



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

T E S I S

FACTORES ASOCIADOS A FALLA DE TRATAMIENTO EN

PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y

SEGMENTARIA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. EDITH MARGARITA DE LEÓN LAGUNAS

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE ÁLVAREZ RANGEL



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Dra. Carolina Aguilar Martínez
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Nefrología
Universidad Nacional Autónoma De México

Dra. Edith Margarita De León Lagunas
Médico residente
UMAE Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Número de registro de tesis: R-2017-3501-48

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por haberme acompañado y guiado siempre en mi vida y formación profesional. Por darme fortaleza en momentos de lasitud y conducirme día a día en un camino lleno de experiencias, aprendizajes y felicidad.

Agradezco a mis padres Manuel y Rosario su enseñanza en la fe, su apoyo infinito, la dirección de mis pasos rumbo a mi camino anhelado y su ejemplo diario de amor y perseverancia. Lo más importante en mi vida y los pilares más fuertes de todo lo que soy.

A mis hermanos Claudia, Oly y Arturo por su ejemplo de trabajo diario, por las palabras y pensamientos infinitos de apoyo en los momentos agradables y difíciles de mi crecimiento personal y profesional. Por ser los padres de personas de gran importancia en mi vida, Viviana, Valeria, Yareli, Yitzel, Yeimi y Maximiliano, ejemplos diarios de felicidad interminable. Gracias.

A mis maestros de posgrado y con mención especial a la Dra. Carolina Aguilar, Dr. Luis Álvarez y Dr. Alejandro Ávila por su tiempo y confianza otorgada en mí. Por haber compartido conmigo sus múltiples enseñanzas en conocimiento, disciplina y protección hacia mis pacientes.

A mis amigos y compañeros de residencia por confiar en mí. Gracias por haber hecho de mi etapa en posgrado un trayecto lleno de vivencias que nunca olvidaré.

Finalmente, y no por orden de importancia, a mis pacientes que me han permitido con tolerancia asistirles en las enfermedades que padecen. Sin su confianza, jamás me hubiera podido desarrollar como profesional ni como persona. Les agradezco con todo lo que soy.

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen	1
Introducción	3
Material y métodos	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	17
Bibliografía	18
Anexos	23



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía que evoluciona con mayor frecuencia a insuficiencia renal crónica, especialmente en los casos con falla de tratamiento. El objetivo de nuestro estudio fue determinar los factores asociados a la falla de tratamiento con prednisona en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se recabaron datos de todos los pacientes incluidos. En el análisis estadístico se empleó t de student para comparación de medias y para establecer las diferencias entre grupos se utilizó X^2 . Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$. La asociación entre las variables con la falla de tratamiento se determinó mediante razón de momios (OR).

RESULTADOS: Fueron incluidos 141 pacientes con edad de 41.29 ± 14.55 años, la falla de tratamiento se observó en el 28.36% (40 pacientes). Los factores asociados a la falla de tratamiento fueron: 1) proteinuria masiva (OR 2.79; IC 95% 0.1.22 – 6.36); 2) variedad histológica colapsante (OR 2.97; IC 95% 0.2.29 – 3.85); 3) hipertensión arterial sistémica (OR 2.50; IC 95% 1.12 – 5.58); y 4) dosis subóptima con prednisona (OR 4.75; IC 95% 1.97 – 11.39).

CONCLUSIONES: La proteinuria masiva, la variedad histológica colapsante, la hipertensión arterial sistémica y el tratamiento subóptimo fueron asociados con la falla de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Falla tratamiento, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

SUMMARY

INTRODUCTION: Focal and segmental glomerulosclerosis is the glomerulopathy that progresses more frequently to chronic renal failure, especially in cases with treatment failure. The objective of our study was to determine the factors associated with the failure of treatment with prednisone in patients with focal and segmental glomerulosclerosis.

MATERIAL AND METHODS: A case-control study was performed of patients with focal and segmental glomerulosclerosis. Data were collected from all patients included. In the statistical analysis, student t was used for comparison of means and to establish the differences between groups, χ^2 was used. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant. The association between the variables with treatment failure was determined by odds ratio (OR).

RESULTS: A total of 141 patients with a mean age of 41.29 ± 14.55 years were included. Treatment failure was observed in 28.36% (40 patients). Factors associated with treatment failure were: 1) massive proteinuria (OR 2.79; 95% CI 0.12 - 6.36); 2) collapsing histological variety (OR 2.97, 95% CI 0.2.29 - 3.85); 3) systemic arterial hypertension (OR 2.50; 95% CI 1.12 - 5.58); and 4) suboptimal dose with prednisone (OR 4.75, 95% CI 1.97 - 11.39).

CONCLUSIONS: Massive proteinuria, collapsing histological variety, arterial hypertension and suboptimal treatment were associated with treatment failure.

KEY WORDS: Treatment failure, focal and segmental glomerulosclerosis.

INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es el trastorno glomerular primario que causa más frecuentemente la evolución a la insuficiencia renal crónica a nivel mundial ⁽¹⁾⁽²⁾, además de ser la causa primaria más asociada al síndrome nefrótico en la vida adulta ⁽³⁾.

Su incidencia se ha estimado en 7 casos por 1 millón de habitantes ⁽²⁾ y hasta el 50% de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica según revisiones hechas en países vecinos como Estados Unidos ⁽⁴⁾.

