



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional “La Raza”
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**Supervivencia renal a 5 años en pacientes con glomeruloesclerosis focal y
segmentaria primaria con remisión parcial o completa**

TESIS:

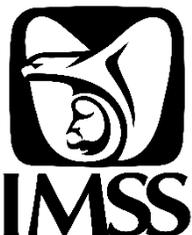
**Para obtener el grado de especialista en
NEFROLOGÍA**

Presenta

Dr. David García Ramírez

Asesor

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel



Ciudad de México, a febrero de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 AUTORIZACIÓN

Dr. Luis Enrique Alvarez Rangel

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

Dr. Luis Enrique Alvrez Rangel

Asesor de Tesis

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

Dr. David García Ramírez

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-2021-3501-088

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y Métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	16
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	23

RESUMEN

Introducción: La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía primaria más frecuente y la que más frecuentemente progresa a enfermedad renal crónica, con una supervivencia renal global a 5 años de 74-80%.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria confirmada por biopsia renal. Se identificó el logro de remisión de la proteinuria a los 12 meses de tratamiento y se realizó un análisis de supervivencia renal a 60 meses mediante curvas de Kaplan-Meier, se compararon los grupos de acuerdo con el logro de la remisión completa, parcial y global mediante prueba de log-rank.

Resultados: Se incluyeron 105 pacientes, con edad de 41.49 ± 13.78 años, proteinuria basal de 6.12 ± 4.98 g/24 horas, creatinina 1.36 ± 0.92 mg/dl, tasa de filtrado glomerular 63.86 ± 29.95 ml/min y albumina sérica de 2.73 ± 0.88 mg/dl. Se observó una mayor supervivencia renal en el grupo de remisión global (97.6%) respecto al de no remisión (87%) siendo significativa a partir de los 48 meses y manteniéndose hasta el término del seguimiento ($p=0.04$). En el análisis por subgrupos se encontró una mayor supervivencia renal en los grupos de remisión parcial y completa comparados con el grupo de no remisión ($p=0.01$ y $p=0.02$). No hubo diferencia para los grupos de remisión parcial versus remisión completa ($p=0.2$).

Conclusión: El logro de remisión global, parcial o completa se relacionó con mayor supervivencia renal comparado con la no remisión. No se encontró diferencia al comparar los subgrupos de remisión parcial y completa.

Palabras clave: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, supervivencia renal.

ABSTRACT

Background: Focal segmental glomerulosclerosis is the most frequent primary glomerulopathy and the one that most frequently progresses to chronic kidney disease, with a 5-year global renal survival of 74-80%.

Material and Methods: Retrospective study in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis confirmed by renal biopsy. The achievement of remission of proteinuria at 12 months of treatment was identified and an analysis of renal survival at 60 months was performed using Kaplan-Meier curves, the groups were compared according to the achievement of complete, partial, and global remission by log-rank test.

Results: 105 patients were included, aged 41.49 ± 13.78 years, baseline proteinuria of 6.12 ± 4.98 g/24 hours, creatinine 1.36 ± 0.92 mg/dl, glomerular filtration rate 63.86 ± 29.95 ml/min and serum albumin of 2.73 ± 0.88 mg/dl. Greater renal survival was observed in the global remission group (97.6%) compared to the non-remission group (87%), being significant after 48 months and remaining until the end of follow-up ($p = 0.04$). In the subgroup analysis, greater renal survival was found in the partial and complete remission groups compared to the non-remission group ($p = 0.01$ and $p = 0.02$). There was no difference for the partial versus complete remission groups ($p = 0.2$).

Conclusion: The achievement of global, partial, or complete remission was related to greater renal survival compared to no remission. No difference was found when comparing the partial and complete remission subgroups.

Key words: Primary focal segmental glomerulosclerosis, renal survival.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades glomerulares constituyen un amplio espectro de patologías que presentan distintas etiologías, mecanismos de daño y hallazgos histopatológicos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden llegar a sobreponerse, por lo que es habitual que se agrupen de acuerdo de acuerdo al síndrome glomerular de presentación (1). Con respecto a las glomerulopatías que se manifiestan con un síndrome nefrótico, Barisoni y colaboradores proponen tres grupos: 1) aquellas mediadas por anticuerpos, 2) las asociadas a alteraciones metabólicas, y c) las causadas por alteraciones en la función de las células glomerulares o podocitopatías. Este último grupo a su vez, se puede subdividir a nivel histopatológico en aquellas sin cambios en el número de podocitos (por ejemplo la enfermedad de cambios mínimos), aquellas con alteración en la proliferación de los podocitos (por ejemplo la glomerulopatía colapsante) y aquellas con pérdida de podocitos, al cual corresponde la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (2) .

