



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

T E S I S

**“ASOCIACIÓN DE CRONICIDAD EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS CON
TASA DE REMISIÓN Y FILTRADO GLOMERULAR A 12 Y 24 MESES”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A

DRA. ROSARIO SÁNCHEZ PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. ERNESTO LENIN CHÁVEZ LÓPEZ

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

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

Dra. Rosario Sánchez Pérez

Residente de Tercer año de Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2018-3501-064

ÍNDICE

Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	18
Conclusión.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	25

RESUMEN

ANTECEDENTES: La intención de la biopsia renal es conocer etiología y establecer pronóstico. La cronicidad puede predecir resultados renales de acuerdo a estudios previos. La potencialidad utilidad en el pronóstico de pacientes con glomerulopatías primarias parece prometedora. El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad de una escala de cronicidad como predictor de resultados renales adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte histórica en pacientes con diagnóstico de glomerulopatía primaria determinada por biopsia renal. Se evaluó el grado de cronicidad con múltiples variables y determinó correlación entre cronicidad, la respuesta al tratamiento y el filtrado glomerular a 12 y 24 meses. Se empleó estadística descriptiva y medidas de correlación, se consideró significativo un valor de $p \geq 0.05$.

RESULTADOS: Se incluyeron 100 pacientes, promedio de edad: 42.17 ± 14.16 años. El grado de cronicidad que prevaleció fue el leve (43%). La correlación entre la falla terapéutica y el grado de cronicidad encontrada fue leve ($r= 0.28$, $p= 0.04$). La correlación del grado de cronicidad con el filtrado glomerular denota una asociación leve entre las variables. El componente histopatológico con mayor fuerza de correlación fue la fibrosis intersticial ($r=0.4$ con una $p= 0.000$ a 12 meses y $r=0.39$, $p=0.000$ a 24 meses). De manera conjunta, es decir la escala propuesta, no incrementa el grado de asociación en relación a las variables de forma individual ($r=0.32$, 0.38 , 0.36 , basal 12 y 24 meses, respectivamente $p=0.001$).

CONCLUSIONES: En pacientes con glomerulopatías primarias, el valor de la escala de cronicidad tiene una correlación positiva débil con la falla terapéutica primaria y el filtrado glomerular a 12 y 24 meses.

PALABRAS CLAVE: *glomerulopatías primarias, cronicidad, remisión, tasa de filtrado glomerular.*

SUMMARY

ASSOCIATION OF CHRONICITY IN PRIMARY GLOMERULOPATHIES WITH REMISSION AND GLOMERULAR FILTRATION RATE AT 12 AND 24 MONTHS.

Dr. Ernesto Lenin Chávez López, attached to UMAE CMN La Raza Medical, IMSS

Dra. Rosario Sánchez Pérez, medical resident UMAE CMN La Raza, IMSS

BACKGROUND: Objective of renal biopsy is to know etiology and establish prognosis. Chronicity can predict kidney outcomes according to previous studies. The potential utility in the prognosis of patients with primary glomerulopathies seems promising. The objective of this work is to determine the usefulness of a chronicity scale as a predictor of adverse renal outcomes.

MATERIALS AND METHODS: A historical cohort study was performed in patients with a diagnosis of primary glomerulopathy determined by renal biopsy. The degree of chronicity was evaluated with multiple variables and determined a correlation between chronicity, response to treatment and glomerular filtration at 12 and 24 months. Descriptive statistics and correlation measures were used; a value of $p \geq 0.05$ was considered significant.

RESULTS: 100 patients were included, average age: 42.17 ± 14.16 years. The degree of chronicity that prevailed was mild (43%). The correlation between the therapeutic failure and the degree of chronicity found was mild ($r = 0.28$, $p = 0.04$). The correlation of the degree of chronicity with glomerular filtration denotes a slight association between the variables. It is noteworthy that the histopathological component with the greatest correlation strength was interstitial fibrosis ($r = 0.4$ with $p = 0.000$ to 12 months and $r = 0.39$, $p = 0.000$ to 24 months). Together, that is, the scale proposed, does not increase the degree of association in relation to the variables individually ($r = 0.32$, 0.38 , 0.36 , basal 12 and 24 months, respectively $p = 0.001$).

CONCLUSIONS: In patients with primary glomerulopathy, the value of the chronicity scale has a weak positive correlation with the primary therapeutic failure and the glomerular filtration at diagnosis, 12 and 24 months.

KEY WORDS: *primary glomerulopathies, chronicity, remission, glomerular filtration rate (TFG).*

INTRODUCCION

El término glomerulopatías se utiliza en forma amplia para designar las enfermedades que afectan la estructura y función glomerular, tratándose de entidades clínicas heterogéneas tanto en su etiología, manifestaciones, curso clínico y pronóstico (1). Hablamos de glomerulopatías primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución, pueden compartir manifestaciones clínicas, lo cual dificulta la relación clínico patología y el diagnóstico, esto explica el papel decisivo que desempeña la biopsia, por lo que la clasificación histológica es la más utilizada (2). Se puede clasificar a las glomerulopatías en: proliferativas: caracterizadas por aumento del número de células glomerulares y no proliferativas. A continuación, se describen.