El término glomeruloesclerosis focal y segmentaria define una entidad clínica que tiene un patrón de lesión anatomopatológico característico en la microscopía de luz, pero con múltiples etiologías posibles. Se clasifica como primaria o secundaria dependiendo si se identifica una patología responsable ⁽⁵⁾.

Se han descrito causas secundarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria como lo son la presencia de: virus de inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, virus simiano 40, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr. Otras Causas asociadas a drogas y medicamentos como: uso de heroína, Interferones alfa, beta y gamma, litio, pamidronato, sirolimus e inhibidores de la calcineurina y finalmente causas adaptativas de oligonefronia como lo son agenesia renal unilateral, displasia renal, estenosis de arteria renal y prematurez ⁽⁶⁾.

Una vez excluidas las causas secundarias de esta entidad patológica se clasificará entonces como glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria.

La proteinuria es el elemento principal en el cuadro clínico inicial de la

glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los adultos típicamente debutan con síndrome nefrótico definido como presencia de edema, proteinuria mayor a 3.5 gramos/24 horas, hipoalbuminemia menor a 3.5 g/dl e hipercolesterolemia mayor a 200 mg/dl. Se ha encontrado esta presentación clínica inicial hasta en el 50 a 60 % de los adultos afectados (2) (7). Por otro lado la hipertensión arterial sistémica aparece en el 50 % de los casos y el deterioro de la función renal en el 41 % de los pacientes (7). Finalmente, hasta el 44% de los afectados pueden presentar hematuria (8).

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria pertenece al grupo de las podocitopatías y a pesar de la identificación de muchos factores que conducen a la glomeruloesclerosis, aproximadamente el 80 % de los casos se clasifican como primarios o idiopáticos (9).

El síndrome nefrótico es producido por la pérdida en la integridad de la barrera podocitaria. Los podocitos son células que junto con el endotelio glomerular y la membrana basal forman la barrera de filtración glomerular. Cuando esta se encuentra alterada permite el paso no selectivo de proteínas hacia el espacio urinario y finalmente su eliminación en la orina (6) (10).

Los podocitos son células diferenciadas con múltiples funciones como el sostén de las asas capilares y la producción de factores de crecimiento [como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)], [factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)]. Recientemente se ha identificado además función inmunológica al ser componente del sistema inmune innato (11).

Desafortunadamente carecemos de la capacidad para la regeneración de estas células, por lo que ante la presencia de alguna podocitopatía primaria se produce depleción de esta línea celular generando apoptosis, necrosis y con ello la formación de esclerosis glomerular ^{(2) (7) (11) (12)}.

Los pedicelos del podocito están soportados por un aparato contráctil basado en actina y miosina, el cual a su vez se une al diafragma de hendidura y al citoesqueleto del podocito. Este citoesqueleto le permite al podocito contrarrestar la expansión de los capilares glomerulares en respuesta a variables grados de presión intracapilar. Se han descrito mutaciones del citoesqueleto en algunas formas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria ⁽¹⁰⁾. La expresión del receptor de angiotensina II en el podocito también se ha asociado al aplanamiento de los procesos podocitarios y con ello la aparición de la proteinuria ⁽¹³⁾.

En la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria existe una disminución en el número de podocitos y con ello la pérdida de sostén en el glomérulo, áreas denudadas en la membrana basal y el mesangio, formación de sinequias y finalmente esclerosis glomerular. Se sabe que existe un daño inmunológico, con mecanismos fisiopatológicos aún no muy bien establecidos ⁽¹¹⁾.

La definición histológica en la microscopía de luz es la obliteración de las asas capilares por matriz extracelular o también conocido como expansión mesangial. También se encuentra hialinosis, posteriormente esclerosis segmentaria (esclerosis en menos del 50 % del glomérulo) y finalmente esclerosis focal (esclerosis en menos del 50 % de todos los glomérulos de la biopsia) ⁽¹²⁾.

En la microscopía electrónica se observa aplanamiento de los podocitos y en la inmunofluorescencia no se observa algún patrón característico, pero típicamente es positiva para inmunoglobulina M (IgM) y el componente 3 del complemento [C3] (2) (6) (12).

Según la localización de la esclerosis segmentaria se ha propuesto una clasificación que incluye cinco variedades: variedad no específica, variedad colapsante, variedad de la punta, variedad celular y variedad perihiliar. La importancia de esta clasificación se debe a la asociación con la respuesta al tratamiento y al pronóstico de la enfermedad (5) (6) (9) (14) (15).

Los inhibidores del sistema renina angiotensina son piedra fundamental en el control de la proteinuria. No obstante los glucocorticoides son el tratamiento de primera elección en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (16). Estos fármacos regulan la expresión génica al unirse a los receptores de glucocorticoides en el citoplasma, después sufren dimerización y translocación al núcleo y se unen a los elementos de respuesta en los genes diana. Por otro lado existen también ya descritos efectos directos en la estabilización del citoesqueleto de actina, inhibiendo la apoptosis y regulando el tráfico de proteínas del diafragma podocitario (17) (18) (19) (20).

