticorresistentes y corticodependientes³⁵.

En nuestro estudio, se incluyeron a 131 pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria. Tras el tratamiento de primera línea con prednisona se alcanzó remisión global en 63.4% de los casos; 30.5% fueron remisiones parciales y 32.8% remisiones completas; mientras que 36.6% fueron corticorresistentes, cifras similares a las reportadas en series estadounidenses²¹. De forma consistente a lo reportado por Cattran D et al²⁸, la remisión completa fue alcanzada a una media de 4.8 ± 3.03 meses (19.2 semanas). Resultados similares han abierto el debate sobre el potencial beneficio de aumentar el tiempo límite de tratamiento con prednisona de 16 a 20 semanas, con el objetivo de aumentar el porcentaje de casos que alcancen remisión global.²⁵ Por otra parte, la exposición a dosis altas de

esteroide por 24 semanas (6 meses) o más, no ha demostrado mayor índice de remisión²⁶.

De los 83 pacientes (63.4%) que alcanzaron remisión global con prednisona, 36% (30 casos) presentaron al menos una recaída durante el primer año de tratamiento, de los cuales, 20 pacientes (15.3%) presentaron criterios de corticodependencia. Estas cifras difieren discretamente con los antecedentes históricos, en los que se encuentra corticodependencia hasta en el 30% de los casos.³² En este grupo de pacientes, las dosis acumuladas de esteroide aumentan las probabilidades de efectos adversos, principalmente metabólicos. En nuestro estudio encontramos que 17.5% de los pacientes (23 casos) presentaron descontrol glucémico posterior a recibir tratamiento de primera línea con prednisona. Con el fin de limitar los efectos adversos del esteroide, se han propuesto modificaciones al tratamiento de primera línea, dentro de las que se encuentran los inhibidores de calcineurina como medida farmacológica inicial.³⁰ Si bien, la respuesta primaria no es inferior a la alcanzada con prednisona a dosis altas, los altos costos y la nefrotoxicidad conocida de estos fármacos son una limitante para su uso indiscriminado.

Hasta la fecha, el papel de los inhibidores de calcineurina en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se limita a los casos de corticorresistencia y corticodependencia. En nuestra cohorte se encontraron un total de 48 pacientes (36.6%) corticorresistentes y 20 (15.3%) de corticodependientes, sumando 68 casos en conjunto. De estos, 19 pacientes no recibieron tratamiento con inhibidores de calcineurina debido a que contaban con deterioro severo de la función renal. 49 pacientes fueron candidatos a tratamiento con inhibidor de calcineurina. Su tasa de filtrado glomerular promedio fue de 84.74 ± 29 ml/min y la proteinuria media fue 5.7 ± 1.39 g/24 horas (Tabla 1). La remisión global se alcanzó en el 65.3% (32 casos), de los que 46.9% fueron remisiones parciales y 18.4% remisiones completas. Esta respuesta a los inhibidores de calcineurina es similar a la reportada por Ponticelli C et al³⁵, en la que encontraron remisión global en el 70% de los pacientes. Como es sabido, uno de los inconvenientes de los inhibidores de calcineurina son las recaídas al mediano y largo plazo. En nuestro estudio, una cuarta parte de los casos

(25%, 12 casos) que alcanzaron remisión global con inhibidores de calcineurina, presentaron al menos una recaída. A diferencia de las recaídas tempranas que se observan en el tratamiento con prednisona, en los pacientes tratados con inhibidores de calcineurina se presentaron a una media de 13.73 meses, siendo este el motivo por el que la KDIGO recomienda que el tratamiento se extienda por 12 a 24 meses.²⁵

El 34.7% (17 casos) de los pacientes tratados con inhibidores de calcineurina presentaron falla de tratamiento. Llama la atención que 14 de estos casos (82.3%) habían cursado con corticorresistencia, mientras que sólo 3 pacientes (12.68%) tenían el antecedente de corticodependencia. Tras el análisis de las variables, encontramos asociación entre falla de tratamiento con la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min al inicio del tratamiento (OR: 2.665, IC 95%:1.248- 5.691) y con la proteinuria >3.5 g/24 horas (OR: 14.786, IC 95%: 6.195- 35.292). Por otro lado, el grado de fibrosis intersticial no se relacionó directamente con la respuesta al tratamiento con inhibidores de calcineurina.

