



**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”**

**“Asociación de Síndromes Glomerulares Con Hallazgos
Histológicos de Acuerdo al Esquema MEST-C de La
Clasificación de Oxford En Pacientes Con Nefropatía
Por IgA”**

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

**Presenta
Dra. Nidia Anahí Molina González**

**Asesor
Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**



Ciudad de México, Febrero de 2024



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 AUTORIZACIÓN

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

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

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Asesor de Tesis

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

Dra. Nidia Anahí Molina González

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-2021-3501-034

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	16
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	22

RESUMEN

Introducción: La presentación clínica de nefropatía por IgA es variable y se requiere la biopsia renal ya que las lesiones histológicas son una herramienta pronóstica para decidir el tratamiento y evitar la progresión del daño. Realizamos un estudio para identificar la asociación de síndromes glomerulares con los hallazgos histológicos de acuerdo al esquema MEST-C de la clasificación de Oxford en Nefropatía por IgA.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo en expedientes de pacientes con Nefropatía por IgA y biopsia renal. Se dividió a los pacientes de acuerdo al síndrome glomerular que presentaron: Hematuria aislada, proteinuria aislada, Síndrome Hematuria Proteinuria, Síndrome Nefrótico, Síndrome Nefrítico y Síndrome rápidamente progresivo. Se identificaron los hallazgos histológicos del esquema MEST-C de la clasificación de Oxford: hiper celularidad mesangial, hiper celularidad endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, atrofia tubular y fibrosis intersticial y semilunas celulares o fibrocelulares. Se calculó la razón de momios (OR) con intervalo de confianza de 95% para determinar la asociación de síndromes glomerulares y hallazgos histológicos.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes, 50% correspondieron al género masculino. La ausencia de esclerosis segmentaria se asoció con mayor riesgo de síndrome hematuria-proteinuria, la Atrofia Tubular con Fibrosis Intersticial T2 y la presencia de semilunas C2 se asociaron a mayor riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo.

Conclusión: Encontrar fibrosis túbulo-intersticial mayor a 50% del área cortical, así como el hallazgo de >25% de glomérulos con semilunas se asociaron con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo, resaltando la importancia pronóstica del esquema MEST-C de la clasificación Oxford y la importancia de mejorar los marcadores de actividad.

Palabras clave: síndrome glomerular, nefropatía por IgA, enfermedad renal.

ABSTRACT

Background: The clinical presentation of IgA nephropathy is variable, kidney biopsy is required, histological lesions are a prognostic tool to decide treatment and prevent progression of damage. We conducted a study to identify the association of glomerular syndromes with histological findings according to the MEST-C scheme of the Oxford classification in IgA Nephropathy.

Material and Methods: Retrospective study in files of patients with IgA Nephropathy and renal biopsy. The patients were divided according to the glomerular syndrome they presented: Isolated hematuria, isolated proteinuria, Proteinuria Hematuria Syndrome, Nephrotic Syndrome, Nephritic Syndrome and Rapidly Progressive Syndrome. The histological findings of the MEST-C scheme of the Oxford classification were identified: mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis, and cellular or fibrocellular crescents. The odds ratio (OR) with a 95% confidence interval was calculated to determine the association of glomerular syndromes and histological findings.

Results: 32 patients included, 50% were male. The absence of segmental sclerosis was associated with an increased risk of hematuria-proteinuria syndrome, Tubular Atrophy with Interstitial Fibrosis T2 and the crescents (C2) were associated with an increased risk of developing rapidly progressive syndrome.

Conclusion: Finding tubulo-interstitial fibrosis greater than 50% of the cortical area, as well as the finding of >25% of glomeruli with crescents were associated with an increased risk of developing rapidly progressive syndrome, highlighting the prognostic importance of the MEST-C scheme. of the Oxford classification and the importance of improving activity markers.

Keywords: glomerular syndrome, IgA nephropathy, kidney disease.

INTRODUCCIÓN.

La nefropatía por IgA (NIgA) fue descrita por primera vez en 1968 por el Dr. J. Berger, representa la glomerulopatía primaria reportada con mayor frecuencia en biopsias renales a nivel mundial. Se presenta a cualquier edad, aunque la mayor incidencia ocurre entre la segunda y tercera décadas de la vida, su incidencia anual es de 6.2 casos por millón de población. Es más frecuente en países asiáticos y predomina en el género masculino con una relación hombre mujer 2-3:1 [1, 2]. La prevalencia en la biopsia renal de NIgA es de 5% en Estados Unidos, 15% en Europa y 30% en Japón. En Estados Unidos de América la incidencia es de 10 casos por millón de personas por año. En México la información se limita a pequeñas series de casos debido a que no contamos aún con un registro nacional de enfermedades glomerulares. La incidencia de NIgA en población mexicana esta probablemente subestimada debido a que existen pocos centros de referencia para enfermedades glomerulares y los criterios de biopsia son diferentes en cada centro [3]. Si consideramos que la presentación clínica de la nefropatía por IgA generalmente es con hematuria aislada o síndrome hematuria proteinuria. El abordaje de las hematurias glomerulares requiere que el análisis de la biopsia renal no sólo se realice con microscopía de luz, es indispensable la revisión con inmunofluorescencia directa para confirmar los depósitos mesangiales de IgA y la microscopía electrónica para realizar diagnóstico diferencial con otras causas de hematuria familiar como son la enfermedad de membranas basales delgadas y el síndrome de Alport [4].

