



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI

**RESPUESTA A LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN EL SERVICIO
DE NEFROLOGIA DE C.M.N. SIGLO XXI**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. PATRICIA URBINA REYES

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. JESUS ROMERO LOPEZ



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.

DRA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. JESUS ROMERO LOPEZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE NEFROLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

A Dios por darme la oportunidad de vivir.

A mis amorosos padres, guías de mi camino.

A mis Doctores maestros por sus enseñanzas.

A cada uno de los pacientes que me permitieron afianzar mis conocimientos.

A Diego, Valeria y Kenia para que este ejemplo les sea útil para sus propios logros.

A mis amigas y amigos con quienes juntos he recorrido este camino, por llenarlo de alegrías en la cercanía y en la lejanía por no dudar que esto sería posible.

A Vladimir por su paciencia, comprensión, compañía y amor.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	SUR DEL DISTRITO FEDERAL	Unidad de Adscripción	UMAE HE CMN SXXI
Autor	Apellido Paterno	Materno	Nombre
	URBINA	REYES	PATRICIA
Matricula	99386544	Especialidad	NEFROLOGIA
Fecha Grad.		No. de Registro	2011-3601-101

Título de la tesis:

RESPUESTA A LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DE C.M.N. SIGLO XXI

Resumen:

ANTECEDENTES: La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) es una enfermedad caracterizada morfológicamente por segmentos de esclerosis en algunos glomérulos. La mayoría de los pacientes con GEFyS primaria presentan proteinuria asintomática o síndrome nefrótico completo. Solo una minoría de pacientes 5-25% presentan remisión espontánea de la proteinuria o del síndrome nefrótico. La mayoría presenta ERC terminal a los 5 a 20 años del diagnóstico, aproximadamente 50% de estos pacientes avanzan el estadio final a los 5 años. Actualmente el tipo de terapia óptima y duración de esta, siguen siendo controversiales. Varios estudios de pronóstico de pacientes con GEFyS demuestran que el nivel inicial de función renal se relaciona con la respuesta al tratamiento y con la supervivencia renal.

OBJETIVO: Analizar la respuesta al tratamiento para pacientes con diagnóstico de GEFyS en los pacientes de la consulta externa del servicio de nefrología del Hospital de especialidades de CMN siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó estudio transversal analítico, se hizo la revisión de los reportes histopatológicos de las biopsias renales realizados en el hospital de especialidades de CMN siglo XXI del año 1999 a 2011, posteriormente se realizó la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico por biopsia de GEFyS. Se analizaron las características de los pacientes al diagnóstico y al final del seguimiento proteinuria, la función renal, los estadios de ERC K DOQI y obesidad. Se analizó la respuesta al tratamiento de acuerdo a remisión completa, remisión parcial y recidiva.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresan en medidas de tendencia central y medidas de dispersión, mientras que las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje.

RESULTADOS: Se analizaron 36 pacientes con un seguimiento a través de la consulta externa de nefrología con un máximo de 12 años y un mínimo de 3 meses. 14 hombres (38%) y 22 mujeres (62%), la edad media al momento del diagnóstico fue de 35 años. El 52% de los pacientes cumplen criterios para síndrome nefrótico al momento del diagnóstico, de los cuales 4 con proteinuria nefrótica y 12 de ellos presentan proteinuria en rangos masiva, la mayoría de los pacientes tienen proteinuria en rangos no nefróticos al momento del diagnóstico 50%. Se presentó remisión completa en el 6.67% de los pacientes tratados únicamente con triple bloqueo de SRAA y remisión parcial el 3.33%, de los pacientes tratados con prednisona remisión completa en el 5% y remisión parcial en el 19%, se observa el mismo porcentaje de remisión completa 10% y remisión parcial 11.67% en los grupos tratados con ciclosporina A y micofenolato

CONCLUSION: El uso de ciclosporina y micofenolato tienen la misma tasa de remisión completa y parcial en los pacientes analizados. Observandose mayor recidiva en pacientes con uso de micofenolato.

Palabras Clave:

- 1) Glomeruloesclerosis 2) Síndrome nefrótico 3) Ciclosporina
4) Micofenolato 5) Prednisona Pags. 43 Ilus. 11

Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

INDICE

	Pagina
Resumen	6
Antecedentes	7
Justificación	18
Planteamiento de problema	19
Hipótesis	20
Objetivos	21
Material y métodos	22
Resultados	25
Discusión	34
Conclusiones	41
Bibliografía	42
Anexo	45

RESUMEN

RESPUESTA A LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DE C.M.N. SIGLO XXI. Urbina P. Romero J.

ANTECEDENTES: La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) es una enfermedad caracterizada morfológicamente por segmentos de esclerosis en algunos glomérulos. La mayoría de los pacientes con GEFyS primaria presentan proteinuria asintomática o síndrome nefrótico completo. Solo una minoría de pacientes 5-25% presentan remisión espontánea de la proteinuria o del síndrome nefrótico. La mayoría presenta ERC terminal a los 5 a 20 años del diagnóstico, aproximadamente 50% de estos pacientes avanzan el estadio final a los 5 años. Actualmente el tipo de terapia óptima y duración de esta, siguen siendo controversiales. Varios estudios de pronóstico de pacientes con GEFyS demuestran que el nivel inicial de función renal se relaciona con la respuesta al tratamiento y con la supervivencia renal.

OBJETIVO: Analizar la respuesta al tratamiento para pacientes con diagnóstico de GEFyS en los pacientes de la consulta externa del servicio de nefrología del Hospital de especialidades de CMN siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó estudio transversal analítico, se hizo la revisión de los reportes histopatológicos de las biopsias renales realizados en el hospital de especialidades de CMN siglo XXI del año 1999 a 2011, posteriormente se realizó la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico por biopsia de GEFyS. Se analizaron las características de los pacientes al diagnóstico y al final del seguimiento proteinuria, la función renal, los estadios de ERC K DOQI y obesidad. Se analizó la respuesta al tratamiento de acuerdo a remisión completa, remisión parcial y recidiva.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresan en medidas de tendencia central y medidas de dispersión, mientras que las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje.

RESULTADOS: Se analizaron 36 pacientes con un seguimiento a través de la consulta externa de nefrología con un máximo de 12 años y un mínimo de 3 meses. 14 hombres (38%) y 22 mujeres (62%), la edad media al momento del diagnóstico fue de 35 años. El 52% de los pacientes cumplen criterios para síndrome nefrótico al momento del diagnóstico, de los cuales 4 con proteinuria nefrótica y 12 de ellos presentan proteinuria en rangos masiva, la mayoría de los pacientes tienen proteinuria en rangos no nefróticos al momento del diagnóstico 50%. Se presentó remisión completa en el 6.67% de los pacientes tratados únicamente con triple bloqueo de SRAA y remisión parcial el 3.33%, de los pacientes tratados con prednisona remisión completa en el 5% y remisión parcial en el 19%, se observa el mismo porcentaje de remisión completa 10% y remisión parcial 11.67% en los grupos tratados con ciclosporina A y micofenolato

CONCLUSION: El uso de ciclosporina y micofenolato tienen la misma tasa de remisión completa y parcial en los pacientes analizados. Observandose mayor recidiva en pacientes con uso de micofenolato.

I. ANTECEDENTES

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) es una enfermedad caracterizada morfológicamente por segmentos de esclerosis en algunos glomérulos. Puede ser primaria o secundaria y se asocia con síndrome nefrótico, en algún momento de la evolución de la enfermedad, en la mayoría de los casos. Los glomérulos sin lesiones pueden presentar alteraciones de la celularidad mesangial y/o fusión de los procesos podocitarios. ⁽¹⁾

El término esclerosis significa cicatrización y se caracteriza por acumulación de colágeno glomerular (tipo IV). Sin embargo, en la GEFyS algunas de las lesiones glomerulares segmentarias no son necesariamente esclerosis, sino depósitos de material hialino: *Hialinosis*. Algunos autores consideran que las lesiones hialinas son precursoras de las lesiones esclerosantes, sin embargo, parece que en muchos casos la lesión esclerosante comienza así desde el principio, sin una fase de hialinosis.

Las lesiones histológicas de la GEFyS no permiten diferenciar las formas primarias de las secundarias. Para hacer esta diferenciación debemos ayudarnos de los hallazgos clínicos y de laboratorio y de las alteraciones en otros compartimientos histológicos del tejido (vasos, intersticio y túbulos). Aun así no podremos hacer, en muchos casos, una clara distinción entre formas primarias y secundarias ⁽²⁾.

En los últimos años, se describe una frecuencia creciente de casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) y de insuficiencia renal crónica tributaria de diálisis por esta causa, esto ha sido documentado en diferentes países ⁽³⁾. En algunos países, como Brasil GEFyS es actualmente la glomerulopatía primaria más frecuente ⁽⁴⁾. Un análisis de prevalencia de ERC terminal en Estados Unidos causada por GEFyS en un periodo de 21 años mostro un incremento de 0.2% en 1980 a 2.3 en

el 2000 ⁽³⁾. Aunque algunos de estos cambios en la prevalencia parecen estar relacionados a cambios en las biopsias practicadas y clasificación de la enfermedad , es probable un incremento real en la frecuencia de GEFyS.