Hay algunas pruebas que sugieren que los glucocorticoides pueden tener un efecto anti-apoptótico mediante el restablecimiento de la expresión de *Bcl-2* y la reducción de *P53* en los podocitos cultivados tratados con puromicina. Este mecanismo no ha sido muy bien establecido hasta la fecha (20). Combinados los diversos estudios, demuestran que el podocito sirve como blanco directo de los

glucocorticoides, independientemente de sus efectos inmunomoduladores ⁽²¹⁾.

El factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas [*NF-κB*] controla la activación y síntesis de factores circulantes de los linfocitos T produciendo la desorganización del citoesqueleto y con ello la pérdida de proteínas por el glomérulo. Se ha descrito que el uso de los glucocorticoides resulta en la disminución del *NF-κB* ⁽²²⁾.

El uso de los esteroides como primera línea de tratamiento en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluye principalmente prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día por un mínimo de 4 meses con reducción progresiva de la dosis ⁽²³⁾.

En pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la remisión espontánea de la proteinuria se observa solo en una minoría de los casos ⁽²⁴⁾. La remisión completa se define como proteinuria menor a 0.3 g/24 horas, estabilización de la creatinina sérica y albúmina sérica de 3.5 g/dl o más ⁽²³⁾. Remisión parcial se define como la reducción de la proteinuria en más del 50% de la proteinuria máxima y con valores entre 0.3 – 3.5 g/24 horas, con estabilización de la creatinina sérica ⁽²³⁾. La falla de tratamiento o la resistencia a esteroides se define como persistencia de proteinuria mayor a 3.5 g/24 horas a pesar de uso de prednisona oral a dosis 1 mg/kg/24 horas después de 4 meses ⁽²³⁾.

El 54 % de los pacientes que presentan falla en el tratamiento evolucionan a insuficiencia renal crónica ⁽¹⁾⁽²⁴⁾.

La importancia de la respuesta al tratamiento radica en que los pacientes con

glomeruloesclerosis focal y segmentaria con remisión completa y remisión parcial evolucionan respectivamente en el 2 % y el 13 % a la insuficiencia renal crónica, es decir el hecho de alcanzar algún tipo de remisión implica la mejoría del pronóstico de esta enfermedad ⁽²⁵⁾.

Una vez entendida la importancia de alcanzar la remisión completa de la proteinuria, es de suma importancia describir factores asociados a la falla de tratamiento en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se han descrito los siguientes: depende de los antecedentes raciales, teniendo en cuenta que el 78 % los pacientes afroamericanos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria progresan a insuficiencia renal crónica comparado con el 35 % de los pacientes no afroamericanos ⁽²⁷⁾. Otro factor con impacto en la respuesta al tratamiento es que la respuesta es menor cuando existe deterioro de la función renal en la presentación clínica inicial ya que cuando la creatinina sérica es mayor a 1.6 mg/dl, indica que el 75 % de las nefronas ya ha sido destruido ⁽²⁴⁾. La presentación clínica inicial con proteinuria nefrótica mayor a 8 g/2 horas se ha asociado a la falla de tratamiento con evolución a insuficiencia renal crónica en el 53 % mientras que la aparición inicial de proteinuria no nefrótica se asocia solo en el 20 % de los casos a falla de tratamiento y por lo tanto evolución a insuficiencia renal crónica ⁽²⁷⁾.

La aparición de hipertensión arterial sistémica también se ha descrito como factor asociado a la respuesta al tratamiento ya que pacientes con descontrol hipertensivo presentan mayor falla a tratamiento. También la recaída de la enfermedad se asocia a falla de respuesta en tratamiento ⁽²⁸⁾. Depende del subtipo

histológico, en la variedad punta glomerular la tasa de remisión completa, remisión parcial y falla de tratamiento es del 59 %, 14 % y 27% respectivamente ⁽²⁶⁾ ⁽²⁹⁾. Mientras que en la variedad colapsante hasta el 72% de los pacientes presenta falla de tratamiento ⁽³⁰⁾.

Finalmente se ha encontrado que los pacientes que reciben tratamiento por 16 semanas o más alcanzan un grado de remisión en el 61 % de los casos; mientras aquellos que reciben tratamiento por menos de 16 semanas alcanzan remisión solo en el 15 % de los pacientes ⁽³¹⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio con diseño de casos y controles anidados dentro de una cohorte retrospectiva de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016. Se recabaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio para determinar los factores asociados a la falla de tratamiento. Se incluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria corroborado por biopsia renal, que recibieron tratamiento con prednisona oral. Se excluyeron los pacientes con otra enfermedad asociada en el reporte histopatológico, aquellos que recibieron alguna terapia diferente a prednisona y los pacientes con pérdida de seguimiento. Se recabaron los siguientes datos al momento de la biopsia: 1) la presencia de deterioro de la función renal, 2) proteinuria, 3) variedad histológica e 4) hipertensión arterial sistémica. Durante el seguimiento los datos recabados fueron: 1) el desarrollo de recaída de la enfermedad y 2) el tratamiento con dosis subóptimas.

Se definió como falla de tratamiento la persistencia de proteinuria mayor a 3.5 g/24 horas a pesar de uso de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/24 horas después de 4 meses.

