

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL “DR.MIGUEL SILVA”

TESIS

**Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías
Primarias en el Hospital General Dr.Miguel Silva de Morelia, Michoacán**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS ABASCAL GARCÍA

ASESORES DE TESIS

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA

MORELIA, MICHOACÁN

JUNIO 2015



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe
Director del Hospital

Dr. José Luis Zavala Mejía
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Juan Abraham Bermúdez
Jefe del Servicio de Nefrología

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Profesor Titular del Curso y Tutor de tesis.

Dr. Jesús Arellano Martínez
Tutor de tesis

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Tutor de tesis

Dr. Juan Carlos Abascal García
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A Ana Sol por su amor, comprensión, apoyo y consejos de superación.

A Jimena y Carlos Emilio por ser la inspiración de mi existir.

A mis Padres por ser un ejemplo de vida, por su apoyo incondicional.

A mis Hermanos por el gran cariño que les tengo.

A la evolución del hombre a través de los siglos, a los descubrimientos científicos
realizados por el hombre.

ÍNDICE

	Página
Introducción	8
Problema	10
Marco Teórico	11
Justificación	17
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
Hipótesis	18
Material y Métodos	19
Criterios de Selección	19
Definición de variables	20
Análisis Estadístico	25
Consideraciones Éticas	25
Resultados	29
Discusión	56
Conclusiones	61
Propuestas para trabajos futuros	62
Bibliografía	63

Resumen del Proyecto

Introducción: Las Glomerulopatías Primarias constituyen la principal causa de IRCT en Europa y Asia, mientras que en USA y América del Sur son la tercera causa. El reconocimiento de factores asociados a respuesta terapéutica en pacientes con glomerulopatías primarias es muy importante para mejorar los desenlaces y con ello mejorar el impacto en la Salud Pública. **Objetivo:** Identificar los predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en glomerulopatías primarias, así como factores de riesgo para progresión a IRCT, diálisis y muerte. **Métodos:** Estudio retrospectivo, analítico, observacional, comparativo y longitudinal, en pacientes con Glomerulopatías Primarias de Enero de 2010 a Diciembre 2013 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Morelia, Michoacán. **Resultados:** Se evaluaron 86 expedientes de pacientes con Glomerulopatías Primarias, y se encontró GEFyS (45.3%), GM (18.6%), NIgA (17.4%), ECM (8.1%) y NIgM (8.1%). La edad de presentación fue diferente, siendo en GEFyS 23 años, en NIgA 27.5 años, en GM 36 años, en ECM 21 años y en NIgM 50 años ($p=0.01$), La TAS también mostró diferencias significativas, registrándose en NIgA 139 mmHg, en GEFyS 134 mmHg, en NIgM 130 mmHg, en GM 122 mmHg y en ECM 110 mmHg ($p=0.03$). La TFGe al diagnóstico fue mayor en ECM con 135.5 ml/min, seguida de NM 99.6 ml/min, NIgM 63.9 ml/min, NIgA 61.8 ml/min/1.73m² y finalmente la menor fue en GEFyS con 46.9 ml/min ($p< 0.001$). El IPrU/CrU fue mayor en ECM 7.8 g/g comparado con GM 4.8 g/g, NIgM 4.8 g/g, GEFyS 2.2 g/g y NIgA 0.5 g/g ($p=0.006$). En el análisis de sobrevida para desenlace compuesto (TFGe < 15ml/min, diálisis o muerte) los siguientes subgrupos mostraron una menor sobrevida libre de evento: HAS ($p<0.001$), DM2 ($p=0.002$), Síndrome Nefrítico ($p=0.002$), proteinuria >3000mg/24hrs ($p=0.03$), TFGe basal < 60 ml/min ($p< 0.001$), puntaje IFTA-VASC ≥ 4 ($p=0.004$), no respuesta al primer esquema de tratamiento ($p=0.01$) y el no uso de PDN ($p= 0.01$). En el análisis Cox los factores de riesgo independiente para desenlace compuesto fueron: HAS con HR 4.76 (IC 95% 1.31-16.35), TFGe basal >60ml/min/1.73m² con HR 0.30 (IC95% 0.09-0.88), proteinuria basal >3000mg/24hrs con HR 2.38 (IC 95% 1.01-5.63), puntaje IFTA-VASC >3 HR 3.08 (IC 95% 1.27-7.44), Respuesta parcial o completa al tratamiento con HR 0.26 (IC 95 0.09-0.75). **Conclusiones:** El puntaje IFTA-VASC, la hipertensión arterial, la proteinuria basal, la TFGe inicial y la respuesta al tratamiento son variables que se asocian al desarrollo de IRC avanzada, diálisis o muerte en los distintos tipos de Glomerulopatías Primarias.

Abstract

Introduction: Primary Glomerulopathies are the principal cause of ESRD in Europe and Asia, while in USA and South America are the third cause. Recognizing factors associated with therapeutic response in patients with primary glomerulopathies is very important in order to improve outcomes and thereby improve the impact on public health.

Objective: To identify the clinicopathological predictors of response to treatment in Primary Glomerulopathies and risk factors for progression to ESRD, dialysis and death.

Methods: A retrospective, analytical, observational, comparative and longitudinal study, in patients with Primary Glomerulopathies from January 2010 to December 2013 in the General Hospital "Dr. Miguel Silva", Morelia, Michoacan. **Results:** We evaluated 86 patients with Primary Glomerulopathies and FSGS (45.3%), MN (18.6%), IgAN (17.4%), MCD (8.1%) and IgMN (8.1%) were found. The age of presentation was different, being 23 in FSGS, in IgAN 27.5 years, MN 36, MCD 36 years, MCD 21 years and IgMN 50 years ($p = 0.01$), the SBP also showed significant differences in IgAN recorded 139 mmHg, 134 mmHg in FSGS, 130 mmHg in IgMN, 122 mmHg in MN and 110 mmHg in MCD ($p = 0.03$). eGFR was higher in diagnosis MCD with 135.5 ml/min, followed by MG 99.6 ml/min, IgMN 63.9 ml/min, IgAN 61.8 ml/min and finally was lower in FSGS with 46.9 ml/min ($p < 0.001$). Protein: Creatinine Index was higher in MCD 7.8 g/g compared with MN 4.8 g/g, IgMN 4.8 g/g, FSGS 2.2 g/g IgAN 0.5 g/g ($p = 0.006$). In survival analysis for composite outcome (eGFR < 15 ml/min, dialysis or death) the following subgroups showed lower event-free survival: Hypertension ($p < 0.001$), DM2 ($p = 0.002$), nephritic syndrome ($p = 0.002$), proteinuria > 3000 mg / 24hrs ($p = 0.03$), baseline eGFR < 60 ml/min ($p < 0.001$), IFTA-VASC score ≥ 4 ($p = 0.004$), no response to the first treatment regimen ($p = 0.01$) and non-use of PDN ($p = 0.01$). In the Cox analysis, the independent risk factors for composite outcome were: Hypertension with HR 4.76 (95% CI 1.31-16.35), baseline eGFR > 60 ml/min/ 1.73 m² with HR 0.30 (95% CI from 0.09 to 0.88), baseline proteinuria > 3000 mg/24 hrs with HR 2.38 (95% CI 1.01-5.63), IFTA-VASC score > 3 HR 3.08 (95% CI 1.27-7.44), partial or complete response to treatment with HR 0.26 (95 CI 0.09 to 0.75). **Conclusions:** The score IFTA-VASC, hypertension, baseline proteinuria, eGFR and initial response to treatment are variables that are associated with the development of ESRD, dialysis or death in the different types of Primary Glomerulopathies.

GLOSARIO

AZA: Azatioprina
CrS: Creatinina Sérica
CFM: Ciclofosfamida
CyA: Ciclosporina
ECM: Enfermedad de Cambios Mínimos
ERC: Enfermedad Renal Crónica
FK: Tacrolimus
GEFyS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria
GM: Glomerulopatía Membranosa
HR: Hazard ratio
IC: Inhibidor de Calcineurina
IECA/ARA II: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/ Antagonistas de los receptores de angiotensina II
IFTA: Fibrosis Intersticial Atrofia Tubular
IL4: Interleucina 4
IL13: Interleucina 13
IPrCrU: Índice proteinuria/Creatinuria
IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MMF: Mofetil Micofenolato
NIgA: Nefropatía por IgA
NIgM: Nefropatía por IgM
PDN-AZA: Prednisona más Azatioprina
PDN-CyA: Prednisona más Ciclosporina
PDN-FK: Prednisona más Tacroimus
PDN-IC: Prednisona más Inhibidor de calcineurina
PDN-MMF: Prednisona más Mofetil Micofenolato
PDN-RTX: Prednisona más Rituximab
RC: Respuesta completa
RP: Respuesta parcial
RTX: Rituximab
KDIGO: Resultados Globales en Enfermedades Renales

Introducción

El aumento en la incidencia y la prevalencia de la IRCT es un problema de salud pública a nivel mundial con alto impacto económico. De acuerdo a reportes internacionales las Glomerulopatías Primarias son una de las causas principales de IRCT en países desarrollados y en países subdesarrollados la cuarta causa posterior a Nefropatía Diabética, Nefroangioesclerosis por HAS y Litiasis Renal^{5,11,24}.

En el Hospital “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán se desconocía la incidencia y prevalencia de las Glomerulopatías Primarias así como factores clinicopatológicos de mal pronóstico para respuesta al tratamiento, progresión a diferentes estadios de ERC, requerimiento de diálisis y/o muerte.

Para conocer los factores clinicopatológicos antes descritos se realizó el presente estudio retrospectivo, analítico, observacional, comparativo y longitudinal. El objetivo principal fue identificar predictores clínicos, bioquímicos e histológicos de pacientes con Glomerulopatías Primarias que se asocien a respuesta al tratamiento así como de progresión a diferentes estadios de ERC y muerte. Los expedientes que reunieron los criterios de inclusión se dividieron en dos grupos, con respuesta al tratamiento y sin respuesta, este último a su vez en lo que progresaron a diferentes estadios de ERC y los que no progresaron. En ambos grupos se evaluaron variables bioquímicas e histológicas al momento del diagnóstico y al final del seguimiento. La respuesta al tratamiento se definió de acuerdo a la reducción en proteinuria en 24 horas, IPrCrU ó CrS ó curación histológica en aquellos pacientes que tengan biopsias de control.

Para el análisis estadístico las variables numéricas se expresaron como promedio y desviación estándar o como mediana con rango intercuartil según su distribución, mientras que las variables nominales se expresarán como proporción. Para la comparación entre grupos se analizarán con prueba de Chi cuadrada para variables nominales, prueba *t* de Student para variables numéricas con distribución paramétrica y U de Mann Whitney para variables con distribución no paramétrica. El análisis de sobrevida para los diferentes desenlaces se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante prueba Log-rank. Se consideró un valor de *p* menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

En este estudio se evaluaron 86 expedientes de pacientes con Glomerulopatías Primarias la más frecuente fue GEFyS y las menos frecuentes fueron ECM así como NlgM, la Glomerulopatía que más se asoció con DM2 fue NlgM hasta en el 57% de los casos, la GEFyS tenía la tasa más alta de pacientes con HAS al momento del diagnóstico, los grados más altos de proteinuria en 24 horas, IPrCrU, colesterol sérico se encontraron en ECM y GM, así como niveles más bajos de albúmina sérica.

Las variables que se asociaron a progresión para ERC y muerte al momento del diagnóstico fueron HAS, DM2, TFGe < 60ml/min, tener > 3000mg de proteinuria en 24 horas, síndrome nefrítico, no tener respuesta al primer esquema de tratamiento, el no uso de esteroide en el esquema de tratamiento, IFTA-VASC como variable histológica.

Los pacientes con GEFyS tuvieron menos RC/RP comparado con ECM que presentaron las tasas más altas de respuestas al tratamiento, de igual forma GEFyS al final del seguimiento tuvo menor TFGe comparado con ECM con mayor TFGe de todas las Glomerulopatías Primarias.

Problema

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán desde el 2010 contamos con el servicio de Nefropatología y se hacen diagnósticos de Glomerulopatías Primarias, dichos pacientes son manejados en el servicio de Nefrología. Hasta el día de hoy no se había evaluado la respuesta al tratamiento en los pacientes con Glomerulopatías Primarias, el porcentaje que desarrolló diferentes estadios de ERC, los que requirieron diálisis, ni las variables clínicas e histológicas que los predicen. Se identificaron las características clínicas y anatomopatológicas que se asocian a no respuesta al tratamiento, permitiéndonos contar con una herramienta de estratificación de riesgo de pacientes con un perfil desfavorable. Es muy importante que en pacientes de alto riesgo sean modificados los paradigmas de seguimiento y en un futuro se logren proponer nuevas estrategias de evaluación y tratamiento.

Éste es el primer estudio que reúne las variables clínicas, bioquímicas e histológicas vasculares e intersticiales para predecir la respuesta al tratamiento, progresión a diferentes estadios de ERC, requerimiento de diálisis y/o muerte en pacientes con Glomerulopatías Primarias.

La mayoría de las Glomerulopatías Primarias tienen como base para su tratamiento a los esteroides, algunas responden únicamente con esteroides mientras que otras requieren de un segundo o tercer inmunosupresor; que pueden ser del grupo de antiproliferativos (CFM, AZA, MMF), IC (CyA, FK) o anti-linfocito B (RTX). Con estos fármacos la respuesta puede ser tan buena como en el 100% de los casos (por ejemplo Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria variedad de la punta) o tan mala como nula respuesta (por ejemplo GEFyS variedad Colapsante) dependiendo del tipo de Glomerulopatía que se trate; sin embargo, aún dentro de una misma Glomerulopatía la respuesta al tratamiento no es la misma en todos los pacientes, y en estos depende de muchas variables como función renal al momento del diagnóstico, HAS, DM2, edad, grado de proteinuria, IPrCrU, TFGe, y cronicidad histológica intersticial.

Por lo cual se planteó el presente estudio para contestar la pregunta: ¿Cuáles son los predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento y progresión a estadios de ERC, requerimiento de diálisis y/o muerte?, en los pacientes atendidos en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” con Glomerulopatías Primarias.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes del problema

La causa subyacente de la mayoría de las Glomerulopatías Primarias sigue siendo un enigma, se clasifican en primarias aquellas que involucran solamente el riñón. Las Glomerulopatías Primarias conforman la tercera causa de IRCT en la población Europea, de éstas, la NIgA es la principal causa seguida de GEFyS y GM ⁶.

En Rumania la incidencia de Glomerulopatías Primarias oscila en el 60% de los casos de pacientes con biopsia renal que desarrollan IRCT, la principal Glomerulopatía es NIgA con 7.9 casos por cada millón de habitantes, comparado con 8.4 casos por millón en Italia, 25 casos por millón en Francia y 12 casos por millón en República Checa ^{2,21}.

En Australia la incidencia de NIgA es de 10.5 casos por cada 100,000 habitantes por año, principalmente en pacientes mayores de 65 años, con riesgo relativo de desarrollar IRCT 6 veces más, GEFyS con riesgo relativo de desarrollar IRCT 3.5 veces más y finalmente GM con riesgo relativo de desarrollar IRCT de 0.9 veces más ²³.

En Asia las Glomerulopatías Primarias constituyen la principal causa de IRCT ^{8,9,12,15}.

En Francia la incidencia de Glomerulopatías Primarias es de 6.9 casos por cada 1000 habitantes y son la principal causa de IRCT y de estas la Glomerulopatía Primaria más frecuente es NIgA ⁷.

Desde 1985 hubo una disminución en la incidencia de Glomerulonefritis Membranoproliferativa en Italia, España, Francia, Túnez, EUA y la India, la prevalencia de Glomerulonefritis Postinfecciosa disminuyó en Singapur, Francia, Túnez y Brasil, pero la prevalencia de Glomerulopatías Primarias incrementó su prevalencia en estos países ^{2,7}.

La NIgA es la Glomerulopatía Primaria más frecuente en el mundo, mientras que GEFyS es la más frecuente en América Latina y la que más se asocia a ERCT ²⁵.

En Estados Unidos de Norte América las Glomerulopatías Primarias son la tercera causa de ERCT, la principal Glomerulopatía Primaria es GEFyS seguida de NIgA, pero cuando se subdivide la población de acuerdo a la edad entre 20 y 39 años y de raza blanca la

incidencia es mayor de NIgA 12.4 casos por cada millón de habitantes, pero la incidencia es mayor de GEFyS en raza negra independientemente de la edad ^{8,9,12,15}.

La NIgA es la Glomerulopatía Primaria más frecuente en el mundo, su prevalencia es mayor en la población Asiática, intermedia en Europa y más baja en la población Africana esto reflejado en la genética, medio ambiente y factores aún desconocidos. La presentación clínica más frecuente de la NIgA es hematuria aislada con grados variables de proteinuria, pero principalmente con grados subnefróticos, puede presentarse con síndrome nefrótico e incluso una enfermedad rápidamente progresiva. La histología de esta entidad más importante es la expansión mesangial con depósito de IgA dominante, puede haber proliferación endocapilar, extracapilar con medias lunas como datos histológicos de mal pronóstico.

La etiología es la sobreproducción de inmunoglobulinas IgA hipogalactosiladas en la región en bisagra, esto produce anticuerpos IgG contra la IgA1 con depósitos de IgA1 a nivel mesangial que desarrollan inmunidad innata e inflamación a nivel glomerular. Existen genes alterados a nivel del cromosoma 1q que afectan al complejo mayor de histocompatibilidad, cromosoma 6p y 22q que afectan al factor H en la vía del complemento ^{25,26, 27}. Actualmente se ha identificado dos microRNAs (moléculas no codificadoras que regulan la expresión génica) el miR-148 que produce glicosilación aberrante de IgA1 en la fase temprana de la enfermedad y el miR-29 que produce antifibrosis que se presenta a la baja en pacientes con NIgA.

Los factores asociados de mal pronóstico para IRCT o duplicación de la CrS basal son: Proteinuria mayor a un 1g en 24 hrs con un HR de 3.2 veces más, TFGe al momento del diagnóstico $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ HR 2.6 veces más, Hiperuricemia HR 2.1 veces más, HAS al momento del diagnóstico HR 1.9 veces más, como factores independientes, también en el análisis multivariado de Cox hematuria persistente HR 2.1 veces más y proteinuria persistente mayor de 1 g con HR de 1.8 veces más.

Los factores histológicos que se asociaron IRCT y/o incremento del 50% de la CrS basal en un estudio de 430 pacientes Chinos con NIgA en un seguimiento a 61 meses fueron

hipercelularidad mesangial, proliferación endocapilar, esclerosis segmentaria, IFTA y proliferación extracapilar⁴².