La evolución de la nefropatía por IgA es heterogénea, aunque está lejos de tener un curso benigno. De hecho, entre un 15% y 50% de los afectados desarrollan enfermedad renal crónica y finalmente requieren terapia de reemplazo renal dentro de los 10 a 20 años posteriores al diagnóstico [3, 4].

Se caracteriza por la presencia de depósitos mesangiales de inmunoglobulina A. Los pacientes con NIgA tienen niveles elevados de IgA1 circulante caracterizados por la presencia de glicanos deficientes en galactosa en la región bisagra de IgA1

(Gd-IgA1). La glicosilación aberrante de IgA es un rasgo hereditario, el nivel sérico de Gd-IgA1 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La región deficiente en galactosa con residuos de N-acetilgalactosamina actúa como un neoepítotope, promoviendo la formación de autoanticuerpos de IgG antiglicano; aunque la IgA no suele activar el complemento, los complejos inmunitarios están compuestos por Gd-IgA1, autoanticuerpos antiglicano IgG y complemento C3 [4, 5]. Los inmunocomplejos Gd-IgA1-antiglicano IgG se depositan en el mesangio activando cascadas de señalización inflamatorias y de proliferación celular, lo que contribuye a la inflamación local, la producción de matriz mesangial y la proliferación de células mesangiales, dando como resultado esclerosis glomerular global y fibrosis intersticial con atrofia tubular [6, 7].

La hematuria es la característica distintiva de la nefropatía por IgA, es frecuente que sea macroscópica y el paciente la identifique. Es necesario corroborar el origen glomerular de la hematuria para diferenciarla de la hematuria urológica. En la hematuria glomerular, el paso de los eritrocitos a través de la barrera de filtración condiciona una alteración en su estructura normal, por ello el análisis de sedimento nos permite identificar cilindros eritrocitarios, eritrocitos dismórficos y acantocitos (alteraciones que no se observan en la hematuria de origen urológico) [8, 9].

Clínicamente la hematuria se presenta de forma intermitente, aparece generalmente en las primeras 24 a 48 horas posteriores al inicio de una infección de vías respiratorias altas. Esto ha sugerido una respuesta inmunitaria aberrante de la mucosa a la microbiota en la NigA. En modelos experimentales, los ratones que sobre expresan la citocina BAFF (factor activador de células B, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral) desarrollan nefropatía por IgA exclusivamente en presencia de colonización microbiana comensal; este fenotipo no se desarrolla en ratones criados en condiciones libres de gérmenes. Posterior a esta observación, el locus APRIL (un ligando inductor de proliferación) se vinculó con la susceptibilidad a NigA. Debido a que APRIL y BAFF comparten receptores comunes, el eje BAFF/APRIL se ha implicado en la patogenia de NigA. Estas

citocinas desempeñan un papel clave en la promoción del cambio de clase de las células B de la mucosa en blastos y células plasmáticas productoras de IgA, después de la exposición a las bacterias de la mucosa [10-12].

La presentación clínica es variable, puede manifestarse desde microhematuria aislada asintomática hasta un deterioro agudo de la función renal por un síndrome rápidamente progresivo. Para categorizar la presentación clínica, al igual que en otras glomerulopatías, utilizamos los síndromes glomerulares: 1) síndrome nefrótico, 2) síndrome nefrítico, 3) proteinuria aislada, 4) hematuria aislada, 5) síndrome hematuria proteinuria y 6) síndrome rápidamente progresivo. La hematuria es la presentación clínica más frecuente, se presenta de forma intermitente (episódica) y con frecuencia la identifica el paciente (macroscópica). Sin embargo, es frecuente observar hematuria microscópica entre los episodios de hematuria macroscópica, pudiendo acompañarse de proteinuria [8]. Es poco común que ocurra proteinuria en ausencia de hematuria microscópica. En este contexto, no es raro que el abordaje del paciente se inicie por un síndrome hematuria proteinuria. El síndrome nefrótico se observa sólo en el 5% de los pacientes con nefropatía por IgA, se desarrolla con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos. La proteinuria aislada puede observarse en pacientes con formas crónicas de NigA (glomeruloesclerosis avanzada). La lesión renal aguda es poco común en la NigA ($\leq 5\%$ de los casos), se puede desarrollar por dos mecanismos: 1) inflamación aguda y severa de los capilares glomerulares, lo que conduce a fuga de proteínas circulatorias hacia el espacio urinario con estimulación de las células epiteliales parietales y proliferación extracapilar (semilunas) que se acompaña de pérdida acelerada e irreversible de la función renal; y 2) lesión glomerular mínima, pero con lesión de las células epiteliales tubulares a causa de la hematuria, condicionando obstrucción tubular por cilindros eritrocitarios (este mecanismo es reversible y la recuperación puede ocurrir en las siguientes dos semanas). El síndrome rápidamente progresivo puede ser la forma de presentación inicial o aparecer durante el curso de la enfermedad, es frecuente que se asocie con el hallazgo histológico de semilunas en $\geq 50\%$ de los glomérulos y presagia un mal pronóstico renal. Otras presentaciones, particularmente en