En el análisis estadístico las variables cuantitativas se reportaron como media \pm desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias simples y proporciones. Para la comparación de medias se empleó t de student y para establecer las diferencias entre grupos se utilizó X^2 (chi cuadrada). Se consideró

significativo un valor de $p \leq 0.05$. La asociación entre las variables con la falla de tratamiento se determinó mediante razón de momios (OR). Se empleó el programa estadístico SPSS V21.

RESULTADOS

Entre el 1° de enero del 2011 y el 31 de diciembre del 2016, se incluyeron 141 pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria con edad promedio de 41.29 ± 14.55 años, con predominio del género femenino (44 %, 62 pacientes).

En la clasificación histológica únicamente se encontró a la variedad colapsante en 2 pacientes, siendo la variedad no específica (NOS) la más frecuente (101 pacientes, 71.6 %). De acuerdo a la clasificación de fibrosis se encontró que la fibrosis grado I fue la más frecuente (74 pacientes, 52.5%), en tanto que la fibrosis avanzada se observó solo en el 7.8 % (11 casos). El resto de las características clínicas y demográficas basales se señalan en la tabla 1.

Se realizaron determinaciones bioquímicas a los 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses. En cuanto a la proteinuria se observó un descenso significativo de 5.74 ± 5.55 a 3.10 ± 3.59 , 2.90 ± 3.43 , 2.53 ± 3.51 , 2.34 ± 3.02 , 2.35 ± 2.92 y 2.43 ± 2.65 g/24 horas respectivamente ($p < 0.001$) como se puede observar en la tabla 2. De igual manera la creatinina sérica disminuyó de forma significativa de 1.45 ± 0.96 a 1.25 ± 0.62 , 1.25 ± 0.69 , 1.39 ± 0.88 , 1.48 ± 0.94 , 1.38 ± 1.07 y 1.34 ± 1.01 mg/dl respectivamente. ($p < 0.001$, tabla 3). En contraste, la albúmina sérica se incrementó de 3.06 ± 1.07 a 3.35 ± 0.81 , 3.49 ± 0.77 , 3.59 ± 0.89 , 3.80 ± 0.63 , 3.61 ± 0.81 y 3.46 ± 0.89 g/dl respectivamente ($p < 0.001$, tabla 4).

El 71.62% (101 pacientes) de la población alcanzó algún grado de remisión. Se observó remisión completa en 46 pacientes (32.62%) y remisión parcial en 55 pacientes (39.00%). El 28.36 % (40 pacientes) presentaron falla de tratamiento.

Al diagnóstico, en los pacientes con falla de tratamiento se observó una proteinuria significativamente mayor respecto al grupo control (6.62 g/24 horas vs 5.23 g/24 horas; $p = 0.172$; tabla 2 y figura 1). De forma similar, se encontró una creatinina sérica mayor (1.68 mg/dl vs 1.32 mg/dl; $p = 0.048$; tabla 3 y figura 2) y una albúmina sérica menor (2.51 g/dl vs 3.36 g/dl; $p = 0.124$; tabla 4 y figura 3).

Los factores asociados a la falla de tratamiento fueron: 1) proteinuria masiva (OR 2.79; IC 95% 0.1.22 – 6.36); 2) variedad histológica colapsante (OR 2.97; IC 95% 0.2.29 – 3.85); 3) hipertensión arterial sistémica (OR 2.50; IC 95% 1.12 – 5.58); 4) dosis subóptima con prednisona (OR 4.75; IC 95% 1.97 – 11.39). En contraste, el deterioro de la función renal (OR 1.88; IC 95% 0.854 – 4.163) y la recaída (OR 0.22; IC 95% 0.06 – 0.80) no fueron asociados a la falla de tratamiento. Como se observa en la tabla 5.

DISCUSIÓN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la glomerulopatía primaria que más frecuentemente evoluciona a insuficiencia renal crónica a nivel mundial y su pronóstico depende de la respuesta al tratamiento con prednisona oral.

La falla de tratamiento fue observada en el 28.36% de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Alcanzaron algún grado de remisión el 71.62% de los pacientes, entre ellos, 32.62% alcanzaron remisión completa y 39.0% lograron remisión parcial de la proteinuria. Nuestros datos contrastan con lo reportado por otros grupos. Cattran y cols ⁽⁴⁾, realizaron un estudio de 93 pacientes, alcanzando remisión completa en 12 % (22 pacientes) observándose la falla de tratamiento y evolución a insuficiencia renal crónica en el 43% (23 pacientes). Bagchi y cols ⁽³²⁾, reportaron un estudio con 116 pacientes, alcanzando remisión global en el 63.2 % (72 pacientes) y presentaron falla de tratamiento en el 36.8 % (42 pacientes). Datos similares han sido reportados por otros grupos ^(1, 24).

Los principales factores que se han asociado a la falla de tratamiento en glomeruloesclerosis focal y segmentaria son: 1) proteinuria masiva, 2) hipertensión arterial sistémica, 3) deterioro de la función renal, 4) variedad histológica colapsante, 5) tratamiento con dosis subóptima de prednisona y 6) recaída de la enfermedad.