El tratamiento médico para la NIgA esta indicado dependiendo de su riesgo antes descrito, los pacientes de bajo riesgo (proteinuria menor a 1g/día , sin HAS y sin deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada TFG_e <60ml/min/1.73 m²), su tratamiento será vigilancia más IECA/ARA II más Omega 3, los pacientes con riesgo intermedio (proteinuria entre .5g/día a 1 g/día , HAS con o sin deterioro de la < TFG_e <60ml/min/1.73 m²) se recomienda uso de esteroide por 6 meses, IECA o ARAlI, los pacientes de alto riesgo con deterioro agudo de la TFG_e, síndrome nefrítico, rápidamente progresiva y con datos histológicos de proliferación extracapilar (semilunas) se recomienda el uso de esteroides y citotóxico ³⁰, su pronóstico para desarrollar estadios de ERC depende de los hallazgos histológicos antes descritos.

La GM es la tercera Glomerulopatía Primaria más frecuente que causa IRCT en Estados Unidos, Europa y Asia ^{6,8}. Hasta el momento la mayor parte de lo que conocemos de esta enfermedad es a base de modelos experimentales como por ejemplo Heymann descrito por el mismo en 1959 donde se inmunizaban ratas contra antígenos de la corteza renal, desarrollando una enfermedad similar clínica y morfológicamente a GM, hasta 1980 se identificó por Kerjaschki et al, que los anticuerpos inyectados o formados se dirigían contra el receptor de la megalina (Receptor LDL) en la superficie del podocito que producía entidad similar GM, pero el mayor descubrimiento no fue hasta el año 2009 por Beck LH et al, que pudo identificar en GM Primaria anticuerpos contra un epítape en el receptor de fosfolipasa A2 del tipo M, hasta el momento se desconoce su función en el humano pero aproximadamente en el 70% de los pacientes con GM Primaria lo presentan ²⁸. En el estudio genómico se ha identificado a HLA DQA1 en el cromosoma 6p21 y el receptor de fosfolipasa A2 en el cromosoma 2q24 que se expresa en la superficie del podocito ²⁸. Dos estudios recientes en 2010 y 2014 por Prunotto et al y Tomas NM et al respectivamente descubrieron anticuerpos contra anti-aldosa reductasa, anti-manganeso superóxido dismutasa estos como antígenos renales.

La presentación clínica más frecuente es entre la 2da y 4ta década de la vida, con un ligero predominio por el sexo femenino, la presentación clínica generalmente es con síndrome nefrítico sin deterioro de la función renal ³.

En GM el uso de esteroides en un metaanálisis no demostró beneficio en cuanto a mejoría en el grado de proteinuria o en la TFG³¹. En un estudio 47 pacientes donde se uso CFM mensual por 6 meses como agente alquilante demostró remisión en 34/46 pacientes comparado con el grupo control 16/46 pacientes con solo uso de esteroides mostrando diferencia significativa ($p:0.001$)³² en cuanto a la remisión de la proteinuria. En un estudio aleatorizado, controlado y seguimiento a 26 semanas en 51 pacientes se utilizó IC del tipo CyA más dosis bajas de esteroide demostró que el (75%) de los pacientes tenían algún grado de remisión de la proteinuria comparado con el grupo control con solo dosis bajas de esteroide con solo el (22%) de remisión con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$)³³. El uso de RTX en 100 pacientes con síndrome nefrótico resistente con GM, demostró que aún seguimiento de 4 años el (24%) de los pacientes tenían algún tipo de RC o RP⁴⁶.

La GEFyS es la mayor causa de IRCT en Estados Unidos de Norte América y América Latina⁴⁷, puede comprender múltiples síndromes nefrológicos (síndrome nefrótico con deterioro de la función renal e hipertensión arterial, síndrome hematuria-proteinuria, proteinuria aislada y en algunos casos graves una rápidamente progresiva). La causa de GEFyS esta en múltiples genes afectados (ACTN4, NPHS1, NPHS2, TRCP6, CD2AP, PLCE1, WT1, LMX1B, tRNALEU, COQ2, ITGB4, LAMB2, INF2, MYH9, MYO1E, APLO1, COQ6, PTPRO), que codifican para proteínas de estructura del podocito (citoesqueleto, energía y la interacción con la matriz). Se ha propuesto factores circulantes de permeabilidad como causa de GEFyS como la citosina-1 del tipo de cardiotropina y el receptor soluble activador de plasminógeno, presente entre el (60-70%) de pacientes con GEFyS, estos factores de permeabilidad producen fusión podocitaria, pero aún están en estudio²⁸. Existen 5 variantes de GEFyS variedad de la Punta, Perihiliar, Celular, Colapsante y la NOS, las de peor pronóstico son la variedades Colapsante y Celular²⁸.

Los hallazgos histológicos principales en esta entidad es la esclerosis focal “menos del 50% de los glomérulos” y segmentaria “menos del 50% del glomérulo afectado”, la variedad colapsante se define con un solo glomérulo con asa capilares colapsadas, la variedad perihiliar con una zona de esclerosis a nivel del polo vascular, variedad de la punta con zona de esclerosis a nivel del polo urinario, variedad celular con proliferación endocapilar y la variedad NOS no debe de tener alguna característica de las otras variables³.

Los pacientes que desarrollan GEFyS, el uso de esteroides se ha reportado con algún beneficio en el grado de proteinuria pero no existe estudio aleatorizado, controlado con placebo que justifique su uso. Solo un estudio de GEFyS en adultos ha evaluado el uso de CFM como agente alquilante para su tratamiento con tasa de remisión de (60%) en 35 pacientes en un seguimiento a 75 meses²⁷. En un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico en 45 pacientes con GEFyS que se agregó CyA (5mg/kg/día) mostraron tasas de remisión completa a un año del (60%) (13/22 pacientes) comparado con el grupo control con esteroide, hubo diferencia significativa en cuanto a los resultados en respuesta al tratamiento ($p=0.001$), desafortunadamente hubo una recaída en los pacientes del (69%) cuando se suspendió la CyA²⁸. Otro fármaco evaluado en GEFyS es el MMF como (antiproliferativo) en un estudio aleatorizado en pacientes con GEFyS con síndrome nefrótico persistente a 6 meses se compararon dosis altas de PDN (1mg/kg/día) con dosis bajas de PDN (0.5mg/kg/día) más MMF (2gr/día), se encontraron tasas de remisión similares (69%) (12/17pacientes) y (71%) (11/16 pacientes) respectivamente, concluyendo que en pacientes que no toleren dosis altas de esteroide se benefician de esta combinación de tratamiento y también se demostró que tienen disminución del grado de proteinuria en un menor lapso de tiempo²⁹.

La ECM es la principal causa de síndrome nefrótico en niños menores de 10 años en el (70%-90%) de los casos y (50%) en niños mayores de 10 años, solo es responsable del (20%) de los casos de síndrome nefrótico en los adultos, existe una ligera mayor incidencia por el sexo masculino 2:1, además su incidencia tiene variaciones geográficas siendo más común en Asia, Norte América y Europa^{2,6,7,21}.

La presentación clínica en la mayoría de los casos es proteinuria en rango nefrótico sin deterioro de la función renal, la proteinuria es no selectiva, la hematuria y HAS son rasgos inusuales.

La patogénesis de la entidad no está clara y depende de la regulación anormal de las células T, además de factores de permeabilidad glomerular, se ha encontrado a la hemopexina (proteína que transporta y elimina el grupo hemo) plasmática como factor de permeabilidad ya que en los pacientes con ECM con recaídas tienen mayor cantidad de hemopexina circulante, se ha relacionado a mayor activación del factor de necrosis

tumoral alfa relacionado a un ligando de apoptosis en las células mononucleares visto en los pacientes con recaídas en ECM, se han descubierto cambios en la secuencia de aminoácidos en que codifican para el gen de la Nefrina y podocina hasta en un tercio de los pacientes con ECM, además de polimorfismos en los genes que codifican para IL4, IL13, factor activador de la transcripción 6 y el factor de migración de macrófagos en pacientes con ECM.

En la biopsia renal en la microscopía de luz no existe alguna lesión identificable, en la inmunofluorescencia no existe algún reactivo específico y en la microscopía electrónica se identifica fusión de los procesos podocíticos que explica el grado de proteinuria que presentan estos pacientes.

El tratamiento médico establecido para la ECM son los esteroides en dosis de 1mg/kg sin exceder los 80mg/día, en promedio durante 15 semanas de tratamiento. En un estudio de 89 pacientes el (60%) tenían remisión a las 8 semanas, (76%) a las 16 semanas y (81%) al final del estudio con la dosis antes mencionada de PDN. De 58 pacientes que mostraron remisión (24%) nunca tuvieron recaídas (56%) mostraron algún evento de recaída y (21%) mostraron recaídas frecuentes. En 36 de los 89 pacientes se usó un segundo agente al tratamiento que fue CFM y (66%) de ellos a 5 años mostraron remisión²⁶.

La Nefropatía por NlgM fue descrita por primera vez por los doctores Cohen y Border et al, y Bhasin et al, en 1978, encontrando en una serie de biopsias de riñones nativos proliferación mesangial en la microscopía de luz, en la inmunofluorescencia depósito de IgM y C3 y en la microscopía electrónica fusión de procesos podocitarios y depósitos electrodensos mesangiales de IgM en el 50% de los pacientes estudiados. La patogenia de esta entidad aún es desconocida pero hasta el momento existe una hipótesis de que el sistema de complemento juega un papel fundamental en el daño a nivel mesangial ya que se encuentran depósitos de C1q, C3 y C4 más los depósitos de IgM en las biopsias analizadas de dichos pacientes, hasta el momento no se ha detectado algún antígeno como causa de esta entidad, el estudio de la estructura de la inmunoglobulina M ha descartado alteraciones en la misma y se han detectado normalidades en la función de los linfocitos T, con la estimulación de las células T citotóxicas y baja regulación de

supresores naturales (células T reguladoras) pueden ser un factor integral en la causa de esta enfermedad y la incapacidad para remover los complejos inmunes por las células mesangiales. Su incidencia varía dependiendo de los reportes internacionales que va desde 2-18.5% de las biopsias de riñones nativos, existe una ligera prevalencia en el sexo masculino y su presentación clínica es con síndrome nefrótico, deterioro de TFGe e hipertensión arterial en más del 30% de los casos. El tratamiento a base de esteroides tiene una alta incidencia de resistencia hasta en el 66% de los casos, existen pocas publicaciones de uso de IC y RTX con resultados inciertos ⁵¹.

La respuesta al tratamiento para las Glomerulopatías Primarias tradicionalmente se evalúa según la reducción en la proteinuria y/o mejoría en la tasa de filtrado glomerular, como tal no existe un consenso universal que permita categorizar la repuesta; sin embargo se acepta como respuesta completa al tratamiento un IPr/CrU: <0.3gr/gr en 24 horas con CrS estable, respuesta parcial al descenso del 50% de la proteinuria basal o IPr/CrU: entre 0.3gr/gr a 3.5gr/gr en 24 horas o descenso de la CrS del 25% al 50% y sin respuesta al tratamiento con IPr/CrU: mayor a 3.5 gr/gr en 24 horas y/o CrS mayor al 50% de la basal. ³⁴

Justificación

En nuestro país no existe información sobre incidencia y prevalencia de Glomerulopatías Primarias; más aún no hay reportes de respuestas al tratamiento o pacientes con IRCT cuya causa haya sido una Glomerulopatía Primaria.

El Hospital “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán es un hospital de 2do nivel de atención médica y concentración de pacientes nefrológicos de todo el estado así como estados vecinos como Guanajuato, Guerrero, Jalisco y el Estado de México, para lo cual se cuenta con el Servicio de Nefrología y Nefropatología este último desde el año 2010. Desde el año 2013 se cuenta con la clínica de Glomerulopatías donde se observa un aumento en la atención de esta entidad, desconocemos su incidencia y prevalencia así como los factores de riesgo para desarrollar IRCT y su respuesta al tratamiento.

Se identificaron las características clínicas y anatomopatológicas que se asocian a respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias como una herramienta de estratificación de riesgo de tal forma que se pudieron enfatizar las medidas de evaluación

de un perfil desfavorable. Es muy importante que en pacientes de alto riesgo sean modificados los paradigmas de seguimiento y en un futuro se logren proponer nuevas estrategias de evaluación y tratamiento.

Fue posible realizar este estudio por que el investigador tuvo acceso a los registros de pacientes con diagnóstico de Glomerulopatías Primarias en base a los hallazgos histopatológicos además no implicó costos adicionales para los pacientes ni para el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

Objetivo general

Evaluar los predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán de Enero 2010 a Diciembre del 2013.

Objetivos específicos

1. Identificar datos basales demográficos, bioquímicos, clínicos e histológicos por tipo de Glomerulopatía Primaria.
2. Identificar los pacientes con Glomerulopatías Primarias que tienen respuesta al tratamiento y los que no la tienen, así como el esquema de tratamiento médico utilizado.
3. Identificar los cambios clínicos y bioquímicos al final del seguimiento en los distintos tipos de Glomerulopatías Primarias.
4. Identificar los pacientes que progresaron a IRCT, diálisis y muerte de acuerdo al tipo de Glomerulopatía Primaria.

Hipótesis Metodológica

Existen predictores clininopatológicos que se asocian a respuesta al tratamiento establecido en el Hospital General “Dr. Miguel Silva en las Glomerulopatías Primarias.

Material y Métodos

Diseño de estudio

Tipo y clasificación del estudio

Es un estudio de comparativo, observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal.

Universo o Población

Todos los expedientes de pacientes con algún tipo de Glomerulopatía Primaria atendidos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Morelia, Michoacán.

Muestra

Muestra no probabilística a conveniencia por periodo de pacientes del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán con diagnóstico de Glomerulopatías Primarias por biopsia renal en el periodo de Enero del 2010 a Diciembre 2013.

Definición de las unidades de observación

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Glomerulopatías Primarias donde se incluye historia clínica, resultados de laboratorio y resultados histopatológicos.

Definición del grupo control:

No aplica.

Criterios de Inclusión:

Expedientes completos de pacientes mayores de 15 años de edad con Glomerulopatías Primarias diagnosticados por biopsia renal de Enero del 2010 a Diciembre 2013.

Criterios de Exclusión:

Expedientes con diagnóstico de Glomerulopatías Secundarias.

Criterios de Eliminación

1. Expedientes no localizados de pacientes con Glomerulopatías Primarias.
2. Expedientes incompletos de pacientes con Glomerulopatías Primarias.
3. Expedientes de pacientes con pérdida del seguimiento.

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar datos basales demográficos, bioquímicos, clínicos e histológicos por tipo de Glomerulopatías Primarias.	Tipo de Glomerulopatía Primaria 1. Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria 2. Nefropatía por IgA 3. Glomerulopatía Membranosa 4. Enfermedad de Cambios Mínimos 5. Nefropatía por IgM	Cualitativa Nominal	Marcar con una cruz
	Clínicos		
	Edad	Cuantitativa de Intervalo	Años Cumplidos
	Género	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
	Peso	Cuantitativa Continua	Kg
	IMC	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
	Diagnóstico de Hipertensión Arterial	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Tensión Arterial Sistólica	Cuantitativa Continua	mmHg
	Tensión Arterial Diastólica	Cuantitativa Continua	mmHg
	Diabetes Mellitus 2	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
Bioquímicos			
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	g/dL	
Creatinina	Cuantitativa Continua	mg/ dL	
Tasa de Filtrado Glomerular Estimada	Cuantitativa Continua	mL/min/1.73 m ²	
Colesterol	Cuantitativa Continua	mg/dL	
Triglicéridos	Cuantitativa Continua	mg/dL	
Proteinuria/24 horas	Cuantitativa Continua	mg	
IPrCrU	Cuantitativa Continua	g/g	

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

	Ácido Úrico	Cuantitativa Continua	mg/dL
	Síndrome Nefrológico de presentación		
	1. Sx. Nefrótico		
	2. Sx. Proteinuria Subnefrótica		
	3. Sx. Hematuria-Proteinuria		
	4. Sx. Nefrítico		
	Histopatológicos		
	Daño Vascular		SI/NO
	Hialinosis Arteriolar	Cualitativa Dicotómica	
	Fibrosis Subíntima	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Hiperplasia Moderada Media	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Hiperplasia Leve Media	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Duplicación Elástica	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Proliferación Endocapilar	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Proliferación Extracapilar	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Necrosis Segmentaria	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Microangiopatía Trombótica	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
		Cualitativa Dicotómica	SI/NO

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

	<p>Glomérulos Esclerosados</p> <p>I. 0% II. 1-25% III. 26-50% IV. >50%</p> <p>Fibrosis Túbulo-Intersticial</p> <p>1. Menos 25% 2. 26 a 50 % 3. Más 50%.</p> <p>Escala de puntaje IFTA-VASC</p> <p>1 2 3 4 5 6</p>	<p>Cuantitativa de Intervalo</p> <p>Cuantitativa de Intervalo</p> <p>Cuantitativa de Intervalo</p>	<p>Marcar con una cruz</p> <p>Marcar con una cruz</p> <p>Marcar con una cruz</p>
<p>Identificar los pacientes por tipo de Glomerulopatía Primaria, que tienen respuesta al tratamiento y los que no la tienen así como el esquema de tratamiento establecido</p>	<p>Esquema de tratamiento y respuesta</p> <p>1. IECA/ARA II 2. Prednisona 3. Prednisona más Ciclofosfamida 4. Prednisona más Ciclosporina 5. Prednisona más Tacrolimus 6. Prednisona más Micofenolato 7. Prednisona más Azatioprina 8. Prednisona más Rituximab</p> <p>1. Sin respuesta IPrCrU: Mayor de 3.5g/g 2. Parcial IPrCrU: .3 a 3g/g 3. Completa: IPrCrU menor a .3g/g</p>	<p>Cuantitativa Nominal</p> <p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Marcar con una cruz</p> <p>Marcar con una cruz</p>

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

Identificar los cambios clínicos y bioquímicos al final del seguimiento en los distintos tipos de Glomerulopatías	Tensión Arterial Sistólica	Cuantitativa Continua	mmHg
	Tensión Arterial Diastólica	Cuantitativa Continua	mmHg
	Hemoglobina	Cuantitativa Continua	g/dL
	Creatinina	Cuantitativa Continua	mg/ dL
	Tasa de Filtrado Glomerular Estimada	Cuantitativa Continua	mL/min/1.73 m ²
	Colesterol	Cuantitativa Continua	mg/dL
	Triglicéridos	Cuantitativa Continua	mg/dL
	Proteinuria/24 horas	Cuantitativa Continua	mg
	IPrCrU	Cuantitativa Continua	g/g
	Ácido Úrico	Cuantitativa Continua	mg/dL
Identificar los pacientes con Glomerulopatía Primaria con IRCT, diálisis o muerte al final del seguimiento	IRCT	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Terapia de Reemplazo Renal	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Muerte	Cualitativa Dicotómica	SI/NO

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

La búsqueda de la bibliográfica se realizó en buscadores especializados como PUBMED, Scielo y Cochrane, se seleccionaron los artículos originares que tuvieran información sobre epidemiología, presentación clínica, tratamiento y factores pronósticos de las Glomerulopatías Primarias. Los pacientes con diagnóstico de Glomerulopatía Primaria de acuerdo a la política de atención en el servicio de Nefrología son evaluados mensualmente, se cuenta con una hoja de registro de biopsias de donde se obtendrán los números de expedientes de los pacientes con Glomerulopatías Primarias posteriormente se buscarán en el archivo clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” una vez identificados se pasará la información a la hoja de recolección de datos (Anexo) la cual alimentará una base de datos electrónica en Excel y SSPS versión 21.