Nefropatía por Inmunoglobulina A (IgAN): La forma más frecuente de glomerulopatía reportada en la literatura, puede presentarse a cualquier edad, pero fundamentalmente en la 2^o-3^o década de la vida; su incidencia es más elevada en varones (3), el tratamiento inicial en estos pacientes si la proteinuria está entre 0.5 a 1 g / día iniciar con inhibidos de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y para los pacientes con proteinuria persistente >1 g / día, a pesar de 3-6 meses de medidas anti-proteinúricas, administrar 6 meses de curso de terapia con corticosteroides (4).

Glomerulonefritis Membrana-proliferativa idiopática (GNMP): la forma primaria afecta principalmente a niños entre 8-16 años, las formas secundarias son más frecuentes en adultos (5), en cuanto al tratamiento las guías recomiendan en aquellos pacientes con síndrome nefrótico y disminución progresiva de la función renal administrar ciclofosfamida (CYP) o micofenolato de mofetilo (MMF) más dosis bajas alternas de corticosteroides orales (4).

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFYS): su frecuencia aumenta a medida que aumenta la edad llegando a un 20% en adolescentes y adultos jóvenes (6). Las guías recomiendan tratamiento con prednisona dosis diaria de 1 mg / kg (80 mg como máximo), durante un mínimo de 4 semanas; continuar dosis altas hasta que se haya logrado la remisión completa, posteriormente se reduzcan gradualmente, los inhibidores de la calcineurina (CNI) se consideren como terapia de primera línea para pacientes con contraindicaciones relativas o intolerancia a altas dosis de corticosteroides (4).

Glomerulopatía membranosa (GMN): Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto (25-30%), su pico de incidencia se encuentra en la 4^o-5^o década de la vida con más frecuencia en varones (7), en cuanto al tratamiento se recomienda inicialmente medidas antiproteinúricas si la proteinuria es menor a 4g /día, iniciar inmunosupresión si la excreción de proteína urinaria excede persistentemente 4 g / día, se mantiene en más del 50% del valor de referencia, y no muestra una disminución progresiva con la terapia antiproteinúrica durante un período de 6 meses o bien en presencia de síntomas graves, se sugiere un ciclo de 6 meses alternos de administración oral de corticosteroides y agentes alquilantes orales (4).

Para establecer pronóstico en la glomerulopatías primarias contamos con variables clínicas como el grado de proteinuria, el tiempo de evolución, el deterioro de la función renal al diagnóstico y la respuesta al tratamiento inicial, que correlacionan con la progresión a enfermedad renal crónica (8), sin embargo, la biopsia renal nos brinda información importante a menudo infravalorada. El grado de cronicidad como variable pronóstica ha sido establecida en diversos estudios con aceptable correlación, como en nefropatía membranosa (9).

Para cumplir con sus objetivos, es indispensable contar con una biopsia renal suficiente (el número mínimo necesario para definir una muestra adecuada es 10 a 12 glomérulos y 2 arterias) (10), es indispensable examinarse con métodos óptimos que permitan una evaluación completa, incluyendo microscopía óptica (MO), inmunohistoquímica (IH), inmunofluorescencia (IF) o inmunoperoxidasa (IP) y microscopía electrónica (ME) y finalmente requiere un patólogo renal con suficiente destreza para correlacionar los hallazgos histopatológicos con los datos clínicos y proporcionar el mejor diagnóstico clínico patológico posible (11).

La estructura básica del informe de la biopsia renal debe incluir: tipo de muestra, descripción macroscópica y microscópica detallada con los hallazgos en MO, IF, ME; y el diagnóstico. El diagnóstico primario se compone de los siguientes componentes: a) Entidad de la enfermedad o patogénesis, b) Patrón de lesión glomerular, c) puntajes y / o clase cuando corresponda, y d) características adicionales relacionadas con la enfermedad. Dentro de las que se incluyen la proporción de glomérulos escleróticos globales o parciales, el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) y la gravedad de los cambios vasculares, incluida la esclerosis de la íntima arterial (arteriosclerosis) y el engrosamiento e hialinización arteriolar (arteriolosclerosis), la gravedad de la esclerosis vascular puede ser leve, moderada o grave (12).

Los cambios crónicos generalmente son irreversibles y tienen gran influencia en la función renal; pueden ser tan relevantes como la etiología de la enfermedad subyacente para predecir el pronóstico, establecer el tratamiento y evaluar la respuesta al tratamiento (13), involucran la corteza renal y la médula, pero son evaluados en la corteza, donde pueden afectar a los glomérulos, túbulos, intersticio, arterias y/o arteriolas e incluyen la glomeruloesclerosis (GS), la atrofia tubular (AT), la fibrosis intersticial (FI) y la arteriosclerosis/ arteriolosclerosis.