La proteinuria masiva al momento del diagnóstico es una de los factores asociados con mayor frecuencia a falla de tratamiento ⁽²⁷⁾. En nuestro estudio se corroboró que la proteinuria mayor de 8 g/24 horas al diagnóstico se asocia con la

falla de tratamiento (OR: 2.79; IC 1.224-6.368). Datos similares han sido reportados por otros grupos. Rydel y colaboradores ⁽²⁷⁾, en un estudio de 81 pacientes describieron un pronóstico desfavorable en la sobrevida renal para los pacientes con proteinuria masiva versus los pacientes con proteinuria no nefrótica (76 % vs 92 % a los 5 años).

Nuestro estudio corrobora además que la presencia de hipertensión arterial sistémica al diagnóstico se asocia con la falla de tratamiento (OR: 2.505; IC 2.295-3.853). De forma similar Nazrul y cols ⁽³³⁾, en un estudio de 124 pacientes observó que la hipertensión arterial sistémica se asoció a falla de tratamiento.

También se ha descrito que la variedad histológica se asocia a falla de tratamiento. Guditi y cols ⁽³⁴⁾, realizaron un estudio con 116 biopsias renales de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y observaron que la variedad histológica colapsante era la de peor pronóstico con falla de tratamiento en el 100 % de los casos vs 41.05 % de falla de tratamiento en el grupo de variedad NOS. De forma similar, en nuestro estudio la variedad histológica colapsante fue la menos frecuente encontrándose en 2 pacientes y los cuales evolucionaron a la insuficiencia renal demostrándose la asociación significativa a falla de tratamiento (OR: 2.974; IC 1.224-6.368).

Las dosis subóptimas de prednisona se han asociado previamente con menor tasa de remisión y falla de tratamiento. Ponticelli y cols ⁽³¹⁾, describieron en 1999 un estudio de 80 pacientes, observando que en el grupo que recibió prednisona por menos de 16 semanas (27 pacientes), solo el 15 % (4 pacientes) logró la remisión completa. A diferencia de los pacientes tratados por más de 16 semanas quienes

alcanzaron la remisión completa en el 61% (16 pacientes). Este mismo comportamiento se observó en nuestro centro ya que el tratamiento con dosis subóptimas se asoció a falla de tratamiento (OR 4.750; IC 1.979-11.398).

Estudios previos han demostrado la asociación del deterioro de la función renal con la falla de tratamiento ⁽²⁴⁾. En nuestro estudio el debut de la enfermedad con creatinina sérica mayor a 1.6 mg/dl no se asoció a falla de tratamiento. Este hecho probablemente se puede atribuir a que una gran proporción de pacientes incluidos en nuestro estudio solo tenía fibrosis leve en la biopsia renal. Este resultado es consistente con lo referido por Nazrul y cols ⁽³³⁾, quienes observaron que la creatinina sérica elevada al diagnóstico no se asoció a falla de tratamiento y asociaron el incremento del valor de creatinina sérica a cambios hemodinámicos más que a daño renal.

Arbus y cols ⁽³⁵⁾, reportaron previamente la asociación entre la presencia de recaída y la falla de tratamiento. Nuestro estudio muestra resultados divergentes en este sentido, ya que la recaída no se asoció a falla de tratamiento. Mongeau y cols ⁽³⁶⁾, en un estudio de 25 pacientes tampoco encontraron asociación entre la falla de tratamiento y los episodios de recaída. La explicación más probable en este sentido es que los pacientes con recaída llevan un seguimiento más estrecho a partir del incremento en la proteinuria.

CONCLUSIONES

La proteinuria masiva, la variedad histológica colapsante, la presencia de hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico, así como el tratamiento subóptimo con esteroide fueron factores asociados a la falla de tratamiento en los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona. El deterioro de la función renal y la recaída no se asociaron a falla de tratamiento.

ANEXOS

BIBIOGRAFIA

1. Segarra-medrano A, Jatem-escalante E, Agraz-pamplona I, Carnicer-cáceres C, Ramos-terrades N, Ostos-roldán E, et al. Tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática: opciones en caso de resistencia a corticosteroides y anticalcineurínicos. *Nefrología* 2013;33(4):448-61.
2. Progress M, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(25):2398-411.
3. Agati VDD, Progress M, Kaskel FJ, Falk RJ. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; (3):243–50.
4. Cattran DC, Rao P. Long-Term Outcome in Children and Adults With Classic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):72-9.
5. D'Agatti V. Classification P, Glomerulosclerosis FS. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):117-34.
6. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):76-87.
7. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation , Prognosis , and

- Response to Therapy of the Histologic Variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2169-77.
8. Greenwood AM, Gunnarsson R, Neuen BL, Oliver K, Green SJ, Baer RA. Clinical presentation, treatment and outcome of focal segmental glomerulosclerosis in Far North Queensland Australian adults. *Nephrology* 2016.
 9. Agati VDD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Article Association of Histologic Variants in FSGS Clinical Trial with Presenting Features and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):399-406.
 10. Paik KH, Lee BH, Cho HY. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):389-95.
 11. Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B. Core Curriculum in Nephrology Podocyte Disorders: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58(4):666-77.
 12. Morisset L, Lavin TA, Kitzis D, Dallman MJ, Bugeon L, Hubner N, et al. Podocin Inactivation in Mature Kidneys Causes Focal Segmental Glomerulosclerosis and Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2181-9.
 13. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):219-28.
 14. Wall CA, Miller JA, Scholey JW. Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *J*