La TFGe fue por medio de CKD-EPI (*Chronic Kdney Disease Epidemiology Collaboration*) $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1 - 209 \times 0.0993 \text{ Age} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$, y TFGe también fue evaluado por medio de MDRD $(\) 186 \times (\text{Scr}/88.4)^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$.

Para fines de este proyecto se otorgó una escala de puntaje que reúne los datos histológicos de daño a nivel túbulo-intersticio y vascular (**IFTA-VASC**) de la siguiente manera: a la sumatoria de puntos en los siguientes hallazgos: IFTA I (0-25%) 1 punto, IFTA II (26-50%) 2 puntos, IFTA III (>50%) 3 puntos, Hialinosis Arteriolar 1 punto, Fibrosis Subíntima 1 punto, Hiperplasia Moderada de la Media 2 puntos, Hiperplasia Leve de la Media 1 punto, Duplicación de la Elástica 1 punto, Proliferación Extracapilar 1 punto, Proliferación Endocapilar 1 punto, Necrosis Segmentaria 1 punto, MAT : 1 punto.

Prueba Piloto

No aplica.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Para el análisis estadístico las variables numéricas se expresaron como promedio y desviación estándar o como mediana con rango intercuartil según su distribución, mientras que las variables nominales se expresaron como proporción. Para la comparación entre grupos se analizaron con prueba de Chi cuadrada para variables nominales, prueba *t* de Student para variables numéricas con distribución paramétrica y U de Mann Whitney para variables con distribución no paramétrica. El análisis de supervivencia para los diferentes desenlaces se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante prueba Log-rank. Se consideró un valor de *p* menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

Para el análisis libre del evento (TFGe menor a 15 mL/min/1.73m² necesidad de diálisis y/o muerte) fue por medio de análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, donde se generaron varios modelos evaluando los factores independientes para dicho desenlace.

Aspectos éticos

El estudio tuvo carácter de retrospectivo y no incluyó ninguna intervención con los pacientes, por lo cual fue de mínimo riesgo para los pacientes. Fue autorizado por el Comité de Bioética e Investigación. Además se apegó a la Ley de Investigación Clínica de la Ley General de Salud, la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg.

Hasta el momento no existe guía de práctica clínica autorizada sobre el tratamiento médico de las diferentes Glomerulopatías Primarias en nuestro país, por tal motivo los tratamientos establecidos están basados a los estudios originales publicados en diferentes países que fundamentaron el uso de los tratamientos dados, así como por las recomendaciones en las guías KDIGO de tratamiento de las Glomerulonefritis³⁴ de acuerdo al tipo específico de cada Glomerulopatía Primaria.

En cuanto al tratamiento médico para la NlgA depende del riesgo para desarrollar ESRD, múltiples estudios han reclutado pacientes con proteinurias mayores a 1g/día, donde se ha demostrado que estos pacientes tienen HR 3.2 veces más riesgo de desarrollar ESRD o incrementar el 50% la CrS inicial, en aquellos pacientes con proteinurias menores de 1 g/día reducir más este grado de proteinuria no confiere mayor beneficio³⁹.

Existe un grupo de pacientes que inician su padecimiento con síndrome nefrítico o síndrome rápidamente progresivo y/o que se demuestra en la biopsia renal proliferación extracapilar, proliferación endocapilar y/o MAT como factores para ESRD, demostrado en 483 pacientes con NlgA y de los cuales 81 pacientes tenían las lesiones histológicas antes descritas y a un seguimiento a 12 años el 50% habían desarrollado ESRD comparado con los pacientes que no presentan dichas alteraciones solo el 10% habían desarrollado ESRD ⁴². El uso de ARA II y/o IECAS pueden reducir el grado de proteinuria así como mejorar la TFGe pero no hay evidencia sólida de lo antes descrito ^{40,41}, de tal manera que el tratamiento médico esta indicado dependiendo de su riesgo, los pacientes de bajo riesgo (proteinuria menor a .5g/día, sin hipertensión y sin deterioro de la TFGe) su tratamiento será vigilancia, los pacientes con riesgo intermedio (proteinuria entre .5g/día a 1 g/día, hipertensión con o sin deterioro de la TFGe) se recomienda uso de esteroide por 6 meses, IECA o ARAII, los pacientes de alto riesgo con deterioro agudo de la TFGe, síndrome nefrítico, rápidamente progresiva y con datos histológicos de mal pronóstico antes descritos se recomienda el uso de esteroides y citotóxico ³⁰.

En GM hasta el momento se ha clasificado erróneamente desde mi punto de vista en bajo riesgo en aquellos pacientes con proteinuria menor de 4 g/día, de riesgo intermedio de 4-8 g/ día de proteinuria y de alto riesgo de más de 8 g/día, ya que a 10 años el 40% de los pacientes que presentan síndrome nefrítico desarrollan IRCT⁴³. Desde este punto de clasificación hacen las recomendaciones de solo vigilancia a la de bajo riesgo sin deterioro de la función renal ya que incluso hasta el (20-30%) de los pacientes pueden tener una respuesta completa espontánea y el (20%) desarrollan de forma espontánea remisión parcial de los 6 a los 12 meses ⁴³, de riesgo bajo con deterioro de la función renal y/o riesgo intermedio y/o riesgo alto se recomienda el uso de esteroides y un segundo agente CFM ó IC, en un estudio 47 pacientes donde se usó CFM mensual por 6 meses como agente alquilante demostró remisión en 34 pacientes comparado con el grupo control 16/46 pacientes con solo uso de esteroides mostrando diferencia significativa (p=0.001) ³². El uso de FK en un grupo de 25 pacientes que se usó PDN-FK como segundo agente inmunosupresor se observó que a 18 meses tenían respuesta completa del (94%) de los pacientes comparados con el grupo control de 23 pacientes que solo se usó PDN con una tasa de respuesta menor a (35%). De tal forma que en la actualidad de acuerdo a la literatura antes comentada el uso de un segundo agente

inmunosupresor en GM como primera opción será los IC y como segunda opción los agentes alquilantes como CFM.

En la ECM en un estudio multicéntrico controlado de 125 pacientes con síndrome nefrótico de los cuales 31 pacientes tenía ECM se demostró que el uso de esteroides por lo menos 20mg de PDN tenían disminución en el grado de proteinuria comparado con el grupo control sin esteroide ³⁵. En otro estudio se demostró que el uso de PDN 125mg en días alternos por dos meses en 28 pacientes con ECM tuvo una remisión completa en cuanto a proteinuria a 77 meses de seguimiento ³⁶.

En reporte de casos de pocos pacientes por ejemplo 8 pacientes con ECM que iniciaron tratamiento con CFM tuvieron tasas de remisión mayores a el (75%) de los casos ³⁷, de igual forma reportes de casos el uso de IC ha demostrado tasas de remisión similares al uso de citotóxico ³⁸. El tratamiento médico establecido para la ECM son los esteroides en dosis de 1mg/kg sin exceder los 80mg/día, en promedio durante 15 semanas de tratamiento, el promedio de remisión completa en los adultos es aproximadamente en el 40% de los casos menor al descrito en la infancia que oscila en el 80%, por tal motivo es frecuente el uso de un segundo fármaco inmunosupresor como citotóxico ³⁸.

El tratamiento para GEFyS en la actualidad es a base de PDN de 0.5-1 mg/Kg/día, si bien no hay estudios aleatorizados, doble ciego que justifiquen su uso, los reportes de caso donde se usa esta dosis de PDN hasta 4 meses las tasas de remisión oscilan del (28 al 74%), como segundo agente inmunosupresor se han utilizado los CFM con tasas de remisión del (60%) , desafortunadamente las recaídas con el uso de estos agentes son aproximadamente del (69%) ²⁹, en un estudio donde se hicieron tres grupos uno a recibir solamente PDN, otro grupo recibir PDN más azatioprina (AZA) y otro grupo a recibir PDN e IC las tasas de remisión fueron respectivamente (60%, 63% y 80%)⁴⁴, desafortunadamente el uso prolongado de PDN en pacientes es perjudicial ya que se aumenta la presencia de DM2, obesidad y osteoporosis, por tal motivo el uso de dosis bajas de PDN con MMF como segundo agente inmunosupresor demostró en un estudio aleatorizado las mismas tasas de remisión que los agentes citotóxicos ⁴⁵. El uso de anticuerpos antimonoclonales como es el caso de RTX (anti-CD20) no ha mostrado beneficio en GEFyS con tasas de remisión menores al (30%), excepto en un pequeño

grupo de pacientes que en la biopsia renal se demuestran histiocitos (macrófagos con lípidos en su interior) ⁴⁵.

Para NlgM en dos artículos de 36 y 110 pacientes con dicha entidad encontraron una resistencia a esteroides entre el 60 al 80% de sus casos, no se hicieron análisis de respuesta a algún segundo agente inmunosupresor ni su eficacia, de tal manera que con estos datos los pacientes con NlgM deberán recibir un esquema de tratamiento que consista en dos fármacos inmunosupresores de forma inicial, ya que al seguimiento a 15 años el 36% de los casos habían desarrollado IRCT.^{50,52} Esta entidad no se incluye en las guías KDIGO para su tratamiento.

Resultados

En el periodo del 01 Enero del 2010 a 31 Diciembre del 2013 se evaluaron 163 biopsias de riñones nativos, de las cuales se excluyeron 9 pacientes con nefropatía diabética, 11 pacientes con Glomeruloesclerosis Global y Difusa, 31 pacientes con Nefropatía Lúpica, 9 pacientes con Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva, 2 pacientes con Amiloidosis Renal, 2 pacientes con Glomerulonefritis Membranoproliferativa, 1 paciente con Hemosiderosis, 3 pacientes con Nefritis Tubulointersticial Aguda, 1 paciente con Glomerulopatía Nodular Idiopática y se eliminaron 6 pacientes que se perdieron en el seguimiento y 2 pacientes de quienes se extravió su expediente (Figura 1).

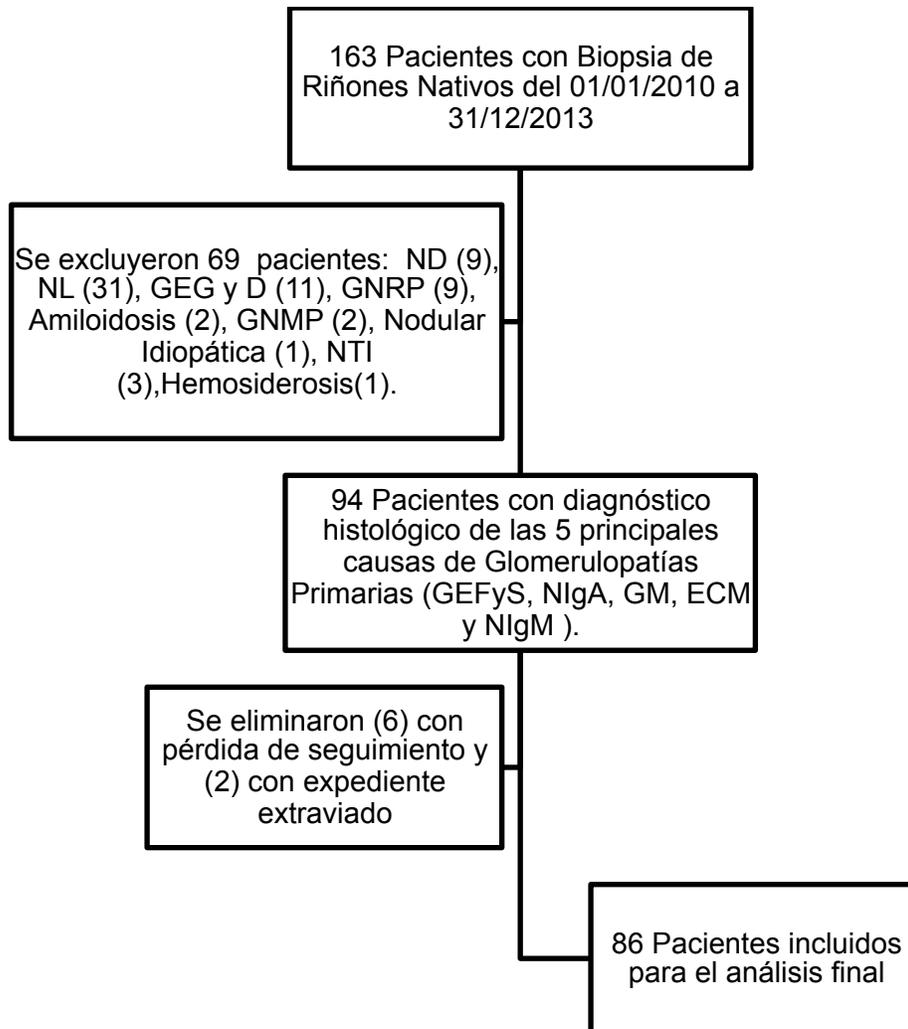


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes que participaron en el estudio. ND, Nefropatía Diabética; NL, Nefropatía Lúpica, GEG y D, Glomeruloesclerosis Global y Difusa; GNRP, Glomerulonefritis rápidamente progresiva; NTI, Nefritis Tubulointersticial Aguda; GEF y S, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria; NIgA, Nefropatía por IgA, GM, Glomerulopatía Membranosa; ECM, Enfermedad de Cambios Mínimos; NIgM, Nefropatía por IgM.

Para el análisis final se evaluaron a 86 pacientes, las características demográficas basales se muestran en la Tabla 1.

Se describe los datos basales demográficos, bioquímicos, clínicos e histológicos por tipo de Glomerulopatías Primarias, a continuación:

La edad de presentación en el grupo global de Glomerulopatías la mediana fue de 30.9 [20-39] años, de acuerdo al tipo de Glomerulopatía la mediana de edad fue para GEFyS (n=) 23 [19-31] años, para NIgA 27.5 [20-39] años, para GM 36 [32-45] años, para ECM 21 [18-30] años y para NIgM 50 [22-53] años ($p=0.01$). En la distribución por género de manera global hubo un predominio ligero de hombres en el 53.5% (n=46) de los casos. Según el tipo de Glomerulopatía la distribución por género fue como sigue: hubo predominio de hombres en GEFyS (60%) y GM (53%), predominio de mujeres en ECM (57%) y NIgM (57%), mientras que no hubo predominio en NIgA (50% ambos grupos) ($p=NS$ para la comparación de género entre las diferentes glomerulopatías primarias).

La Glomerulopatía Primaria más frecuente fue GEFyS en el 45.3% (n=39) de los casos, seguido de GM en el 19.7% (n=17), NIgA en el 18.6% (n=16), ECM en el 8.1% (n=7) y (NIgM) en el 8.1% (n=7).

La presión arterial sistólica al momento del diagnóstico fue significativamente mayor en NIgA con una mediana de 139 [116-161] mmHg, comparado con GEFyS (134 [122-143] mmHg), NIgM (130 [125.5-140] mmHg), GM (122 [120-150] mmHg) y ECM (110 [104-115] mmHg) ($p=0.03$).

En la presencia de HAS al momento del diagnóstico hubo una tendencia a estar ausente en los pacientes con ECM (0%), mientras que en GEFyS, NIgA, GM y NIgM se observó en el 56, 50, 41 y 42%; respectivamente ($p=0.06$). La Diabetes Mellitus tipo 2 estuvo presente al momento del diagnóstico en una proporción significativamente mayor de los pacientes con NIgM (57%), comparado con NIgA (6.2%), GM (5.8%), GEFyS (5.1%) y ECM (0%) ($p<0.001$).

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

El IMC al momento del diagnóstico no tuvo diferencia significativa en los diferentes tipos Glomerulopatías Primarias, GEFyS con 25.7[21-27] kg/m², ECM con 25.5 [21-27] kg/m², NlgM con 25.5 [24-26] kg/m², NM con 25 [24-26] kg/m² y NlgA con 24.8 [22-27] kg/m² (p= NS). El peso al momento del diagnóstico fue similar en los diferentes tipos de Glomerulopatías Primarias, GEFyS con 72.5 [59-79] Kg, GM con 67.9[58-70] Kg, NlgA con 66 [54-72] Kg, NlgM con 66 [57-74] Kg y ECM con 65 [57-72] Kg con (p=NS).

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS BASALES POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA						
	GEFyS	NlgA	GM	ECM	NlgM	p
EDAD años	23 [19-31]	27.5 [20-39]	36 [32-45]	21 [18-30]	50 [22-53]	0.01
GENERO F/M n(%)	16/23(40/60)	8/8(50/50)	9/8(53/47)	4/3(57/43)	3/4(43/57)	N/S
PESO Kg	72.5[59-79]	66[54-72]	67.9[58-70]	65[57-72]	66[57-74]	N/S
IMC kg/m2	25.7[21-27]	24.8[22-27]	25[24-26]	25.5[21-27]	25.5[24-26]	N/S
HAS n/%	23(56)	8(50)	7(41)	0(0)	3(42)	0.06
TAS (mmHg)	134[122-143]	139[116-161]	122[120-150]	110[104-115]	130[125.5-140]	0.03
TAD (mmHg)	84[78-97]	89[76-96]	80[78-86]	79[72-80]	80[71.5-85]	N/S
DM2 n(%)	2(5.1)	1(6.2)	1(5.8)	0(0)	4(57.1)	<0.001
GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NlgM Nefropatía por IgM. Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil o proporción.						

Los parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico se muestran en la Tabla 2, de acuerdo al tipo de Glomerulopatía Primaria la mediana de CrS fue significativamente mayor en GEFyS con 1.8 [1.2-2.3] mg/dL, comparado con de NlgM con una mediana de CrS 1.4 [1.2-4.1] mg/dL, NlgA con una mediana de CrS 1.4 [1-1.2] mg/dL, NM con una mediana de CrS 0.8 [0.7-1] mg/dL y ECM con una mediana de CrS de 0.6 [0.5-0.8] mg/dL con (p < 0.001).