adultos >40 años de edad, pueden presentar hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. Por lo anterior, es claro que la nefropatía por IgA se puede asociar prácticamente con cualquier síndrome glomerular. Desafortunadamente, poco se ha estudiado la presentación clínica de la nefropatía por IgA en población mexicana [11-13].

El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal en donde la característica patológica es el depósito dominante o codominante de IgA en el mesangio observado mediante inmunofluorescencia directa. La IgA depositada es exclusivamente IgA1 y puede acompañarse de C3 colocalizado en más del 90% de las biopsias. La microscopía electrónica confirma los depósitos de IgA en el mesangio [14].

Las características histológicas en la microscopía de luz son heterogéneas. La hiper celularidad mesangial y la expansión de la matriz mesangial ocurren con mayor frecuencia. Sin embargo, pueden observarse otras lesiones de relevancia pronóstica como la hiper celularidad endocapilar, esclerosis segmentaria y proliferación extracapilar (semilunas). La proliferación extracapilar se observa con mayor frecuencia en biopsias obtenidas durante episodios de hematuria macroscópica acompañada de lesión renal aguda. La fibrosis intersticial con atrofia tubular es otro hallazgo frecuente con importancia pronóstica. La microscopía electrónica habitualmente muestra material electrondenso que corresponde al depósito de complejos inmunes IgA en el mesangio y área paramesangial glomerular [13-15].

Las características patológicas que aportan información pronóstica han sido agrupadas en la clasificación de Oxford. Inicialmente publicada en el 2009, agrupó variables reproducibles en la biopsia renal que predicen de forma independiente el resultado. Las características histológicas inicialmente incluidas dentro de la clasificación se conocen por sus siglas MEST, la hiper celularidad mesangial (M) definida por el porcentaje de glomérulos con >3 células por área mesangial (M0: ≤50%, M1: >50%); la hiper celularidad endocapilar (E) definida como el aumento en el número de células dentro de la luz de los capilares glomerulares que causan el

estrechamiento de la luz (E0: ausente, E1: presente); esclerosis segmentaria (S) que no afecte todo el penacho glomerular (S0: ausente, S1: presente); atrofia tubular con fibrosis intersticial (T) definida como el porcentaje de área cortical afectada por la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T0: 0-25%, T1: 26-50%, T2: >50%). En México poco se conoce la asociación de los hallazgos histológicos (MEST) con los diferentes síndromes glomerulares [16].

El impacto pronóstico de los elementos individuales de la escala MEST descrito en la clasificación de Oxford ya han sido analizados. Con respecto a la hiper celularidad mesangial (M0) se asociada con una supervivencia renal de 90% a los 5 años de diagnóstico, en contraste (M1) disminuye la supervivencia renal a 80%. Estudios posteriores sugieren que las lesiones celulares activas (hiper celularidad mesangial [M] e hiper celularidad endocapilar [E] se asocian de forma consistente con el deterioro de la función renal. En pacientes con hiper celularidad mesangial (E), la tasa de deterioro de la función renal es significativamente menor en cuando los pacientes recibieron terapia inmunosupresora. Por su parte, la hiper celularidad endocapilar (E) predice el resultado sólo en los pacientes sin inmunosupresión. En tanto que las lesiones esclerosantes segmentarias (S) pueden tener utilidad clínica cuando se identifica daño podocitario. La atrofia tubular/fibrosis intersticial (T) refleja en gran medida el estadio de la enfermedad en el momento de la biopsia; aquellos pacientes con daño crónico más avanzado tienen un tiempo más corto para el inicio de terapia de reemplazo renal [16, 17].