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una entidad clínico-patológica caracterizada por la presencia de daño podocitario (perdida de procesos podocitarios y podocitopenia) manifestado clásicamente como lesiones glomerulares esclerosantes en <50% de los glomérulos (focal) y en <50% del ovillo capilar (segmentaria), acompañada clínicamente por un síndrome nefrótico (proteinuria >3.5g/día, hiperlipidemia, e hipoalbuminemia) o proteinuria subnefrótica (3). El patrón histológico se describió por primera vez por Fahr y colaboradores en 1926, en aquel entonces atribuyó los hallazgos como parte de un caso de nefrosis lipoide(3). En 1957 Rich describió los mismos hallazgos en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, pero considerándola ya, como una patología independiente, además identificando las lesiones en estadios más tempranos en los glomérulos yuxtglomerulares y en estadios tardíos a nivel cortical. Estudios posteriores de

Heptinstall, Hayslett, Churg, White, Habib y Kleinknecht describieron los hallazgos de la patología como hoy la conocemos.(4) (3).

La etiología es múltiple por lo que su clasificación históricamente ha sido desafiante, de acuerdo con las publicaciones más recientes podemos agrupar en 6 causas principales: primaria, genética, adaptativa, asociada a infecciones, asociada a fármacos y asociadas a mutaciones de APOL1. Sin embargo, todas ellas coinciden en la pérdida de podocitos y la obliteración de procesos podocitarios (5). La más frecuente de ellas es la forma primaria con cerca del 80% de los casos. En este grupo de pacientes la etiología aún no está definida del todo, aunque se sospecha de la presencia de un factor circulante que propicia el daño podocitario, esto lo apoya la presencia de recurrencia temprana posterior al trasplante renal que mejora tras el tratamiento con plasmaféresis. No obstante, dada la falta de evidencia de la efectividad de un biomarcador para identificar esta patología, es obligado excluir las demás etiologías para realizar el diagnóstico. Es importante realizar esta diferenciación ya que de esto dependerá el tratamiento que reciba el paciente. La inmunosupresión se reserva para tratar a los pacientes de etiología primaria y en el resto debe tratarse la etiología correspondiente. En el presente texto nos referiremos a la GEFS como glomerulopatía primaria y no a sus formas secundarias ni al patrón de daño glomerular *per se*.

En cuanto al cuadro clínico, esta entidad clásicamente se presenta como un síndrome nefrótico, en la población adulta es cercana al 70%. No es infrecuente la presencia de hipertensión arterial y la hematuria glomerular (entre 35-50%), mientras que el deterioro de la función renal se llega a presentar hasta el 20% (6).

Epidemiología

De acuerdo con las estadísticas más recientes, la GEFS es la glomerulopatía primaria más frecuente, en un estudio publicado en 2016 representó cerca del 38.9% de las glomerulopatías primarias diagnosticadas con biopsia entre los años 2000-2011 (7). Su incidencia a nivel global es difícil de determinar con exactitud debido a

la gran heterogeneidad de los reportes y la disparidad en cuanto a la disponibilidad de la biopsia que corrobore el diagnóstico (5). De acuerdo a una revisión sistemática realizada en 2011 que incluyó 40 publicaciones, la prevalencia global reportada fue de entre 0.2 a 1.1/100 000 habitantes (8). Asimismo, se ha observado una tendencia hacia el incremento en cuanto a los casos incidentes, reportándose en 2011 en 5.1/100 000 habitantes, en contraste con otras patologías primarias como la glomerulopatía membranosa se ha mantenido sin cambios (7). También se han documentado algunas variaciones en cuanto al género, el área geográfica y la etnia, siendo 1.5 veces más frecuente en hombres, con mayor incidencia en Australia (2.5/100 000 habitantes) y en población afroamericana (2 a 4 veces más frecuente) (7–9). Además se ha reportado que es la glomerulopatía primaria que con mayor frecuencia progresa a enfermedad renal crónica hasta 57%, por lo que la carga de la enfermedad para los sistemas de salud es significativa (10).

A nivel nacional también se reporta como la glomerulopatía primaria más frecuente de acuerdo a los resultados del Registro Voluntario de Biopsias en Enfermedades Renales, de 3390 biopsias representa el 32.17% (1092 biopsias), la misma tendencia reportan las casuísticas de varios centros, por ejemplo: el estudio realizado en el Estado de Jalisco por Chávez et al (11) en el cual de 534 biopsias la GEFS corresponde al 47%. En el Hospital General de México, se reportó la GEFS en 35% de un total de 500 biopsias renales (12). Por último, en nuestro centro de acuerdo a la Cohorte histórica de biopsias renales igualmente ocupa primer lugar con el 49.31% (13).

Histología

A nivel histológico, el patrón de GEFS se define como una obliteración segmentaria de los capilares glomerulares por matriz extracelular, que puede estar acompañada de esclerosis. Cabe mencionar que las lesiones se presentan de forma temprana en las nefronas yuxtaglomerulares por lo que en fases tempranas es necesario contar con nefronas de dicha zona, además debido a que la afección no es uniforme por lo que es necesario contar una muestra de al menos 20 glomérulos para una

sensibilidad del 88% (3). Como ya se mencionó antes, con respecto a la celularidad y la distribución de las lesiones se ha propuesto su clasificación de acuerdo con la Clasificación de Columbia, en la cual se han podido identificar comportamiento clínico, pronóstico y grados de respuesta al tratamiento de primera línea. Sin embargo, debido a la naturaleza de la distribución de las lesiones y en muchos casos a la coexistencia de ellas, no han podido demostrar hasta el momento de manera consistente su utilidad clínica (14). Por otra parte, la afección tubulointersticial >20% si se ha encontrado en relación con una peor respuesta a tratamiento y pronóstico renal.