La mediana de TFGe por CKD-EPI al momento del diagnóstico fue significativamente mayor en ECM con 135.5 [112-139] ml/min/1.73m² comparado con NM 99.6 [84.5-111.6] ml/min/1.73m², NlgM 63.9 [36.5-76.3] ml/min/1.73m², NlgA con 61.8 [32.9-71.5] ml/min/1.73m² y GEFyS fue de 46.9 [35.7-71.5] ml/min/1.73m² con (p< 0.001); de igual manera, la TFGe por MDRD fue significativamente mayor en los pacientes con ECM con 161.1 [104-166] ml/min/1.73m², seguido de GM 91. [77.3-105.1] ml/min/1.73m², NlgM 62 [32.6-71.7] ml/min/1.73m², NlgA 58.6 [32.2-70.1] ml/min/1.73m² y GEFyS 44.6 [30.5-66.1] ml/min/1.73m² con (p< 0.001).

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

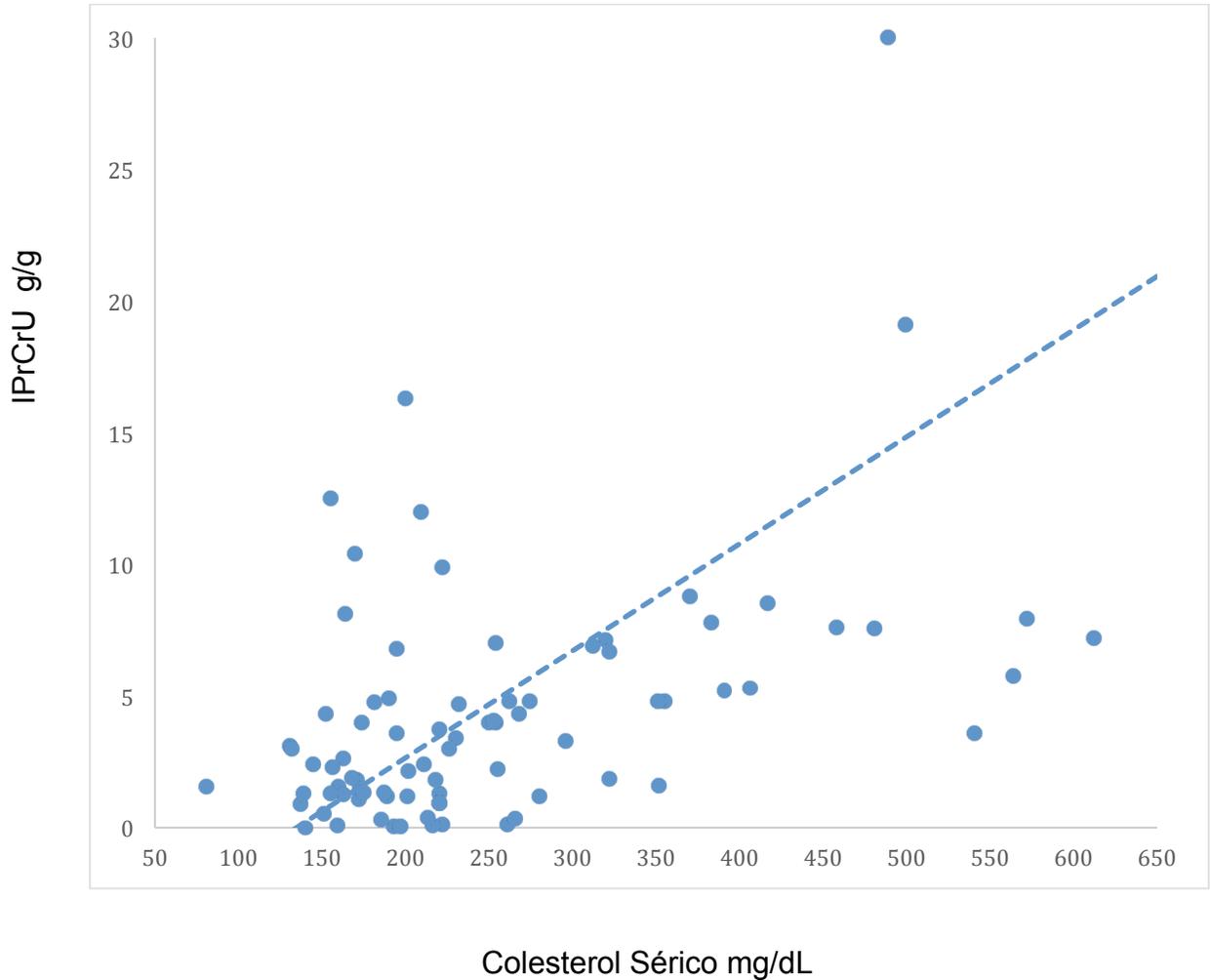
De acuerdo al IPrU/CrU el rango de proteinuria fue más alto al momento del diagnóstico fue en ECM con una mediana de 7.8 [7.3-8.5] g/g comparado con GM con una mediana de 4.8 [3.4-8.2] g/g, NlgM con una mediana de 4.8 [2.6-9.2] g/g, GEFyS con una mediana de 2.2 [1.4-4.5] g/g y NlgA con una mediana de 0.5 [0.1-1.25] g/g con una (p=0.006); mismo comportamiento observado tomando en cuenta proteinuria en 24 horas, cuyo rango fue mayor para ECM con una mediana de 7522 [6488-10188] mg/24 horas comparado con GM con una mediana de 5780 [2854-9960] mg/24 horas, NlgM con una mediana de 3062 [2142-5600] mg/24 horas, GEFyS con una mediana de 2412 [1430-4221] mg/24 horas y NlgA con una mediana de 1470 [505-3652] mg/24 horas con una (p<0.001).

Los niveles séricos de colesterol estuvieron significativamente más elevados en ECM con una mediana de 412 [347-530] mg/dL comparado con GM con una mediana de 268 [201-370] mg/dL, NlgM con una mediana de 209 [167-256] mg/dL, GEFyS con una mediana de 212 [173-247] mg/dL y NlgA con una mediana de 187 [151-233] mg/dL con una (p=0.004); sin embargo, no se encontraron diferencias al momento del diagnóstico en los niveles de triglicéridos, ácido úrico ni hemoglobina.

TABLA 2. PARAMETROS BIOQUÍMICOS DE PRESENTACIÓN POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA						
	GEFyS	NlgA	GM	ECM	NlgM	P^a
Ácido Úrico (mg/dL)	7[5.7-9]	6.65[4.9-9.7]	5.9[5-6.7]	6.2[5.1-6.4]	6.9[6.1-8.3]	NS
Hemoglobina (mg/dL)	14.1[12.8-15.5]	13.8[12.8-15.2]	13.4[11.7-14.4]	14.5[13.5-15.8]	12.6[11.6-13.8]	NS
Colesterol (mg/dL)	212[173-247]	187[151-233]	268[201-370]	412[347-530]	209[167-256]	0.004
Triglicéridos (mg/dL)	178[190-280]	162[104-191]	274[173-406]	228[129-330]	249[196-321]	NS
Albúmina (g/dL)	3.4[2.9-3.8]	3.7[3.4-4]	2.3[1.5-2.7]	1.5[1.3-1.5]	3[2.2-3.7]	<0.001
Creatinina (mg/dL)	1.8[1.25-2.35]	1.4[1.1-2]	0.8[0.7-1]	0.63[0.5-0.85]	1.4[1.2-4.1]	<0.001
TFGe CKD-EPI	46.9[35.7-71.5]	61.8[32.9-71.5]	99.6[84.5-111.6]	135.5[112-139]	63.9[36.5-76.3]	<0.001
TFG MDRD	44.6[30.5-66.1]	58.6[32.2-70.1]	91.5[77.3-105.1]	161.1[104-166]	62[32.6-71.7]	<0.001
IPrU/CrU (g/g)	2.2[1.3-4.5]	0.5[0.1-1.25]	4.8[3.4-8.2]	7.8[7.3-8.5]	4.8[2.6-9.2]	0.006
Proteinuria mg/24hrs	2412[1430-4221]	1470[505-3652]	5780[2854-9960]	7522[6488-10188]	3062[2142-5600]	<0.001

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM: Glomerulopatía Membranosa; NlgM: Nefropatía por IgM.^a Los valores de P se obtuvieron de un modelo lineal ANOVA para probar la igualdad en la población entre los grupos de GEFyS, NlgA, GM y NlgM. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD (*Modification of diet in renal disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil o proporción.

Figura 2. Correlación entre proteinuria y colesterol al momento del diagnóstico.



Se realizó una correlación de Pearson encontrando significancia estadística entre grado IPrCrU (g/g) con los niveles séricos de colesterol al momento del diagnóstico en el grupo global de las Glomerulopatías Primarias con $r = 0.626$ ($p < 0.001$). Fig 2.

De acuerdo al síndrome nefrológico de presentación se observó que el síndrome de proteinuria subnefrótica era más frecuente en GEFyS en 46.2 % (n=18) comparado con de NlgM en un 28.1% (n=2), NlgA en un 18.8 % (n=3) , GM en un 11.7% (n=2) y 0% (n=0) en ECM con (p=0.003). El síndrome nefrótico fue significativamente más frecuente en ECM con 100% de los pacientes (n=7) comparado con GM en 88.2% (n=15), NlgM en 71.4% (n=5) y GEFyS en 46.1% (n=17) con (p=<0.001). El síndrome de hematuria y proteinuria fue significativamente más frecuente en NlgA con 56.2% (n=9), comparado con el resto de glomerulopatías ya que no presentaron dicho síndrome, con (p=<0.001). El síndrome nefrótico tuvo tendencia a ser más frecuente en NlgA 25% (n=4) comparado con GEFyS 7.6% (n=3), NM 0% , GM 0% y 0% NlgM (p=0.06) (**Tabla 3**).

TABLA 3. SÍNDROMES RENALES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA						
(%)	GEFyS n=39	NlgA n=16	GM n=17	ECM n=7	NlgM n=7	p
Síndrome Proteinuria Subnefrótica	46.2	18.8	11.8	0	28.6	0.003
Síndrome Nefrótico	46.2	0	88.2	100	71.4	<0.001
Síndrome Hematuria-Proteinuria	0	56.3	0	0	0	<0.001
Síndrome Nefrítico	7.7	25	0	0	0	0.06
GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; ECM: Enfermedad de Cambios Mínimos; NlgM: Nefropatía por IgM.						

Los hallazgos histológicos se describen en la Tabla 4, observando que los pacientes con ECM tienen menor grado de IFTA (Grado I) (100%) de manera significativa comparado con GM (Grado I 76.5%, Grado II 17.6 y Grado III 5.9%), NlgM (Grado I 71.4%, Grado II 28.6 % y Grado III 0%), NlgA (Grado I 56.3%, Grado II 31.3%, Grado III 12.5%) y GEFyS IFTA (Grado I 46.2%, Grado II 43.6, Grado III 10.3) (p=0.009).

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

Los pacientes con NlgM presentaron significativamente menos Hiperplasia Subíntima Moderada en 0% comparado con NlgA con 56.3%(n=9), GEFyS 51.3% (n=20), ECM 14.3% (N=1) y GM 5.9% (n=1) ($p<0.001$); así mismo en NlgM se encontró mayor presencia de Hiperplasia Subíntima Leve de forma significativa en 57.1% (n=4), seguido de ECM en 42.9% (n=3), GEFyS 17.9%(n=7), NlgA 12.5% (n=2) y GM 11.8% (n=2) ($p=0.03$). No se encontraron diferencias significativas entre las Glomerulopatías Primarias analizadas en los hallazgos histológicos en hialinosis arteriolar, fibrosis subíntima, grado de glomérulos esclerosados, proliferación extracapilar, proliferación endocapilar, duplicación de la elástica, necrosis segmentaria ni MAT ($p=NS$).

TABLA 4. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS						
n(%)	GEFyS n=39	NlgA n=16	GM n=17	ECM n=7	NlgM n=7	P
IFTA						0.009
Grado I	18(46.2)	9(56.3)	13(76.5)	7(100)	5(71.4)	
Grado II	17(43.6)	5(31.3)	3(17.6)	0(0)	2(8.6)	
Grado III	4(10.3)	2(12.5)	1(5.9)	0(0)	0(0)	
GLOMERULOS ESCLEROSADOS						NS
Grado 0	7(17.9)	3(18.8)	10(58.8)	6(85.7)	2(28.6)	
Grado I	15(38.5)	6(37.5)	4(23.5)	1(14.3)	1(14.3)	
Grado II	12(30.8)	4(25)	3(17.6)	0(0)	3(42.9)	
Grado III	5(12.8)	3(18.8)	0(0)	0(0)	1(14.3)	
HIALINOSIS ARTERIOLAR	5(12.8)	1(6.3)	1(5.9)	0(0)	1(14.3)	NS
FIBROSIS SUBINTIMA	14(35.9)	4(25)	4(23.5)	0(0)	3(42.9)	NS
HIPERPLASIA MODERADA MEDIA	20(51.3)	9(56.3)	1(5.9)	1(14.3)	0(0)	<0.001
HIPERPLASIA LEVE MEDIA	7(17.9)	2(12.5)	2(11.8)	3(42.9)	4(57.1)	0.03
DUPLICACIÓN ELASTICA	2(5.1)	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	NS
PROLIFERACIÓN EXTRACAPILAR	4(10.3)	5(31.3)	3(17.6)	0(0)	1(14.3)	NS
PROLIFERACIÓN ENDOCAPILAR	4(10.3)	1(6.3)	1(5.9)	0(0)	0(0)	NS
NECROSIS SEGEMENTARIA	0(0)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	NS
MAT	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	NS
GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NlgM Nefropatía por IgM, MAT: Microangiopatía Trombótica.						

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

El puntaje vascular fue significativamente mayor en la GEFyS, NlgA y NlgM comparado con GM y ECM ($p=0.02$); al igual que el puntaje compuesto de IFTA-VASC ($p=0.003$) (Tabla 5) (Fig3).

TABLA 5. ESCALA DE PUNTAJE HISTOLÓGICO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE GLOMERULOPATÍAS						
n(%)	GEFyS n=39	NlgA n=16	GM n=17	ECM n=7	NlgM n=7	P
PUNTAJE VASCULAR						0.02
0	6(15.4)	4(25)	10(58.8)	3(42.9)	1(14.3)	
1	5(12.8)	0(0)	4(23.5)	0(0)	1(14.3)	
2	15(38.5)	7(43.8)	2(11.8)	4(57.1)	4(57.1)	
3	13(33.3)	5(31.3)	1(5.9)	0(0)	1(14.3)	
4	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
5	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
IFTA-VASC						0.003
1	3(7.7)	3(18.8)	7(41.2)	3(42.9)	1(14.3)	
2	7(17.9)	1(6.3)	7(41.2)	0(0)	0(0)	
3	9(23.1)	3(18.8)	2(11.8)	4(57.1)	4(57.1)	
4	7(17.9)	6(37.5)	0(0)	0(0)	2(28.6)	
5	12(30.8)	2(12.5)	0(0)	0(0)	0(0)	
6	1(2.6)	1(6.3)	1(5.9)	0(0)	0(0)	
GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NlgM Nefropatía por IgM. Escala Vascular se otorgó de la sumatoria de los siguientes hallazgos: Hialinosis Arteriolar 1 punto, Fibrosis Subíntima 1 punto, Hiperplasia Moderada Media 2 puntos, Hiperplasia Leve Media 1 punto, Duplicación de la Elástica 1 punto, Proliferación Extracapilar 1 punto, Proliferación Endocapilar 1 punto, Necrosis Segmentaria 1 punto, MAT : 1 punto. IFTA-VASC: Escala otorgada a la sumatoria de un puntos de los siguientes hallazgos: IFTA I: 1 punto, IFTA II 2 puntos, IFTA III 3 puntos, Hialinosis Arteriolar 1 punto, Fibrosis Subíntima 1 punto, Hiperplasia Moderada Media 2 puntos, Hiperplasia Leve Media 1 punto, Duplicación de la Elástica 1 punto, Proliferación Extracapilar 1 punto, Proliferación Endocapilar 1 punto, Necrosis Segmentaria 1 punto, MAT : 1 punto.						

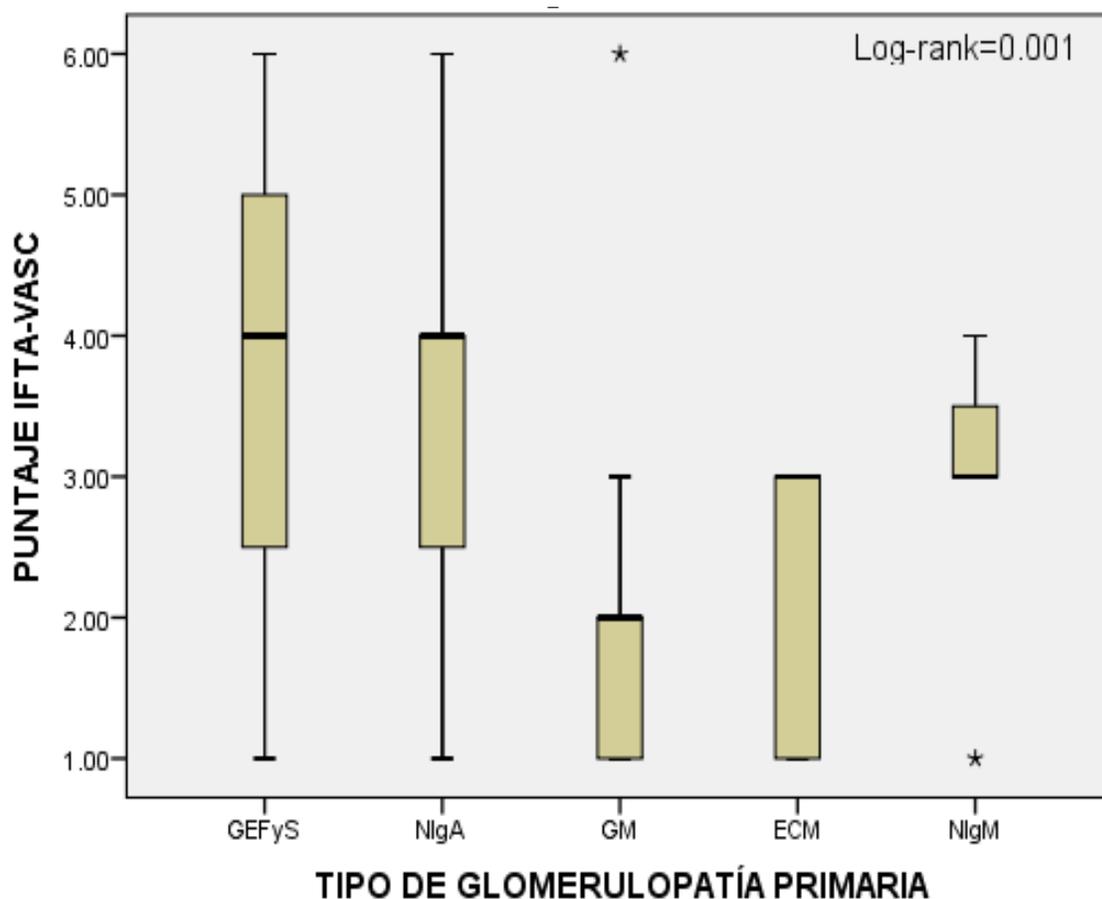


Figura 3. Diagrama de Caja-Bigote donde se observa mayor puntaje IFTA-VASC en GEFyS y NIgA de forma significativa comparado con GM, ECM y NIgM, ($p=0.001$).

