



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

**PROGRAMA UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
O.D.**

TÍTULO

**CORRELACION DE LA FUNCION RENAL BASAL CON LOS
HALLAZGOS HISTOLOGICOS RENALES EN PACIENTES
CON GAMMAPATIAS MONOCLONALES**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A

DRA. ELIZABETH GUADALUPE HERNÁNDEZ INFANTE

T U T O R

**DR. ADRIÁN RODRÍGUEZ MATÍAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA**

C O N T U T O R

**DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018.



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

DR. LINO CARDIEL MARMOLEJO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.

DEDICATORIAS

A mi familia por su amor y comprensión,

A mis maestros por su tiempo y paciencia,

A mis amigos por todo su apoyo,

A todos mis pacientes, de quienes recibí mucho más de lo que pude darles,

Y a Jorge Agustín por ser el amor de mi vida.

AMDG

ABREVIATURAS

AH	(Amiloidosis por) cadenas pesadas
AHL	(Amiloidosis por) cadenas pesadas y ligeras
AL	(Amiloidosis por) cadenas ligeras
AMO	Aspirado de médula ósea
CL	Cadenas Ligeras
CP	Cadenas Pesadas
ECM	Enfermedad de Cambios Mínimos
EDCL	Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras
EDCP	Enfermedad por Depósito de Cadenas Pesadas
EDCPL	Enfermedad por Depósito de Cadenas Pesadas y Ligeras
EDD	Enfermedad por depósitos Densos
EDIM	Enfermedad por Depósito de Inmunoglobulina Monoclonal
ERC	Enfermedad renal crónica
GMSI	Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto
GMSR	Gammapatía Monoclonal de Significado Renal
GN	Glomerulonefritis
GNMP	Glomerulonefritis Membranoproliferativa
IA	Inmunoamiloide (amiloidosis por cadenas ligeras)
Ig	Inmunoglobulina
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
LRA	Lesión renal aguda
MAT	Microangiopatía Trombótica
MM	Mieloma Múltiple
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NC	Nefropatía por cilindros
NTA	Necrosis Tubular Aguda
NTI	Nefritis Tubulointersticial
SN	Síndrome Nefrótico
TD	Túbulo Distal
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TP	Túbulo Proximal

ÍNDICE

	Página
I. Resumen.....	7
II. Antecedentes.....	8
III. Planteamiento del Problema.....	21
IV. Justificación.....	22
V. Hipótesis.....	23
VI. Objetivos.....	24
VII. Material y métodos.....	25
VIII. Análisis Estadístico.....	27
IX. Resultados.....	28
X. Discusión.....	33
XI. Conclusión.....	36
XII. Referencias.....	37
XIII. Anexos.....	41

CUADROS, TABLAS Y FIGURAS

	Página
Cuadro 1. Clasificación histopatológica de las enfermedades con depósito o precipitación de inmunoglobulinas monoclonales.....	9
Figura 1AyB. Principales hechos históricos en el descubrimiento de la afección renal por MM (y otras discrasias de células plasmáticas).....	10-11
Cuadro 2. Mecanismos de falla renal en las discrasias de células plasmáticas.....	13
Cuadro 3. Principales características de afección clínica renal y extrarrenal en las GMSR.....	14-15
Cuadro 4. Principales características histológicas a nivel renal condicionadas por las diferentes gammapatías monoclonales.....	16-17
Cuadro 5. Principales hallazgos histológicos renales reportados EN ASOCIACIÓN a diversas gammapatías monoclonales.....	18
Cuadro 6. Factores pronósticos para supervivencia renal y global en la nefropatía por cilindros, amiloidosis por cadenas ligeras y enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal.....	19
Tabla 1. Resumen de las variables clínicas e histológicas de los diferentes grupos.	28
Tabla 2. Resumen de las principales variables bioquímicas e histológicas de los pacientes al momento de la biopsia renal.....	29
Figura 2. Tasa de Filtración Glomerular en relación con los diversos grados de fibrosis encontrados en los pacientes.....	30
Figura 3. Porcentaje de pacientes con requerimiento dialítico al momento de la biopsia renal.....	31
Figura 4. Tasa de Filtración Glomerular en los diferentes grupos.....	32
Cuadro 7. Comparación de los hallazgos histológicos en biopsia renal de pacientes con gammapatías monoclonales en CMN Siglo XXI y HGM.....	35

I. RESÚMEN

CORRELACION DE LA FUNCION RENAL BASAL CON LOS HALLAZGOS HISTOLOGICOS RENALES DE PACIENTES CON GAMAPATIAS MONOCLONALES

INTRODUCCIÓN: Las gammapatías monoclonales (GM) son patologías que se caracterizan por la proliferación clonal de células B con la consiguiente producción anormal de una inmunoglobulina o fracción polipeptídica monoclonal en suero o en orina. El análisis clínico e histopatológico ha sido limitadamente descrito en nefrología.