Tratamiento

Una vez que se han descartado las causas secundarias, el tratamiento inmunosupresor está bien establecido por las guías KDIGO, siendo de primera elección la administración de esteroides vía oral a 1 mg/kg/día o 2 mg/kg/cada 48 horas por 8-16 semanas con posterior esquema de reducción de dosis, alcanzando tasas de remisión global (parcial + completa) hasta del 75%. En el caso de recaídas, se sugiere repetir nuevamente el curso con esteroides y en el caso de presentar cortico-resistencia o cortico-dependencia está indicado el uso esquemas basados en inhibidores de calcineurina (Tacrolimus o Ciclosporina). En este grupo de pacientes la tasa de remisión alcanza nuevamente el 70%, sin embargo, debido al inconveniente de ser nefrotóxicos es necesario suspenderlos entre los meses 12 y 24 de tratamiento, tras lo cual la tasa de recaída es significativa, cercana al 50% (15). En este contexto, es de vital importancia el conocer la tasa de remisión y su impacto sobre la supervivencia renal a largo plazo.

Definición de la remisión de la proteinuria y su impacto sobre la supervivencia renal.

Se ha descrito previamente a la proteinuria en general como un factor de riesgo para progresión del daño renal. En las glomerulopatías ya se ha validado su impacto para predecir la pérdida de la función renal, esto específicamente en la glomerulopatía

membranosa, por lo que se ha utilizado la disminución en las cifras de proteinuria para definir los criterios de respuesta al tratamiento en esta y otras glomerulopatías (16).

En la última actualización de las Guías KDIGO (2012) para el manejo de las glomerulonefritis se establecieron los criterios vigentes para definir la respuesta al tratamiento de esta patología con base a la proteinuria, concentraciones séricas de creatinina y albumina correspondiendo a los siguientes (15):

1. Remisión Completa: reducción de la proteinuria a <0.3 g/día o (<300 mg/g (30 mg/mmol) (PrU/CrU)), con creatinina sérica normal y albúmina sérica >3.5 g/dl (35 g/l).
2. Remisión Parcial: reducción de la proteinuria a 0.3 – 3.5 g/día (300–3500 mg/g [30–350 mg/mmol] (PrU/CrU), y creatinina sérica estable (cambio en la creatinina $<25\%$).
3. No Remisión (no definida en las guías KDIGO): persistencia de proteinuria ≥ 3.5 g/día posterior a 4 a 6 meses de tratamiento.

Un aspecto de relevancia en cuanto a la GEFS es el impacto de alcanzar la remisión de la proteinuria sobre la función renal a largo plazo, ya que se ha reportado una progresión a ERC de hasta el 57% en este grupo de pacientes (17). De acuerdo con el registro norteamericano (United States Renal Data System [USRDS]), la GEFS primaria es responsable del 3.3% de los casos de enfermedad renal crónica en Estados Unidos. En contraste, si la comparamos con otras glomerulopatías primarias como la nefropatía membranosa esta solo contribuye con el 0.4% y la nefropatía por IgA el 0.03% por lo que es evidente la contribución a los casos incidentes de ERC (10).

Los primeros reportes de seguimiento a largo plazo corresponden a Beaufile (18) y Cameron (19), quienes en 1978 publicaron el seguimiento de 2 cohortes de pacientes. El primero reportó la evolución de 70 pacientes con una supervivencia renal a 10 años de 45% en los pacientes con síndrome nefrótico y de 91% en los

pacientes con proteinuria subnefrótica. Por otra parte, Cameron reportó el seguimiento de 40 pacientes a 5, 10 y 15 años reportando una supervivencia renal global de 75%, 50% y 38% respectivamente. En estudios ulteriores, se han tratado de identificar los factores asociados a la progresión a ERC siendo identificado tanto el grado de proteinuria al diagnóstico como la respuesta a tratamiento. En 1995 Rydel et al. publicaron una cohorte retrospectiva de 81 pacientes con un seguimiento a 10 años en donde se reportó una mejor supervivencia renal en los pacientes con proteinuria subnefrótica (21 pacientes) respecto aquellos con proteinuria nefrótica (60 pacientes) a los 5 (76 vs 92%) y 10 años (57 vs 92%). En el análisis respecto a la respuesta al tratamiento, la supervivencia renal a 10 años fue de 100% en aquellos que respondieron al tratamiento, mientras que en el grupo de no respondedores fue de 39% ($p < 0.0001$) cabe señalar que ninguno de los pacientes con proteinuria subnefrótica recibió tratamiento inmunosupresor. Desafortunadamente no se realizó un análisis respecto a la respuesta parcial y completa (6).

Otra publicación relevante es la realizada por los investigadores del grupo de Toronto y fue publicada por Cattran, et al en 1998, donde se reporta un grupo de 93 pacientes con un seguimiento promedio de 11 años, en los cuales se reportó una supervivencia renal a 10 años de 100% en los pacientes con remisión y del 62% en los pacientes sin remisión (20).