La clasificación de Oxford se desarrolló utilizando sólo los hallazgos en la microscopía de luz. No obstante, algunos estudios han sugerido que la presencia de IgG y su ubicación también predicen el resultado, ya que los depósitos en la pared capilar glomerular pueden tener un peor pronóstico que los depósitos mesangiales solos; sin embargo, no agregan valor predictivo a las puntuaciones MEST [15, 18].

En las revisiones realizadas a la clasificación se encontró que la presencia de semilunas predice el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En

estudios retrospectivos, como el estudio VALIGA y otras grandes bases de datos asiáticas, la presencia de semilunas se asoció con el uso posterior de inmunosupresión. Los hallazgos de este grupo de trabajo respaldaron la adición de las semilunas (C) a la clasificación original de Oxford por lo que actualmente se abrevia como MEST-C. En la actual puntuación se asigna C0 (ausencia de semilunas), C1 (semilunas en <25 % de los glomérulos) y C2 (semilunas >25% de los glomérulos). La presencia de semilunas identifica al grupo de pacientes que tienen un riesgo significativamente mayor de un resultado renal deficiente si no se tratan con inmunosupresión cuando se les compara con pacientes que no tenían semilunas (C0). Una puntuación de C2 identifica a los pacientes con peor pronóstico renal, incluso si reciben terapia inmunosupresora. Si bien el manejo inmunosupresor se usa a menudo cuando se identifica proliferación extracapilar (semilunas) en pacientes con NlgA, aún falta evidencia para respaldar este enfoque [19, 20].

En base a lo anterior, se ha propuesto incluir los 5 componentes a la clasificación con finalidad pronóstica en MEST-C en lugar de MEST original, así como completar la puntuación S, según la presencia o ausencia de características podocitarias (hipertrofia de podocitos/lesiones en la punta) en las muestras calificadas como S1. Otro motivo importante para la incluir la puntuación MEST-C es la interpretación de biopsias renales repetidas en NlgA ya que se cuenta con pocos datos. Un estudio de Shen *et al.* reportaron que el número de pacientes con lesiones E1 y semilunas antes del tratamiento inmunosupresor disminuyó significativamente en las biopsias posteriores al tratamiento [16-20].

En resumen, la presentación clínica (agrupada en síndromes glomerulares) de la nefropatía por IgA es heterogénea. En tanto que los hallazgos histopatológicos utilizando el esquema MEST-C sugerido en la clasificación de Oxford tiene grandes implicaciones pronósticas. En México, son pocos los grupos que biopsian hematurias debido a que requieren análisis no sólo por microscopía de luz, sino también de inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica para realizar un correcto diagnóstico diferencial. Nuestro hospital cuenta con un centro de

referencia en enfermedades glomerulares en el cual se ha incrementado durante los últimos años la realización de biopsias en pacientes con hematuria glomerular. Por ello, se ha incrementado el diagnóstico de nefropatía por IgA. En este sentido, resulta de interés conocer la prevalencia de la presentación clínica (síndromes glomerulares) con los hallazgos histológicos en la biopsia renal de acuerdo al esquema MEST-C sugerido en la clasificación de Oxford en pacientes con Nefropatía por IgA diagnosticados en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes atendidos en el servicio de nefrología en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza entre el 1º de Enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2022. Fueron incluidos hombres y mujeres mayores de 16 años diagnosticados mediante biopsia renal con nefropatía por IgA utilizando el esquema MEST-C de la clasificación de Oxford. Se excluyeron a los pacientes sin biopsia renal, con trasplante renal y expedientes clínicos incompletos.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes incluidos. Se dividió a los pacientes de acuerdo al síndrome glomerular que presentaron: Hematuria aislada, proteinuria aislada, Síndrome Hematuria Proteinuria, Síndrome Nefrótico, Síndrome Nefrítico y Síndrome rápidamente progresivo. En todos los casos se recabaron datos demográficos (edad y género), datos clínicos (peso, talla, IMC, tasa de filtrado glomerular), hipertensión arterial, datos de laboratorio (proteinuria en orina de 24 horas, creatinina sérica y hallazgos histológicos de acuerdo al esquema MEST-C de la clasificación de Oxford: hiper celularidad mesangial (M0 y M1), hiper celularidad endocapilar (E0 y E1), glomeruloesclerosis segmentaria (S0 y S1), atrofia tubular y fibrosis intersticial (T0, T1 y T2) y semilunas celulares o fibrocelulares (C0, C1 y C2).

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresan como mediana con rango intercuartilar (RIC) debido a su libre distribución; en tanto que las variables categóricas se expresan como frecuencias simples y proporciones. Para la prevalencia de asociación se utilizó prueba en t de student y chi cuadrada de acuerdo a la naturaleza de la variable, o bien su equivalente no paramétrico. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se calcularon razones de momios (Odds Ratio [OR]) para determinar la asociación de síndromes glomerulares con los hallazgos histológicos en la biopsia renal de acuerdo al esquema MEST-C. Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 26.