La GS se define como el colapso global o segmentario de las paredes capilares glomerulares y la consolidación del penacho glomerular por la matriz extracelular, causando la obliteración de la luz capilar y puede ser el resultado de distintos mecanismos de daño: cicatrización postinflamatoria o respuesta de lesión maladaptativa compensatoria después de la pérdida de nefronas. Los glomérulos de aspecto isquémico caracterizados por un colapso casi completo o completo de las paredes capilares, a menudo con una distensión relativa del espacio de Bowman, son equivalentes a GS global (14). La AT se define como la contracción de los túbulos con engrosamiento variable de la membrana basal tubular y aplanamiento del epitelio tubular. La FI se define como la acumulación de tejido fibroso entre los túbulos, tanto la AT como FI generalmente ocurren simultáneamente (y se designa IFTA); un fenómeno frecuentemente asociado es la inflamación intersticial y tradicionalmente denota actividad de enfermedad, más que cronicidad (aunque se presenta como hallazgo acompañante casi siempre), independientemente de si se presenta en áreas de IFTA o en parénquima normal, se ha excluido como parte de los cambios crónicos (13). El reciente informe de la Conferencia Banff 2017 se centró en las implicaciones clínicas de la inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular (i-IFTA) (15), porque refleja una respuesta a tejido renal lesionados y por tanto es el correlato morfológico de la lesión activa, en comparación con presencia de IFTA sin inflamación, y predice la progresión de la enfermedad como parte de un proceso de lesión activa que daña la nefrona y por tanto tendría implicaciones pronóstica. Esto es relevante, sin embargo, la reciente revisión de patólogos para el reporte las glomerulonefritis (12) comenta que, si dicho infiltrado se limita a las zonas de fibrosis, ya se encuentra incluida y evaluada por el grado de IFTA reportada: leve (10% -25%), moderada (26% -50%) y severa (> 50%), en contraparte, si el infiltrado intersticial (células mononucleares) no es concordante con la cantidad de IFTA y parece evidente que existe una nefritis intersticial, debe describirse como un diagnóstico secundario. Finalmente, la arteriosclerosis que se define como engrosamiento fibroso de la media y/o presencia de hialinosis, ha mostrado tener menor asociación con la

función renal, por lo que se decide otorgan únicamente puntuación 1 si es moderada o severa. La sumatoria de las variables previamente comentadas, gradúa la fibrosis en mínimo 0-1 punto, leve 2-4, moderada 5-7y severa >8.

La fisiopatología de la fibrosis renal se caracteriza por una mayor síntesis y deposición de componentes de la matriz extracelular dentro del espacio tubulointersticial (fibrosis intersticial) como en los glomérulos (glomeruloesclerosis) y vasos (16). Todo orquestado por: la respuesta inflamatoria intersticial, constituida principalmente por macrófagos y la aparición de una población única de células intersticiales de miofibroblastos, derivadas principalmente de células estromales del riñón (fibroblastos y pericitos), que migran, proliferan y se transforman (17), y son la fuente primaria de las diversas proteínas de la matriz extracelular y forman las cicatrices intersticiales. Se ha descrito el papel del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que parece ser el principal promotor de la fibrosis renal, sin embargo, intervienen mediadores inflamatorios, factores de crecimiento (factor de crecimiento del tejido conjuntivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa), moléculas de adhesión, quimiocinas. Todo esto finalmente conduce a que las células epiteliales tubulares que normalmente tienen una potente capacidad regenerativa pierden esta capacidad y sucumban debido a la apoptosis; lo cual ocasiona la pérdida de integridad capilar intersticial que compromete el suministro de oxígeno y conduce a un círculo vicioso de estrés oxidativo que acentúa la lesión y la fibrosis (16).

Los cambios crónicos, es decir cambios fibrosos en la biopsia, como variable de pronóstico ha sido ampliamente estudiada en los ensayos clínicos de trasplante renal y enfermedad nativa (18). Esto se debe a que la fibrosis glomerular e intersticial son el sello distintivo de las enfermedades renales crónicas (19).

Feng Yu et al (20), en 2003, encontró que las lesiones tubulointersticiales, los índices de infiltración intersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial en nefritis lúpica, son factores de riesgo independientes significativos para el resultado renal.

En la mayoría de los injertos renales ocurren cambios crónicos (atrofia tubular y, a menudo engrosamiento fibrointimal arterial) (21), como lo demostraron Isoniemi et al (22), que fueron los primeros en definir los primeros cambios fibrosantes en aloinjertos con función estable como marcador de disfunción posterior. En el informe de Banff 2017 (15), los cambios crónicos son marcadores bien reconocidos para el pronóstico y forman una parte clave en el reporte de biopsia de injerto renal.

Es interesante mencionar que se existen ensayos clínicos que han demostrado que las anomalías histológicas crónicas están claramente asociadas con una tasa de filtrado glomerular (TFG) reducida, sin embargo, en series de autopsias Darmady et al (23) identificó nefroesclerosis leve en paciente sin disminución de la TFG y aparentemente sin factores de riesgo para ERC. Por su parte Rule A. et al (24) encontró en una serie de 1203 donadores renales sanos, cambios de nefroesclerosis que asocio con la edad avanzada, la prevalencia de la nefroesclerosis aumentó linealmente del 2,7% para las edades de 18-29 años al 73% para las edades de 70-77 años.

En el caso específico de las enfermedades glomerulares, desde 1968, Risdon et al (25) identificaron que, en glomerulonefritis persistente, la tasa de filtración glomerular se ve más afectada por cambios tubulares que glomerulares. Para 1970 Schainuck et al. (26) en una serie de 70 pacientes en los que se evaluó los hallazgos en la biopsia renal, con respecto a los cambios en los compartimentos glomerular, tubular, vascular e intersticial y lo comparó con la tasa de filtración glomerular (TFG). Los resultados indicaron que la función renal, correlacionaba con mayor fuerza con cambios en los túbulos y en el intersticio ($r=0.4$).