Hasta ese momento no se había realizado el análisis en cuanto al impacto de alcanzar una remisión parcial o completa. En 2005 Troyanov et al, realizaron el análisis de una cohorte retrospectiva de 281 pacientes con diagnóstico de GEFS primaria con proteinuria nefrótica (promedio de 7.2g/día), con un seguimiento promedio de 65 meses. Entre ellos, 109 pacientes (38.75%) no alcanzaron remisión, 117 (41.6%) alcanzaron remisión parcial y 55 (19.5%) lograron remisión completa. La supervivencia renal global se reportó en 74%, en los pacientes que alcanzaron remisión completa fue de 94%, en el subgrupo de remisión parcial fue de 82% y en el grupo sin remisión fue de 55%. En el análisis multivariado se logró identificar a la

remisión parcial y remisión completa como factores independientes para la supervivencia renal con un HR de 0.48 y 0.23 (21).

En 2018 Troost et al, retomaron nuevamente el hito de la importancia de la remisión parcial y realizaron un análisis de pacientes correspondientes a la cohorte NEPTUNE, donde no se reportó una mejor supervivencia renal en los pacientes con respuesta parcial respecto a aquellos sin respuesta a los 4 meses, por lo que propone el establecimiento de una nueva definición de remisión parcial proponiendo el nivel de proteinuria en 1.5 g/día y una reducción >40%. Para su validación se tomaron pacientes 5 cohortes (NEPTUNE, FSGS-CT, NACI, NSREG y C PROBE) para un total de 466 pacientes, aplicando la nueva definición de remisión parcial propuesta por Troost, esta se asoció con menor riesgo de progresión tanto a los 4 y 8 meses con un HR de 0.5 y 0.3 respectivamente. Mientras que la definición clásica también se volvió a analizar con la misma muestra de pacientes asociándose la remisión a menor riesgo de ERC (únicamente al mes 8) con un HR de 0.7 (22).

En este contexto, debido a los hallazgos contrastantes de los estudios previos en cuanto al impacto de la remisión parcial y completa en términos de supervivencia renal, y debido a la considerable proporción de pacientes que alcanzan únicamente remisión parcial, se consideró de relevancia la realización de este estudio en la cohorte de pacientes de glomeruloesclerosis focal y segmentaria de la clínica de glomerulopatías de nuestra unidad con el objetivo de determinar el impacto del logro de la remisión en la supervivencia renal. La relevancia de este estudio es que se llevó a cabo la comparación de las curvas de supervivencia entre los pacientes que alcanzaron remisión completa y parcial con base a las definiciones internacionales vigentes por las guías KDIGO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de tiempo comprendido enero de 2007 y diciembre de 2019. Fueron incluidos hombres y mujeres mayores a 16 años, con diagnóstico de glomerulopatía focal y segmentaria primaria confirmada por biopsia. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio G5 de K DIGO (Tasa de filtrado Glomerular <15 mL/min), con trasplante renal antes de los 12 meses de seguimiento y con el diagnóstico glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria. Fueron eliminados pacientes con expediente incompleto, pérdida de seguimiento, o bien con glomeruloesclerosis focal y segmentaria en los que se demostró etiología secundaria durante el seguimiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se recabaron los datos demográficos (edad, peso, talla, índice de masa corporal), datos clínicos (etiología de la enfermedad renal crónica y comorbilidades), logro de remisión de la proteinuria así como supervivencia renal (tiempo en meses para la progresión de la enfermedad renal crónica y/o inicio de terapia de reemplazo renal).

Para el análisis se utilizó inicialmente estadística descriptiva, las variables cuantitativas se presentan como medias \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y medianas con rangos intercuantiles para aquellas con distribución libre. Para las variables categóricas los resultados se presentan como frecuencias simples y porcentajes. Para realizar las comparaciones entre los grupos de remisión y no remisión se utilizó chi cuadrada y prueba de Mann-Whitney. Se realizó análisis de supervivencia para los subgrupos de con remisión parcial, remisión completa y no remisión mediante el método de Kaplan Meier, y se compararon dichos grupos mediante la prueba de log rank, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido durante el periodo de 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2019 fueron atendidos en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza un total de 132 pacientes con el diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria corroborado por biopsia renal, de los cuales 105 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron al análisis (Figura 1).

En la tabla 1 se observan las características demográficas basales de los pacientes incluidos, se encontró una media de edad de 41.49 ± 13.78 años, con predominio del género masculino (58.8%). La variedad histológica más frecuente fue la no específica (88.6%) seguida de la punta glomerular (5.7%) y la variante perihilar (5.7%), no se reportó ningún caso de variedad colapsante ni celular. Se compararon los grupos de remisión y no remisión sin encontrar diferencia entre los grupos (tabla 2). En cuanto a los parámetros bioquímicos basales se reportó una proteinuria media de 6.12 ± 4.98 g/24 horas, creatinina 1.36 ± 0.92 mg/dl, TFG 63.86 ± 29.95 ml/min, albumina sérica de 2.73 ± 0.88 g/dl al comparar dichas variables entre los grupos de remisión contra no remisión únicamente se encontró diferencia significativa para la proteinuria (5.61 ± 4.84 vs 7.92 ± 5.15) $p=0.049$. No se observaron diferencias en creatinina sérica, albúmina sérica y depuración de creatinina en orina de 24 horas, tabla 1.