La GEFyS puede presentarse a cualquier edad. Diferentes trabajos indican una predilección por el sexo masculino. Se encuentra en aproximadamente un 7 a 15% de casos de síndrome nefrótico en niños y 10 a 35% en adultos. En la mayoría de estudios hay una incidencia mayor de GEFyS en afroamericanos y descendientes de africanos. En este grupo de pacientes la GEFyS es la principal causa de síndrome nefrótico (36-80% de casos).

La etiología de la GEFyS está aún lejos de ser dilucidada, en gran parte debido a que esta enfermedad parece ser una expresión patológica de diferentes tipos de lesión. Por lo tanto, parecen haber varias causas de GEFyS. Entre los mecanismos patogénicos se ha postulado persistentemente la presencia de factores humorales circulantes; esta hipótesis está respaldada por la recurrencia de la enfermedad en riñones trasplantados y por la transferencia de un "factor de permeabilidad" en el suero de pacientes a animales de experimentación ⁽⁶⁾. Además, la respuesta a esteroides en algunos pacientes ha sugerido la participación del sistema inmune en la patogénesis. Sin embargo, nunca ha podido identificarse este supuesto factor.

Factores hemodinámicos han sido también implicados. La hiperfiltración e hipertrofia glomerular han sido, experimentalmente, asociadas a lesión glomerular segmentaria; esto ayudaría a explicar la GEFyS en diabéticos y personas con masa renal disminuida. Este mecanismo se relaciona más con las formas secundarias de la GEFyS.

Hay evidencia de factores genéticos en la patogénesis de la GEFyS y varias familias con la enfermedad han sido descritas, en ellas han sido detectadas diversas mutaciones (7).

Por último, y quizá más importante, ha sido el descubrimiento, y hasta ahora entendimiento parcial, del complejo de proteínas que interactúan en el *diafragma de filtración*. Los podocitos tienen un fenotipo arquitectural muy desarrollado y en particular el diafragma de filtración es un tipo único de unión celular, en la cual las características de permeabilidad están determinadas por proteínas específicas. Se propone que la nefrina y la podocina interactúan a través de una unión a la proteína asociada a CD2 (CD2AP). Esta proteína hasta ahora había sido conocida como una molécula que liga el citoesqueleto de actina de las células T a zonas con las que contacta esta célula. La podocina y nefrina se unen al citoesqueleto del podocito y su disrupción no sólo afecta el diafragma de filtración sino la integridad de todo el proceso podocitario. La podocina y la nefrina son expresadas tanto en la superficie celular como intracelularmente (6).

El podocito en su forma madura, y los procesos podocitarios con su diafragma de filtración, son constantemente mantenidos por un entorno de factores, algunos de los cuales son circulantes y algunos producidos localmente (autocrinos/paracrinos). La pérdida o alteración de este balance, sea primaria o secundaria, resulta en la disrupción de las señales transmitidas por la nefrina, llevando a pérdida de la estabilidad del diafragma y reorganización de los filamentos de actina, causando relocalización intracelular del complejo del diafragma y borramiento de los procesos podocitarios (7).

En la clasificación etiológica de la GEFyS se debe diferenciar la primaria de las formas secundarias. La forma primaria (idiopática) es aquella en la que desconocemos,

aunque existan diversas hipótesis, la etiología. Las formas secundarias se han dividido en 1. Familiares/genéticas: Mutaciones en los genes de podocina, nefrina, alfa-actinina 4, beta integrina, etcétera. 2. Asociada a virus: VIH, parvovirus B 19. 3. Inducida por drogas: Heroína, interferón alfa, litio, pamidronato, etcétera. Mediada por respuestas adaptativas estructurales-funcionales: A: masa renal reducida (agenesia, displasia renal, ablación quirúrgica, nefropatía por reflujo, nefropatía crónica del injerto, etcétera); y B: con masa renal normal (hipertensión, obesidad, procesos vaso-oclusivos, anemia de células falciformes, etcétera) ⁽⁴⁾.

La mayoría de los pacientes con GEFyS primaria presentan proteinuria asintomática o síndrome nefrótico completo. La incidencia de proteinuria en rango nefrótico al diagnóstico en adultos es del 50 al 70%. Las formas secundarias típicamente tienen niveles más bajos de proteinuria y niveles de albumina sérica normales. La principal manifestación es el edema.

La proteinuria tiende a ser no selectiva y en muchos casos es masiva: >10g/24h. La hipertensión arterial se encuentra en 30 a 50% de los casos. La hematuria en 25 a 75% de los pacientes la mayoría de veces microscópica, pero ocasionalmente macroscópica y hay disminución de la TFG en 20 al 30% de casos al diagnóstico. No hay alteración de los niveles de complemento sérico ⁽⁸⁻⁹⁾ Ocasionalmente los pacientes tendrán glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia o alteraciones en la concentración que indican daño tubular.

Entre el 25% y el 60% de pacientes, de acuerdo a diferentes series, desarrollan insuficiencia renal terminal a los 10 años del diagnóstico. En algunos casos se describe remisión sostenida y en otros hay persistencia de la proteinuria, pero sin alteración de la función renal.

Histopatología

La característica histológica es esclerosis de segmentos del penacho en algunos glomérulos, con expansión del mesangio y colapso de luces capilares en estos segmentos. La lesión puede ser más pronunciada en el polo vascular o en la periferia del penacho. Al avanzar el proceso la esclerosis se torna global y es indistinguible de la esclerosis secundaria a otras enfermedades. Los segmentos de esclerosis son positivos con las tinciones de PAS y plata-metenamina (colágeno tipo IV). Desde los años cincuenta se ha dicho que los glomérulos yuxtamedulares son los más comprometidos por la lesión segmentaria. Los podocitos están, en muchas ocasiones, hipertróficos e hiperplásicos en la superficie del penacho que rodea la lesión esclerosante y con frecuencia aparecen con gotas de reabsorción proteica y lipídica. Los glomérulos sin lesiones esclerosantes pueden aparecer normales o con incremento de la celularidad mesangial y, a veces, hipertróficos (glomerulomegalia).

En algunos casos la lesión no tiene el aspecto de esclerosis sino de acúmulos homogéneos: *Hialinos*, que son acúmulos de material eosinofílico, cristalino, PAS positivo, fuschinofílicos o verdes con el tricrómico e idénticos a la lesión vista en diabetes mellitus. Este material es plata negativo, en contraste a los segmentos de esclerosis, y frecuentemente se acompaña de vacuolas lipídicas. Este material probablemente representa acúmulos de proteínas plasmáticas. Las lesiones hialinas usualmente acompañan a las lesiones esclerosas, pero hay casos en los que todas las lesiones son hialinas. Aunque parecen ser diferentes aspectos morfológicos de una misma enfermedad, podrían tratarse de fenómenos fisiopatogénicamente diferentes.

Es frecuente encontrar focos de atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio. La severidad del daño crónico túbulo-intersticial correlaciona bien, al igual

que en otras glomerulopatías, con la severidad del daño renal y con la progresión a insuficiencia renal terminal. En los túbulos es frecuente encontrar, como en cualquier otra causa de síndrome nefrótico, gotas de reabsorción PAS positivas. Con frecuencia hay algún grado de fibrosis intimal arterial y de arterioesclerosis hialina, principalmente en adultos.

En los segmentos de lesión se identifica, con mucha frecuencia, depósitos de IgM y de C3. Se cree que estos depósitos no representan complejos inmunes ni son patogénicos y que son el resultado de atrapamiento de proteínas plasmáticas. Ocasionalmente se identifican depósitos poco intensos de IgG en los segmentos de lesión. En el citoplasma de podocitos y de células tubulares pueden identificarse inmunoglobulinas y complemento que representan reabsorción de proteínas filtradas al espacio urinario.

Los segmentos de esclerosis muestran incremento de la matriz mesangial y de material similar al de la membrana basal. Los segmentos hialinos se ven homogéneos, electrón densos y, contrario a depósitos inmunes, tienen un borde mal definido, sin la nitidez que muestran los inmunocomplejos; además, el material hialino se encuentra en áreas de esclerosis o de colapso capilar. Los glomérulos sin lesiones segmentarias pueden presentar borramiento de procesos podocitarios en una extensión variable. La célula epitelial puede encontrarse desprendida de la membrana basal glomerular (MBG) dejando áreas claras; la severidad de este cambio se ha asociado con la naturaleza no selectiva de la proteinuria. Es común la transformación microvellosa del citoplasma podocitario y una apariencia laminada de la MBG. Se observan vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas.

El espectro histopatológico de la GEFyS es amplio y complejo y requiere una clasificación basada en consenso de expertos investigadores en el tema con el fin de

lograr una nomenclatura homogénea. Aunque hay considerable controversia respecto al significado y definición de estas variantes, la clasificación intenta definir más precisamente conceptos que permitan un mismo lenguaje entre todos los nefropatólogos del mundo. Esta clasificación morfológica incluye casos de enfermedad primaria y secundaria, pero excluye cualquier lesión glomerular que sea consecuencia de otra glomerulopatía ⁽⁸⁾.

GEFyS sin otra especificación (NOS) o clásica

Es la forma más común. En esta variante hay lesiones esclerosantes segmentarias que pueden comprometer cualquier parte del penacho, pero, por definición, deben descartarse las otras cuatro variantes. En esta variante pueden haber lesiones hialinas, hiper celularidad mesangial, hipertrofia-hiperplasia de podocitos o glomerulomegalia. Todas las otras variantes pueden evolucionar a esta forma de GEFyS.