Aunque no existen reportes de factores asociados a falla de tratamiento con inhibidores de calcineurina en pacientes con corticorresistencia y corticodependencia, es importante destacar que los factores que se relacionan con falla a la primera línea de tratamiento con prednisona son similares. En 2001, Korbet et al²⁸ reportaron asociación entre creatinina sérica > 3.5 mg/dl, variedad colapsante y fibrosis intersticial >60% con falla del tratamiento con prednisona. Por un lado, el deterioro de la función renal al momento del inicio de tratamiento, tanto de primera como de segunda línea, se asocia con mal pronóstico para la función renal. Por otra parte, el grado de fibrosis intersticial y su asociación con el pronóstico renal es inconsistente entre los diferentes estudios; esto debido a que se trata de un hallazgo observador- dependiente y, por lo tanto, poco objetivo. Estas similitudes entre los factores que se asocian a falla de tratamiento con prednisona e inhibidores de calcineurina, toma relevancia en nuestro estudio, en el que el mayor porcentaje de pacientes que no respondió a inhibidores de calcineurina (82.3%, 14 casos) previamente tuvo comportamiento corticorresistente. Es decir, estos 14 pacientes

nunca tuvieron respuesta al tratamiento de primera ni de segunda línea. Esto sugiere que dichos factores de riesgo para mala respuesta no son exclusivos a determinado grupo farmacológico, sino factores a mal pronóstico renal independientemente a la intervención terapéutica.

La KDIGO recomienda que en los pacientes con corticorresistencia y corticorresistencia, se tengan como objetivos niveles de ciclosporina entre 125- 175 ng/ml y entre 5- 7 ng/ml en el caso de tacrolimus. Sin embargo, en nuestro estudio los niveles séricos de ambos fármacos se encontraron por debajo de los niveles sugeridos, aún en los pacientes que alcanzaron remisión sostenida. Los niveles promedio de ciclosporina en pacientes con remisión global fue de 108 ± 23 ng/ml, mientras que para tacrolimus fueron de 4.07 ng/ml (Gráfica 6 y 7). Esto sugiere que, a diferencia de los pacientes receptores de injerto renal, la respuesta al tratamiento en casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria es dependiente del efecto antiproteinúrico, más que del efecto inmunosupresor.

Nuestro estudio cuenta como principales limitaciones el diseño retrospectivo y el limitado número de pacientes. Sin embargo, es la primera cohorte mexicana que reporta el comportamiento de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria a la primera y segunda línea de tratamiento. Por otra parte, describe cuales son los factores asociados a falla del tratamiento con inhibidores de calcineurina en pacientes con corticodependencia y corticorresistencia.

CONCLUSIONES.

En pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependiente, los factores se asocian a falla de tratamiento al año con inhibidores de calcineurina son la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min al momento de iniciar el tratamiento y la proteinuria >3.5 g/24 horas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):529-42.
2. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2007 Jun;71(12):1205–14.
3. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):414–30.
4. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5):815–25.
5. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population. *Am J Kidney Dis*. 2016 Oct;68(4):533–44.
6. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*. 2010;31(1):7-11.
7. Chávez López EL, Argueta Villamar V, Alemán Ortiz F, Flores Viveros PA. Frecuencia y presentación clínica de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el Hospital General de México. *Nefrol Mex*. 2015;36(2):36-39.
8. Chávez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Becerra Fuentes JG, Fuentes Ramírez F, Parra Michel R, Aragaki Y, et al. Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos. *Gac Med Mex*. 2014;150(5):403-8.
9. D'Agati VD, Kaskel FJ, Ronald, J. Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 22;365(25):2398-411.

10. D'Agati VD. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 May;21(3):243–50.
11. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005 Nov;1(1):44-54.
12. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb;43(2):368-82.
13. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Sep;10(9):1900–7.
14. Velosa JA, Holley K, Torres V, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1983 Sep;58(9):568-77.
15. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1978 Dec;10(6):213–8.
16. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(5):920–6
17. Allard L, Kwon T, Krid S, Bacchetta J, Garnier A, Novo R, et al. Treatment by immunoadsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jun 1;33(6):954-63.
18. Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):1–5.
19. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep;16(9):1790–8.
20. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Catran D; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis:

definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1061–8.

21. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jun;23(6):773–83.

22. Habib R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int*. 1973;4(6):355–61.

23. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003 Mar;23(2):219–28.

24. 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 Oct;34(4):618–25.

25. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):403–41.

26. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jul;32(1):72–9.

27. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P, the Collaborative Group of the Société de Néphrologie, Broneer D. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1994 May;45(5):1446–56.

28. Korbet SM, Schwartz MM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: a treatable lesion with variable outcomes. *Nephrol*. 2001 Dec;6(2):47–56.

29. Nagai R, Cattran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol*. 1994 Jul;42(1):18–21.

30. Chávez-Mendoza CA, Niño-Cruz J, Correa-Rotter R, Uribe-Urbe NO, Mejía-Vilet JM. Calcineurin Inhibitors with reduced-dose steroids as first-line therapy for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep*. 2018 Aug 31;4(1):40–7.

31. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med*. 1987 May;82(5):938–44.

32. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2002 Dec;62(6):2301–10.

33. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008 Sep;14(9):931–8.
34. Catttran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999 Dec;56(6):2220-26.
35. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta P, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993 Jun;43(6):1377– 84.
36. Catttran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007 Dec;72(12):1429–47.

ANEXOS:

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

	Total n= 131	Corticodpendientes n= 20	Corticorresistentes n= 48
Edad (años)	42.3 ±14.28	44.05 ±14.58	40.5 ±12.85
Sexo.			
Femenino	57 (43.5%)	10 (50%)	19 (39.5%)
Masculino	74 (56.5%)	10 (50%)	29 (60.5%)
Peso (Kg)	69.38 ±12.65	72.68 ±15.84	68.98 ±12.93
Talla (cm)	163 ±7.69	163.21 ± 8.48	164.07± 8.61
Índice de masa corporal	25.82 ±4.13	27.29 ±5.63	25.63 ±4.41
Variedad histológica			
Grado de fibrosis intersticial	67 (51.1%)	12 (60%)	17 (35.4%)
Grado I	33 (25.2%)	5 (25%)	11 (22.9%)
Grado II	11 (8.4%)	1 (5%)	7 (14.6%)
Grado III			
% de fibrosis intersticial	23.67 ±18.88	18.22 ±12.1	30.61 ±21.76
Grado de atrofia tubular			
Grado I	68 (51.9%)	13 (65.0%)	17 (35.4%)
Grado II	31 (23.7%)	4 (20.0%)	11 (22.9%)
Grado III	8 (6.1%)	0 (0.0%)	6 (12.5%)
Hipertensión arterial	70 (53%)	15 (75.0%)	28 (58.33%)
Dislipidemia	57 (43.5%)	7 (35.0%)	19 (39.55%)

Figura 1. Respuesta al tratamiento de primera línea con prednisona.