Se evaluaron los tratamientos establecidos así como la respuesta a los mismos en su primer, segundo, tercer, cuarto y quinto esquema por tipo Glomerulopatías Primarias así como las dosis ponderales de los distintos tipos de inmunosupresores que a continuación se mencionan:

Los esquemas de tratamiento inicial utilizados por tipo de Glomerulopatía Primaria así como la respuesta se muestran en la Tabla 6. La Glomerulopatía que tuvo mayor proporción de pacientes con respuesta completa al primer esquema de tratamiento independientemente del esquema usado fue ECM (71.4%) comparado con NIgA (31.3%), NIgM (28.6%), GM (23.5%) y GEFyS (17.9%) ($p=0.06$); la Glomerulopatía que mostró una menor proporción de pacientes sin respuesta al primer esquema de tratamiento fue GEFyS (74.4%) comparado con GM (58.8%), NIgA (50%), NIgM (42.9%) y ECM (14.3%) ($p=0.02$).

En la GEFyS el primer esquema más usado fue PDN sola en el 41%, seguido de IECA/ARA II en el 38.4%, PDN-IC en el 12.8% y PDN-MMF en el 8%. De estos esquemas el que tuvo la mayor proporción de respuestas completa (RC)/(RP) fue PDN-MMF (RC 66.6% y RP 0%) seguido de PDN (RC 20% y RP 20%) y PDN-IC (RC 26% y RP 6.2%).

En NIgA el esquema inicial más utilizado fue PDN como terapia única en el 56%, seguido de IECA/ARA II en el 31%, PDN-IC en el 12.5%, PDN-IC y PDN-MMF no se utilizaron. De los esquemas antes descritos la mayor proporción de (RC/RP) fue en IECA/ARA II (RC 40% y RP 20%), el segundo esquema con mayor (RC/RP) fue PDN-CFM (RC 0% y RP 50%) seguido de PDN como terapia única con (RC 38% y RP 11%).

En GM el primer esquema terapéutico que se utilizó más fue PDN-CFM en un 52%, seguido de PDN como terapia única en 35%, IECA/ARAI y PDN-IC en un 5.8% y PDN-MMF no se utilizó. El esquema de tratamiento que mayor tasa de (RC/RP) tuvo fue PDN-IC (RC 100%), seguido de PDN-CFM con (RC 33% y RP 11%), PDN con (RC 35% y RP 0%) y IECA/ARA II con (RC 0% y RP 0%).

En ECM el primer esquema de tratamiento que más se utilizó fue PDN como terapia única en un 85% con (RC66.6% ,RP16.6, SR 16.6%) y el segundo esquema más utilizado fue (IECA/ARA II) en un 14.2% con (RC 100%).

En la NIgM el primer esquema de tratamiento más utilizado fue (IECA/ARA II) en el 57%, seguido de PDN en el 28.5% y PDN-MMF en el 14%. El esquema que tuvo mayor (RC/RP) fue PDN-MMF con (RC 100%), en segundo lugar los esquema que mostraron mayor (RC/RP) similares fueron PDN y (IECA/ARAI) con (RC 0% y RP 50%) y (RC 25% y RP 25%) respectivamente.

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

TABLA 6. PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y RESPUESTA POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA PRIMARIA					
	GEFyS n=39	NlgA n=16	GM n=17	ECM n=7	NlgM n=7
IECA/ARAIi n(%)	15(38.4)	5(31)	1(5.8)	1(14.2)	4(57%)
Respuesta Completa	0(0)	2(40)	0(0)	1(100)	1(25%)
Respuesta Parcial	1(7)	1(20)	0(0)	0(0)	1(25%)
No respuesta	14(93)	2(40)	1(100)	0(0)	2(50%)
PREDNISONA n(%)	16(41)	9(56)	6(35)	6(85)	2(28.5%)
Respuesta Completa	4(25)	3(38)	0(0)	4(66.6)	0(0%)
Respuesta Parcial	1(6.25)	1(11)	2(33.3)	1(16.6)	1(50%)
No respuesta	11(68)	5(55)	4(66.6)	1(16.6)	1(50%)
PDN/IC n(%)	5(12.8)	0(0)	1(5.8)	0(0)	0(0%)
Respuesta Completa	1(20)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0%)
Respuesta Parcial	1(20)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0%)
No respuesta	3(60)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0%)
PDN/MMF n(%)	3(8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14%)
Respuesta Completa	2(66.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100%)
Respuesta Parcial	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0%)
No respuesta	1(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0%)
PDN/CFM n(%)	0(0)	2(12.5)	9(52)	0(0)	0(0%)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	3(33)	0(0)	0(0%)
Respuesta Parcial	0(0)	1(50)	1(11)	0(0)	0(0%)
No respuesta	0(0)	1(50)	5(55)	0(0)	0(0%)
TOTAL RESPUESTA COMPLETA	7 (17.9)	5(31.3)	4(23.5)	5(71.4)*	2(28.6)
TOTAL RESPUESTA PARCIAL	3 (7.7)	3(28.7)	3(17.7)	1(14.3)	7(28.5)
TOTAL SIN RESPUESTA	29 (74.4)	8(50)	10(58.8)	1(14.3)**	3(42.9)
GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NlgM Nefropatía por IgM.*p=0.06, ** p=0.02 para la comparación entre grupos.					

El segundo esquema de tratamiento utilizado por tipo de Glomerulopatía Primaria que no respondió a un primer esquema se describe en la Tabla 7, el uso de (IECA/ARA II) como segundo esquema de tratamiento no fue utilizado en ningún tipo de Glomerulopatía Primaria.

La Glomerulopatía que tuvo más pacientes en respuesta completa con el segundo esquema de tratamiento independientemente del esquema utilizado fue NlgM (50%) seguido de con GM (40%), GEFyS (0%), NlgA (0%) y ECM (0%); de igual forma la Glomerulopatía que mostró una menor proporción de pacientes sin respuesta al segundo esquema terapéutico fue GEFyS (77.7%) seguido de NlgA (66.7%), NlgM (50%), GM (40%) y ECM (0%).

En GEFyS el segundo esquema de tratamiento que más se utilizó fue PDN-IC en el (55%) y PDN-MMF en (55%), PDN-CFM, PDN-RTX y PDN-AZA en un (11%). De estos esquemas el que tuvo la mayor proporción (RC)/(RP) fue PDN-IC (RC 0% y RP 40%), los esquemas de PDN-MMF, PDN-CFM, PDN-RTX y PDN-AZA el (100%) no tuvo respuesta como segundo esquema de tratamiento.

En la NlgA como segundo esquema más utilizado fue PDN-MMF en el (50%), seguido de PDN, PDN-IC, PDN-CFM en un (16%). De los esquemas antes descritos la mayor proporción de (RC/RP) fue en PDN-MMF (RC 0% y RP 66.6%), el resto de esquemas sin ningún tipo de respuesta.

En GM el segundo esquema terapéutico que se utilizó más fue PDN-MMF en el (40%), seguido en la misma proporción de un (20%) por PDN-IC, PDN-CFM y PDN-RTX. Los esquemas de tratamiento que mayor (RC/RP) mostraron fueron PDN-IC y PDN-RTX con (RC 100%), seguido de PDN-MMF con (RC 0% y RP 50%), el esquema de PDN-CFM (RC 0% y RP 0%).

En ECM el segundo esquema fue PDN-MMF en 1 paciente el cual mostró respuesta parcial. Mientras que en NlgM el segundo esquema que solo se utilizó fue PDN-IC en dos pacientes, uno de ellos tuvo respuesta completa y el otro sin respuesta.

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

TABLA 7. SEGUNDO ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y RESPUESTA POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA PRIMARIA					
	GEFyS	NigA	GM	ECM	NigM
PREDNISONA n(%)	0(0)	1(16)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Parcial	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
No respuesta	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)
PDN/IC n(%)	5(55)	1(16)	1(20)	0(0)	2(100)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)	1(50)
Respuesta Parcial	2(40)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
No respuesta	3(60)	1(100)	0(0)	0(0)	1(50)
PDN/MMF n(%)	1(11)	3(50)	2(40)	1(100)	0(0)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Parcial	0(0)	2(66)	1(50)	1(100)	0(0)
No respuesta	1(100)	1(33)	1(50)	0(0)	0(0)
PDN/CFM n(%)	1(11)	1(16)	1(20)	0(0)	0(0)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Parcial	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
No respuesta	1(100)	1(100)	1(100)	0(0)	0(0)
PDN/RITUXIMAB n(%)	1(11)	0(0)	1(20)	0(0)	0(0)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)
Respuesta Parcial	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
No respuesta	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
PDN/AZA n(%)	1(11)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Completa	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Respuesta Parcial	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
No respuesta	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
TOTAL RESPUESTA COMPLETA	0(0)	0(0)	2(40)	0(0)	1(50)
TOTAL RESPUESTA PARCIAL	2(22.3)	2(33.3)	1(20)	1(100)	0(0)
TOTAL SIN RESPUESTA	7(77.7)	4(66.7)	2(40)	0(0)	1(50)

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NigA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NigM Nefropatía por IgM.

Diez pacientes requirieron de un tercer esquema de tratamiento, tres con GEFyS a base de PDN (n=1), PDN-IC (n=1) y PDN-MMF (n=1), de los cuales ninguno tuvo algún tipo de respuesta; tres pacientes con NIGA recibieron tercer esquema a base de PDN-IC (n=1), PDN-MMF (n=1) y PDN-CFF (n=1), en los cuales tampoco hubo algún tipo de respuesta; dos pacientes con GM a base de PDN-IC (n=1) y PDN-MMF (n=1), ambos con respuesta completa; un paciente con ECM a base de PDN-RTX con respuesta parcial; y finalmente un paciente con NigM a base de PDN-MMF sin respuesta.

El cuarto esquema se ofreció a cuatro pacientes: GEFyS (n=1) a base de PDN-RTX sin respuesta, NIgA (n=2) con PDN-MMF sin respuesta y GM (n=1) a base de PDN-RTX no tuvo respuesta. El quinto esquema de tratamiento se dio a (n=2) un paciente con NIgA a base de PDN-IC sin respuesta y otro paciente con ECM a base de PDN-IC que mostró respuesta completa.

En la Tabla 8, se muestra la dosis y días de tratamiento de los diferentes inmunosupresores por tipo de Glomerulopatía Primaria. No hubo diferencias en la dosis ponderal de inducción con PDN de acuerdo al tipo de Glomerulopatía Primaria (NIgM con 0.78 [0.54-0.88] mg/kg/día, ECM 0.69 [0.59-0.77] mg/kg/día, GM 0.51 [0.38-0.74] mg/kg/día, GEFyS 0.49 [0.37-0.74] mg/kg/día y en NIgA 0.48 [0.44-0.76] mg/kg/día) (p=NS para la comparación entre grupos), tampoco hubo diferencias significativas en la duración de la inducción en los distintos tipos de Glomerulopatías Primarias (NIgM 98 [95-170] días, ECM 92 [89-115] días, NM 88 [79-119] días, NIgA 83 [49-120] días y en GEFyS 60 [46-114] días (p=NS para la comparación entre grupos).

La dosis ponderal de PDN en mantenimiento no tuvo diferencia significativa entre los distintos tipos de Glomerulopatías estudiadas, en GEFyS 0.13 mg/kg/día [0.07-0.19] mg/kg/día, ECM 0.13 [0.12-0.14] mg/kg/día, NIgM 0.12 [0.10-0.20] mg/kg/día, NIgA 0.10 [0.007-0.13] mg/kg/día y en GM 0.09 [0.07-0.14] mg/kg/día) (p=NS para la comparación entre grupos), la duración del tratamiento de mantenimiento con PDN fue similar en los distintos tipos de Glomerulopatías, GM 518 días [217-902] días, NIgM 399 [244-529] días, GEFyS 385 [162-627] días, NIgA 366 [158-945] días y en ECM 254 [122-384] días) (p=NS para la comparación entre grupos).

En la dosis utilizada de MMF no hubo diferencia significativa en los diferentes tipos de Glomerulopatías Primarias, GEFyS 1.5 [1-2] g/día, GM 1.5 [1.25-1.75] g/día, NIgA 1 [1-1.5] g/día, ECM 1 [1-1] g/día y en NIgM 1 [1-1] g/día) (p=NS para la comparación entre grupos); así como tampoco en los días de duración en el tratamiento, NIgM 642 [376-907] días, GEFyS 588 [306-677] días, NIgA 442 [371-469] días, GM 164 [146-182] días y en ECM 74 [74-74] días) (p=NS para la comparación entre grupos).

La dosis de CFM fue similar en las Glomerulopatías analizadas, GM 6 [5-6] g, NIgA 6 [4.5-6] g, GEFyS 2 [2-2] g) (p=NS para la comparación entre grupos); de igual forma no hubo diferencia significativa en los días de tratamiento con CFM, GM 161 [149-232] días, NIgA 159 [151-181] y en GEFyS 64 [64-64]) (p=NS para la comparación entre grupos).

En la dosis ponderal de CyA no hubo diferencia significativa en los distintos grupos, NIgM 4.09 [4.09-4.09] mg/kg/día, GM 2.4 [2.3-2.7] mg/kg/día y GEFyS 1.7 [1.3-1.9] mg/kg/día) (p=NS para la comparación entre grupos); así como en la dosis ponderal de FK, NIgM y GM 0.60 [0.06-0.06], en GEFyS 0.05 [0.05-0.07] mg/kg/día, NIgA 0.04 [0.42-0.47] mg/kg/día) (p=NS para la comparación entre grupos). De igual forma no hubo diferencia en los días utilizados en los IC, GEFyS 450 [128-595] días, NIgA 433 [417-449] días, NIgM 309 [274-344] días y en GM 280 [140-447] días) (p=NS para la comparación entre grupos).

No hubo diferencia significativa en los días utilizados de AZA entre GM 1351 [1351-1351] días y GEFyS 497[497-497]días (p=NS para la comparación entre los grupos).

La dosis acumulada utilizada de RTX fue similar en GEFyS con una mediana de 1.75 [1.37-2.1] g, en GM y ECM la dosis fue la misma con una mediana de 1 [1-1]g, (p=NS para la comparación entre grupos); no se encontraron diferencias en los días de tratamiento con RTX entre los distintos tipos de Glomerulopatías, GEFyS 57[41-73] días, en ECM 30 [30-30] días y en GM 20 [20-20] días) (p=NS para la comparación entre grupos).

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

TABLA 8. DOSIS Y DIAS DE TRATAMIENTO DE INMUNOSUPRESORES DE ACUERDO A TIPO DE GLOMERULOPATÍA PRIMARIA					
	GEF y S	NIgA	NM	ECM	NIgM
PDN PONDERAL INDUCCIÓN (mg/kg/día)	0.49[0.37-0.74]	0.48[0.44-0.76]	0.51[0.38-0.74]	0.69[0.59-0.77]	0.78[0.54-0.88]
DÍAS DE TX INDUCCIÓN PDN	60[46-114]	83[49-120]	88[79-119]	92[89-115]	98[95-170]
DOSIS PONDERAL DE PDN EN MANTENIMIENTO (mg/kg/día)	0.13[0.07-0.19]	0.10[0.007-0.13]	0.09[0.07-0.14]	0.13[0.12-0.14]	0.12[0.10-0.20]
DÍAS DE TX PDN MANTENIMIENTO	385[162-627]	366[158-945]	518[217-902]	254[122-384]	399[244-529]
DOSIS MMF (g/día)	1.5[1-2]	1[1-1.5]	1.5[1.25-1.75]	1[1-1]	1[1-1]
DÍAS DE MMF	588[306-677]	442[371-469]	164[146-182]	74[74-74]	642[376-907]
DOSIS DE CFM (g/acumulados)	2[2-2]	6[4.5-6]	6[5-6]	NO	NO
DÍAS DE TX EN CFM	64[64-64]	159[151-181]	161[149-232]	NO	NO
DOSIS PONDERAL DE CICLOSPORINA (mg/kg/día)	1.7[1.3-1.9]	NO	2.4[2.3-2.7]	NO	4.09[4.09-4.09]
DOSIS PONDERAL TACROLIMUS (mg/kg/día)	0.05[0.05-0.07]	0.04[0.04-0.04]	0.06[0.06-0.06]	NO	0.60[0.60-0.60]
DÍAS DE TX DE CICLOSPORINA	450[128-595]	433[417-449]	280[140-447]	NO	309[274-344]
DÍAS DE TX AZA	497[497-497]	NO	1351[1351-1351]	NO	NO
DOSIS DE RITUXIMAB (g/acumulados)	1.75[1.37-2.1]	NO	1[1-1]	1[1-1]	NO
DÍAS DE TX RITUXIMAB	57.5[41-73]	NO	20[20-20]	30[30-30]	NO

Se evaluaron los cambios clínicos y bioquímicos al final del seguimiento por tipo de Glomerulopatías Primarias que a continuación se mencionan: los niveles de ácido úrico son más elevados con tendencia a la significancia estadística en NIgM 7.8 [4.6-7.8] mg/dL, seguido de GEFyS 6.8 [5.9-7.3] mg/dL, NIgA 6.3[4.8-7.2]mg/dL, ECM 5.3 [4.4-7.4]mg/dL y GM 5.2 [4.1-6.9] mg/dL,(p=0.05) (Tabla 9).

Los niveles de CrS fueron significativamente más bajos en ECM 0.7 [0.5-0.8] mg/DI y GM 0.9 [0.5-1] mg/dL comparado con GEFyS 2.0 [1.2-3.4] mg/dL NIgM 1.7 [0.5-1.7] mg/dL, y NIgA 1.7 [1.2-3.4] mg/dL (Tabla 9) (p=<0.001).

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

La TFGe CKD-EPI fue significativamente mayor en ECM 112.3[100-143.8] mL/min/1.73m² comparada con GM 99 [74.9-118.5] mL/min/1.73m², NlgM 58 [6.6-58] mL/min/1.73m², NlgA 44.3 [18.5-66.1] mL/min/1.73m² y GEFyS 37.9[18.2-68.9] mL/min/1.73m² (Tabla 9)(p=<0.001); así como en la TFGe por MDRD fue mayor de forma significativa en ECM 109.7 [92.2-194] ml/min/1.73m² comparada con GM 94.2 [70.2-148.4] mL/min/1.73m², NlgM 56.7 [7.7-56.7] mL/min/1.73m², NlgA 44.5 [18.3-62.3] mL/min/1.73m² y GEFyS 36.8 [18.8-68.1] mL/min/1.73m² (Tabla 9)(p=0.001).