Variante perihiliar

Para diagnosticar esta variante debemos descartar la variante hiper celular y la variante colapsante. En otras palabras, si hay muchos glomérulos con lesiones perihiliares, pero al menos uno con lesión hiper celular o con lesión colapsante, no debe diagnosticarse como perihiliar, sino como estas últimas respectivamente. Si hay algún glomérulo con "Tip lesion" no excluye esta categoría.

Para hacer el diagnóstico de esta variante se requieren dos requisitos: 1.) Al menos un glomérulo con hialinosis perihiliar, acompañada o no de esclerosis; y 2.) Más del 50% de glomérulos con lesiones segmentarias deben tener esclerosis y/o hialinosis perihiliar.

Este tipo de lesión es la que más se ha relacionado con formas secundarias asociadas a respuestas adaptativas del glomérulo, a pérdida de masa renal o a hipertensión glomerular. También puede encontrarse esta variante en GEFyS primaria.

Variante celular

Para poder diagnosticar esta variante debe descartarse la variante "de la punta" y la variante colapsante; en otras palabras, si hay al menos un glomérulo con "Tip lesión" o con características de colapsante, se excluye esta variante.

Se define por la presencia de al menos un glomérulo con *hipercelularidad endocapilar* que compromete al menos el 25% del penacho y ocluye las luces capilares. Puede afectarse cualquier segmento perihiliar o periférico. Las células endocapilares incluyen células endoteliales, macrófagos y células espumosas. También pueden identificarse polimorfos y linfocitos. Puede haber cariorrexis, picnosis, depósitos hialinos y apoptosis. Algunas veces puede haber fibrina, pero no debe identificarse ruptura de la MBG. Puede haber hipertrofia/hiperplasia de podocitos y sinequias a la cápsula de Bowman. En otros glomérulos pueden haber lesiones de GEFyS (NOS).

Cuando se observa al menos una lesión "Tip" debe descartarse la variante celular; esta exclusión es basada en la observación de que muchas "Tip lesion" son celulares.

Variante "de la punta"

El extremo del penacho glomerular adyacente al origen del túbulo proximal es llamado extremo "de la punta". Para diagnosticar esta lesión debemos excluir la variante colapsante, es decir, si hay al menos un glomérulo con las características de esta última, se descarta la variante de la punta. Además, como lo vimos en la variante

perihiliar, si hay lesiones en esta última localización se descarta la variante de la punta. Se define por la presencia de al menos una lesión comprometiendo el dominio de la punta: El 25% del penacho adyacente al origen del túbulo proximal. En esta lesión pueden evidenciarse adherencias del penacho a la cápsula de Bowman del cuello del túbulo o cerca de éste, o adherencias en la luz del túbulo; confluencia de podocitos en el sitio de lesión; segmentos hialinos; segmentos con hiper celularidad endocapilar (<50% del penacho); segmentos de esclerosis (<25% del penacho). Comúnmente se encuentran células espumosas y podocitos con hipertrofia e hiperplasia. Puede haber hiper celularidad mesangial. En otros glomérulos pueden haber lesiones esclerosantes o hiper celularidad endocapilar en sitios diferentes al dominio de la punta, sin embargo, no deben comprometer segmentos perihiliares. Esta variante ha sido asociada, en diferentes trabajos, con un mejor pronóstico (menor riesgo de falla renal terminal) ⁽¹⁰⁾.

Variante colapsante

Esta categoría excluye todas las otras variantes. Se define por el compromiso de al menos un glomérulo con colapso capilar y notoria hipertrrofia e hiperplasia de podocitos. Las paredes capilares presentan retracción y colapso. Las lesiones pueden ser segmentarias o globales y comprometer segmentos periféricos o perihiliares. El número de glomérulos afectados es muy variable. Es inusual encontrar sinequias a la cápsula de Bowman y lesiones hialinas. En otros glomérulos pueden encontrarse lesiones de cualquier categoría: esclerosis, hiper celularidad endocapilar, lesión de la punta o lesiones esclerosantes globales. Es prominente el daño tubuliintersticial, incluyendo atrofia tubular, fibrosis intersticial, edema intersticial e inflamación. Este patrón ha sido asociado con GEFyS primaria, asociada a VIH, toxicidad por pamidronato, parvovirus B 19, factores hemodinámicos y otras raras asociaciones. Esta

variante parece tener un curso más agresivo, con proteinuria más severa y más rápida evolución a falla renal terminal. Se ha encontrado mayor predilección por pacientes afroamericanos ⁽⁵⁾.

Solo una minoría de pacientes 5-25% presentan remisión espontánea de la proteinuria o del síndrome nefrótico. La mayoría presenta ERC terminal a los 5 a 20 años del diagnóstico, aproximadamente 50% de estos pacientes avanzan el estadio final a los 5 años.

Al momento de la biopsia nivel de creatinina sérica elevada y mayor grado de proteinuria predice un curso más progresivo. Varios estudios han encontrado que un mayor grado de fibrosis intersticial correlaciona también con un curso más progresivo ⁽¹⁾. En un estudio de 47 pacientes con diagnóstico de GEFyS variante “de la punta”, 59% tuvieron remisión completa, 14% remisión parcial con tratamiento, a 2 años de seguimiento; solo 1 tuvo progresión a ERC terminal. ⁽⁵⁾

En todas las series, los pacientes que experimentan remisión de proteinuria y del síndrome nefrótico tienen una mejor supervivencia renal que quienes no la presentan. ⁽¹⁾

Estudios prospectivos no aleatorizados que utilizaron varias dosis de glucocorticoides han reportado tasas de remisión completa del 40-80% (proteinuria < 200 o 300mg/día) o remisión parcial (definida de forma variable < 2 a 3.5 g/día y/o > 50% descenso en la proteinuria).

Un reporte, evaluó 55 adultos con depuración de creatinina promedio de 90ml/min con un seguimiento de 11 años; 18 fueron tratados con prednisona, siete también recibieron ciclofosfamida y el resto no fueron tratados. Un 44% de los pacientes tratados presentaron remisión completa comparada con 11% de los no tratados. La enfermedad

renal crónica terminal se presentó con menor frecuencia en los pacientes tratados 29 vs 53 % de los pacientes con síndrome nefrótico no tratados.

Otro estudio describe la sobrevida renal en 60 pacientes con síndrome nefrótico y 21 pacientes con proteinuria no nefrótica con diagnóstico de GEFyS, la creatinina sérica al momento de la biopsia fue de 2.3 y 1.8 en la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico y proteinuria no nefrótica respectivamente. La mitad de los pacientes con síndrome nefrótico fueron tratados con prednisona. La sobrevida renal a 5 y 10 años en pacientes con proteinuria no nefrótica fue de 92% comparada con 76 y 57% en los pacientes con síndrome nefrótico. La sobrevida renal de 5 a 10 años fue de 100% en los respondedores al tratamiento y de 54 a 40% en los no respondedores.

En estudios de pronóstico con análisis multivariado, se observa que la respuesta al tratamiento (con remisión completa o parcial) es la única variable que se relaciona, de forma independiente, con la supervivencia renal. (13)

II. JUSTIFICACION

Siendo nuestro hospital un centro de referencia para pacientes con Síndrome nefrótico, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se presenta con un amplio espectro de enfermedad en cuanto al grado de proteinuria y los diferentes estadios de enfermedad renal crónica.

Entre un 20 y un 60% de los casos según las series recidivan en un tiempo variable al suspender el tratamiento inmunosupresor.

Actualmente el tipo de terapia óptima y duración de esta, siguen siendo controversiales.

Varios estudios de pronóstico de pacientes con GEFyS demuestran que el nivel inicial de función renal se relaciona con la respuesta al tratamiento y con la supervivencia renal.

El índice de fibrosis intersticial es el único parámetro de la biopsia renal que ha demostrado significación como variable pronostica de respuesta al tratamiento.

Queda por saber si los diferentes patrones morfológicos conllevan implicaciones significativas con respecto a la etiología, presentación o evolución clínica, patogénesis, pronóstico o tratamiento óptimo. En este estudio nos enfocaremos al análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de GEFyS.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál ha sido la respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de GEFyS manejados en la consulta externa de este centro?

¿Qué esquemas de tratamiento se dan a los pacientes con diagnóstico de GEFyS en este centro?

IV. HIPOTESIS

La tasa de respuesta (remisión completa o parcial) es baja en pacientes tratados con esteroides con diagnóstico de GEFyS.

Existe heterogeneidad en los esquemas de tratamiento implementados en pacientes con diagnóstico de GEFyS corticorresistentes o corticodependientes.

V. OBJETIVO

Analizar la respuesta al tratamiento para pacientes con diagnóstico de GEFyS en los pacientes de la consulta externa del servicio de nefrología del Hospital de especialidades de CMN siglo XXI.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Clasificar a los pacientes de acuerdo a la proteinuria, función renal, estadios de enfermedad renal crónica de K DOQI y grados de obesidad.
2. Describir los efectos adversos del uso de inmunosupresores.