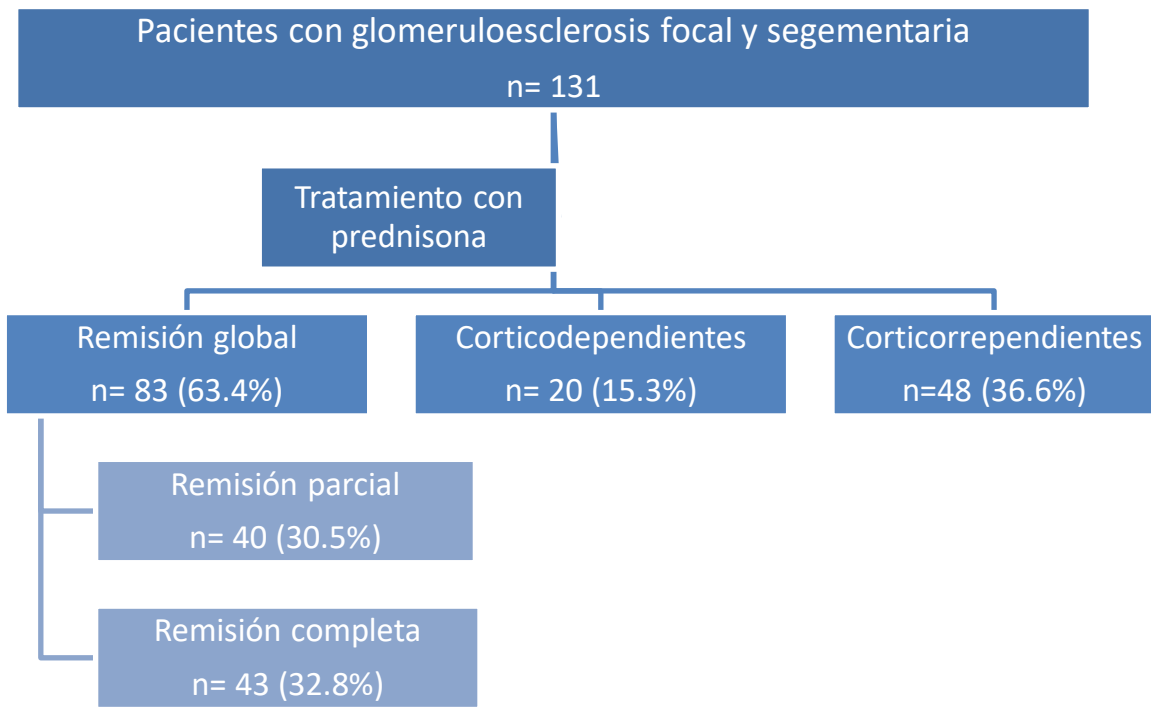


Figura 2. Comportamiento de la proteinuria a los 12 meses de tratamiento con prednisona

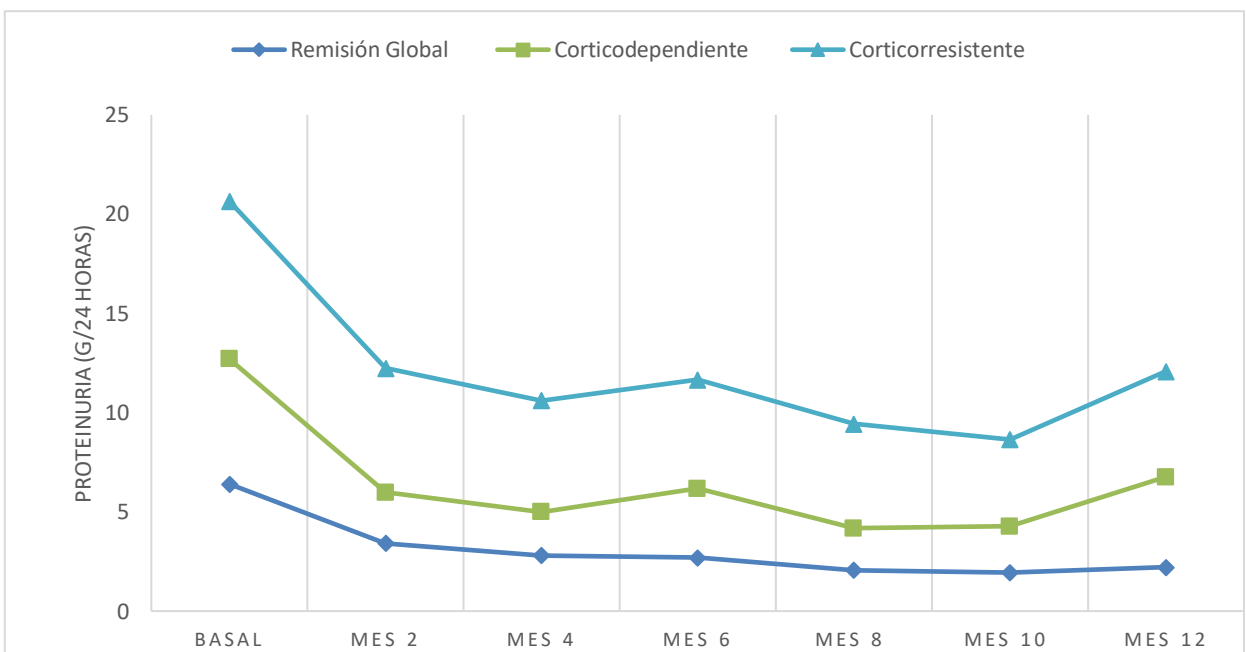


Figura 3. Respuesta al tratamiento de segunda línea con inhibidores de calcineurina.