Se realizó recientemente un informe con 654 biopsias renales que incluyeron glomerulopatías (nefritis lúpica, nefropatía por IgA, nefropatía diabética y otras enfermedades glomerulares primarias) y enfermedades no glomerulares, realizado teniendo como premisa de que no existen estudios para predecir de forma independiente la asociación de las lesiones histopatológicas crónicas con el pronóstico en enfermedades glomerulares primarias. Los resultados mostraron una asociación independiente de GS, IFTA y arteriosclerosis moderada grave con disminución de la función renal en 127 pacientes (27).

Existe limitada información sobre las técnicas para cuantificar la fibrosis, la evaluación visual en la tinción de tricrómico de Masson, es la práctica estándar (10). Existen técnicas específicas de morfometría para evaluar la fibrosis, incluyendo Sirius Red, específico para colágeno tipos I y III bajo luz polarizada, (28) tricrómico de Masson por método automatizado (29). Farris A. et al (16) compararon la inspección visual versus dos métodos para medir la fibrosis por morfometría (Sirius Red, colágeno III), concluyeron que cada método es satisfactoriamente reproducible y aplicable a los estudios clínicos de fibrosis. Estas observaciones y la falta de un estándar de oro para la medición de fibrosis renal, apoyan el continuar utilizando inspección visual para evaluación de cronicidad.

Recientemente, un grupo de consenso, conformado por patólogos y nefrólogos revisó la clasificación de las glomerulonefritis (12), y en lo que respecta a cronicidad, se sugiere enumerar los cambios crónicos presentes en la muestra de la biopsia como un hallazgo adicional, sin embargo, simplemente enumerar los porcentajes de cambios crónicos en las glomerulopatías primarias a menudo no proporciona un contexto de la gravedad general de los cambios crónicos presentes en la biopsia renal. Los patólogos generalmente califican los cambios crónicos de manera confiable con un grado dependiente del porcentaje observado en la biopsia. Por lo que la propuesta publicada recientemente por Sethi S. et al (13), de una escala para cuantificar cronicidad que parece ser buen predictor de resultados renales adversos,

es factible. Propone incluir a la glomeruloesclerosis, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la arteriosclerosis, los tres primeros evaluarlo de 0 a 3 puntos dependiendo del porcentaje afectado 0: <10%, 1: 10-25%, 2: 26-50% y 3: >50% y la arteriosclerosis solamente otorgar un punto si es moderada o severa, esto debido a que múltiples estudios es la variable con mejor correlación en comparación con GS e IFTA (26). Con base a la puntuación obtenida, clasificar el grado de fibrosis en mínimo 0-1, leve 2-4, moderada 5-7y severa >8, con objeto de contar con una herramienta fácil de aplicar, sin mayor intervención y que nos sea de utilidad en la atención clínica diaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte histórica en pacientes con diagnóstico de glomerulopatía primaria atendidos en el servicio de nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” de enero de 2012 a diciembre de 2016.

Se incluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glomerulopatías primarias mediante biopsia renal, mayores de 16 años, con reporte de biopsia renal suficiente, excluyendo expedientes incompletos y con pérdida del seguimiento.

Se recabaron datos demográficos, clínicos, bioquímicos y el reporte de biopsia renal. Se calculó la escala de cronicidad con base en las siguientes variables: glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis, las tres primeras se graduaron de 0 a 3 puntos por el porcentaje reportado, 0: <10%, 1: 10-25%, 2: 26-50%, 3: >50% y el arteriosclerosis en leve: 0, moderada y severa: Con base en esta puntuación se graduará el grado de fibrosis en mínimo 0-1 punto, leve 2-4 puntos, moderada 5-7 puntos y severa >8 puntos.

Durante el seguimiento se recolectaron las mediciones de las siguientes variables: 1) Filtrado glomerular, 2) Proteinuria en orina de 24hrs, 3) Albumina, 4) Creatinina, en 4 momentos (al diagnóstico, a los 6, 12 y 24 meses). Se calculó el filtrado glomerular mediante la fórmula de CKD-EPI. Se especifica el tratamiento de inducción recibido y las tasas de remisión completa, parcial y falla terapéutica con base en la modificación de la proteinuria a los 6 meses de tratamiento.

Las variables clínicas nominales se expresan en frecuencias y porcentajes.

Las variables numéricas se expresan como promedios \pm desviación estándar.

La asociación entre cronicidad y tasa de remisión, filtrado glomerular a los 12 y 24 meses, se expresa mediante correlación de Spearman y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, de enero de 2012 a diciembre de 2016, se incluyeron 100 expedientes de pacientes, 50 con diagnóstico de glomerulopatía membranosa, 39 con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 8 con glomeronefritis membranoproliferativa y 3 con diagnóstico de nefropatía por IgA. El promedio de edad fue de 42.17 ± 14.16 años, con predominio del sexo masculino (65 pacientes). Se destacan las dos patologías más frecuentes: Nefropatía membranosa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (89% del total de casos). La proteinuria promedio para la nefropatía membranosa fue de 9.18 ± 4.7 gramos/24hrs y, en general, el deterioro de la función renal fue leve, con creatinina de 1.03 ± 0.6 mg/dl. En el caso de GEFS, la media de proteinuria fue de 6.53 ± 3.66 g/24hrs, con mayor deterioro de la función renal (creatinina de 1.28 ± 0.86 mg/dl). Para todos los pacientes el requerimiento de terapia de remplazo renal al diagnóstico fue de 3%.