Alcanzaron la remisión global (parcial + completa) un total de 85 pacientes (81%), entre ellos lograron remisión completa el 36.2% (38 pacientes) y remisión parcial el 44.8% (47 pacientes). En 20 pacientes (19.0%) no se alcanzó la remisión (tabla 3).

En el análisis de supervivencia a 60 meses, se encontró un mayor porcentaje de supervivencia renal en el grupo que logró remisión global (parcial + completa) con 97.6% mientras que en el grupo de no remisión fue del 87% (tabla 3). Al realizar la comparación de las curvas de supervivencia se encontró diferencia entre estos grupos a partir de los 48 meses de seguimiento ($p=0.04$) y se mantuvo significativa

hasta el término del seguimiento a los 60 meses ($p=0.04$) como se observa en la figura 2.

En el análisis por subgrupos se encontró una mayor supervivencia renal en los grupos de remisión parcial y completa comparados de forma individual con el grupo de no remisión ($p=0.01$ y $p=0.02$ respectivamente). Sin embargo, al comparar los grupos de remisión parcial versus remisión completa no se encontró diferencia entre las curvas ($p=0.2$), figura 3.

DISCUSIÓN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía primaria que más frecuentemente progresa a enfermedad renal crónica ya que se ha reportado porcentajes de hasta 57% (17). De acuerdo con el registro norteamericano (United States Renal Data System [USRDS]), la GEFS primaria es responsable del 3.3% de los casos de enfermedad renal crónica en Estados Unidos. En contraste, si la comparamos con otras glomerulopatías primarias como la nefropatía membranosa esta solo contribuye con el 0.4% y la nefropatía por IgA el 0.03% por lo que es evidente la contribución a los casos incidentes de ERC (11).

El principal factor de riesgo asociado a la progresión de la enfermedad renal crónica en esta como en otras glomerulopatías primarias y secundarias es la respuesta al tratamiento, manifestada clínicamente por la remisión de la proteinuria (23). Los porcentajes de remisión son variables y van desde el 22% hasta el 85% en términos de remisión global (20,22). En el presente estudio reportamos una remisión global del 80.95% (n=85 pacientes) siendo mayor al 61% y 58% de remisión global reportado en los trabajos de Troyanov (21) y Troost, respectivamente (22). En cuanto a los tipos de remisión en nuestro estudio encontramos un porcentaje de remisión parcial de 44.8% y completa de 36.2%, al compararlo con los estudios ya comentados el porcentaje de remisiones parciales fue similar (Troyanov et al con 41% y Troost et al con 40%), por lo que el incremento en las remisiones globales fue a expensas del incremento en el logro de remisiones completas (Troyanov et al con 20% y Troost et al con 18%).

Abordando la progresión a enfermedad renal crónica en nuestro estudio reportamos una supervivencia global de 95.2% a 5 años, superior a lo reportado en los estudios de Troyanov et al, y Troost et al, esto es atribuible como ya se mencionó al mayor porcentaje de remisiones completas, ya que este grupo la supervivencia renal fue del 100%. Por otra parte, al comparar las curvas de supervivencia se demostró una mayor supervivencia tanto para la remisión global, parcial y completa ($p=0.04$,

p=0.01 y p=0.02, respectivamente) al compararlos de forma individual con el grupo de no remisión lo cual es concordante con los estudios de Troost et al, y Troyanov, et al, (21,22). Sin embargo el hallazgo relevante en el presente estudio es el hecho que al comparar las curvas de los pacientes con remisión parcial versus completa no se encontró diferencia entre las mismas, lo que se traduce clínicamente en que hasta los 60 meses de seguimiento no hay diferencia en cuanto a supervivencia renal entre estos 2 grupos. Esto es de vital relevancia ya que el mayor porcentaje de los pacientes únicamente alcanzaran remisión parcial. Los hallazgos en este grupo de pacientes han sido contrastantes, por una parte tenemos lo publicado por Troyanov et al, en 2005 donde se analizó una cohorte retrospectiva de 281 pacientes con diagnóstico de GEFS primaria con proteinuria nefrótica (promedio de 7.2g/día), con un seguimiento promedio de 65 meses en el análisis multivariado se logró identificar a la remisión parcial y remisión completa como factores independientes para la supervivencia renal con un HR de 0.48 y 0.23 (21). Esto contrasta con lo reportado por Troost et al, en 2018, quienes realizaron un análisis de pacientes correspondientes a la cohorte NEPTUNE, donde no se reportó una mejor supervivencia renal en los pacientes con respuesta parcial respecto a aquellos sin respuesta a los 4 meses, únicamente al ampliar la muestra incluyendo a los pacientes de 5 cohortes (NEPTUNE, FSGS-CT, NACI, NSREG y C PROBE) para un total de 466 pacientes, la remisión parcial al mes 8 se asoció a menor riesgo de ERC con un HR de 0.7 con IC95%: 0.2-0.8 (22). Por lo tanto, los hallazgos del presente estudio aportan valiosa información para validar dichos hallazgos ya que se corrobora la importancia del logro de la remisión parcial en cuanto a la supervivencia renal .