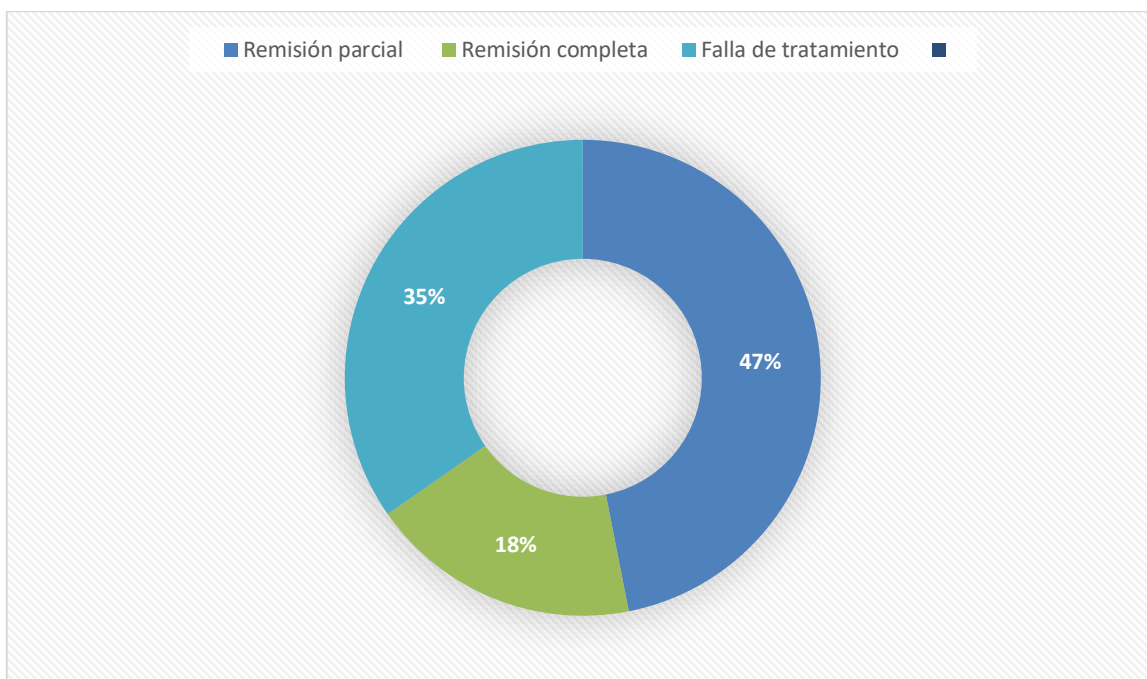


Figura 4. Comportamiento de la proteinuria a los 12 meses de tratamiento con inhibidores de calcineurina.