- Am Soc Nephrol 2005;16(4):1061-8.
15. Dhanapriya J, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Sakthirajan R, Balasubramanian T. Clinicopathological correlation and treatment response of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults and adolescents. *Indian J Nephrol* 2016;26(5):347-351.
 16. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(6):881-92.
 17. Guess A, Agrawal S, Wei C-C, Ransom RF, Benndorf R, Smoyer WE. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(4):F845-53.
 18. Ransom RF, Vega-Warner V, Smoyer WE, Klein J. Differential proteomic analysis of proteins induced by glucocorticoids in cultured murine podocytes. *Kidney Int* 2005;67(4):1275-85.
 19. Schenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):18–24.
 20. Wada T, Pippin JW, Marshall CB, Griffin S V, Shankland SJ. Dexamethasone Prevents Podocyte Apoptosis Induced by Puromycin Aminonucleoside: Role of p53 and Bcl-2–Related Family Proteins. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2615–25.
 21. Zhang J, Pippin JW, Krofft RD, Naito S, Liu Z-H, Shankland SJ. Podocyte repopulation by renal progenitor cells following glucocorticoids treatment in experimental FSGS. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F1375-89.

22. Mansour H, Cheval L, Elalouf JM, Aude JC, Alyanakian MA, Mougnot B, et al. T-cell transcriptome analysis points up a thymic disorder in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005;67(6):2168–77.
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):1–274.
24. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):615-28.
25. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(3):68–73.
26. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40(10):1175–84.
27. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534–42.
28. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis : A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades. *Biomed Res Int* 2016;2016:419.
29. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Dapos;Agati VD. Glomerular tip lesion: A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65(5):1690–702.
30. Albaqumi M. Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2854–63.
31. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani a, et al. Can

- prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):618–25.
32. Bagchi S, Agarwal S. Primary FSGS in Nephrotic Adults: Clinical Profile, Response to Immunosuppression and Outcome. *Nephron* 2016;132(2):81-5.
 33. Nazrul J, Ejaz A. Raised serum creatinine at presentation does not adversely affect steroid response in primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2012: 1101–1106.
 34. Guditi Swarnalatha. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Does Prognosis Vary with the Variants? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(1):173-181.
 35. Arbus GS, Poucell S. Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical response. *J Pediatr* 1982 Jul;101(1):40-5.
 36. Mongeau JG, Robitaille PO, Clermont MJ, Merouani A, Russo MP: Focal segmental glomerulosclerosis (FSG) 20 years later. From toddler to grown up. *Clin Nephrol* 1995:137-138.

ANEXOS

TABLAS

	Total n= 141		Falla de tratamiento n=40		Remisión global n=101		P
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		
Edad (años)	40.95 ± 13.95		40.55 ± 12.65		41.19 ± 14.74		0.805
Peso (Kg)	69.15 ± 12.25		69.40 ± 12.72		69.01 ± 12.05		0.864
Talla (m)	1.63 ± 0.07		1.63 ± 0.07		1.63 ± 0.07		0.706
IMC (kg/ m2)	25.84 ± 4.11		25.82 ± 4.27		25.85 ± 4.04		0.973
Creatinina sérica (mg/ dl)	1.45 ± 0.96		1.68 ± 0.97		1.32 ± 0.94		0.045*
Albúmina sérica (mg/dl)	3.06 ± 1.07		2.51 ± 1.15		3.36 ± 0.93		0.091
TFG CKD EPI (ml/min/1.73 m2)	74.13 ± 35.81		76.67 ± 34.57		73.17 ± 36.65		0.751
Proteinuria (g/ 24 horas)	5.74 ± 5.55		6.62 ± 5.29		5.23 ± 5.67		0.179
	No.	Casos	No.	Casos	No.	Casos	
	(%)		(%)		(%)		
Género	141 (100%)						
Femenino	62 (43.9%)		24 (17.0%)		38 (26.9%)		0.557
Masculino	79 (56.1%)		31 (21.9%)		48 (34.0%)		
Hipertensión	68 (54.4%)		34 (50%)		34 (50%)		0.001*
Dislipidemia	53 (37.5%)		28 (52.8%)		25 (47.2%)		0.002*
Deterioro de la función renal	41 (29.0%)		18 (43.9%)		23 (56.0%)		0.085
Proteinuria masiva	61 (43.2%)		44 (72.1%)		17 (27.8%)		0.012*
Uso de IECAS	98 (69.5%)		34 (34.6%)		64 (65.4%)		0.146
Uso de ARA2	77 (71.4%)		30 (38.9%)		47 (61.1%)		0.419
Doble bloqueo del SRAA	62 (43.9%)		22 (35.4%)		40 (64.5%)		0.382
Uso de estatinas	61 (43.2%)		36 (59.0%)		25 (40.9%)		0.282
Variedad histológica colapsante	2 (1.4%)		2 (100%)		0 (0%)		0.001*
Dosis subóptima	31 (21.9%)		19 (61.2%)		12 (38.7%)		≤ 0.001*
Recaída	23 (16.3%)		3 (13.1%)		20 (86.9%)		0.001*

* Estadísticamente significativo

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos.