VII. MATERIAL Y METODO

Se realizó estudio transversal analítico, en el servicio de nefrología del hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS, se hizo la revisión de los reportes histopatológicos de las biopsias renales realizados en el hospital de especialidades de CMN siglo XXI del año 1999 a 2011, posteriormente se realizó la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico por biopsia de GEFyS mayores de 16 años en seguimiento por la consulta externa de nefrología de CMN siglo XXI. Se analizaron las características de los pacientes al diagnóstico y al final del seguimiento, la función renal y los estadios de ERC K DOQI. Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a la proteinuria en 3 grupos: proteinuria subnefrotica de 0.16 a 3.4g/24 hrs, proteinuria nefrótica de 3.5 a 7.9g/24 hrs, proteinuria masiva > 8g/24 hrs. También se clasificaron a los pacientes de acuerdo a los grados de obesidad de la forma de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) peso en kg entre talla en metros al cuadrado; clasificación de OMS: normal IMC 18.5 a 24.9, sobrepeso IMC de 25 a 29.9, obesidad grado 1 IMC de 30 a 34.9, obesidad grado 2 IMC de 35 a 39.9 y obesidad grado 3 IMC más de 40. Se analizó la respuesta al tratamiento de acuerdo a remisión completa, remisión parcial y recidiva.

VARIABLES DEPENDIENTE

- RESPUESTA AL TRATAMIENTO:
 - a. Remisión completa: proteinuria \leq 0.3g/24 h con función renal estable con valor de creatinina no mayor de 15% del valor inicial.
 - b. Remisión parcial: reducción de más del 50% de la proteinuria inicial o a niveles \leq de 3.5g/24 h con función renal estable.

- c. Recidiva: Proteinuria > 3.5g/ 24 h posterior a alguna remisión completa o parcial.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

VIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de la consulta externa de Nefrología de CMN siglo XXI con diagnóstico de GEFyS por biopsia renal.
- Edad mayor de 16 años
- Sexo indistinto

B. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cuenten con datos completos en el expediente clínico.
- Paciente con diagnóstico de GEFyS por biopsia renal secundario a recidiva de podocitopatía.
- Pacientes en terapia sustitutiva de la función renal.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

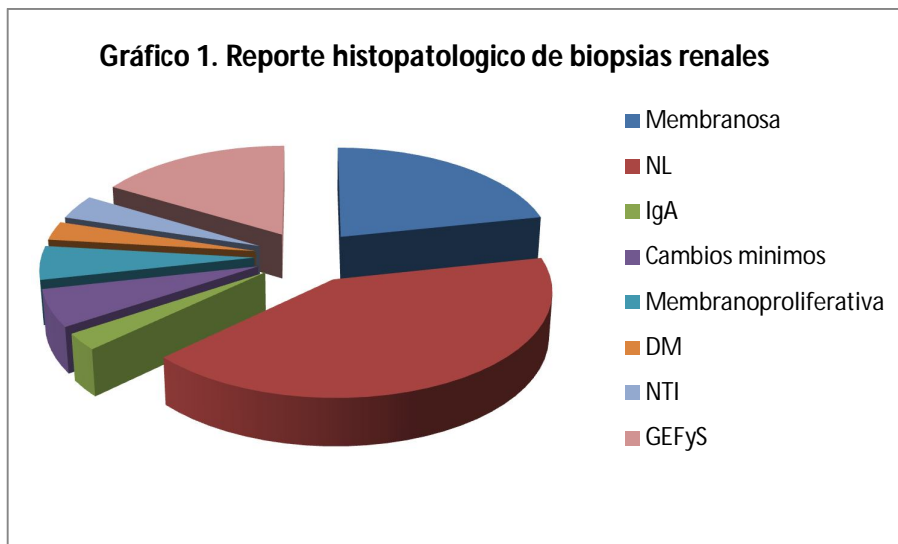
Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresan en medidas de tendencia central y medidas de dispersión, mientras que las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje.

X. Consideraciones éticas

Sin consideraciones éticas.

XI. RESULTADOS

Se revisaron los registros de biopsias renales realizadas en el hospital de especialidades de Centro Medico nacional siglo XXI para el servicio de nefrología de Julio 1999 a Marzo de 2011, encontrando 500 biopsias realizadas, de las cuales la nefropatía más frecuente es la nefropatía lupica N 141 que corresponde al 28.2%, seguido de la nefropatía membranosa N 74 14.8%; en tercer lugar se encuentra la glomeruloesclerosis focal y segmentaria N 56 que corresponde al 11.2% del total de biopsias (grafico 1), un 19% de las biopsias realizadas se reportan como tejido insuficiente para diagnóstico.



Para el presente estudio solo se tomaron los reportes de GEFyS, 56 biopsias de las cuales 4 se descartaron por tratarse de recidiva en trasplante renal, finalmente solo se encontraron los datos completos de 36 pacientes que fueron incluidos en el análisis final, con un seguimiento a través de la consulta externa de nefrología de este centro con un máximo de 12 años y un mínimo de 3 meses.

Las características basales de los pacientes, se muestran en la tabla 1, fueron las siguientes: 14 hombres (38%) y 22 mujeres (62%), la edad media al momento del diagnóstico fue de 35 años (máxima 54 y mínima 17 años). 14 pacientes tienen antecedente heredo familiar de diabetes mellitus y 12 de hipertensión arterial sistémica. El 33 por ciento tuvo antecedente de tabaquismo al momento del diagnóstico, el 41.6 por ciento de los pacientes tuvo antecedente personal de hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico y 8.3% de dislipidemia.

No hubo asociación entre la presencia de comorbilidades y el diagnóstico de GEFyS. Se mencionan las medias de los valores de laboratorio del total de pacientes, con máximos y mínimos. Tabla 2.

TABLA 1.

Variable	No	%
Sexo		
Mujeres %	22	62
Hombres %	14	38
Edad		34.92 (1.80)
AHF		
DM	14	38
HAS	12	33
APP		
Tabaquismo	12	33
HAS	15	41.6
Dislipidemia	3.00	8.3

D.F. Distrito federal. AHF antecedentes heredo-familiares.

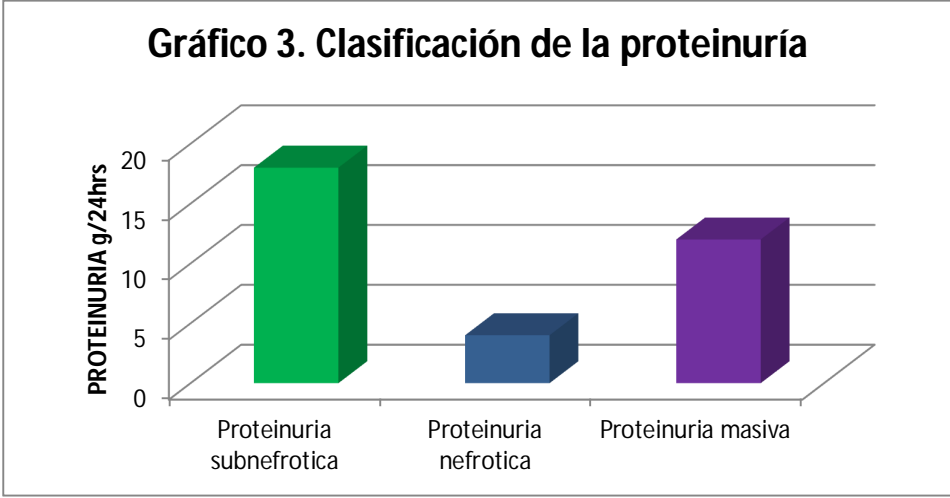
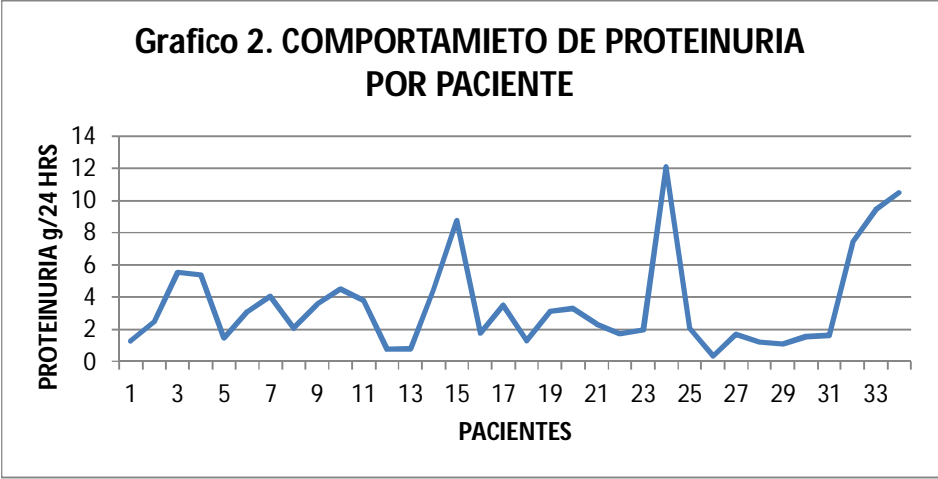
TABLA 2.