Otro de los factores de progresión del daño renal en la GEFS explorados en estudios previos es el tipo histológico de acuerdo con la clasificación de Columbia, en este contexto los datos son contradictorios de forma inicial se habían identificado diferencias entre los comportamientos clínicos. Los resultados de una cohorte retrospectiva de 138 pacientes publicado por D'Agati, et al, en el año 2013 donde se reporta una menor supervivencia renal a 3 años en la variedad colapsante

respecto a las variantes no especifica y punta, $p=0.005$ (24). Sin embargo, esto fue refutado por estudios posteriores con un mayor número de pacientes donde ninguna de las variantes histológicas tuvieron un impacto para la supervivencia renal a largo plazo. Inicialmente el estudio publicado por Kwon y colaboradores (25) y más recientemente el publicado por Kawaguchi et al, (26). Este último con un total de 304 pacientes con un seguimiento a 5 años, reportó para desenlace de progresión a ERC ó declinación de la TFG de 30% un HR de 0.86 (IC95%: 0.44-1.65) en la variedad punta glomerular, HR de 1.11 (IC 95%: 0.61-2.02) en la variedad perihiliar, HR de 1.08 (IC95%: 0.50-2.36) en la variedad celular y HR de 1.20 (IC95%: 0.46-3.16) en la colapsante. Los resultados de nuestro estudio corresponden a lo ya descrito ya que no se encontró diferencia para el logro de remisión ni supervivencia renal dentro de los grupos histológicos con la limitación de que no se contó con ningún paciente de las variedades celular ni colapsante por lo que esto pudo influir en este resultado.

Como fortalezas en nuestro estudio tenemos el hecho de ser el primer estudio de seguimiento a largo plazo reportado en población latinoamericana así como tener el número de pacientes considerable, el hacer uso de las definiciones internacionales de remisión y por último el hecho de haber explorado la importancia de la remisión parcial y su efecto sobre la supervivencia renal. Esto es especialmente importante debido a que la mayoría los pacientes no alcanzarán la remisión completa y de acuerdo a los hallazgos de este estudio esto no impactara negativamente en su sobrevida renal.

Como debilidades de este estudio son principalmente el hecho de ser retrospectivo y que las biopsias renales no fueron validadas a posteriori para corroborar la variedad histológica de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

CONCLUSIONES

El logro de la remisión global de la proteinuria se relacionó con una mayor supervivencia renal a partir de los 48 meses, manteniéndose significativo hasta los 60 meses de seguimiento. Por el contrario, no se encontró diferencia en cuanto a supervivencia renal a 60 meses entre los subgrupos de remisión parcial y completa.

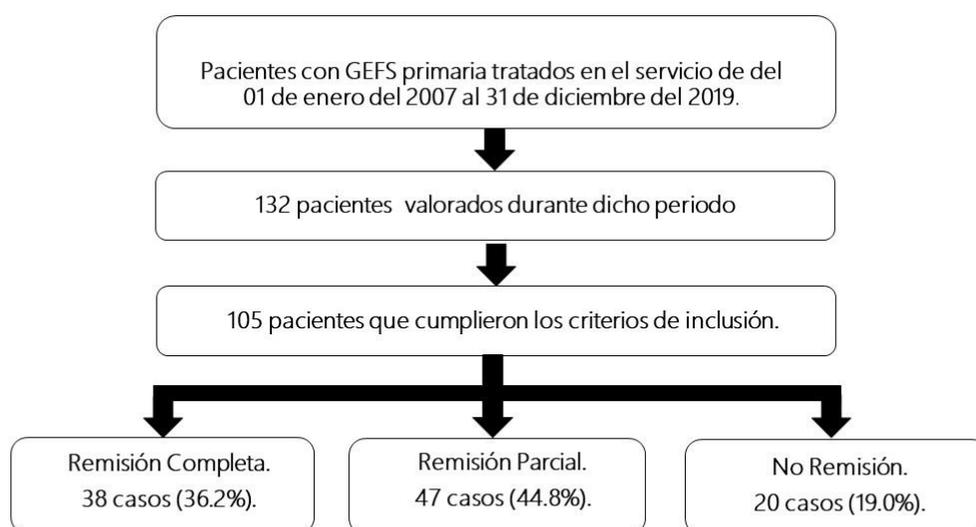
Bibliografía

1. Herlitz LC, Charles Jennette J. Histopathology of glomerular diseases. In: Glomerulonephritis. Springer International Publishing;2019.p.43–58.
2. 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;2(3):529-542.
3. D'Agati VD. Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: Charles JJ, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD. Editors, Heptinstall's pathology of the kidney. Wolters Kluwer Health; 2014.p.397-491.
4. Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003;23(2):183-93.
5. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(3):502-517.
6. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis 1995;25(4):534-542.
7. 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;68(4):533-544.
8. McGrogan A, Franssen CFM, De Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2011;26(2):414-430.
9. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-smith PS, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(7):1364-1367.