El síndrome nefrológico que predominó fue el nefrótico en 84 pacientes, como se muestra en la figura 1, lo cual correlaciona con altos valores de proteinuria en la mayoría de los casos. Respecto a la clasificación de cronicidad, el porcentaje de glomeruloesclerosis, fibrosis, atrofia tubular y arterosclerosis que predominó fue de 10-25%, la escala de cronicidad que incluye la suma de estas variables es consistente con tales hallazgos, predominando el grado leve (43%), en contraparte el de menor prevalencia fue el severo (15%), tanto de manera global como por patologías (figura 2). El resto de las características clínicas y bioquímicas se señalan en la tabla 1 y 2.

Dentro de las pautas de tratamiento en nefropatía membranosa, predomina el uso de pulsos mensuales de ciclofosfamida más esteroide oral en 80% de los pacientes, con lo que se alcanza una tasa de remisión completa de 36%, como se muestra en la tabla 4. En la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, el tratamiento con prednisona oral fue el de elección en 74% de los pacientes, seguido del inhibidor de

calcineurina mas esteroide en 20.5%, con lo que se alcanzó remisión completa de la proteinuria en 48.7% de los pacientes como se muestra en la tabla 5.

Se realizó análisis de correlación de Spearman para evaluar las interrelaciones entre grado de cronicidad y las variables dependientes de estudio: tasa de respuesta terapéutica (remisión parcial, completa y no remisión) y filtrado glomerular al diagnóstico, 12 y 24 meses.

Respuesta terapéutica.

La correlación entre la falla terapéutica y el grado de cronicidad encontrada fue leve ($r= 0.28$, $p= 0.04$) Tabla 6. Aún de manera marginal, una mayor tasa de cronicidad se asocia a mayor posibilidad de falla terapéutica al esquema de inducción. Se descartó relación con la terapéutica empleada, debido a que existe uniformidad en cuanto al manejo.

Filtrado Glomerular.

Se realizó análisis de correlación entre tasa de filtrado glomerular inicial, a los 12 y 24 meses con cada variable por separado y el resultado global como escala de cronicidad. La tabla 7 muestra un resumen de los valores de correlación, los resultados estadísticamente significativos, aunque denotan una asociación leve entre las variables. Se destaca que el componente histopatológico con mayor fuerza de correlación fue la fibrosis intersticial ($r=0.4$ con una $p= 0.000$ a 12 meses y $r=0.39$ con una $p=0.000$ a 24 meses). Por otra parte, la de menor asociación es la arteriosclerosis ($r=0.18$ con una $p=0.062$, al diagnóstico), de manera conjunta, es decir la escala propuesta, no incrementa el grado de asociación en relación a las variables de forma individual ($r=0.32$, 0.38 , 0.36 , basal 12 y 24 meses, respectivamente con una $p=0.001$). Por tanto, la correlación entre el grado de cronicidad y la progresión a enfermedad renal crónica es positivo de manera débil.

Se anexan los gráficos con dispersiones simples. Figura 3 y 4

El requerimiento de terapia de remplazo renal a los 24 meses fue de 8%. Un paciente falleció durante el seguimiento, por causa diferente a progresión a ERC.

DISCUSIÓN

La enfermedad glomerular primaria es una causa común de enfermedad renal crónica terminal. El reconocimiento oportuno de la causa de la enfermedad glomerular resulta en una aproximación terapéutica racional, segura y efectiva con énfasis en la preservación de la función renal.

No debemos olvidar que la fibrosis intersticial renal se correlaciona y puede predecir la pérdida de la función renal en todos los modelos experimentales de enfermedad renal crónica como lo describió Schainuck et al. (26), aun así, su utilidad como marcador pronóstico en enfermedades glomerulares primarias no ha sido plenamente definida y establecida.

El grado de cronicidad que predominó en los resultados de nuestro estudio fue leve en 43%, seguido del grado moderado en 23%; un componente probablemente asociado a que la edad promedio de los pacientes fue de 42.17 ± 14.16 años y es conocida la asociación directa entre la edad y la cronicidad en la biopsia, tal como Rule A. et al (24), quienes describieron la asociación de nefroesclerosis con la edad avanzada. De la misma manera, este resultado correlaciona con valores promedio encontrados muy cercanos a los normales tanto de creatinina sérica: 1.21 ± 0.79 mg/dl, TFG: 83.23 ± 33.06 ml/min y ácido úrico: 6.6 ± 1.9 mg/dl, características pronósticas adversas conocidas para la mayoría de glomerulopatías (2).

De las variables que incluye la escala de cronicidad, la que mostró mayor peso específico en asociación fue la fibrosis intersticial ($r= 0.4$, $p= .000$) como había demostrado Schainuck et al. (26) en una serie de 70 pacientes, con resultados que indicaron que la función renal, correlacionaba en mayor grado con cambios en los túbulos y en el intersticio, y encontró una correlación de al menos 0.4 por cada una de las variables. En contraste, la arteriosclerosis tiene la más baja asociación ($r=0.18$), sin significación estadística, resultados posiblemente atribuibles a la media de edad de los pacientes (42.17 ± 14.16 años), en 1968 Risdon et al (25) describieron que los cambios degenerativos en las arteriolas renales son más

notorios con el aumento de la edad y de la presión arterial diastólica y la correlación con la función renal es baja.