ANEXOS

TABLAS

	Falla de tratamiento	Remisión global	Total
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Basal	6.62 ± 5.29 *	5.23 ± 5.67	5.74 ± 5.55
Mes 2	6.11 ± 4.06 *	1.39 ± 1.70	3.10 ± 3.59
Mes 4	5.68 ± 3.57 *	1.12 ± 1.77	2.90 ± 3.43
Mes 6	5.25 ± 3.88 *	0.95 ± 2.02	2.53 ± 3.51
Mes 8	4.12 ± 3.72 *	0.89 ± 0.90	2.34 ± 3.02
Mes 10	3.21 ± 2.37 ***	1.74 ± 3.15	2.35 ± 2.92
Mes 12	3.83 ± 3.19 *	1.33 ± 1.42	2.43 ± 2.65

Estadísticamente significativo *p<0.001, **p<0.01, ***p<0.05

Tabla 2. Modificaciones de la proteinuria (g/24h) en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.

ANEXOS

TABLAS

	Falla de tratamiento	Remisión global	Total
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Basal	1.68 ± 0.97 ***	1.32 ± 0.94	1.45 ± 0.96
Mes 2	1.54 ± 0.73 *	1.09 ± 0.49	1.25 ± 0.62
Mes 4	1.49 ± 0.83 **	1.09 ± 0.54	1.25 ± 0.69
Mes 6	1.82 ± 1.10 **	1.14 ± 0.62	1.39 ± 0.88
Mes 8	1.83 ± 1.15 ***	1.19 ± 0.61	1.48 ± 0.94
Mes 10	1.86 ± 1.46 ***	1.04 ± 0.48	1.38 ± 1.07
Mes 12	1.69 ± 1.33 ***	1.03 ± 0.44	1.34 ± 1.01

Estadísticamente significativo *p<0.001, **p<0.01, ***p<0.05

Tabla 3. Modificaciones de la creatinina sérica (mg/dl) en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.

ANEXOS

TABLAS

	Falla de tratamiento	Remisión global	Total
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Basal	2.51 ± 1.15	3.36 ± 0.93	3.06 ± 1.07
Mes 2	2.86 ± 0.89 **	3.56 ± 0.68	3.35 ± 0.81
Mes 4	2.97 ± 0.73 *	3.79 ± 0.61	3.49 ± 0.77
Mes 6	2.97 ± 0.92 *	3.93 ± 0.66	3.59 ± 0.89
Mes 8	3.67 ± 0.58	3.86 ± 0.69	3.80 ± 0.63
Mes 10	3.46 ± 0.73	3.73 ± 0.86	3.61 ± 0.81
Mes 12	3.34 ± 0.61	3.59 ± 1.11	3.46 ± 0.89

Estadísticamente significativo *p<0.001, **p<0.01, ***p<0.05

Tabla 4. Modificaciones de la albúmina sérica (g/dl) en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.

ANEXOS

TABLAS

Tabla 5. Asociación de factores bioquímicos e histológicos para la falla de tratamiento

Variable	Odds Ratio	Intervalo de confianza (95%)
Deterioro de la función renal	1.885	0.854 – 4.163
Proteinuria masiva	2.791	1.224 – 6.368
Variedad histológica colapsante	2.974	2.295 – 3.853
Hipertensión arterial sistémica	2.505	1.122 – 5.589
Dosis subóptima	4.750	1.979 – 11.398
Recaída	0.223	0.062 – 0.804

Estadísticamente significativo * $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.05$

Tabla 5. Asociación de factores bioquímicos e histológicos para la falla de tratamiento.

ANEXOS

FIGURAS

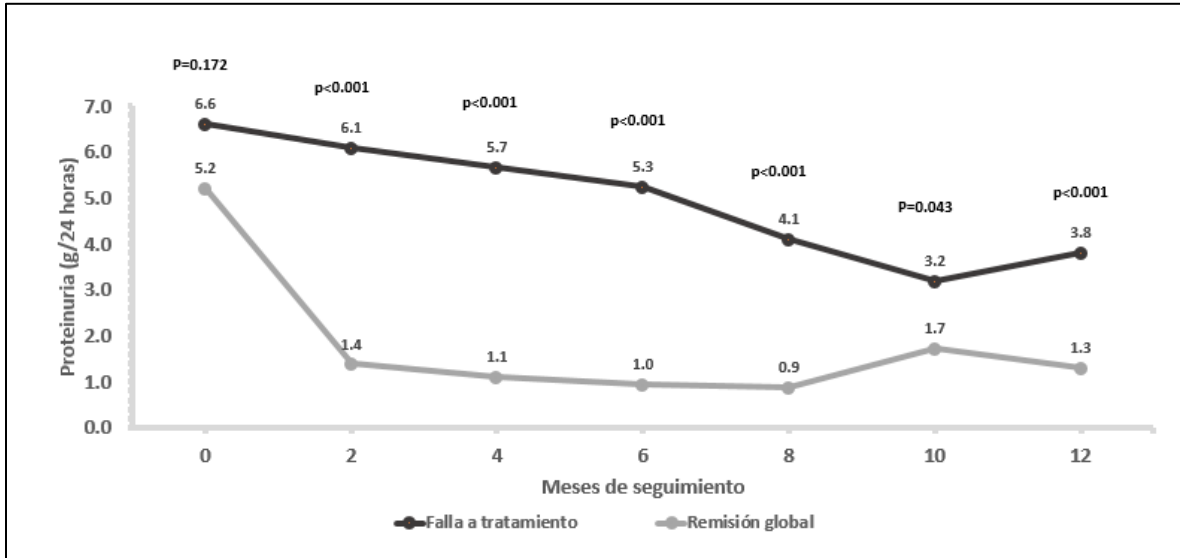


Figura 1. Proteinuria (g/dl) a los 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses en los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.