VARIABLE	MEDIA±DE
Urea mg/dl	45.04±31.64
Creatinina mg/dl	1.60±1.56
Colesterol mg/dl	273.92±118.78
Triglicéridos mg/dl	258.58±173.67
HDL mg/dl	53.64±19.09
LDL mg/dl	160.00±113.86
Ac úrico mg/dl	6.33±2.10
Albumina g/dl	3.31±1.06
Proteinuria g/24h	5.26±5.68
Depuración ml/min	84.83±50.00
Volumen ml	1947.31±820.71
TCP g/kg peso/día	0.86±0.22
MDRD/IDMS ml/min	72.38±43.16

Se obtuvo el promedio de proteinuria de cada paciente de acuerdo a su evolución, con un promedio general de 3.53g/24 hrs máxima 12.07g/24 hrs y mínima 0.34g/24 hrs.

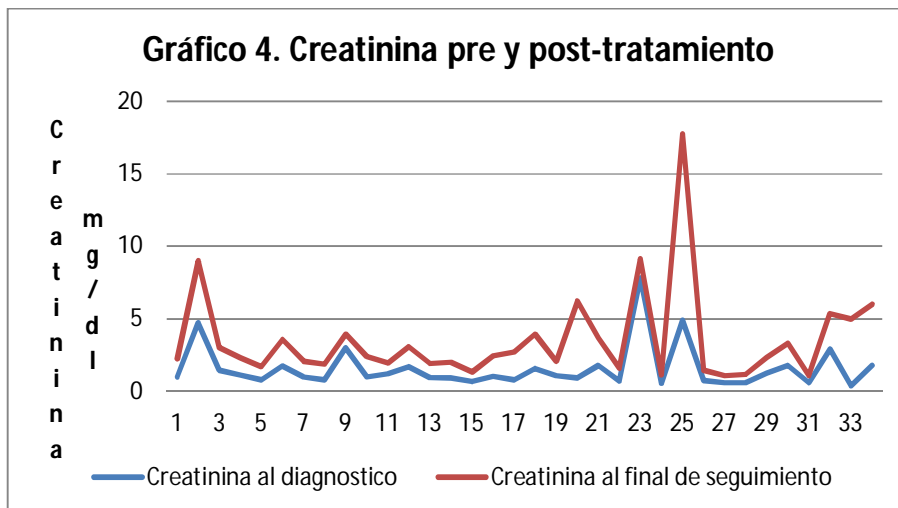
Grafico 2.

El 52% de los pacientes cumplen criterios para síndrome nefrótico al momento del diagnóstico, de los cuales 4 se encuentran en un rango de 3.5 a 7.9g/24 g/hrs y 12 de ellos presentan proteinuria en rangos masivos > 8g/24 que corresponde al 33.3%, la mayoría de los pacientes tienen proteinuria en rangos no nefróticos al momento del diagnóstico N 18 50% Grafico 3.



FUNCION RENAL

El promedio de la creatinina al momento del diagnóstico fue de 1.59mg/dl máxima 7.8 mínima 0.4 a diferencia el promedio de creatinina al final del seguimiento fue de 1.94 máxima 12.84 mínima de 0.48. Gráfico 4.



La función renal de clasificada de acuerdo a los estadios de ERC de K DOQI al momento del diagnóstico y al final del seguimiento de cada paciente. El mayor porcentaje de los pacientes se encuentra en estadio 1 de ERC K DOQI al momento del diagnóstico 34.29%, al final del seguimiento el mayor porcentaje de los pacientes se encuentra en estadio 3 K DOQI. Lo que indica la tendencia hacia el deterioro de la función renal. El 60% de los pacientes se mantuvo sin cambios en el estadio, el 8.57% tuvo mejoría y el 31,2 % presento deterioro de la función renal. Tabla 3.

TABLA 3.

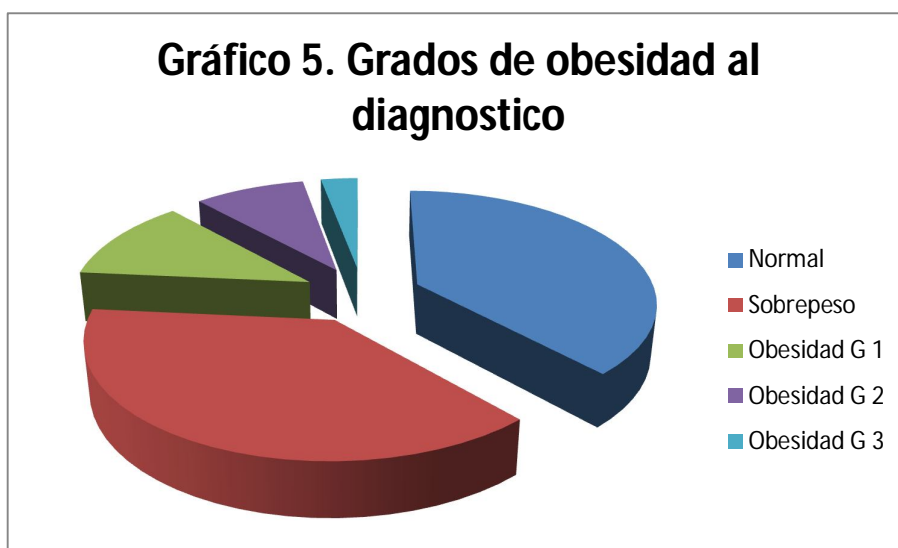
Estadios K/DOQI	Al Dx	%	Al final del seguimiento	%
1	12	34.29	7	20.00
2	9	25.71	10	28.57
3	9	25.71	11	31.43
4	3	8.57	3	8.57
5	2	5.71	4	11.43

Del total de pacientes 3 tuvieron progresión de la enfermedad renal crónica a estadio 5 K DOQI con requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, todas del sexo femenino; 1 paciente tuvo progresión en 7 años, otra paciente tuvo la progresión en 1 año y posteriormente recibió trasplante renal de donador vivo relacionado en este

centro, previo manejo con plasmaferesis y la ultima paciente tuvo progresión en 5 años, el seguimiento estuvo a cargo de nefrología de HGZ.

OBESIDAD

Se encontró sobrepeso en 36% de los pacientes al momento del diagnóstico, IMC normal en el mismo porcentaje, obesidad grado 1 en el 11%, obesidad grado 2 en 8.3% y obesidad grado 3 en 2.7 por ciento. Grafico 5. 7 de los pacientes presentaron aumento de peso durante el seguimiento con cambio en el grado de obesidad y 6 pacientes presentaron reducción de peso.

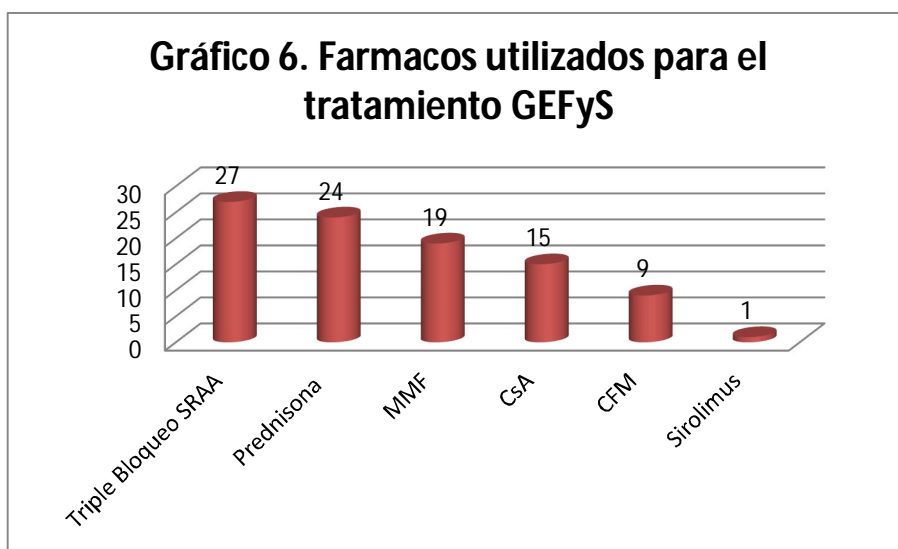


REPORTE HISTOPATOLOGICO

En cuanto a los reportes de biopsias se encontró un promedio de 9.6 glomérulos por biopsia, máximo 20, mínimo 2, solo en el 13.8% se reporta la variedad histológica, 3 variante clásica y 2 variante perihiliar, el 33% cuenta con reporte de inmunofluorescencia.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

El 75 por ciento de los pacientes recibió triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona SRAA en algún momento de su evolución, el 66.6 por ciento recibió prednisona, 52.7 por ciento fue tratado con ciclosporina A y solo el 25 % recibió ciclofosfamida. Solo 1 paciente fue tratado con sirolimus sin respuesta al manejo ya que se encontraba en estadio 4 de ERC K DOQI. Grafico 6.



6 pacientes fueron tratados solo con triple bloqueo del sistema renina angiotensina, 6 pacientes fueron tratados con triple bloqueo SRAA más un inmunosupresor, 11 con triple bloqueo más 2 inmunosupresores, 7 con triple bloqueo más 3 inmunosupresores y 4 pacientes con triple bloqueo SRAA más 4 inmunosupresores.