RESULTADOS

Entre el 1º de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2022 fueron incluidos un total de 32 pacientes con diagnóstico de síndromes glomerulares a quienes se les realizó biopsia renal en el contexto de presentación de nefropatía por IgA con hallazgos de acuerdo al esquema MEST-C. Dentro de las características basales, la edad media al momento del diagnóstico fue de 36.44 ± 13.45 años, observándose el mismo número de casos en el género femenino que el masculino (16 casos, 50%). Al momento de la biopsia renal, la media de creatinina sérica fue de 2.33 ± 2.79 mg/dL, con proteinuria de 2.61 ± 2.57 g/24 horas y una tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación de CDK-EPI de 68.66 ± 44.57 mL/min/1.73m². El 53% de los pacientes se presentó con hipertensión arterial. El resto de las características demográficas y de laboratorio se observan en la tabla 1.

En cuanto a los síndromes glomerulares, la hematuria aislada se observó en 25 pacientes (78.1%), seguida del síndrome hematuria-proteinuria en 18 pacientes (56.3%), síndrome rápidamente progresivo en 8 pacientes (25.0%), síndrome nefrótico en 7 pacientes (21.9%) y el síndrome nefrítico en 2 pacientes (6.3%), tabla 2.

Los hallazgos histopatológicos de acuerdo con el esquema MEST-C de la clasificación de Oxford 2016 se observan en la tabla 3. La hiper celularidad mesangial (M1) fue el hallazgo más frecuente, observándose en los 32 pacientes (100%). En tanto que la hiper celularidad endocapilar (E1) se observó en el 50% (16 pacientes). La esclerosis segmentaria (S1) se observó en 30 pacientes (93.8%). La atrofia tubular con fibrosis intersticial T0 se observó en 20 pacientes (62.5%), T1 en 9 pacientes (28.1%), y T2 en 3 pacientes (9.4%). Por su parte, las semilunas celulares/fibrocelulares fueron observadas en 7 pacientes (21.9%). Seis casos (18.8%) correspondieron a la categoría C1 y uno más (3.1%) a la categoría C2.

Se analizó la asociación de los hallazgos histológicos en la biopsia renal con los diferentes síndromes glomerulares, tabla 4. La hiper celularidad mesangial no se asoció con ningún síndrome glomerular debido a que se observó en el 100% de los pacientes. La hiper celularidad endocapilar, aunque se observó en la mitad de los pacientes, no se asoció con ningún síndrome glomerular. Por su parte, la ausencia de esclerosis segmentaria (S0) se asoció con incremento en el riesgo de desarrollar síndrome

hematuria-proteinuria (OR: 2.500 IC95%: 1.613-3.875). El hallazgo de Atrofia Tubular con Fibrosis Intersticial T0 y la ausencia de semilunas celulares/fibrocelulares C0 se asociaron con una disminución del riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo con OR: 0.111 e IC95%: 0.018-0.705 y OR: 0.143 con IC95%: 0.023-0.899, respectivamente. En contraste, la Atrofia Tubular con Fibrosis Intersticial T2 y la presencia de semilunas celulares/fibrocelulares C2 se asociaron con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo con OR: 5.800 e IC95%: 2.613-12.874 y OR: 4.429 con IC95%: 2.308-8.499, respectivamente. Adicionalmente, la presencia de semilunas celulares / fibrocelulares se asoció con un incremento en el riesgo de presentar hematuria (OR: 1.292 con IC95%: 1.068-1.562), síndrome hematuria-proteinuria (OR: 2.385 con IC95%: 1.576-3.608) y síndrome nefrótico (OR: 5.167 con IC95%: 2.519-10.599).

Con respecto al tratamiento, 29 pacientes (90.6%) recibieron tratamiento con prednisona, 10 pacientes (31.3%) recibieron tratamiento con dapagliflozina y 7 pacientes (21.9%) fueron tratados con micofenolato mofetilo. Todos los pacientes fueron tratados con inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, el 65.6% recibió antagonistas de receptores de angiotensina y el 34.4% recibió inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tabla 5.

DISCUSIÓN

A nivel mundial, es la glomerulopatía primaria reportada con más frecuencia en biopsias renales. Sin embargo, su evolución es variable, ya que un 15 a 50% desarrollan enfermedad renal crónica y requerirán de terapia de reemplazo renal dentro de los 10 a 20 años posteriores al diagnóstico [3, 4]. En nuestro estudio, la edad media de presentación fue 36.4 años, presentándose el mismo número de casos en el género femenino y masculino.