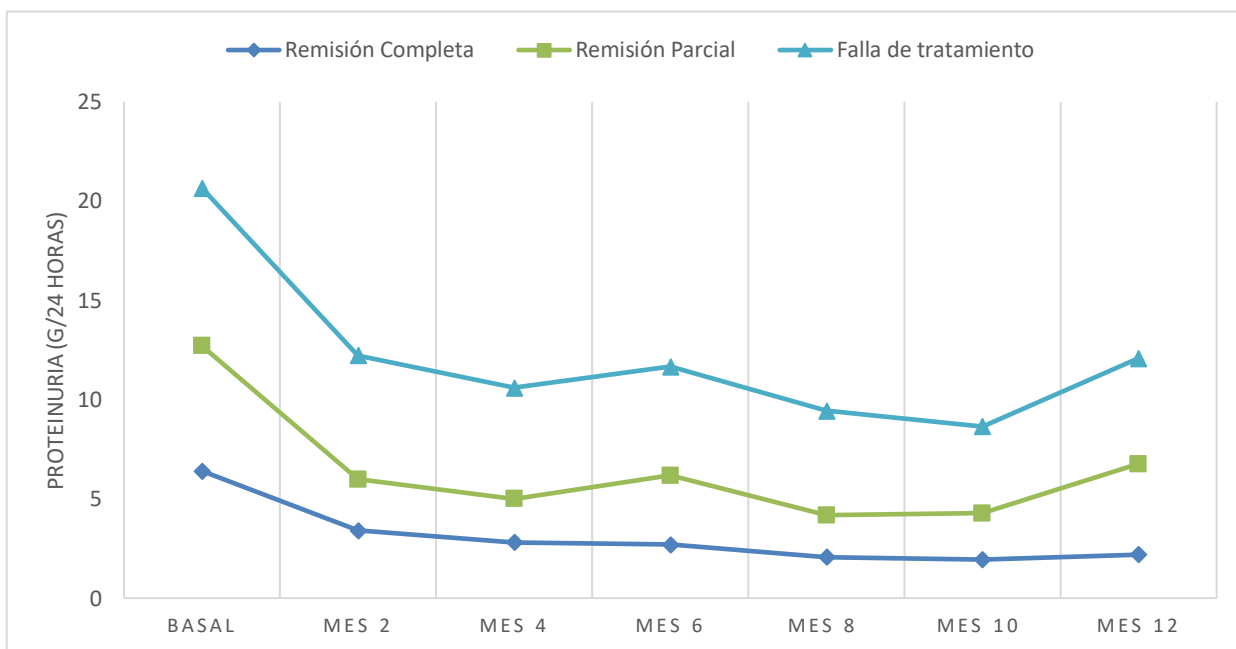


Tabla 2. Factores asociados a falla de tratamiento con inhibidores de calcineurina en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependiente.

	Con falla de tratamiento	Sin falla de tratamiento	OR, IC (95%)
TFG CKD EPI < 60 ml/min	11	38	2.665 (1.248- 5.691)
Proteinuria ≥ 3.5 g/24 horas	13	36	14.786 (6.195- 35.292)
Fibrosis ≥ 20%	22	27	1.349 (0.657- 2.769)

Figura 5. Efectos adversos al tratamiento.