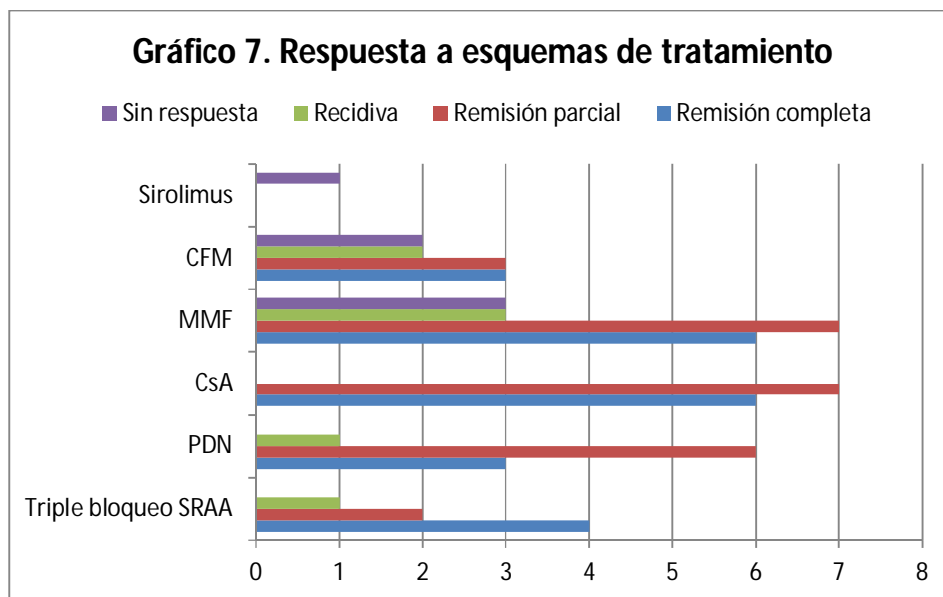
Se presentó remisión completa en el 6.67% de los pacientes tratados únicamente con triple bloqueo de SRAA y remisión parcial el 3.33%, de los pacientes tratados con prednisona remisión completa en el 5% y remisión parcial en el 19%, se observa el mismo porcentaje de remisión completa 10% y remisión parcial 11.67% en los grupos tratados con ciclosporina A y micofenolato. Esto puede estar en relación que un mayor

número de pacientes fueron tratados con micofenolato. El mayor porcentaje de recidiva 5% se presentó en el grupo tratado con micofenolato seguido del grupo de ciclofosfamida en el 3.33%. No hubo respuesta al tratamiento en 5% de los tratados con micofenolato y 3.33% de los tratados con ciclofosfamida. Tabla 4 y grafico 7.

No fue factible evaluar si los pacientes presentaban corticorresistencia o corticodependencia ya que no se encontraron datos en los expedientes acerca de las dosis y tiempo de administración de prednisona.

TABLA 4.

	Triple bloqueo SRAA	%	PDN	%	CsA	%	MMF	%	CFM	%	Sirolimus	%
Remisión completa	4	6.67	3	5.00	6	10.00	6	10.00	3	5.00		
Remisión parcial	2	3.33	6	10.00	7	11.67	7	11.67	3	5.00		
Recidiva	1	1.67	1	1.67			3	5.00	2	3.33		
Sin respuesta							3	5.00	2	3.33	1	1.67
Total	7	11.67	10	16.67	13	21.67	19	31.67	10	16.67	1	1.67



EFFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES

Del total de biopsias con diagnóstico de GEFyS solo se reporta un caso complicado con hematoma perirrenal. Una paciente presento trombosis relativa de vena cava asociada a proteinuria masiva, una paciente curso con embarazo complicado por oligohidramnios asociado a uso de micofenolato.

Los efectos adversos reportados en esta serie son necrosis avascular de articulación coxofemoral en 1 paciente tratado con prednisona, herpes zoster en 1 paciente por uso de micofenolato. En 1 paciente no fue factible el uso de micofenolato por contar con reporte de endoscopia con gastropatía crónica.

XII. DISCUSION

Los resultados a largo plazo en pacientes con GEFyS han sido asociados con el nivel de proteinuria inicial, el filtrado glomerular, las tasas de respuesta completa o parcial y el grado de afectación histopatológica. Aunque la reducción parcial de proteinuria ha sido relacionada con mejoría de los resultados, las definiciones utilizadas no son uniformes. Este análisis de pacientes con diagnóstico de GEFyS primaria por biopsia renal de hospital de especialidades de CMN siglo XXI muestra la heterogeneidad de tratamientos que reciben los pacientes, debido a las diversas formas de comportamiento y de respuesta que presentan los pacientes. Se corrobora el beneficio de uso de IECA y ARA en algunos pacientes, el 10% presentaron respuesta completa o parcial sin uso de medicamento inmunosupresor.

No hay estudios aleatorizados que comparen algún tratamiento inmunosupresor con placebo. Por tanto la evidencia clínica se sustenta solo en estudios observacionales. Tampoco existen estudios controlados que comparen la eficacia de administrar IECA y/o ARA 2 con corticoides o inmunosupresores. Los estudios observacionales que analizan el resultado del tratamiento con estos fármacos en GEFyS son muy escasos, y analizan pocos casos durante un tiempo de evolución corto. Por estos conocemos que estos fármacos disminuyen la proteinuria como grupo, en la GEFyS, produciendo algunas remisiones parciales y un pequeño número de remisiones completas.

Aunque la mayoría de los trabajos en adultos muestran una tasa de fracaso al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, mucho mayor en la GEFyS que en la glomerulopatía por lesiones mínimas, los datos de estos son bastante congruentes en dos sentidos: a) La inducción de remisión del síndrome nefrótico (completa o parcial) es claramente superior en los tratados: Se encuentran 7 estudios que analizan exactamente esta cuestión, incluyendo un total de 325 enfermos con Síndrome

Nefrótico en casos diagnosticados por biopsia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, de los cuales son tratados 186 (57%) y 138 (43%) no son tratados. Por otra parte, el 61% de los tratados (n = 113) presentan alguna respuesta frente al 20% (n = 28) de los no tratados (p <0,001). La diferencia es más notable si se tiene en cuenta exclusivamente los casos de remisión completa que presentan el 33% de los tratados frente a solo un 3% de remisiones completas espontáneas en los no tratados.

b) La supervivencia renal es claramente mayor en tratados: en 8 de estos estudios observacionales se observó una clara diferencia en la supervivencia renal, a favor de los tratados y a favor de los casos que presentan una remisión inicial (completa o parcial) bien como respuesta al tratamiento o espontáneamente. Naturalmente, todos estos estudios están sesgados en el sentido de que en la mayoría de los casos que no han sido tratados se eligió esta opción por reunir criterios de mal pronóstico (insuficiencia renal previa, fibrosis en biopsia renal etc.) (13)

Prácticamente todos los estudios refieren la utilización de Prednisona o Prednisolona como tratamiento inicial. Desconocemos cual sería el resultado con otras alternativas ya que no disponemos de ensayos clínicos controlados (ECC) de Prednisona frente a otros inmunosupresores como tratamiento inicial y la utilización de otro inmunosupresor o de la Prednisona asociada a otro inmunosupresor solo ha sido descrita testimonialmente.

En el presente estudio no fue factible analizar la presencia de corticoresistencia o corticodependencia por falta de datos en cuanto al tiempo y dosis de esteroide administrado a los pacientes, la mayor parte de ellos son referidos de centros de segundo nivel en donde han recibido como primera opción de tratamiento esteroide aun sin contar con biopsia renal.

No se han encontrado ECC que comparen entre sí distintas pautas de tratamiento esteroideo, los estudios observacionales de los que disponemos, son muy heterogéneos en su calidad y en la definición de las variables de resultado (remisión completa, parcial, no remisión). Muchos de ellos, no explicitan el resultado inicial del tratamiento esteroideo sino que lo añaden al resultado obtenido después de añadir otros inmunosupresores.

Se analizaron 24 series de casos, realizando con ellas una agregación de los resultados principales. Los índices de respuesta al tratamiento son muy variables, en el conjunto de estos estudios se observa una tasa de respuesta del 55,5% (10-94), correspondiendo un 30,6% a remisiones completas (0-52) y un 24,9% a remisiones parciales (0-50). La tasa de respuestas ha mejorado con el tiempo (43% \pm 17% en trabajos publicados antes del 1990 (N = 11) vs 57 \pm 6,4% en publicados después de 1990 (n =13); p < 0,05). Si consideramos los trabajos publicados a partir del año 2000 (n = 5) la tasa de respuesta 61,2 \pm 5,7% es superior (p < 0,01) a la que se obtuvo en los 19 trabajos analizados previamente.

Del análisis de estos estudios puede identificarse que el factor clave que explica estas diferencias es la duración del tratamiento, ya que la dosis inicial de Prednisona es similar en todos ellos (0,8-1,5 mg/kg/día). Se observa, que los estudios en los que el tratamiento corticoideo se mantenía menos de tres meses presentaban una tasa inferior de respuesta que en los que se mantiene más tiempo (< 3 meses; 36,4 \pm 15% vs > 3 meses 57,9 \pm 11%; p < 0,05). El trabajo de Pokhariyal y cols analiza específicamente esta cuestión, encuentra que los casos con GEFyS tratados más de 16 semanas presentan una mayor tasa de respuestas que los tratados durante un tiempo inferior y en el análisis multivariante, el único factor predictivo de respuesta es la duración tratamiento.

En nuestra serie la mayor parte de remisiones tanto completas como parciales se presentaron en el grupo de ciclosporina y micofenolato, con mayor número de recidivas en el grupo de micofenolato y ninguna en el grupo de ciclosporina, esto asociado al uso de micofenolato en un mayor número de pacientes.