10. 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.
11. Valencia VC, Orizaga C, Cruz D La, Guillermo J, Fuentes B, Ramírez FF, et al. Epidemiology of glomerular disease in adults. *Gac Med Mex* 2014;150(403):6.
12. Saavedra Becerril D. Perfil epidemiológico de las glomerulopatías en el Hospital General de México: estudio de cohorte con seguimiento a 5 años [Tesis de Especialidad en Medicina]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad Nacional Autónoma de México;2019.
13. Ceja Villanueva DE. Respuesta comparativa del tratamiento inmunosupresor sobre la proteinuria en paciente adulto con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria [Tesis de Especialidad en Medicina]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
14. Rivera JR, Pérez M, Hurtado A, Asato C. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrología* 2008;28(4):439-446.
15. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):139-274.
16. 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;15(8):2169-77.
17. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 2020;24(6):526-540.

18. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 1978;21(2):75-85.
19. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978;10(6):213-218.
20. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):72-79.
21. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1061-1068.
22. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, Kretzler M, Spino C, Komers R, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(3):414-421.
23. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116(2):288-296.
24. D'Agati VD, Alster JM, Charles Jennette J, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):399-406.
25. Kwon YE, Han SH, Kie JH, An SY, Kim YL, Park KS, et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol* 2014;15(1):1-9.
26. Kawaguchi T, Imasawa T, Kadomura M, Kitamura H, Maruyama S, Ozeki T, et al. Focal segmental glomerulosclerosis histologic variants and renal outcomes based on nephrotic syndrome, immunosuppression, and proteinuria remission. *Nephrol Dial Transplant* 2021;1-43.

Anexos.



GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Figura 1. Logro de remisión de la proteinuria a un año de seguimiento.

	Total N=105	Remisión n=85	No Remisión n=20	p
	No. de casos (%)	No. de casos (%)	No. de casos (%)	
Género				
Masculino	56 (58.8)	44 (51.8)	12 (60)	0.120
Femenino	49 (42.2)	41 (48.2)	8 (40)	0.120
Comportamiento				
Corticosensible	48 (45.7)	48 (56.5)	0(0)	0.7
Corticodependiente	19 (18.1)	17 (20)	2 (10)	0.47
Corticorresistente	38 (36.2)	20 (23.5)	18 (90)	<0.05
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	41.49 ± 13.78	41.84 ± 14.37	40.22 ± 11.62	0.620
Peso (Kg)	70.15 ± 13.11	69.17 ± 12.77	73.79 ± 14	0.144
Talla (cm)	163.58 ± 8.01	163.2 ± 7.79	165 ± 8.83	0.352
IMC (kg/m ²)	26.18 ± 4.3	25.96 ± 4.35	27.01 ± 4.12	0.490
Proteinuria basal (g/24hrs)	6.12 ± 4.98	5.61 ± 4.84	7.92 ± 5.15	0.049
Creatinina sérica basal (mg/dL)	1.36 ± 0.92	1.3 ± 0.97	1.56 ± 0.69	0.220
Albúmina sérica basal (g/dL)	2.73 ± 0.88	2.79 ± 0.86	2.52 ± 0.93	0.628
Depuración de creatinina medida (ml/min)	63.86 ± 29.95	68.41 ± 29.12	45.68 ± 26.69	0.180

.IMC: índice de masa corporal

* Se realizó chi cuadrada para variables dicotómicas, t de student para variables con distribución normal y U-Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas basales pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria que alcanzaron remisión vs no remisión.

	<u>Total</u> N=105	<u>Remisión</u> n=85	<u>No Remisión</u> n=20	<i>p</i>
	No. de casos (%)	No. de casos (%)	No. de casos (%)	
Variedad histológica				
Colapsante	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
NOS	93 (88.6)	74 (87.1)	19 (95)	0.31
Perihiliar	6 (5.7)	6 (7)	0 (0)	0.22
Celular	0 (0)	0 (0)	0(0)	-
Punta Glomerular	6 (5.7)	5 (5.9)	1 (5)	0.87

NOS: no específica

Tabla 2. Tipo de remisión alcanzada de acuerdo con la variedad histológica de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

	Total No. de casos (%)	Supervivencia renal 60 meses No. de casos (%)
Remisión Global	85 (81.0)	83 (97.6)
Remisión Completa	38 (36.2)	38 (100)
Remisión Parcial	47 (44.8)	45 (95.7)
No Remisión	20 (19.0)	17 (87.0)

Tabla 3. Porcentaje de supervivencia renal a 60 meses de seguimiento entre los grupos de no remisión, remisión parcial y remisión completa.