Las pautas de tratamiento otorgadas, se apegaron a las guías internacionales, con tasa de remisión similares a las reportadas en la literatura (3)(4), remisión completa para GNM de 36%, global de 68%, la GEFYS con remisión completa de 48.7% y global de 78.7%, y no se documentó una asociación entre la falta de respuesta y el tratamiento administrado ya que existió uniformidad en cuanto a la terapéutica empleada.

El grado de asociación de la falla de tratamiento con la cronicidad fue débil ($r= 0.28$, $p= 0.04$), probablemente debido a que los grados de cronicidad reportados fueron predominantemente leves y, la asociación con pobre respuesta al tratamiento, se ha observado en estudios donde las lesiones crónicas y escleróticas son más graves y por tanto irreversibles, dando como resultado refractariedad al tratamiento y pobres resultados renales (20).

Respecto al análisis de la asociación del grado de cronicidad con el filtrado glomerular al diagnóstico, 12 y 24 meses, encontramos una $r= 0.2-0.4$ para cada una de las variables de la escala, que contrasta con la reportada en otras series, como Risdon et al (25), quienes identificaron que, en glomerulonefritis persistente, el filtrado glomerular correlacionó -0.7 con la atrofia tubular. Este aspecto es interesante ya que se realizó en pacientes con deterioro de la función renal mucho menos marcado y se excluyeron pacientes con glomerulopatía secundaria, sin embargo, cuenta con una variable confusora, la refractariedad al tratamiento, definida mayoritariamente por el grado de proteinuria, y es conocida la asociación de la proteinuria y el deterioro de la función renal.

De manera simultánea, Schainuck et al. (26), encontró una correlación entre el filtrado glomerular medido y el porcentaje de fibrosis de $0-.54$ y -0.55 para la atrofia tubular. Ellos incluyeron pacientes tanto de glomerulopatías primarias como secundarias, y esta asociación se ha visto más fuertemente en secundarias como

nefritis lúpica (20), lo cual pudo ejercer influencia en los resultados. Se debe considerar que los estudios mencionados, son antiguos, con microscopios de menor resolución, lo que entraña la posibilidad de sobrevalorar los hallazgos, ello aunado a la menor disponibilidad de tratamientos inmunosupresores y menor capacidad de remisiones terapéuticas, lo que potencialmente explicaría la mayor progresión de la enfermedad y en mucho menor medida, los cambios crónicos.

Un reciente informe de 654 biopsias renales que incluyeron glomerulopatías (nefritis lúpica, nefropatía por IgA, nefropatía diabética y otras enfermedades glomerulares primarias) y enfermedades no glomerulares, mostró que, a mayor gravedad de las lesiones crónicas, mayor riesgo de resultados renales adversos (27). Sin embargo, se incluyen pacientes con glomerulopatías secundarias, las cuales regularmente cursan con mayor deterioro de la función renal, intensa actividad e inflamación renal al diagnóstico, con la consecuente cicatrización, lo que se refleja en tasas mayores de progresión de la enfermedad, consideramos entonces, que los resultados pueden no ser extrapolados para todas las categorías de enfermedad.

Considerando que la mayoría de nuestros pacientes al diagnóstico tuvieron mínimo deterioro de la función renal, inferimos menor actividad e inflamación, que se ve reflejado en menor deterioro de la función renal durante el seguimiento.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, lo que limita además incluir distintos modos de presentación de cada enfermedad. Esta situación reduce las posibilidades de contrastar hallazgos y resultados, sin embargo, de manera precoz, pareciera que el poder como herramienta de la escala de cronicidad pudiera ser limitado en las formas más leves de enfermedad.

Será necesario implementar estudios con tiempos de seguimiento mayores y controlar puntualmente los factores reconocidos de progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En pacientes con glomerulopatía primaria, el valor de la escala de cronicidad tiene una correlación positiva débil con la falla terapéutica primaria y el filtrado glomerular al diagnóstico, 12 y 24 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segelmark M. and Hellmark T. Autoimmune kidney diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):366-71.
2. Johnson RJ, Floege J, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Histologic Classification and pathogenesis. *Comprehensive Clinical Nephrology* 2010; 4:208-217.
3. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1054-1061.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:139–274.
5. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:198-199.
6. Quereda C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal primaria en el adulto. *Nefrología.* 2007; 27(2):56-69.
7. Mezzano S. Nefropatía membranosa. *Nefrología Clínica.* Ed Panamericana 3º ed. 2008; 352-361
8. Peggy WFG, Vereijken B, Branten AJW, Wetzels JFM. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005; 46(6)1012-1029
9. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF, Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1988; 31(1):1-11
10. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988; 8:85–89.
11. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol.* 2004; 17:1555–1563.

12. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society. Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1278–1287.
13. Sethi S, D'Agati V, Nast C, Fogo A, De Vriese A, Markowitz G, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney International*. 2017; 91:787–789.
14. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017; 91:235–243.
15. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018; 18:293-307
16. Eddy AA. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis. *Kidney International Supplements*. 2014; 4:2–8.
17. Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nat Med*. 2013;19: 964–966.
18. Farris A, Adams C, Brousaides N, Della PP, Collins B, Moradi E, et al. Morphometric and Visual Evaluation of Fibrosis in Renal Biopsies. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:176–186.
19. Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nat Med*. 2013;19: 964–966.
20. Yu F, Wu L, Tan Y, Li L, Wang C, Wang W. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney International*. 2010; 77:820–829
21. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 66:1736–1740

22. Isoniemi HM, Taskinen E, Hayry P. Histopathologic chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1994;58: 1195–1198.
23. Darmady EM, Offer J, and Woodhouse MA. The parameters of the ageing kidney. *J. Pathol.* 1973; 109:195–207.
24. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio GF, Kremers WK et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010; 152(9):561–567.
25. Risdon RA, Sloper JC, Wanderner HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *The Lancet*, 1968; 2:363–366
26. Schainuch LI, Striker GE, Cutler RE and Bendiu EP. Structural-Functional correlations in renal disease. *Human Patology.* 1970; 1(4):631-641.
27. Srivastava A, Kaze A, Stillman I, et al. The association of histopathological lesions with renal function decline and mortality in biopsy-confirmed kidney disease. SA-PO789. Abstract presented at: *American Society of Nephrology.* November 15–20, 2016; Chicago, IL.
28. Grimm PC, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Stern E, Jeffery J, Rush DN: Computerized image analysis of Sirius Red-stained renal allograft biopsies as a surrogate marker to predict long-term allograft function. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1662–1668.
29. Servais A, Meas-Yedid V, Toupance O, Lebranchu Y, Thierry A, Moulin B, et al. Interstitial fibrosis quantification in renal transplant recipients randomized to continue cyclosporine or convert to sirolimus. *Am J Transplant.* 2009; 9:2552–2560.

ANEXOS

Tabla 1: Características demográficas y clínicas

Variable	Frecuencias	Porcentaje
Masculino	65	65%
Femenino	35	35%
Diabetes mellitus 2	11	11%
Hipertensión arterial sistémica	54	54%
Hipotiroidismo	15	15%

Tabla 2: Características bioquímicas basales de los pacientes

Variable	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Proteinuria g/24hrs	7.81 \pm 4.53	.4	22.47
Creatinina mg/dl	1.21 \pm .79	0.49	5.6
Albumina mg/dl	2.43 \pm 0.92	.8	4.4
Ácido Úrico mg/dl	6.60 \pm 1.90	1.8	14.1
TFG CKD-EPI ml/min	83.23 \pm 33.06	6.9	155.7

Tabla 3. Porcentajes de cronicidad

	Glomeruloesclerosis	Atrofia tubular	Fibrosis intersticial
<10%	41 %	27 %	24 %
10-25%	25 %	36 %	39 %
26-50%	24 %	30 %	30 %
>50%	10 %	7 %	7 %

Tabla 4. Tasa de remisión en Glomerulopatía Membranosa

Remisión	Frecuencia	Porcentaje
Completa	18	36%
Parcial	16	32%
Sin respuesta	16	32%

Tabla 5: Tasa de remisión en Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria

Remisión	Frecuencia	Porcentaje
Completa	19	48.7%
Parcial	12	30%
Sin remisión	8	20.5%

Tabla 6: Correlación Cronicidad * Respuesta Terapéutica

Cronicidad	Remisión completa	Remisión parcial	Sin remisión	Total
Mínima	10 %	7 %	7 %	19%
Leve	19 %	13 %	11 %	43%
Moderada	5 %	10 %	8 %	23%
Severa	4 %	3 %	8 %	15%

$r = .28$ ($p = 0.04$)

Tabla 7: Correlación Cronicidad * Filtrado Glomerular

VARIABLE	TFG BASAL	TFG 12 MESES	TFG 24 MESES
Glomeruloesclerosis	0.236 ($p = 0.018$)	0.343 ($p = 0.000$)	0.383 ($p = 0.000$)
Atrofia tubular	0.329 ($p = 0.001$)	0.359 ($p = 0.000$)	0.350 ($p = 0.001$)
Fibrosis intersticial	0.361 ($p = 0.000$)	0.402 ($p = 0.000$)	0.390 ($p = 0.000$)
Arteriosclerosis	0.187 ($p = 0.062$)	0.222 ($p = 0.026$)	0.223 ($p = 0.039$)
Cronicidad	0.328 ($p = 0.001$)	0.384 ($p = 0.000$)	0.372 ($p = 0.000$)