Tampoco existen ECC que comparen el tratamiento inicial con corticoides o con corticoides asociados a un agente citotóxico. Korbart analiza los resultados agregados de distintas series publicadas en las que 420 fueron tratados con corticoides solo y 117 con corticoides asociados a citotóxicos como tratamiento de primera línea, comprobando que los resultados fueron similares en ambos grupos: 54% de respuesta en el grupo tratado solo con corticoides (35% de remisión completa y 19% de remisión parcial), frente a un 48% de respuesta (31% de remisión completa y 11% de remisión parcial) en los tratados con una asociación de corticoides y citotóxicos. No obstante, la heterogeneidad de las series y el procedimiento de agregación hacen que este tipo de evaluación pueda estar sometido a importantes sesgos. No han sido estudiadas otras alternativas (por ejemplo iniciar tratamiento con Micofenolato-corticoides (disminuyendo estos rápidamente cuando exista remisión) o iniciar por Ciclosporina A-corticoides o Tacrolimus-corticoides. (13, 14,15)

Es difícil inferir del análisis de la literatura que enfermos presentaran una mala respuesta al tratamiento, con un cociente riesgo/beneficio que desaconseje la utilización de tratamiento inmunosupresor.

Los casos con más fibrosis son menos respondedores y presentan una peor evolución a la insuficiencia renal. Sin embargo, con ninguno de los trabajos publicados ni con el conjunto de los mismos puede establecerse un límite de función renal por debajo del

cual se pueda considerar que la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico secundario a GEFyS son no respondedores.

Existen 4 estudios controlados de CsA en enfermos con síndrome nefrótico por GEFyS, corticorresistente o corticodependiente. El trabajo del Dr. Walker es un estudio cruzado, de escasa calidad: sus resultados no son concluyentes. El estudio del Dr. Ponticelli y cols. analiza el resultado de aleatorizar a tratamiento con CsA-Prednisona o Ciclofosfamida-Prednisona (control). El trabajo incluye niños y adultos, de estos solo 19 casos con GEFyS, encontró una tasa de respuestas en el grupo CsA de 60%, y en el grupo Ciclofosfamida-Prednisona de 10%.

El trabajo con mejor control metodológico es el publicado por Dr. Cattran y cols. aunque incluye un número pequeño de casos. Los tratados con CsA presentan una tasa de respuestas muy superior al grupo control tratado con Prednisona (64% *versus* 4%) aunque persiste una importante tasa de recidivas al suspender el fármaco (60%).

⁽¹⁷⁾ En el estudio de Hëering, se aleatorizaron los enfermos a ser tratados inicialmente con CsA-Prednisona o con Clorambucil-Prednisona. Los resultados iniciales del grupo CsA y los del grupo Clorambucil-Prednisona son similares (superiores al 60% de respuestas completas o parciales), aunque el 70% de los casos tratados inicialmente con CsA y todos los enfermos del grupo Clorambucil-Prednisona recidivan. ⁽¹⁸⁾

También se han publicado estudios observacionales, con resultados similares. En conjunto puede decirse que en el tratamiento con CsA del síndrome nefrótico corticorresistente por GEFyS, se produce algún tipo de respuesta en el 50-80% de los casos tratados. La respuesta es relativamente precoz (dentro de los 3 primeros meses). Sin embargo la incidencia de recidiva es muy alta (alrededor del 70%) y su incidencia es inversa con la duración del tratamiento. ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Solo hay un trabajo que estudie el tratamiento con Azatioprina (AZA) en enfermos adultos con GEFyS corticorresistente. En el que se incluyen 13 adultos con síndrome nefrótico idiopático (solo 5 con GEFyS) tratados con AZA y, al cabo de 24 meses, 12 estaban en remisión completa. ⁽²¹⁾

Ninguno de los pacientes tratados en nuestro centro ha recibido Tacrolimus. No existen ECC que analicen el tratamiento con Tacrolimus en la GEFyS del adulto, corticorresistente. Se cuenta dos estudios realizados con este fármaco: 1) estudio piloto con 11 pacientes, en el cual en 6 pacientes se inicio Tacrolimus y en 5 pacientes los cuales que previamente se había administrado CsA. Observando una buena tasa de respuestas con una reducción media de la proteinuria del 75%, pero observándose un descenso del FG de 71 a 55 ml/min, que aunque no es significativo, si es clínicamente preocupante. ⁽¹⁶⁾ 2) Estudio con 25 pacientes, que presentaron previamente corticorresistencia y resistencia a CsA, se administraron 0,15 mg/kg de peso de Tacrolimus, durante 6 meses. Observando descenso de la proteinuria en 68% de los casos (40% como remisión completa), una alta tasa de nefrotoxicidad reversible (40%) y un elevado índice de recidivas (76%). Al cabo de 2 años, el 48% de estos casos, que tan refractarios se habían mostrado a tratamientos previos, continuaban en remisión mantenida.

De los pacientes analizados solo 1 recibió manejo con sirolimus, sin respuesta a este, asociado a daño renal avanzado. Solo hay un estudio piloto prospectivo con 21 pacientes con GEFyS corticorresistente, tratados con sirolimus, con un índice global de respuesta del 57%, pero con varios efectos adversos: dolor abdominal, anemia, dislipidemia, falla renal, úlceras orales y trombocitopenia. ⁽²²⁾

Tampoco se disponen de ECC con Micofenolato de Mofetilo en ninguna de las situaciones clínicas de GEFyS. Hay un estudio del Dr. Catran con 18 pacientes con GEFyS corticorresistente y refractarios a inhibidores de calcineurina, en quienes se administró Micofenolato de Mofetilo por 6 meses. Se observó alguna respuesta en el 44% de los casos, ninguno de ellos obtuvo una remisión completa. Sin embargo la tasa de recidiva al suspenderlo fue cercana al 50%. Lo cual concuerda con nuestro hallazgo de tendencia a mayor recidiva en tratados con micofenolato.

De acuerdo a los resultados de este estudio se corrobora la heterogeneidad de los tratamientos establecidos para GEFyS en nuestro centro lo que dificulta el análisis de los datos, por lo que se requieren de ensayos clínicos con uso de esteroides con los periodos sugeridos por la literatura actual, y uso de inmunosupresores en quienes presenten corticorresistencia o corticodependencia utilizando como primera opción de tratamiento ciclosporina a dosis de 5mg/kg/día manteniendo niveles de 130-180ng/día, con evaluación de la respuesta a los 6 meses de instaurado y manteniendo vigilancia de la función renal. Sugerimos el siguiente algoritmo de tratamiento para GEFyS en nuestro centro.

XIII: CONCLUSIONES

- ❖ La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la 3ra glomerulopatía más frecuente en el hospital de especialidades de CMN silgo XXI, después de la nefropatía lupica y nefropatía membranosa
- ❖ El 50 % de los pacientes tienen proteinuria en rangos no nefróticos al momento del diagnóstico.
- ❖ El uso de ciclosporina y micofenolato tienen la misma tasa de remisión completa y parcial en los pacientes analizados.
- ❖ El uso de micofenolato parece estar asociado a mayor recidiva.
- ❖ Se requiere control estricto del tiempo de administración de prednisona para clasificar a los pacientes en corticorresistentes o corticodependientes y de acuerdo a ello ajustar el tratamiento inmunosupresor.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Johnson R, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. 2003. 217-230.
2. Haas M, Meehan S, Karrison TG, Spargo B. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*. 1997. 30: 621-631.
3. Bahiense-Oliveria M, Saldanha LB, Andrade M, et al. Primary glomerular disease in Brazil: 1979-1999. Is the frequency of FSGS increasing?. *Clin Nephrol*. 2004. 61: 90-97.
4. Kitiyara C, Egger P, Kopp J. Twenty-one year trends in ESRD due to FSGS in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004. 44:815-825.
5. Chun MJ, Korbet SM, Schwatz MM, Levis EJ. FSGS in nephrotic adults: Presentation, prognosis and response to therapy if the histologic variants. *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15:2169-1277.
6. Appel GB, Glassock RJ. Glomerular, vascular, and tubulointerstitial diseases. *Nephrology Self-Assessment Program*. 2005.4:117-153.
7. Wilkinson AH et al. Increase in proteinuria and reduction in number of anionic sites on the glomerular basement membrane in rabbits by infusion of human nephrotic plasma in vivo. *Wilkinson AH et al, Clin Sci* 77:43-8, 1989.
8. Sánchez de la Nieta MD, Arias LF, et al., Glomeruloesclerosis focal y segmentaria familiar. *Nefrologia*. 2003; 23(2):172-6
9. D'Agati V, Fogo AB, Bruijn JA, Jannette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. A working proposal. *Am K Kidney Dis*. 2004. 43: 368-382.

10. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int.* 2008;73(4):399-406.
11. Coward R.J.M. et al, *J Am Soc Nephrol* 16:629, 2005
12. Stirling CM. Mathieson P. Bolton-Jhones JM. Et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *Q J Med.* 2005. 98: 443-449.
13. Quereda C, J. Ballarín², C. Galeano¹, F. García López³ y M. Praga. *Tratamiento inmunosupresor de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria del adulto: una revisión sistemática.* *Nefrología.* Volumen 27. Número 3. 2007
14. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Sigh U, Gupta SM, Sanjay M, Mehta B: Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 16: 691-696, 2003.
15. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23 (2): 219-28, 2003.
16. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, Palmer A, Taube D: Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 19 (12): 3062-306, 2004.
17. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL, North America Nephrotic Syndrome Study Group: a randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International* 56 (6): 2220-2226, 1999.
18. Heering P, Braun N, Müllejäns R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B, German: Collaborative Glomerulonephritis Study Group Cyclosporine A and chlorambucil in the

- treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 43 (1): 10-18, 2004.
19. Maher ER, Sweny P, Chappel, Varghese Z, Moorhead JE: Cyclosporine in the treatment of steroid-responsive and steroid resistant nephritic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 3: 728-732, 1988.
20. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 45 (5): 1446-1456, 1994.
21. Cade R, Mars D, Privette M y cols.: Effect of long term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic-syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146: 737-741, 1986.
22. James A, Tumlin, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A: A Prospective, Open-Label Trial of Sirolimus in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 109-116, 2006.
23. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 2004 62 (6): 405-11.

XV. ANEXO 1

RESPUESTA A LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DE C.M.N. SIGLO XXI. Romero J. Urbina P.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio. _____

Nombre: _____

Edad (años) _____

Genero _____

Peso (kg) _____

Talla (m) _____

IMC _____

Creatinina _____

Albumina _____

Glucosa _____

Depuración de creatinina en orina de 24 hrs (ml/min) _____

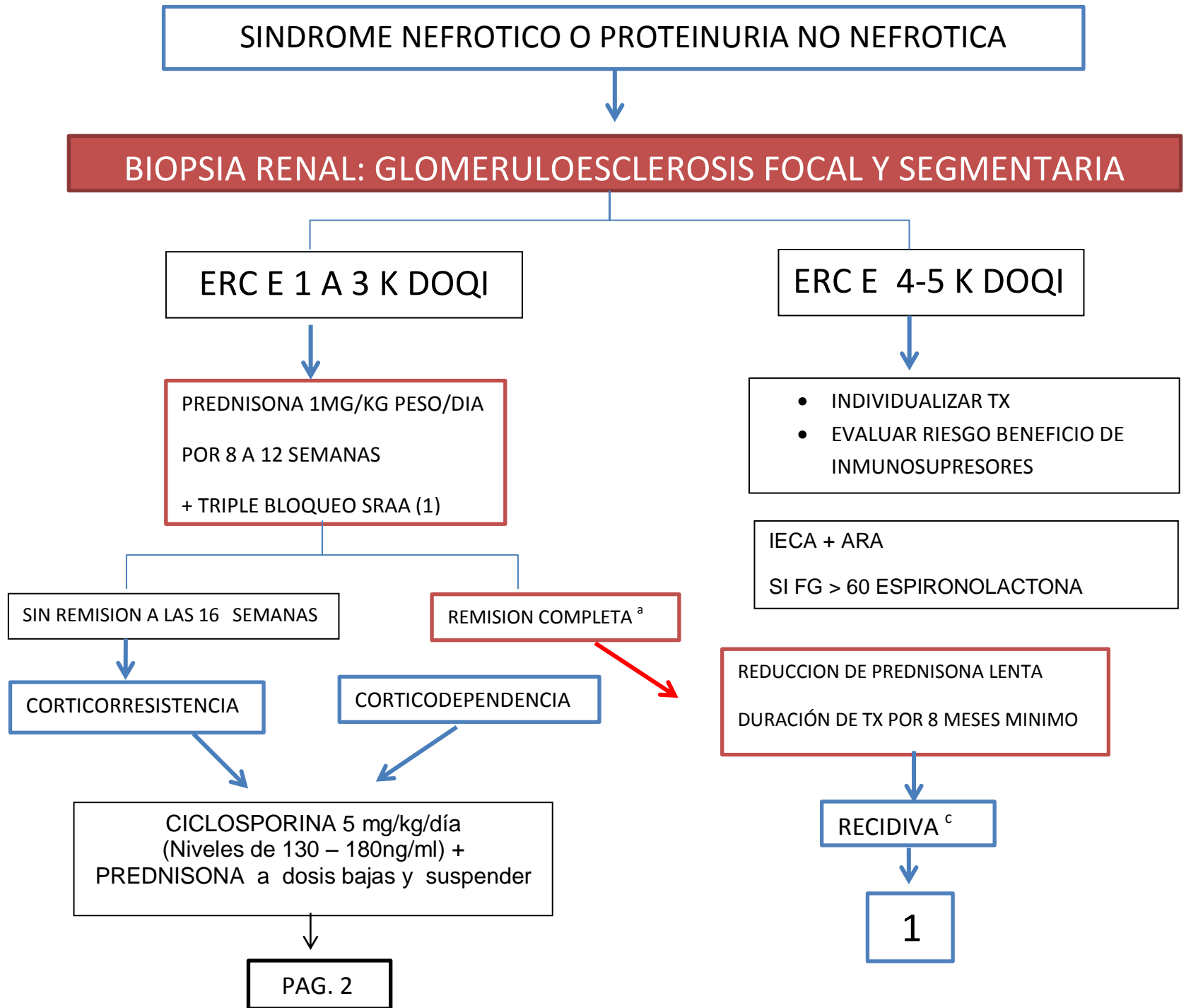
Proteinuria 24 hrs _____

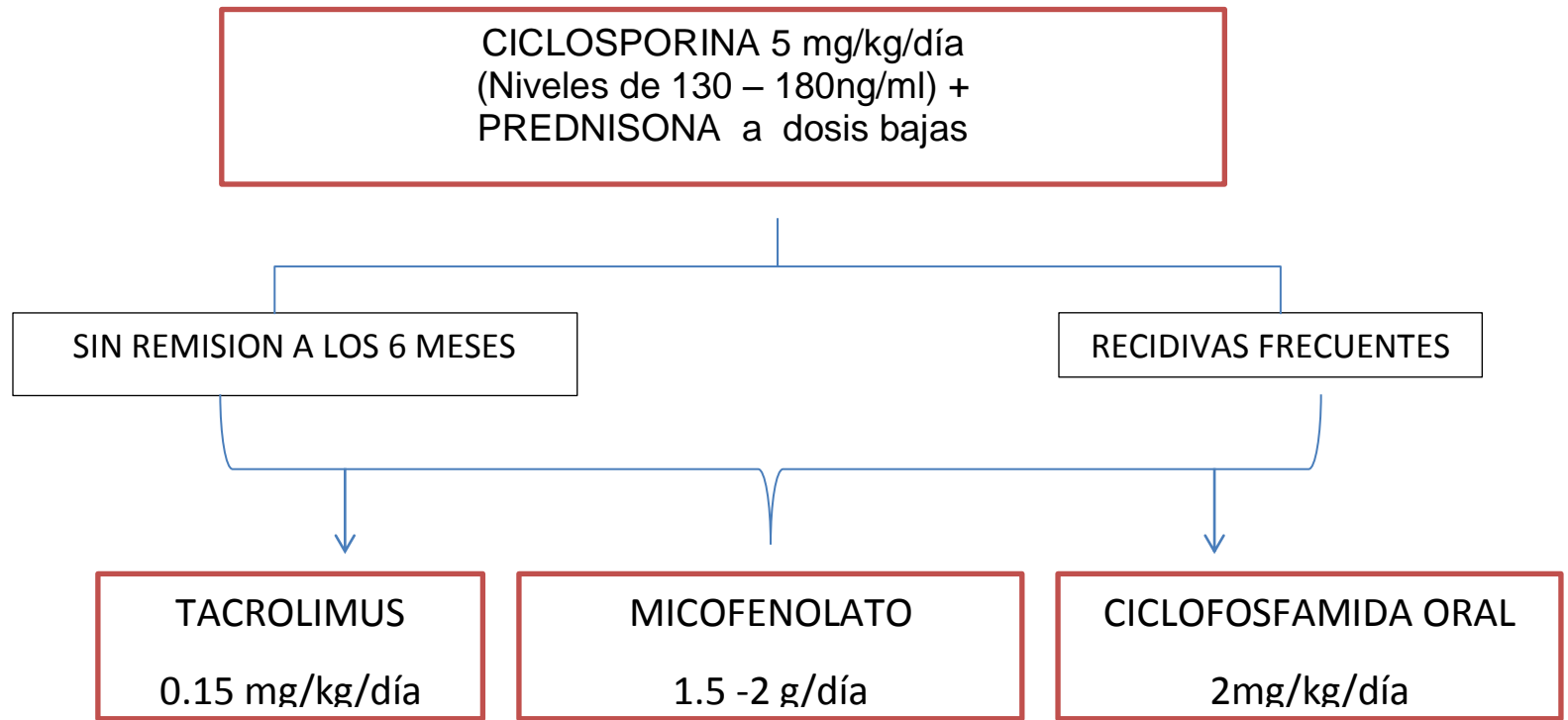
Colesterol _____

Triglicéridos _____

Reporte de biopsia:

Observaciones





- a. Remisión completa: proteinuria \leq 0.3g/24 h con función renal estable con valor de creatinina no mayor de 15% del valor inicial.
- b. Remisión parcial: reducción de más del 50% de la proteinuria inicial o a niveles \leq de 3.5g/24 h con función renal estable.
- c. Recidiva: Proteinuria > 3.5g/ 24 h posterior a alguna remisión completa o parcial.