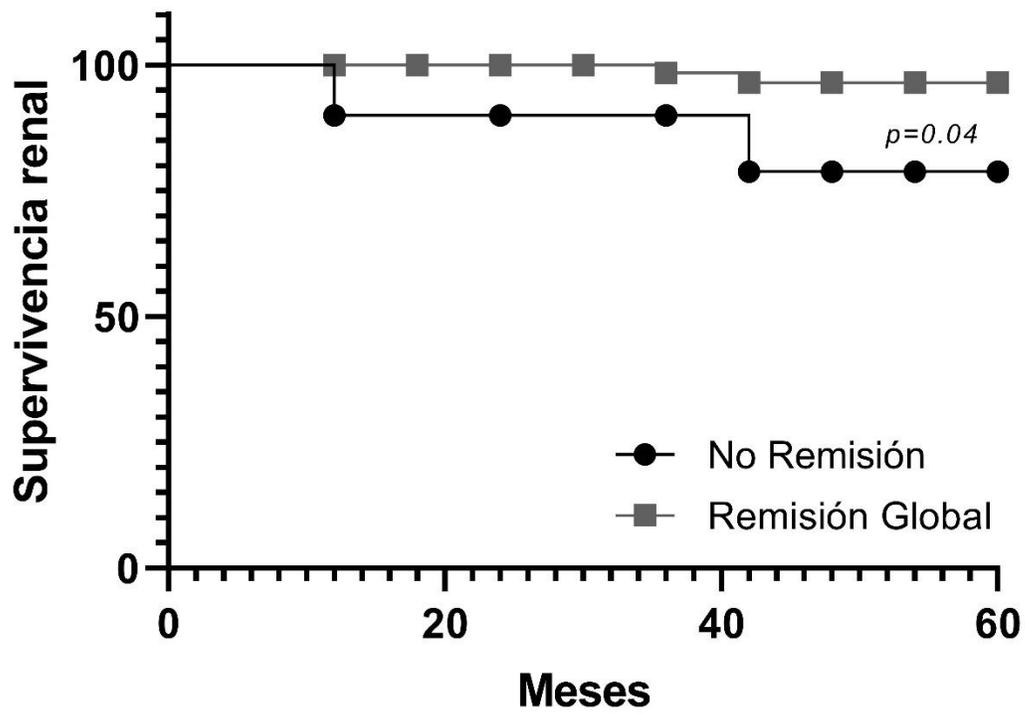


Figura 2. Comparación de supervivencia renal entre los grupos de remisión *versus* remisión global.

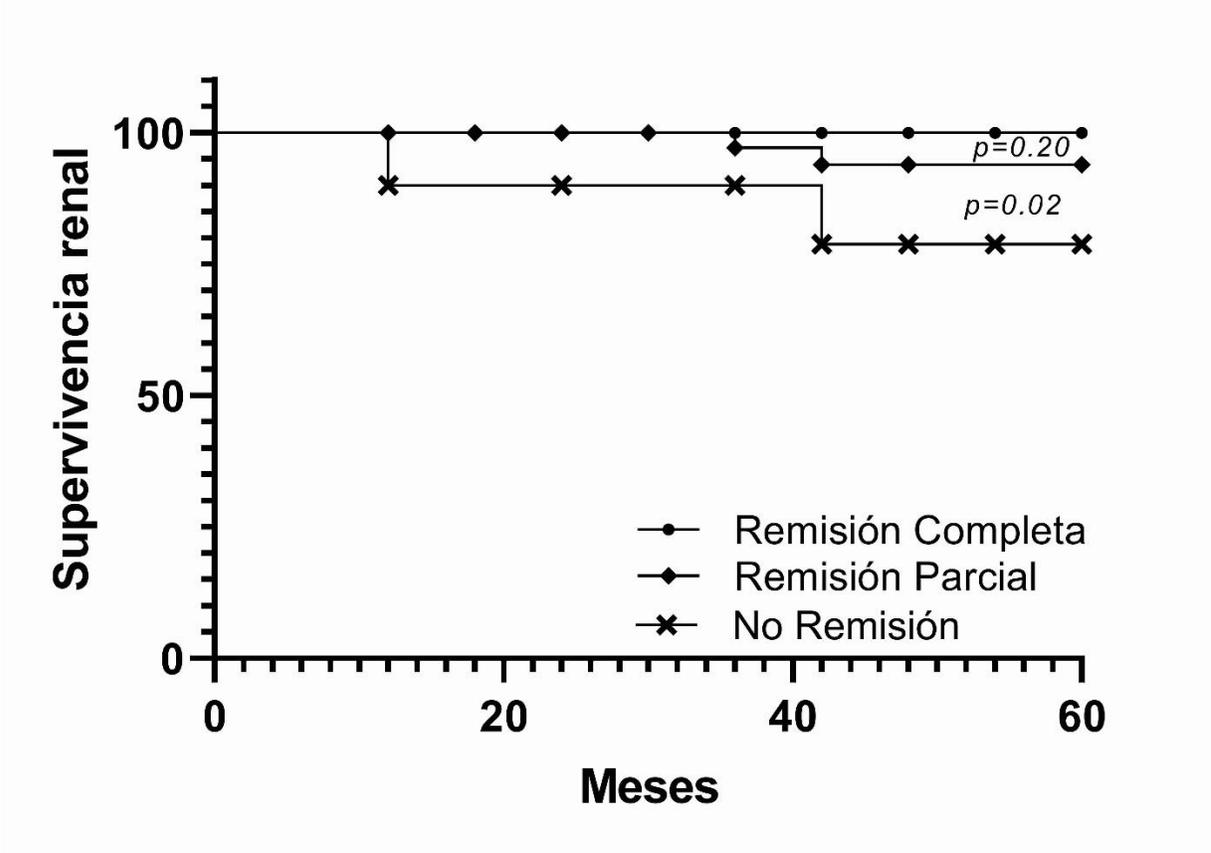


Figura 3. Comparación de supervivencia renal entre los grupos de no remisión, remisión parcial y remisión completa.