No se encontraron diferencias significativas entre la TAS, TAD, IMC, Hemoglobina, Colesterol, Triglicéridos, Albúmina, IPrCrU y Proteinuria en 24 horas en las distintas Glomerulopatías al final del seguimiento.

TABLA 9. PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO POR TIPO DE GLOMERULOPATÍA PRIMARIA

	GEFyS	NlgA	GM	ECM	NlgM	P ^a
TAS (mmHg)	133[119-142]	140[128-155]	120[115-139]	110[102-125]	129[99-129]	NS
TAD(mmHg)	82[69-89]	88[72-90]	77[67-88]	67[62-83]	76[56-76]	NS
IMC (Kg/m ²)	26.6[23.6-30.1]	24.9[22.2-31.1]	25.2[23.5-30.4]	23.1[18.9-29.3]	22.2[17.9-22.2]	NS
Ácido Úrico (mg/dL)	6.8[5.9-7.3]	6.3[4.8-7.2]	5.2[4.1-6.9]	5.3[4.4-7.4]	7.8[4.6-7.8]	0.05
Hemoglobina (mg/dL)	13.8[11.9-16.2]	14.5[10.7-17.1]	14.2[12.8-14.9]	13.5[12.8-14.5]	14.5[19.7-14.5]	NS
Colesterol (mg/dL)	197[166-249]	201[141-236]	195[160-240]	242[193-375]	184[171-184]	NS
Triglicéridos (mg/dL)	177[141-237]	176[97-263]	204[123-322]	298[91-352]	120[105-120]	NS
Albúmina (g/dL)	3.6[3.4-4]	3.6[3.2-4.1]	3.6[2.3-4.3]	4.1[2.4-4.5]	4[1.2-4]	NS
Creatinina (mg/dL)	2[1.2-3.4]	1.7[1.2-3.4]	.9[0.5-1]	0.7[0.5-0.82]	1.7[0.5-1.7]	<0.001
TFG CKD-EPI	37.9[18.2-68.9]	44.3[18.5-66.1]	99[74.9-118.5]	112.3[100-143.8]	58[6.6-58]	<0.001
TFF MDRD	36.8[18.8-68.1]	44.5[18.3-62.3]	94.2[70.2-148.4]	109.7[94.2-194]	56.7[7.7-56.7]	0.001
IPrU/CrU (g/g)	1.69[0.6-2.6]	0.8[0.2-2.1]	0.1[0.06-3.2]	0.09[0.05-0.68]	0.15[0.12-8.2]	NS
Proteinuria mg/24hrs	2171[969-3030]	1232[210-2100]	122[77-3684]	124[95-154]	292[230-3296]	NS

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NlgA: Nefropatía por IgA; GM Glomerulopatía Membranosa; NlgM Nefropatía por IgM

^a Los valores de P se obtuvieron de un modelo lineal ANOVA para probar la igualdad en la población entre los grupos de GEFyS, NlgA, GM y NlgM. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD (*Modification of diet in renal disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil ó proporción.

El seguimiento de los pacientes en las Glomerulopatías Primarias analizadas de forma global fue 701[365-1244] días, en GEFyS 669[380-1239] días, NIgA 1120[586-1547] días, GM 809[365-1054] días, ECM 458[327-622] días y en NIgM 396[365-865] días; se incluyeron 3 pacientes con más de 3 años de seguimiento lo que modifica los días de seguimiento referidos anteriormente.

De los pacientes analizados 2.3% (n=2) requirieron de soporte de la función por medio de hemodiálisis y posteriormente salieron de diálisis. De los pacientes analizados 23.2% (n=20) requirieron terapia de reemplazo renal, 45% (n=9) por medio de diálisis peritoneal, 40 % (n=8) hemodiálisis y 5% (n=3) fueron trasplantados.

Durante el seguimiento de los pacientes en las distintas Glomerulopatías analizadas el 29% (n=25) tuvieron TFGe CKD-EPI menor de 15ml/min/1.73m², aun que no hubo diferencia significativa en las Glomerulopatías Primarias con este desenlace, GEFyS tuvo 52% (n=13), NIgA 16% (n=4),GM 16%(n=4), NIgM 16%(n=4) y ECM 0%.

En el análisis final murieron 6 (6.9%) del total de pacientes, en GEFyS 66.6% (n=4), NIgA 16.6% (n=1) y en GM 16.6 % (n=1) (p=NS para la comparación entre grupos).

En el análisis de sobrevida para el desenlace compuesto (TFGe <15mL/min/1.73m², diálisis o muerte) las variables basales que se asociaron a mayores eventos fueron: HAS (Log-rank <0.001) (Fig 4), DM2 (Log-rank 0.002) (Fig 5), Síndrome Nefrítico (Log-rank 0.002) (Fig 6), proteinuria mayor a 3000mg/24hrs al momento del diagnóstico (Log-rank 0.03) (Fig 7) , TFGe < 60 ml/min/1.73m² al momento del diagnóstico (Log-rank < 0.001) (Fig 8) ,IFTA-VASC ≥ 4 (log-rank 0.004) (Fig 9), no tener respuesta al primer esquema de tratamiento (Log-rank 0.01) (Fig 10) y el uso de esteroide en el tratamiento (Log-rank 0.01) (Fig 11).

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON Y SIN HAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

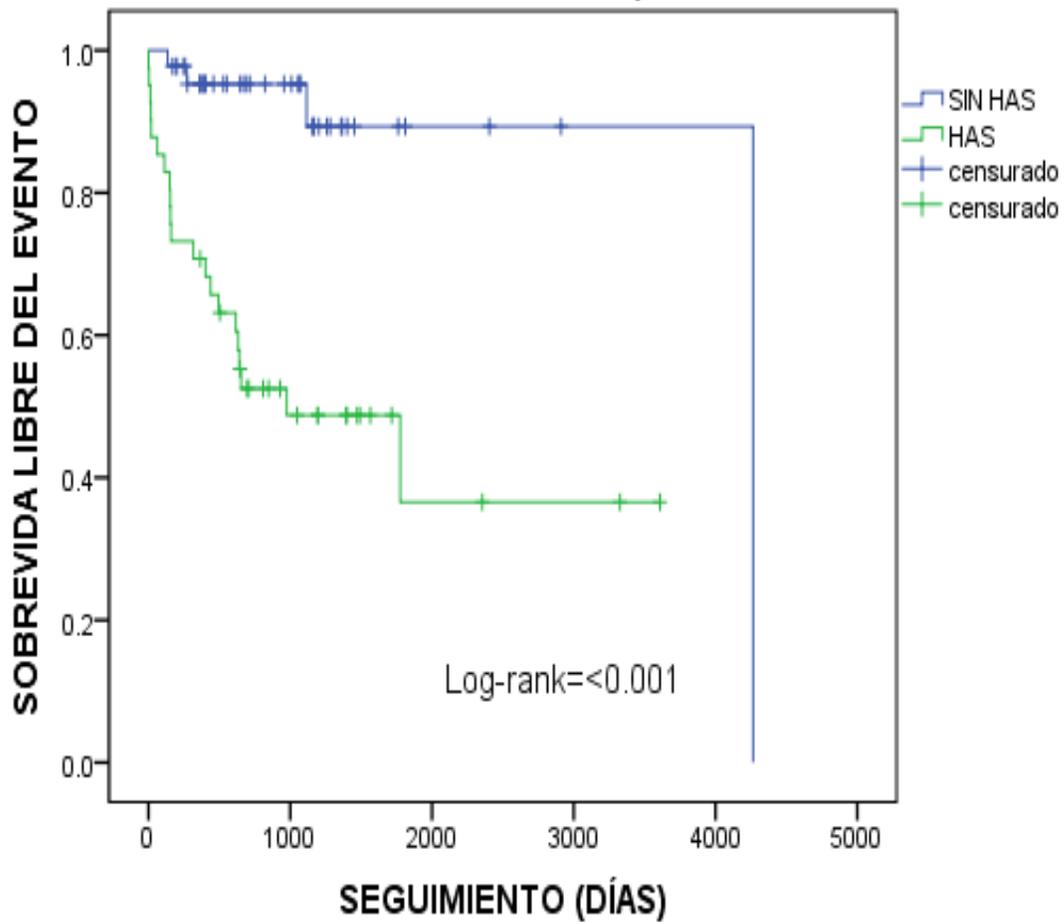


Figura 4. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes con y sin Hipertensión Arterial al momento del diagnóstico.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON Y SIN DM2 AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

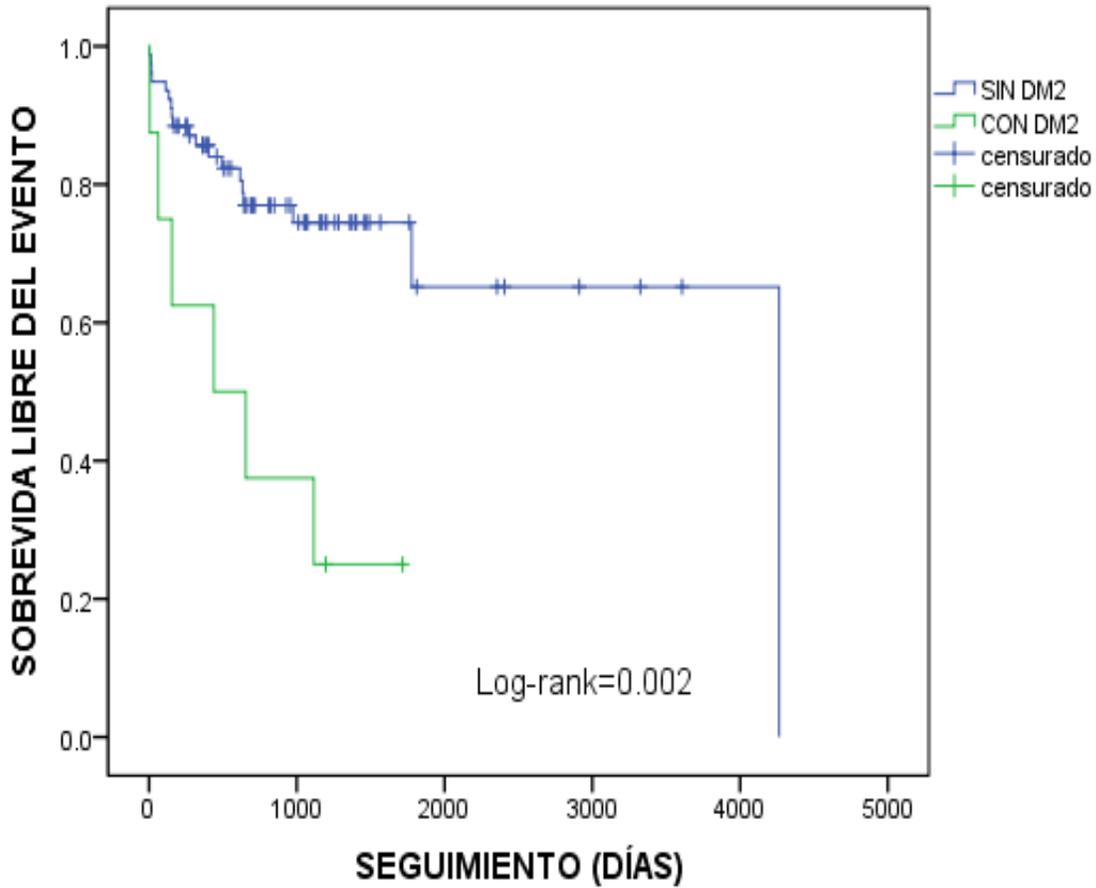


Figura 5. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes con y sin Diabetes Mellitus 2 al momento del diagnóstico.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO DE ACUERDO AL SÍNDROME NEFROLÓGICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

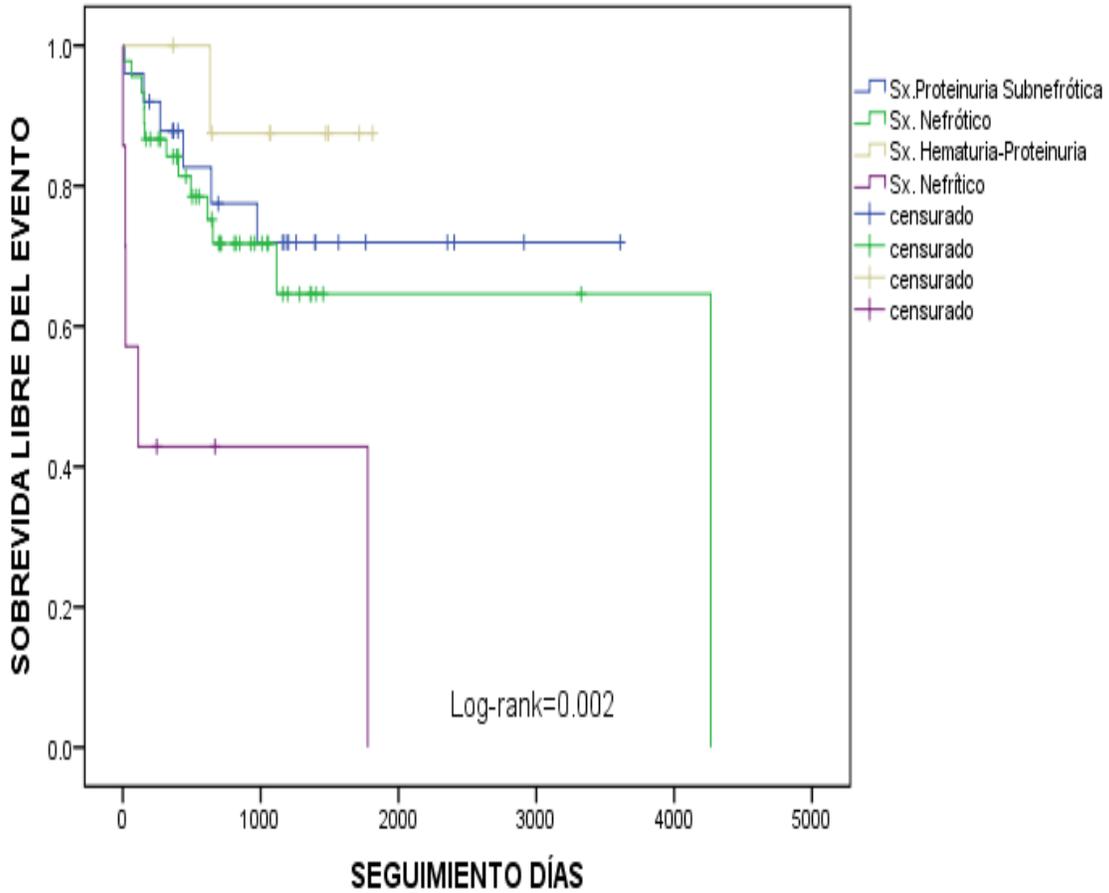


Figura 6. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, requerimiento de diálisis o muerte) de acuerdo al síndrome nefrológico de presentación.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON PROTEINURIA MAYOR A 3000mg/ 24 hrs AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

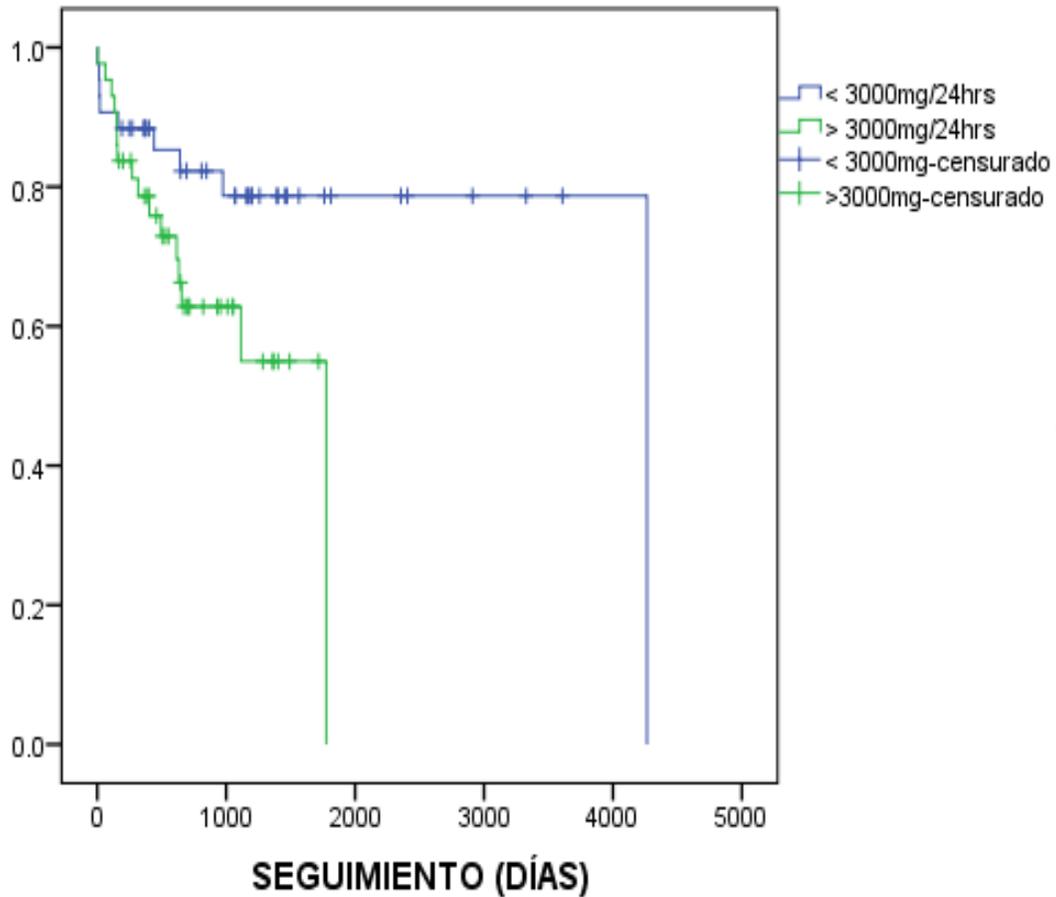


Figura 7. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes con proteinuria mayor o menor de 3000mg en 24 horas al momento del diagnóstico en las diferentes tipos de Glomerulopatías Primarias.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON TFGe < Ó > 60 mL/min AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