ANEXOS

FIGURAS

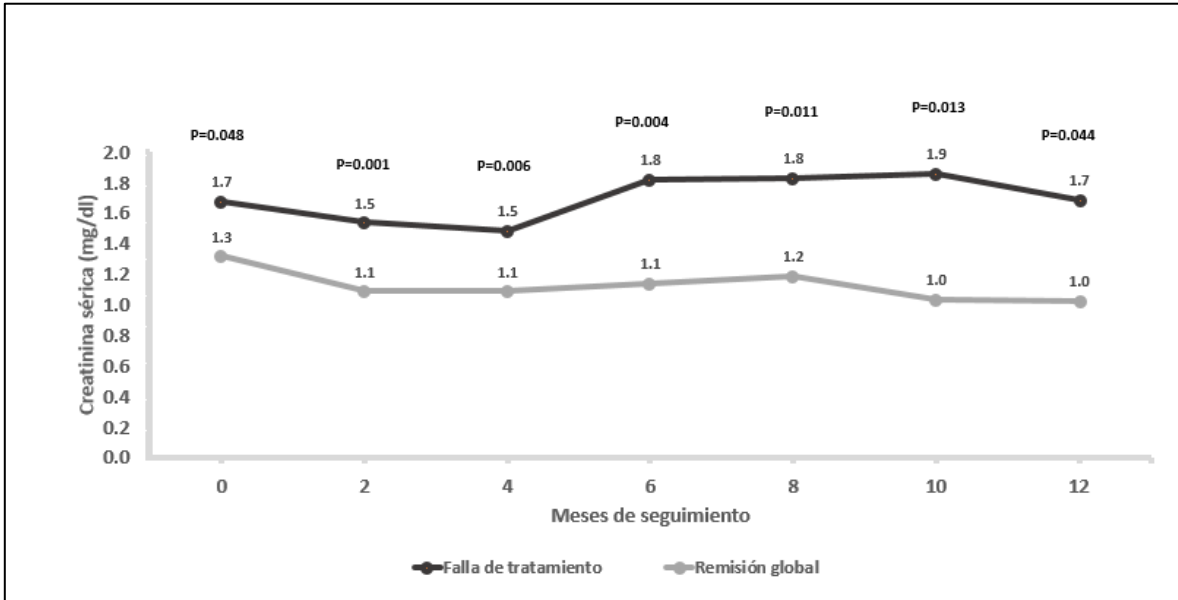


Figura 2. Creatinina sérica (mg/dl) a los 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses en los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.

ANEXOS

FIGURAS

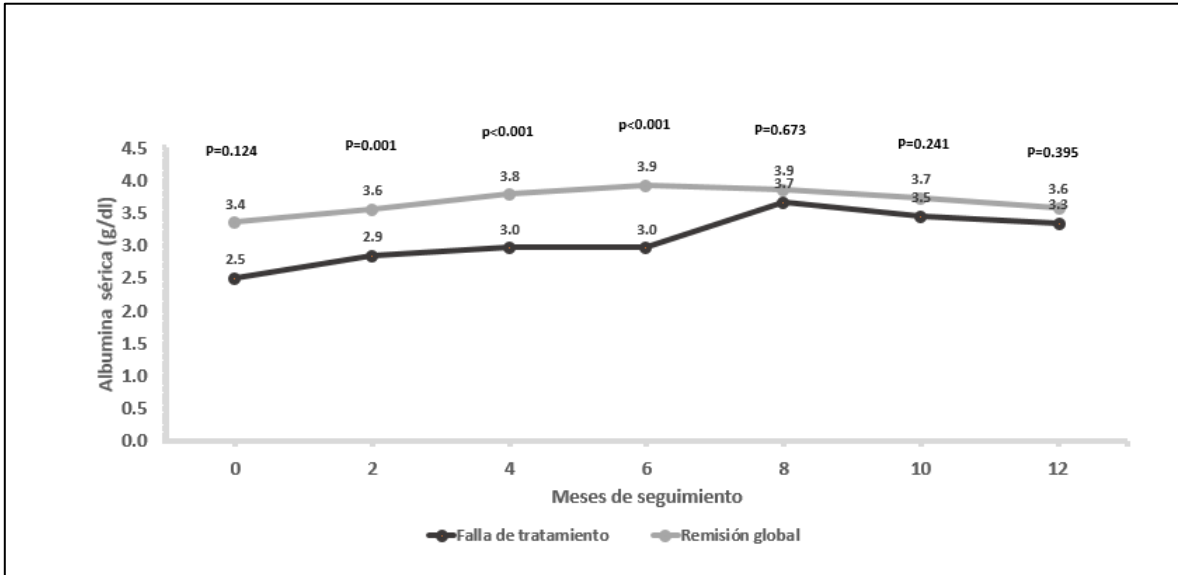


Figura 3. Albúmina sérica (g/dl) a los 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses en los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria tratados con prednisona.