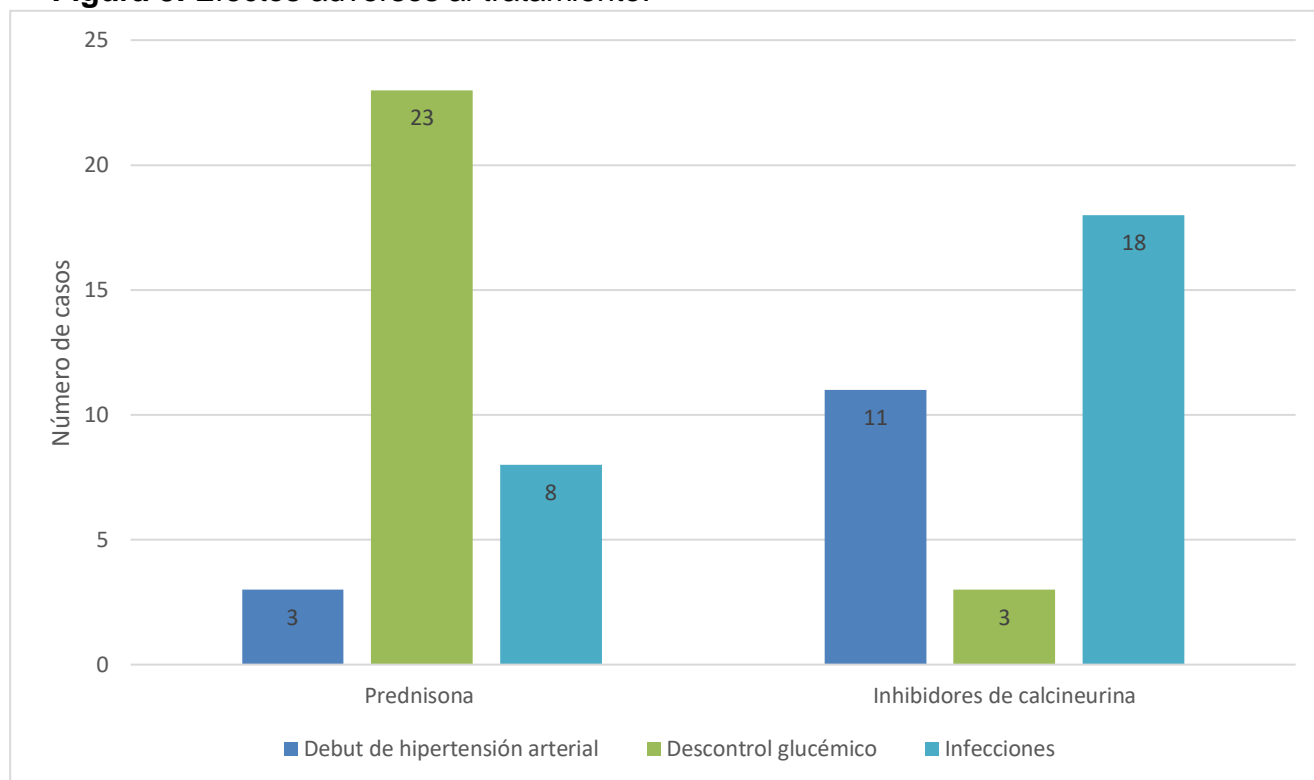


Figura 6. Niveles de ciclosporina (ng/ml) en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependiente que alcanzaron remisión global.

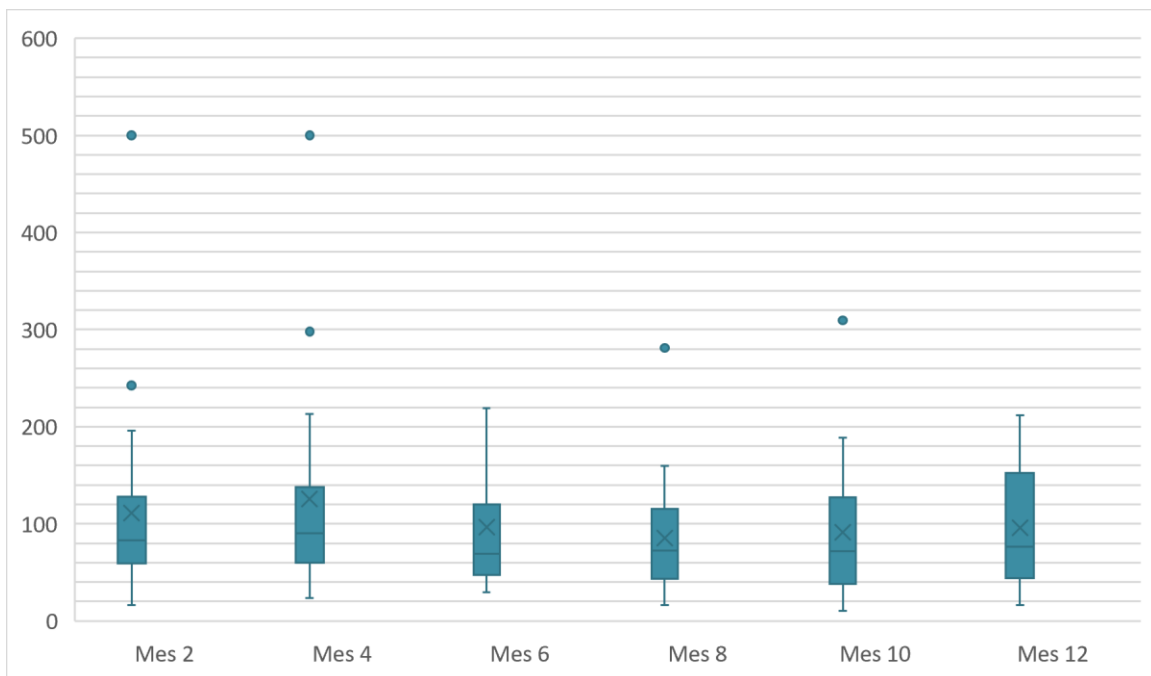


Figura 7. Niveles de tacrolimus (ng/ml) en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria corticorresistente y corticodependientes que alcanzaron remisión global.