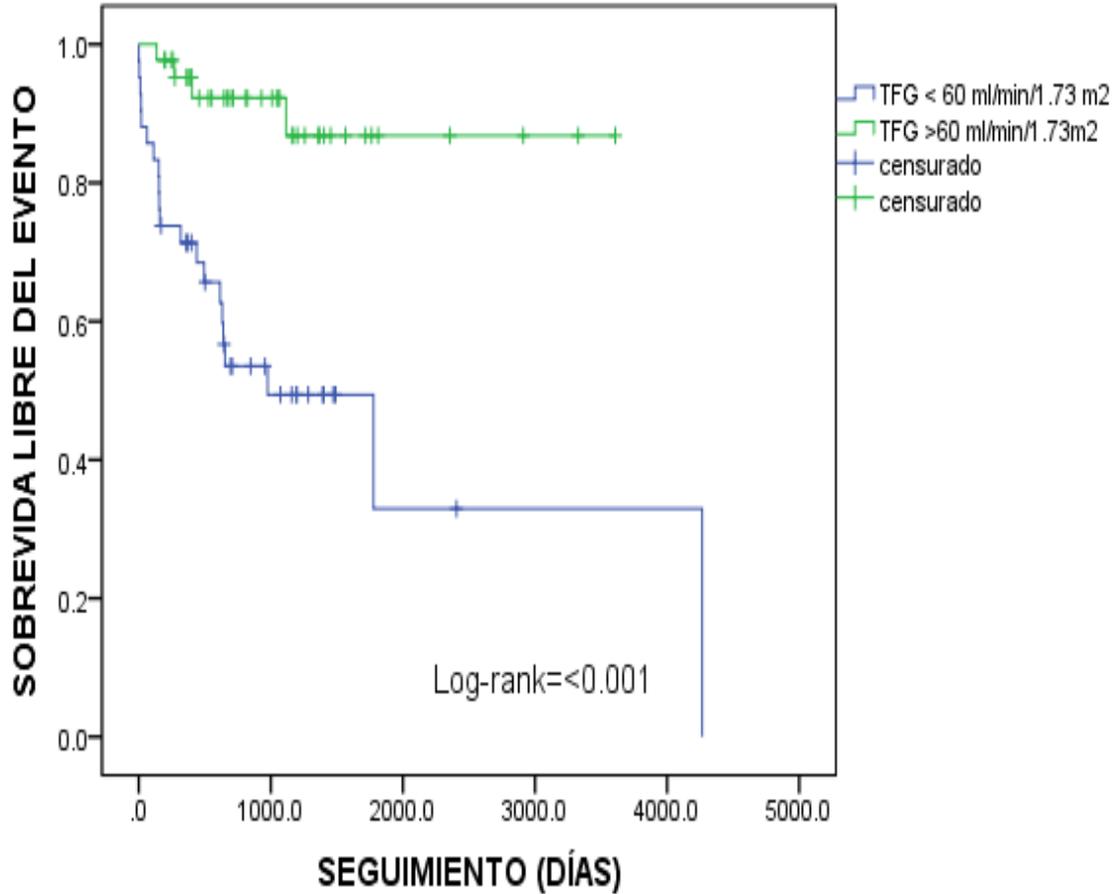


Figura 8. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes con tasa de filtrado glomerular mayor o menor de 60 ml/min/1.73m² al momento del diagnóstico.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON IFTA-VASC ≥ 4 AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

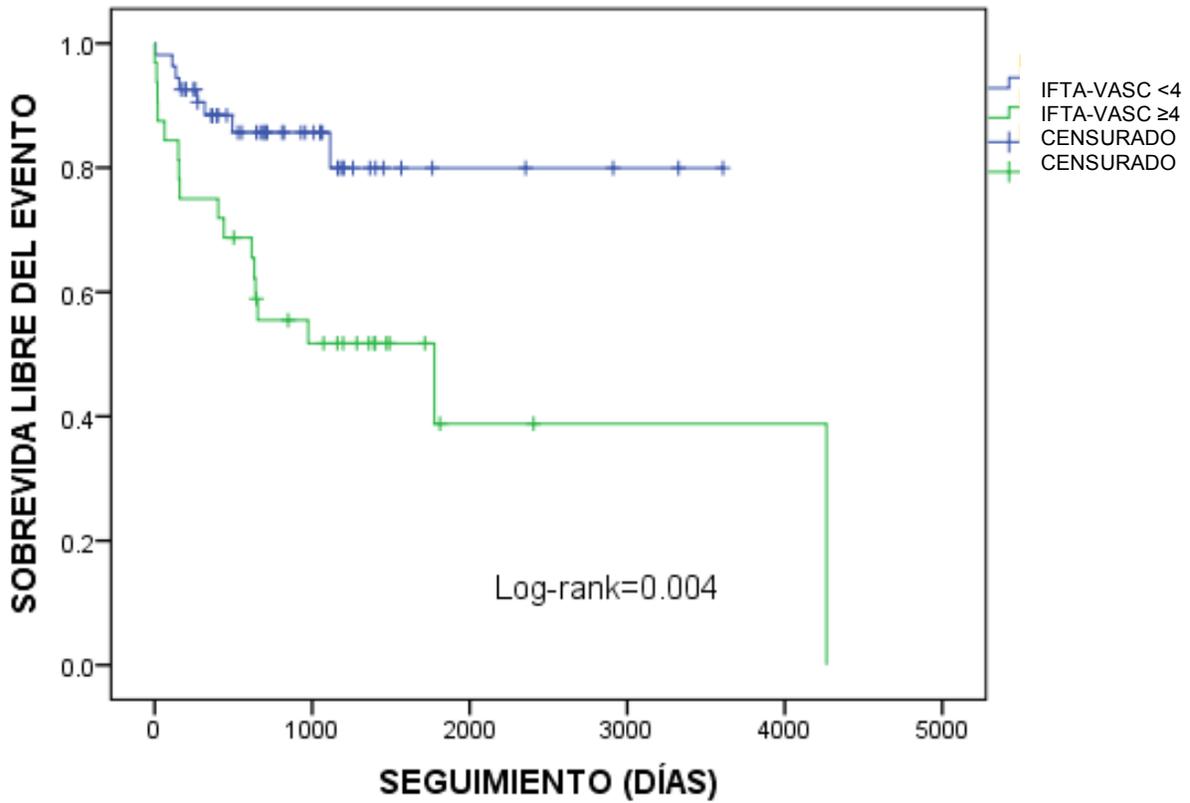


Figura 9. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes con IFTA-VASC < o ≥ 4 . . IFTA-VASC: Escala otorgada a la sumatoria los siguientes hallazgos: IFTA I: 1punto, IFTA II 2 puntos, IFTA III 3 puntos, Hialinosis Arteriolar 1 punto, Fibrosis Subíntima 1 punto, Hiperplasia Moderada Media 2 puntos, Hiperplasia Leve Media 1 punto, Duplicación de la Elastica 1 punto, Proliferación Extracapilar 1 punto, Proliferación Endocapilar 1 punto, Necrosis Segmentaria 1 punto, MAT : 1 punto.

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES DE ACUERDO AL TIPO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL

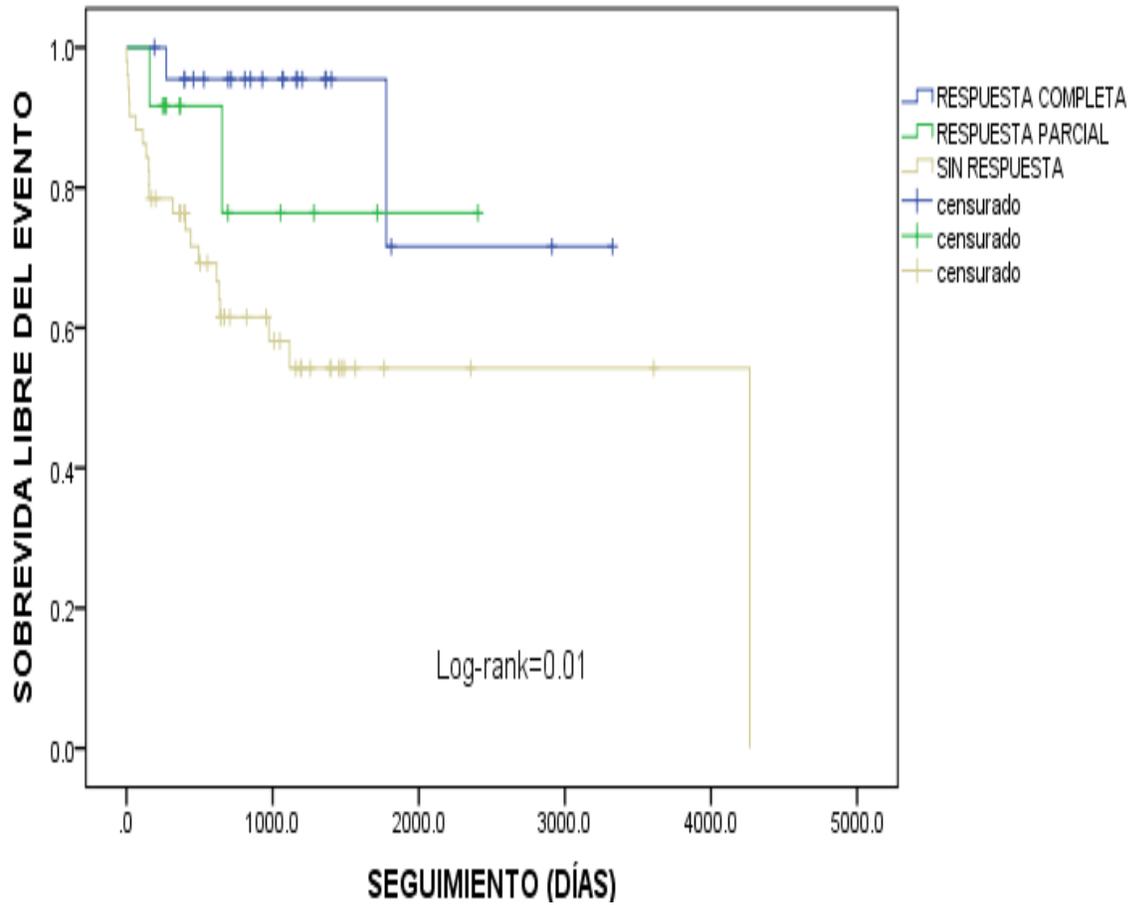


Figura 10. Curva de supervida libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) de acuerdo al tipo de respuesta al tratamiento en los distintos tipos de Glomerulopatías Primarias .

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO EN PACIENTES CON Y SIN ESTEROIDE EN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO INICIAL

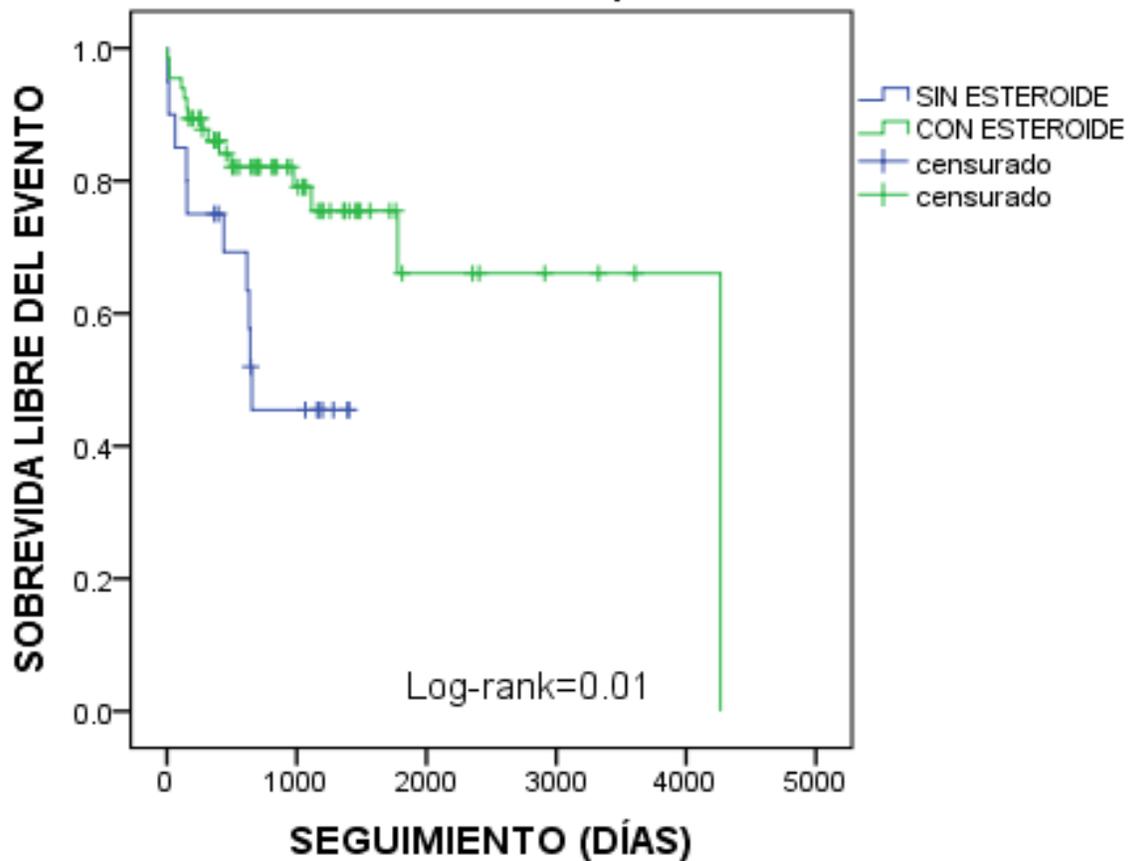


Figura 11. Curva de supervivencia libre del evento (TFG menor de 15ml/min/1.73m², requerimiento de diálisis o muerte) en pacientes que recibieron o no recibieron esteroide en el esquema de tratamiento en los diferentes tipos de Glomerulopatías Primarias.

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

De las variables que se asociaron con el evento de (muerte, TFG < 15ml/min/1.73m² o necesidad de diálisis o muerte), en el análisis multivariado de riesgo proporcionales de Cox ajustado al modelo 1, muestra como factor de riesgo independiente a HAS al momento del diagnóstico HR 4.76 (IC 95% 1.31-16.35) (p=0.01), TFGe mayor de 60ml /min/1.73m² con HR 0.30 (IC 95% 0.09-0.88) (p=0.02) y proteinuria mayor a 3000mg en 24 horas con HR 2.38 (IC 95% 1.01-5.63) (p=0.04); ajustado al modelo 2 muestra como factor de riesgo de evento (muerte, TFG < 15ml/min/1.73m² o necesidad de diálisis), proteinuria mayor a 3000mg en 24 horas con HR 2.48 (IC 95% 0.03-5.93) (p=0.04) e IFTA-VASC mayor de 3 con HR 3.08 (IC 95% 1.27-7.44) (p=0.01); ajustado al modelo 3 como factor de riesgo del evento (muerte, TFG < 15ml/min/1.73m² o necesidad de diálisis), respuesta parcial o completa al tratamiento con HR 0.26 (IC 95% 0.09-0.75) (p=0.01) e IFTA-VASC mayor de 3 HR 3.03 (IC 95% 1.29-7.10) (p= 0.01) (Tabla 10).

TABLA 10 . ANÁLISIS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX PARA EVALUAR EL DESENLACE COMPUESTO PRIMARIO				
	Wald	HR	IC 95%	P
Modelo 1				
Edad > 28 años	0.01	0.98	0.53 – 2.75	NS
HAS	5.6	4.76	1.31 – 17.35	0.01
TFGe CKD-EPI > 60ml/min /1.73m ²	4.76	0.30	0.09 – 0.88	0.02
Proteinuria > 3000mg en 24 horas	3.89	2.38	1.01 – 5.63	0.04
Modelo 2				
DM 2	2.77	2.29	0.86 – 6.06	0.09
Proteinuria > 3000mg en 24 horas.	4.14	2.48	0.03 – 5.93	0.04
IFTA – VASC > 3	6.23	3.08	1.27 – 7.44	0.01
Modelo 3				
Esteroide/Inducción	0.78	0.66	0.26 – 1.65	NS
Respuesta Parcial o Completa	6.16	0.25	0.09 – 0.75	0.01
IFTA – VASC > 3	6.52	3.03	1.29 – 7.10	0.01
IFTA-VASC: Escala otorgada a la sumatoria de los siguientes hallazgos: IFTA I: 1punto, IFTA II 2 puntos, IFTA III 3 puntos, Hialinosis Arteriolar 1 punto, Fibrosis Subíntima 1 punto, Hiperplasia Moderada Media 2 puntos, Hiperplasia Leve Media 1 punto, Duplicación de la Elastica 1 punto, Proliferación Extracapilar 1 punto, Proliferación Endocapilar 1 punto, Necrosis Segmentaria 1 punto, MAT : 1 punto.				

Discusión

En nuestro estudio se observó que la Glomerulopatía Primaria más frecuente fue GEFyS en el 43.5% de los casos, datos similares publicados en nuestro continente, por ejemplo Korbet SM et al en Estados Unidos de Norte América, en 340 biopsias analizadas el 57% tenían GEFyS ⁴⁸, por su parte Luis Fernando Arias et al en Sur América (Colombia) en 1040 biopsias de riñones nativos encontró que el 34.8% tenía GEFyS ⁴⁷ y Patricia Malafronte et al en 1131 biopsias de riñones nativos con el 29.7% en Brasil ⁵³; mientras que en otros continentes predomina la NIgA. Pierre Simón et al en el Oeste de Francia ⁵⁴ con 28 casos por millón de habitantes con NIgA, Francisco Rivera et al ⁵⁵ en España en 9378 biopsias analizadas de riñones nativos, 22% con NIgA en menores de 15 años, 27.4% con NIgA de 16 años a 65 años y 16.6% con NIgA en mayores de 65 años y James Heaf et al ⁶ en Dinamarca incidencia de 10.8 casos por cada millón de habitantes con NIgA.

En nuestro estudio la mediana de edad fue menor de forma global en los diferentes tipos de Glomerulopatías Primarias (30.9 años), comparando con Francia cuyo promedio de edad fue de 40.9 ± 17 años ⁵⁴, en Taiwán ²⁴ su promedio de edad en el grupo global fue de $44 \text{ años} \pm 16 \text{ años}$ y en Dinamarca ⁶ de 38.3 ± 19.3 años.

Encontramos que la presencia de HAS al momento del diagnóstico tenía una mayor incidencia de forma significativa en el grupo de GEFyS con (56%), y menor en el grupo de pacientes con ECM (0%) datos que son similares a lo publicado por Yu-Hsiang Chou ²⁴ en Taiwán en 580 pacientes, así como en Francia por O.Moranne ⁵ en 536 pacientes con Glomerulopatías Primarias.