La presentación clínica es heterogénea, por lo que el papel de la biopsia renal en estos pacientes ha adquirido mayor importancia al permitir diagnóstico de lesiones histológicas asociadas y la modificación del pronóstico, especialmente en pacientes que presenten mayor deterioro renal. [4]. La hematuria es la presentación clínica más frecuente, se presenta de forma intermitente, es frecuente observar hematuria microscópica entre los episodios de hematuria macroscópica, pudiendo acompañarse de proteinuria [8]. El síndrome nefrótico se observa sólo en el 5% de los pacientes con nefropatía por IgA, se desarrolla con mayor frecuencia en niños. El síndrome rápidamente progresivo puede ser la forma de presentación inicial o aparecer durante el curso de la enfermedad, es frecuente que se asocie con el hallazgo histológico de semilunas en $\geq 50\%$ de los glomérulos y presagia un mal pronóstico renal. Otras presentaciones, particularmente en adultos >40 años de edad, pueden presentar hipertensión arterial y enfermedad renal crónica [11-13]. En nuestros pacientes la media de creatinina sérica fue de 2.33 ± 2.79 mg/dL. El 53% de los pacientes presentó hipertensión arterial. Clínicamente en nuestro centro, la hematuria aislada se observó en 78.1% de pacientes, el síndrome hematuria-proteinuria en el 56.3%, síndrome rápidamente progresivo en el 25.0% y menos frecuente el síndrome nefrítico en 6.3% de pacientes.

En cuanto a las lesiones histológicas de acuerdo a la literatura lo más frecuente es la hiper celularidad mesangial y la expansión de la matriz mesangial. Sin embargo, abordando la parte pronóstica resultan de interés la presencia de hiper celularidad endocapilar, esclerosis segmentaria, la proliferación extracapilar la fibrosis intersticial con atrofia tubular es otro hallazgo frecuente con importancia pronóstica [13-15].

En nuestro estudio la hiper celularidad mesangial fue la lesión histológica más frecuente presente en los pacientes 100%, la hiper celularidad endocapilar en el 50%, la esclerosis segmentaria se presentó en 93.8%. La atrofia tubular con fibrosis intersticial T0 en 62.5%, T1 en 28.1% y T2 en el 9.4% de los pacientes. La presencia de semilunas celulares/fibrocelulares en el 21.9% de los cuales 18.8% correspondieron a la categoría C1 y 3.1% a la categoría C2.

La importancia pronóstica de las variables de la escala MEST descrito en la clasificación de Oxford ya han sido analizados, sus resultados mostraron que respecto a la hiper celularidad mesangial M0 se asoció con una supervivencia renal de 90% a los 5 años de diagnóstico, M1 disminuye la supervivencia renal a 80%. Estudios posteriores sugieren que las lesiones celulares activas (hiper celularidad mesangial e hiper celularidad endocapilar) se asocian con el deterioro de la función renal. La hiper celularidad endocapilar predice el resultado sólo en pacientes sin inmunosupresión. Por otro lado, las lesiones esclerosantes segmentarias tienen utilidad clínica cuando se identifica daño podocitario. La atrofia tubular y fibrosis intersticial aporta progresión del estadio de la enfermedad en el momento de la biopsia; los pacientes con daño crónico más avanzado tienen un menor tiempo para el inicio de terapia de reemplazo renal [16, 17]. Se revisó la clasificación de Oxford se encontró que la presencia de semilunas predice el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal. En estudios retrospectivos, como el estudio VALIGA y grandes bases de datos asiáticas, encontrar semilunas se asoció a mayor uso posterior de inmunosupresión. La presencia de semilunas identifica al grupo de mayor riesgo de un resultado renal deficiente si no se tratan con inmunosupresión comparados con pacientes sin presencia de semilunas. Una puntuación de C2 identifica un peor pronóstico renal, aun recibiendo tratamiento inmunosupresor [19, 20]. Sin embargo, en nuestro país son muy pocos los datos que tenemos de Nefropatía por IgA.

En nuestro estudio, identificamos la asociación de los hallazgos histológicos en la biopsia renal de acuerdo al síndrome glomerular de presentación al momento del diagnóstico. La hiper celularidad mesangial no se asoció con ningún síndrome glomerular esto se debe a que se observó en todos nuestros pacientes. La hiper celularidad endocapilar, se observó en el 50% de los pacientes, pero no se encontró asociación con ningún síndrome glomerular; la ausencia de esclerosis

segmentaria se asoció con aumento de riesgo de presentar síndrome hematuria-proteinuria, el hallazgo de Atrofia Tubular con Fibrosis Intersticial T2 y la presencia de semilunas celulares/fibrocelulares C2 se asociaron a mayor riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo y las semilunas se asociaron a mayor riesgo de presentar hematuria.