Figura 1: Síndrome nefrológico

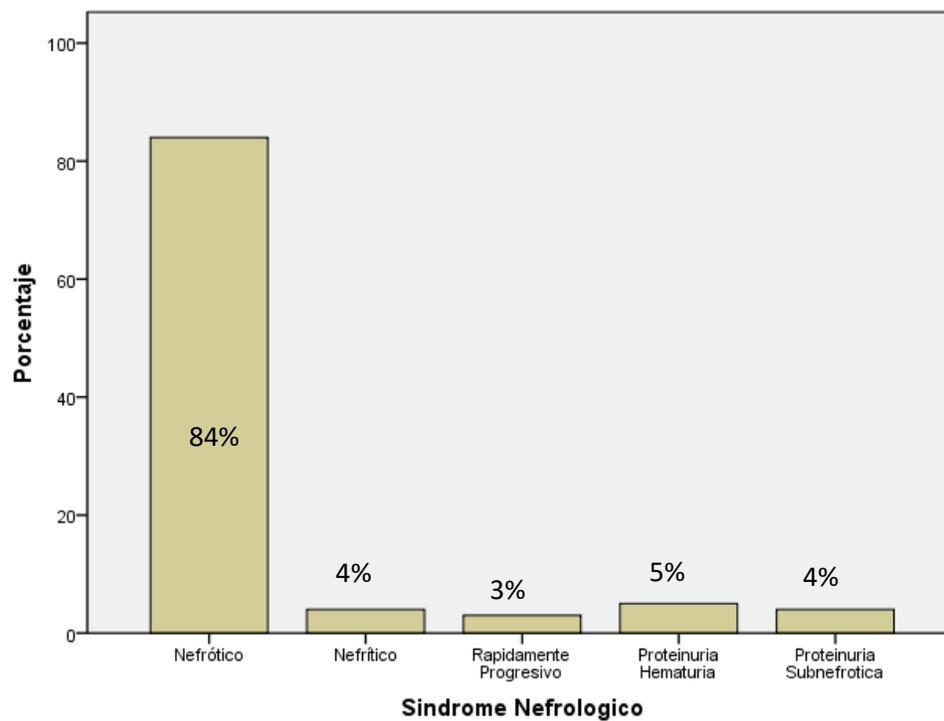


Figura 2: Porcentajes de cronicidad por patología

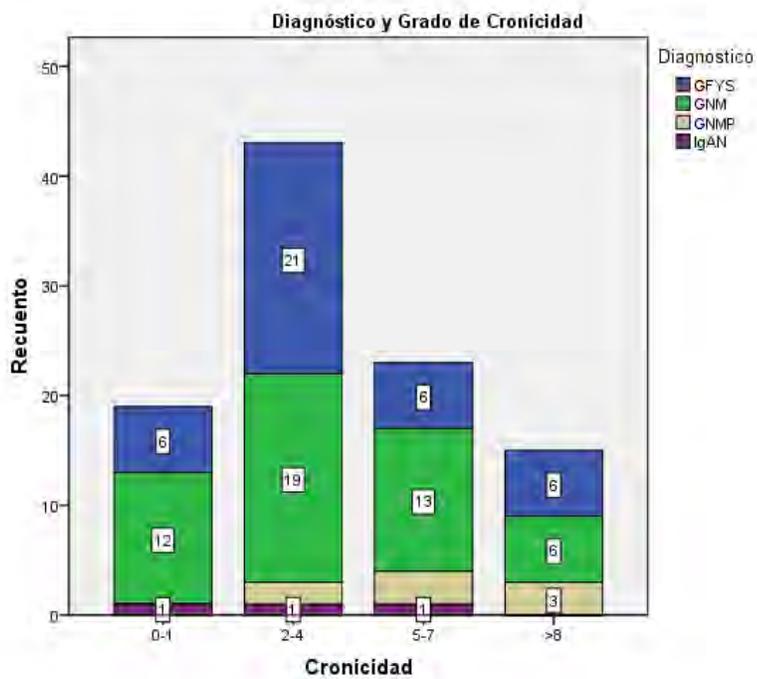


Figura 3: Gráfico con dispersión simple: correlación cronicidad * función renal a 24 meses.

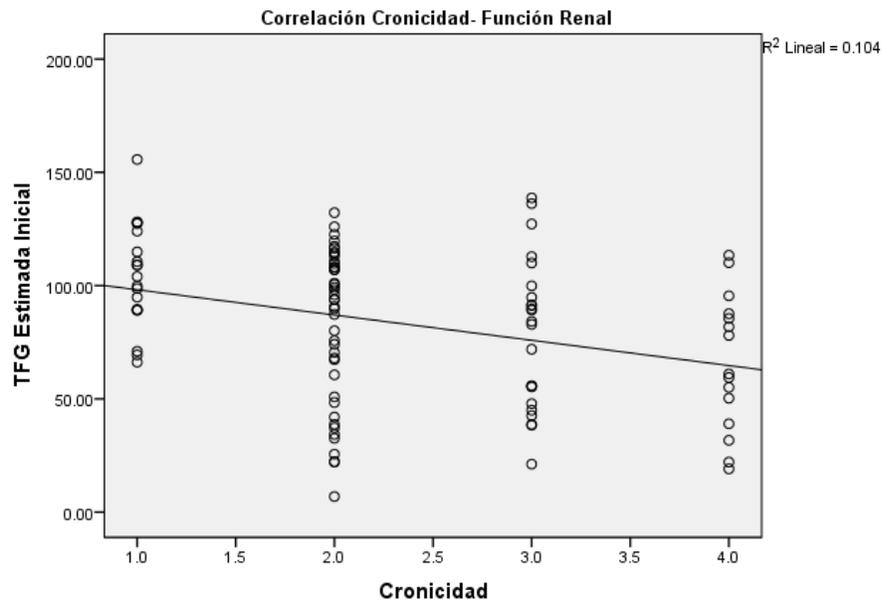


Figura 4: Gráfico con dispersión simple: correlación cronicidad * función renal a 24 meses.