La incidencia en este estudio para DM2 fue similar en los grupos de NIgA (6.2%), GM (5.8%), GEFyS (5.1%) y ECM (0%), datos que son similares a lo informado en Francia ⁵ en 536 pacientes con Glomerulopatías Primarias donde los pacientes con GEFyS tenía (1.8%), seguido de GM (1.3%) y NIgA (0.5%), a diferencia de lo que señala Yu-Hsiang Chou ²⁴ en la población China (580) pacientes observando una mayor incidencia de DM2 en GM (13.9%), GEFyS (8.3%), ECM (4.6%) y NIgA en (2.3%); de igual forma en USA por Michelle M O.Shaughnessy ⁵⁶ en 54,519 biopsias analizadas donde encontraron mayor incidencia de DM2 en GM (15%), GEFyS (13%) y NIgA en el (9.3%).

Se encontró mayor incidencia de forma significativa de DM2 en NlgM, el 57% de los pacientes analizados la tenían, se investigó intencionadamente si existe alguna asociación entre estas dos entidades pero no ha evidencia científica hasta el momento.

La TFG_e CKD-EPI fue significativamente mayor en ECM (112.3 [100-143.8] mL/min) comparada con GM (99 [74.9-118.5] mL/min), (NlgM 58 [6.6-58] mL/min), NlgA (44.3 [18.5-66.1] mL/min) y GEFyS (37.9[18.2-68.9] mL/min); datos similares a lo señalado por Hajeon Lee et al ⁴⁹ en la Republica de Corea en 1943 biopsias analizadas, donde tenía TFG_e en ECM 80.2 (51-100) mL/min, seguido de GM 79.3 (60-95) ml/min, NlgA 68.9 ml/min (49-85) mL/min y GEFyS 42 (40-84) mL/min; a diferencia de lo encontrado por Ivan Rychlik et al ⁵⁷ en Republica Checa en 2333 pacientes analizados encontrando TFG_e ECM 112 mL/min, pero mayor TFG_e en GEFyS 61 mL/min, seguido de GM 64mL/min y finalmente en NlgA con menor TFG_e de 75.5 mL/min, esto quizá explicado por la mayor incidencia de NlgA en ese continente.

Se observó que el grado de proteinuria en 24 horas así como el IPrCrU fue significativamente mayor en ECM y GM comparado con GEFyS y NlgA al momento del diagnóstico, este comportamiento es similar a lo reportado por otros grupos ^{49,56,57}.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los diferentes tipos de esquemas de tratamiento utilizados para cada tipo de Glomerulopatía Primaria y la hipótesis es que el número de pacientes analizados fue bajo además que las Glomerulopatías Primarias de forma global no se dividieron de acuerdo al riesgo de desarrollar IRCT.

No se encontraron diferencias significativas para el desarrollo de IRCT por tipo de Glomerulopatía Primaria, a diferencia de lo publicado Moranne et al ⁵ en Francia en 580 biopsias analizadas con Glomerulopatías Primarias donde reportó que los pacientes con GEFyS tienen una menor sobrevida renal comparado con GM y NlgA, de igual manera fue reportado por Hajeong et al ⁴⁹ en Corea en 1943 biopsias analizadas.

En cuanto a mortalidad nosotros no identificamos diferencias entre los tipos de Glomerulopatías, pero lo encontrado por Yu-Hsiang Chou en Taiwan en 580 pacientes y Michelle M. O. Shaughnessy en USA con 84,301 biopsias de riñones nativos la mortalidad era mayor en el grupo de GM aunque dicho grupo de Glomerulopatía era mayor en cuanto a edad y tenían más comorbilidades por lo que este resultado se tomará con reserva.

Se han descrito datos histológicos de mal pronóstico como proliferación extracapilar, proliferación endocapilar, proliferación mesangial e IFTA para NIgA para el desarrollo de IRCT o incremento del 50% de la CrS basal ⁴², datos que no fueron significativos en nuestro estudio muy probablemente por el número de pacientes analizados con NIgA o el tiempo de seguimiento corto.

En GEFyS un estudio de 138 pacientes en USA por Vivette D.DAgati et al ⁵⁸, encontraron que la variedad Colapsante tiene mayor grado de IFTA, mayor % de glomérulos esclerosados así como mayor probabilidad de desarrollar IRCT comparada con la variedad de la Punta, en nuestro estudio no se subdividieron los tipos de GFEyS por el número pequeño de pacientes en dichas subclases, pero como grupo global de GEFyS los resultados fueron similares, tenían mayor grado de IFTA, % glomérulos esclerosados y mayor daño vascular, con diferencias significativas comparado con GM, NIgA, GM y ECM.

En NIgM lo publicado por Juhani et al ⁵¹ en Finlandia donde se analizaron 110 pacientes los dos factores que se asociaron a IRCT en el análisis multivariado fue HAS así como grado de IFTA, datos similares de lo encontrado en nuestro estudio.

Para GM lo publicado por Yizhi Chen et al ⁶⁰, en 129 pacientes, los factores independientes para IRCT fueron HAS al momento del diagnóstico, grado de IFTA, esclerosis segmentaria y TFGe < 60ml/min, datos similares observados con nuestros resultados, datos que concuerdan a los encontrados en nuestro estudio.

En cuanto a la presentación por síndrome nefrológico en GEFyS hubo una diferencia significativamente mayor en cuanto a síndrome de proteinuria subnefrótica en el 46.2% comparado con NIgM 28.1%, NIgA en un 18.8%, GM en un 11.7% y 0% en ECM. El síndrome nefrótico fue significativamente más frecuente en ECM con 100% y GM con

88.2% seguido de NIgM con 71.4% y GEFyS con 46.1% . El síndrome de hematuria y proteinuria fue significativamente más frecuente en NIgA en 56.2% , comparado con GEFyS, GM, ECM y NIgM en 0%.El síndrome nefrítico tuvo una tendencia a ser más frecuente en NIgA 25% comparado con GEFyS 7.6%, NM 0%, GM 0% y NIgM 0%, los datos observados en nuestro estudio son similares a lo publicado por otros grupos internacionales España ⁵⁵ y Dinamarca ⁶ . Se evaluó el síndrome nefrológico al momento del diagnóstico encontrando que los pacientes que tenían síndrome nefrítico independientemente del tipo de Glomerulopatía era una factor de riesgo independiente para desarrollo de IRCT, diálisis o muerte, no se encontró literatura que evalúe tipo de síndrome nefrológico con los desenlaces antes mencionados.

Si bien sabemos que el síndrome nefrítico frecuentemente cursa con hipercolesterolemia, ningún estudio ha analizado si la valores más altos de proteinuria se acompañan de valores más altos de colesterol, en ese sentido encontramos correlación significativa entre el grado de proteinuria en 24 horas basal con el nivel sérico de colesterol basal en los distintos tipos de Glomerulopatías Primarias.

Al final del seguimiento encontramos diferencias significativas en TFGe en las distintas Glomerulopatías analizadas, en GEFyS con TFGe menor de forma significativa con 37.9 [18.2-68.9] mL/min comparado con NIgA 44.3 [18.5-66.1] mL/min, NIgM 58 [6.6-58] mL/min, GM 99 [74.9-118.5] mL/min y ECM 112.3 [100-143.8], datos similares publicados en Taiwán por Yu-Hiang Chou en 580 pacientes, encontrando un deterioro de la TFGe de la siguiente manera: GEFyS 4.6 mL/min/año, GM 3.2mL/min/año, NigA 3.1 mL/min/año, y en ECM 0.5 mL/min/año.

No encontramos diferencias significativas entre la TAS, TAD, IMC, Hemoglobina, Colesterol, Triglicéridos, Albúmina, IPrCrU y Proteinuria en 24 horas en las distintas Glomerulopatías al final del seguimiento.

La fortaleza de este estudio fue que creamos una escala antes no descrita de puntaje conjuntando el daño vascular y túbulointersticial, con este puntaje encontramos que a mayor puntaje mayor probabilidad de desenlaces duros como lo son IRCT y muerte en los pacientes con Glomerulopatías Primarias, hasta el momento no hay alguna referencia que conjunte estos datos histológicos para evaluar los desenlaces antes descritos.

En el análisis de sobrevida para desenlace compuesto (TFGe < 15ml/min, diálisis o muerte) las variables que mostraron diferencias significativas fueron : HAS, DM2, Síndrome Nefrítico, proteinuria >3000mg/24hrs, TFGe basal < 60 ml/min, puntaje IFTA-VASC \geq 4, no tener respuesta al primer esquema de tratamiento y el no usar PDN, datos similares se encontraron en un estudio en Francia ⁵ además de HAS, DM2, grado de proteinuria inicial además ellos encontraron el nivel de hemoglobina y el tabaquismo como factores de riesgo para IRCT.

Las variables que se asociaron de forma independiente en este estudio para el desenlace compuesto (IRCT, diálisis o muerte) fueron HAS al momento del diagnóstico, proteinuria mayor de 3000mg en 24 horas, TFGe <60mL/min, no responder al primer esquema de tratamiento, la variables similares publicadas por Yu-Hsiang en Taiwán en 580 pacientes analizados fueron TFGe <60mL/min, además ellos encontraron datos interesantes integrando variables compuestas en el análisis multivariado como tener NIgA más HAS se asocia a dichos desenlaces así como el diagnóstico de NIgA, GM, GEFyS más el grado de proteinuria además ellos encontraron que los niveles séricos de hemoglobina se asociaron a dichos desenlaces, esta variable no tuvo diferencia significativa en nuestro estudio.

Nuestro estudio tiene algunas desventajas como ser de carácter retrospectivo, el número de pacientes estudiados, el tiempo de seguimiento, variables no ajustadas, así como no clasificar de acuerdo a la presentación clínica, bioquímica e histológica los tratamientos establecidos por tipo específico de Glomerulopatía Primaria.

Conclusiones

1. En esta investigación se cumplieron los objetivos planteados.
2. Se cumplió la hipótesis planteada encontrando que sí existen predictores que se asocian a respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias.
3. Al momento del diagnóstico de las Glomerulopatías Primarias los datos basales más importantes fueron la edad menor en ECM y GEFyS, más de TAS en NlgA, mayor incidencia de DM2 en NlgM, niveles mayores de colesterol sérico en ECM, niveles menores de albúmina sérica en ECM, lprU/CrU mayor en ECM , TFGe menor en GEFyS, puntaje IFTA-VASC mayor en GEFyS así como en NlgA, el síndrome nefrológico más frecuente en GEFyS fue proteinuria subnefrótica, en NlgA fue hematuria-proteinuria, en ECM y GM fue síndrome nefrótico así como en NlgM.
4. La Glomerulopatía que tuvo mayor proporción de pacientes con respuesta completa al primer esquema de tratamiento independientemente del esquema utilizado fue ECM, la Glomerulopatía que mostró una menor proporción de pacientes sin respuesta al primer esquema de tratamiento fue GEFyS, en GEFyS el esquema más usado fue PDN como terapia única, pero el esquema que mostró mayor (RC/RP) fue PDN-MMF, en NlgA el esquema inicial más utilizado fue PDN seguido de IECA/ARA II este último mostró mayor proporción de (RC/RP), en GM el primer esquema terapéutico más utilizado fue PDN-CFM pero el tratamiento que mayor (RC/RP) fue PDN-IC, en ECM el primer esquema de tratamiento que más se utilizó y que mostró mayor (RC/RP) fue PDN, en la NlgM el primer esquema de tratamiento más utilizado fue (IECA/ARA II) y el que menor respuesta tuvo.
5. Al final del seguimiento los datos bioquímicos más importantes fueron que los pacientes con GEFyS tenían TFGe menor comparado con que las otras glomerulopatías.
6. Los factores independientes que se asociaron a IRCT, diálisis o muerte en los distintos tipos de glomerulopatías fueron HAS, TFGe < 60mL/min, DM2, proteinuria mayor a 3000mg/24 hrs, IFTA-VASC mayor a 3 puntos.

Recomendaciones

En la práctica clínica diaria la evaluación de los pacientes con cada tipo específico de Glomerulopatía Primaria no solamente evalúa la TFGe y el grado de proteinuria, va más allá evaluando los factores ya descritos en nuestro estudio y a nivel mundial como HAS, DM2, tipo de Glomerulopatía Primaria, IFTA más esta nueva escala de puntaje de daño tubulointersticial y vascular (IFTA-VASC) de tal manera que nos permita identificar los pacientes de mayor riesgo para IRCT.

Una consideración importante será evaluar la información obtenida en esta base de datos más los casos nuevos a través del tiempo, de tal manera que el número de pacientes sea mayor en cada tipo de Glomerulopatía, permitiendo identificar más factores de riesgo demográficos, clínicos e histológicos para desenlaces duros como IRC o muerte; además será importante clasificar la forma de presentación de cada tipo de Glomerulopatía Primaria, permitiendo así evaluar los esquemas de tratamiento establecidos.

El presente estudio podrá ser llevado a su publicación mostrando datos significativos que contribuyan al conocimiento de las Glomerulopatías Primarias ya que son en nuestro continente la tercera causa de IRCT y en otros continentes la primera causa.

Referencias Bibliográficas

1. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
2. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 66: 898–904, 2004
3. D’Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 20: 315–323, 1992
4. Deegens JK, Wetzels JF: Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 57: 211–236, 2005
5. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B; GN-Progress Study Group: Primary glomerulonephritis: An update on renal survival and determinants of progression. *QJM* 101: 215–224, 2008
6. Heaf J, Løkkegaard H, Larsen S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1889–1897, 1999
7. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 66: 905–908, 2004
8. Cai GY, Chen XM: Immunoglobulin A nephropathy in China: Progress and challenges. *Am J Nephrol* 30: 268–273, 2009.
9. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang H: The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 24: 870–876, 2009
10. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease: Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 82: 205–213, 1999
11. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65: 1870–1876, 2004
12. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY: Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: A review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2406–2410, 2009
13. Woo KT, Chiang GS, Edmondson RP, Wu AY, Lee EJ, Pwee HS, Lim CH: Glomerulonephritis in Singapore: An overview. *Ann Acad Med Singapore* 15: 20–31, 1986
14. Kazi JI, Mubarak M, Ahmed E, Akhter F, Naqvi SA, Rizvi SA: Spectrum of glomerulonephritides in adults with nephrotic syndrome in Pakistan. *Clin Exp Nephrol* 13: 38–43, 2009
15. Chan MK, Yin PD, Chan KW: Primary glomerulonephritis in Hong Kong. *Int Urol Nephrol* 20: 413–420, 1988
16. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF: All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: A prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 371: 2173–2182, 2008.
17. Yang WC, Hwang SJ; Taiwan Society of Nephrology: Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: The impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3977–3982, 2008
18. Heaf J: The Danish Renal Biopsy Register. *Kidney Int* 66: 895–897, 2004
19. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K: Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 66: 914–919, 2004 .
20. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:411–8.

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

21. Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1889-97.
22. 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; 66:905-8.
23. Esther M. Briganti and Cols. The incidence in biopsy proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001 16 1364.
24. Yu-Hsiang Chou, Yu-Chung Lien, Fu-Chang Hu, Wei-Chou Lin, Chih-Chin Kao, Chun-Fu Lai, Wen-Chih Chiang, Shuei-Liong Lin, Tun-Jun Tsai, Kwan-Dun Wu, and Yung-Ming Chen. Clinical Outcomes and Predictors for ESRD and Mortality in Primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1401-1408, 2012.
25. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez J, Registro Latinoamericano de diálisis y trasplante, Informe 2001. *Nefrología Latinoamericana* .2002;9(2):190-243.
26. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int*. 1986;29: 1215-1223.
27. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol*. 1991;36:53-59.
28. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993;43:1377-1384.
29. Senthil NL, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23: 1926-1930.
30. Floege, J. & Eitner, F. Current therapy for IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 22, 1785-1794 (2011).
31. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1995;25: 862-875.
32. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:444-450.
33. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59:1484-1490.
34. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 139-27.
35. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970; 3: 421-426.
36. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97: 18-26.
37. Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; 11: 26-30.
38. Matsumoto H, Nakao T, Okada T et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal- change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004; 43: 668-673.
39. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3177-3183.
40. Li PK, Leung CB, Chow KM et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 751-760.
41. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-1583.
42. Mi Jung Lee, Seung Jun Kim, Hyung Jung Oh, Kwang Il Ko, Hyang Mo Koo, Chan Ho Kim, FaMee Doh, Tae-Hyun Yoo, Shin-Wook Kang, Kyu Hun Choi, Beom Jin Lim, Hyeon Joo Jeong and Seung Hyeok Han. *Clinical*

Predictores clinicopatológicos de respuesta al tratamiento en Glomerulopatías Primarias en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

- implication of crescentic lesions in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 356–36.
43. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194.
 44. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2006; 104: c75–c82.
 45. Fornoni, A. *et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci. Transl. Med.* 3, 85ra46 (2011).
 46. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 Aug;23(8):1416-25.
 47. Luis Fernando Arias, Jorge Henao, Rubén Darío Giraldo, Nelson Carvajal, Joaquin Rodelo, Mario Arbeláez. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(3):140-4
 48. Korbet SM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis.* 1996 May;27(5):647
 49. Hajeong Lee ' Dong Ki Kim Kook-Hwan Oh' Kwon Wook Joo' Yon Su Kim' Dong-Wan Chae ' Suhnggwon Kim' Ho Jun Chin' Mortality and Renal Outcome of Primary Glomerulonephritis in Korea: Observation in 1,943 Biopsied Cases. *Am J Nephrol* 2013;37:74–83.
 50. Juhani Myllymaki. IgM Nephropathy: Clinical Picture and Long-Term Prognosis. *AJKD*,2003;343-350.
 51. Aruna, Vanikar. IgM Nephropathy. *J Nephropathology.* 2013;2(2): 98-103.
 52. Ghadeer A. Makhtar. IgM Nephropathy: Clinical Picture and Pathological Findings in 36 Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(5): 969-975.
 53. Patricia Malafrente, Gianna Mastroianni-Kirsztajn, Gustavo N. Betonico. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21:3098-3105.
 54. Pierre Simon, Marie-Paule Ramee, Rehouni Boulahrouz. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney International*, 66 (2004), 905-908.
 55. Francisco Rivera, Juan Manuel López-Gómez, Rafael Pérez García. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney International*, 66, 898-904.
 56. Michelle M. O'Shaughnessy, Maria E. Montez-Rath, Richard A. Lafayette, and Wolfgang C. Winkelmayr. Patient Characteristics and Outcomes by GN Subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1170–1178, 2015.
 57. Ivan Rychlík, Eva Jancova , Vladimír Tesar. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000.
 58. Vivette D. D'Agati, Joan M. Alster, J. Charles Jennette. Association of Histologic Variants in FSGS Clinical Trial with Presenting Features and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 399–406, 2013.
 59. Yazh Chem, Li Tang, Zhe Feng et al. P Pathological predictors of renal outcomes in nephrotic idiopathic membranous nephropathy with decreased renal function. This work was published as a POSTER in the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2013 Annual Meeting, November 7-10 in Atlanta, GA, USA (FR-PO319).