Nuestro estudio tiene como limitaciones el diseño retrospectivo y el número pequeño de pacientes incluidos. Si bien se observó que no hubo asociación en hiper celularidad endocapilar con ningún síndrome glomerular siendo importante como lesión activa, los resultados de la razón de momios (odds ratio, OR) fueron suficientes para demostrar la asociación de esclerosis segmentaria con el síndrome hematuria-proteinuria, las semilunas con hematuria, la presencia de > 50% de atrofia tubular y fibrosis intersticial y > 25% de glomérulos con semilunas se asoció con aumento de riesgo de síndrome rápidamente progresivo. Es probable que al incrementar el número de pacientes incluidos, los resultados sean más concluyentes y permitan demostrar además asociación incluso con el tratamiento administrado.

CONCLUSIONES

La hiper celularidad endocapilar, no se asoció con ningún síndrome glomerular. La presencia de semilunas se asoció con un incremento en el riesgo de presentar hematuria y síndrome hematuria-proteinuria. Encontrar fibrosis túbulo-intersticial mayor a 50% del área cortical, así como el hallazgo de >25% de glomérulos con semilunas se asociaron con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome rápidamente progresivo, resaltando la importancia pronóstica del esquema MEST-C de la clasificación Oxford y la importancia de mejorar los marcadores de actividad.

REFERENCIAS

1. Chembo CL, Marshall MR, Williams LC, Walker RJ, Lynn KL, Irvine J, et al. Long-term outcomes for primary glomerulonephritis: New Zealand Glomerulonephritis Study. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(12):899-907.
2. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920-923.
3. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int.* 2004;66(3):905-908.
4. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk DV, Moldoveanu Z, Mestecky J, et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol.* 2016;12(7):117-118.
5. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Julian BA, Novak J, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(9):1579-1587.
6. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:92.
7. Zhang X, Lv J, Liu P, Xie X, Wang M, Liu D, Zhang H, Jin J. Poly-IgA Complexes and Disease Severity in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Nov;16(11):1652-1664.
8. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2021;361(2):176-194.
9. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD003965.
10. Wang YM, Shaw K, Zhang GY, Chung EYM, Hu M, Cao Q, Wang Y, Zheng G, Wu H, Chadban SJ, McCarthy HJ, Harris DCH, Mackay F, Grey ST, Alexander SI. Interleukin-33 Exacerbates IgA Glomerulonephritis in Transgenic Mice Overexpressing B Cell Activating Factor. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(5):966-984.
11. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(19):4501.

12. Pattrapornpisut P, Ávila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):429-441.
13. Tota M, Baron V, Musial K, Krajewska M, Turkmen K, Kuzstal M, et al. Secondary IgA Nephropathy and IgA-Associated Nephropathy: A Systematic Review of Case Reports. *J Clin Med.* 2023;12(7):2726.
14. Shen XH, Liang SS, Chen HM, Le WB, Jiang S, Liu ZH, et al. Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation. *J Nephrol.* 2015;28(4):441-449.
15. Selvaskandan H, Shi S, Twaij S, Cheung CK, Barratt J. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Front Immunol.* 2020;6(11):572754.
16. Hwang D, Choi K, Cho NJ, Park S, Han DC, Kim H, et al. Validation of an international prediction model including the Oxford classification in Korean patients with IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(7):594-602.
17. Thompson A, Carroll K, A Inker L, Cattran DC, West M, Nachman PH, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):469-481.
18. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(5):974-989.
19. Habas E, Ali E, Farfar K, Errayes M, Al Dab A, Elzouki AN, et al. IgA nephropathy pathogenesis and therapy: Review & updates. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(48):e31219.
20. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Feehally J, Cattran DC, et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952.
21. Riispere Ž, Laurinavičius A, Kuudeberg A, Ots-Rosenberg M, et al.. IgA nephropathy clinicopathologic study following the Oxford classification: Progression peculiarities and gender-related differences. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(6):340-348.
22. Estados Unidos Mexicanos. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 19-02-2021. Disponible en: URL: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/>.

Anexos

	Media ± Desviación Estándar	Mediana (Rango Intercuartilar)
Edad (años)	36.44 ± 13.45	34.00 (29.00-42.00)
Peso (Kg)	67.46 ± 14.04	64.75 (60.00-72.00)
Talla (Talla)	1.64 ± 0.10	1.65 (1.60-1.72)
Índice de Masa Corporal	25.20 ± 4.94	24.05 (23.22-25.56)
Creatinina sérica (mg/dL)	2.33 ± 2.79	1.10 (0.83-2.08)
Proteinuria (g/24 horas)	2.61 ± 2.57	1.95 (1.17-3.00)
Albúmina Sérica (g/dL)	3.76 ± 0.57	3.90 (3.89-4.10)
Depuración de Creatinina (mL/min)	78.32 ± 51.92	70.44 (52.05-92.99)
Tasa de Filtrado Glomerular CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	68.66 ± 44.57	82.60 (28.00-105.30)
	No. Casos (%)	
Género		
Femenino	16 (50%)	
Masculino	16 (50%)	
Hipertensión Arterial Sistémica	17 (53.1%)	

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio al momento de la biopsia en pacientes con Nefropatía por IgA.

Síndrome Glomerular	No. de casos (%)
Hematuria aislada	25 (78.1%)
Síndrome hematuria-proteinuria	18 (56.3%)
Síndrome Rápidamente Progresivo	8 (25.0%)
Síndrome Nefrítico	2 (6.3%)
Síndrome Nefrótico	7 (21.9%)

Tabla 2. Síndromes Glomerulares más frecuentes en pacientes con Nefropatía por IgA.

Características Histológicas (MEST-C)	No. de casos (%)
Hipercelularidad Mesangial	
M0	0 (0%)
M1	32 (100%)
Hipercelularidad Endocapilar	
E0	16 (50.0%)
E1	16 (50.0%)
Esclerosis Segmentaria	
S0	2 (6.2%)
S1	30 (93.8%)
Atrofia Tubular/Fibrosis Intersticial	
T0	20 (62.5%)
T1	9 (28.1%)
T2	3 (9.4%)
Semilunas Celulares/Fibrocelulares	
C0	25 (78.1%)
C1	6 (18.8%)
C2	1 (3.1%)

Tabla 3. Hallazgos histológicos más frecuentes en pacientes con Nefropatía por IgA de acuerdo al esquema MEST-C de la Clasificación de Oxford 2016.

Características Histológicas (MEST-C)	Hematuria Aislada	Síndrome Hematuria-Proteinuria	Síndrome Rápidamente Progresivo	Síndrome Nefrótico	Síndrome Nefrótico
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Hipercelularidad Mesangial M0	----	----	----	----	----
Hipercelularidad Mesangial M1	----	----	----	----	----
Hipercelularidad Endocapilar E0	0.314 (0.051-1.940)	1.000 (0.247-4.042)	0.238 (0.040-1.432)	1.000 (0.057-17.509)	0.314 (0.051-1.940)
Hipercelularidad Endocapilar E1	3.182 (0.516-19.639)	1.000 (0.247-4.042)	4.200 (0.698-25.264)	1.000 (0.057-17.509)	3.182 (0.516-19.639)
Esclerosis Segmentaria S0	1.304 (0.071-1.589)	2.500 (1.613-3.875)	3.286 (0.181-59.599)	29.000 (0.954-881.396)	4.000 (0.217-73.618)
Esclerosis Segmentaria S1	0.767 (0.629-0.934)	0.400 (0.258-0.620)	0.304 (0.017-5.521)	0.034 (0.001-1.048)	0.250 (0.014-4.601)
Atrofia Tubular/Fibrosis Intersticial T0	1.333 (0.242-7.337)	0.873 (0.205-3.710)	0.111 (0.018-0.705)	1.200 (0.932-1.546)	1.667 (0.269-10.334)
Atrofia Tubular/Fibrosis Intersticial T1	0.972 (0.152-6.231)	1.833 (0.367-9.166)	1.800 (0.328-9.889)	2.750 (0.153-49.359)	0.354 (0.036-3.455)
Atrofia Tubular/Fibrosis Intersticial T2	0.522 (0.040-6.770)	0.353 (0.029-4.350)	5.800 (2.613-12.874)	14.000 (0.618-317.377)	1.917 (0.148-24.870)
Semilunas Celulares/Fibrocelulares C0	0.528 (0.053-5.303)	0.955 (0.176-5.186)	0.143 (0.023-0.899)	0.920 (0.820-1.033)	0.254 (0.040-1.598)
Semilunas Celulares/Fibrocelulares C1	1.500 (0.146-15.461)	1.714 (0.266-11.060)	4.200 (0.645-27.362)	1.083 (0.970-1.210)	2.100 (0.297-14.873)
Semilunas Celulares/Fibrocelulares C2	1.292 (1.068-1.562)	2.385 (1.576-3.608)	4.429 (2.308-8.499)	1.069 (0.975-1.172)	5.167 (2.519-10.599)

Tabla 4. Asociación de los hallazgos histológicos con los síndromes glomerulares en pacientes con Nefropatía por IgA de acuerdo al esquema MEST-C de la Clasificación de Oxford 2016.

Medicamento	No. de casos (%)
Prednisona	29 (90.6%)
Micofenolato Mofetilo	7 (21.9%)
Dapagliflozina	10 (31.3%)
Inhibidores de la Enzima Covertidora de Angiotensina	11 (34.4%)
Antagonistas de receptores de Angiotensina	21 (65.6%)

Tabla 5. Tratamiento más frecuente en pacientes con Nefropatía por IgA.