OBJETIVO: Caracterizar y correlacionar los hallazgos de función renal con la descripción histopatológica renal de pacientes con GM.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal de pacientes con GM diagnosticados por biopsia renal de enero del 2013 a junio del 2018. Se recabó creatinina y tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada por CKD-EPI basal y se correlacionó con los hallazgos de la biopsia. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS: De 890 biopsias renales, 27 (3.03%) correspondieron a GM. Con edad de 56.6 ± 10.74 años, el 70.4% fueron hombres. Con creatinina sérica de 6.2 ± 6.9 (rango: 0.8-28.4mg/dL). El valor medio de TFG fue 24.81 ± 25.07 ml/min/1.73m². El 44.4% de casos tuvo nefropatía por cilindros (NC), 37% inmunoamiloide (IA) y 18.5% enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (EDIM). Agrupamos a los pacientes según el tipo de afección histológica. Encontramos menor TFG en pacientes con NC ($p < 0.001$); IA y EDIM presentaron mayor afectación glomerular ($p < 0.001$); mientras que la afectación vascular e intersticial se observó predominantemente en IA ($p < 0.001$). No hubo diferencia en la fibrosis intersticial entre los diferentes grupos de gammapatías. Se observó una correlación directamente proporcional entre la TFG y la presencia de IA ($r = 0.5$) e inversamente proporcional con la NC ($p = 0.008$).

CONCLUSIONES: Los hallazgos histopatológicos renales de GM aportan datos interesantes para definir un pronóstico y un tratamiento individualizado en conjunto con el hematólogo.

	Total (n=27)	NC (n=12)	IA (n=10)	EDIM (n=5)	P
Edad (años)	56.63±10.74	52.08±12.16	61.3±8.3	58.2±8.28	0.314
Creatinina	6.2±6.93	10.59±8.49	2.06±1.30	3.96±1.78	0.007
TFGe(ml/min/1.73m ²)	24.81±25.07	8.83±6.46	46.1±28.31	20.6±15.72	<0.001
Afección histológica					
Glomerular	17(63%)	2(16.7%)	10(100%)	5(100%)	<0.001
Vascular	10(37%)	1(8.3%)	8(80%)	1(20%)	<0.001
Tubular	16(59.3%)	12(100%)	1(10%)	3(60%)	<0.001
Intersticial	11(40.7%)	3(25%)	7(70%)	1(20%)	0.059
Fibrosis(%)	34.07±14.93	31.25±15.39	34.5±14.80	40±15.41	0.561

II. ANTECEDENTES

Las discrasias de células plasmáticas ó gammapatías monoclonales

Las gammapatías monoclonales son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas o linfocitos B productores de inmunoglobulina. En la mayoría de los pacientes ésta inmunoglobulina (o su fracción) puede detectarse en sangre u orina como proteína M (monoclonal). La proteína M puede ser una cadena pesada (gamma, mu, alfa, épsilon o delta), cadena ligera (kappa o lambda) ó una combinación de ambas(1).

Las discrasias de células plasmáticas constituyen una de las enfermedades clonales más frecuentes en el individuo de edad avanzada e incluyen las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), el mieloma múltiple (MM), los plasmocitomas solitarios, la leucemia de células plasmáticas, la macroglobulinemia de Waldenström y la amiloidosis por cadenas ligeras (AL). El prototipo de las neoplasias de células plasmáticas es el mieloma múltiple(2), que se caracteriza por alteraciones genéticas complejas, así como afección a órgano blanco.

En cuanto a su carga tumoral, las neoplasias de células plasmáticas son tumores clonales de células B que pueden abarcar desde una enfermedad estable sin anomalías funcionales (gammapatía monoclonal) hasta una neoplasia de proliferación lenta de células plasmáticas (mieloma incipiente), o una enfermedad que ya condiciona compromiso a órgano blanco como el mieloma múltiple. Estas neoplasias se acompañan de la síntesis y liberación hacia el plasma de una proteína monoclonal (proteína M)(2).

Se ha llegado a utilizar el término de gammapatía monoclonal para describir únicamente a la GMSI(2), sin incluir ya a las discrasias de células plasmáticas que ya se manifiestan con algún grado definido de órgano blanco. Por otro lado, recientemente fue descrito el término de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR), que se refiere a los trastornos monoclonales de células B que no cumplen los criterios diagnósticos específicos de un linfoma o un mieloma múltiple, pero que producen proteínas monoclonales que causan daño renal permanente(3,4).

Antes de avanzar, conviene repasar algunos hechos históricos relacionados con el reconocimiento de la afección renal en el contexto del mieloma múltiple (y otras discrasias de células plasmáticas) según la investigación histórica resumida en algunos textos de

referencia(5,6). En las Figuras A y B se resumen los principales hechos históricos relacionados con el descubrimiento de la afección renal por MM y otras discrasias de células plasmáticas. Dichos acontecimientos nos permiten conocer cómo la afección renal y el diagnóstico del MM han estado relacionados de manera estrecha desde las primeras descripciones de la enfermedad.

Afección renal por gammopatías monoclonales: descripción y clasificaciones

En la primera descripción oficial de la gammapatía monoclonal de significancia renal, se detalló como el mieloma múltiple es la gammapatía monoclonal que con más frecuencia involucra al riñón. Existen muchos patrones histopatológicos que condicionan esta afección renal, sin embargo todos se distinguen por el depósito monoclonal de inmunoglobulinas o sus componentes. Leung y cols. (3) proponen así una clasificación histopatológica de las enfermedades con depósito o precipitación de inmunoglobulinas monoclonales (Cuadro 1):

Cuadro 1. Clasificación histopatológica de las enfermedades con depósito o precipitación de inmunoglobulinas monoclonales				
Depósitos organizados			Depósitos no organizados	
Cristales	Fibrillas	Microtúbulos	EDIM (tipo Randall)	Otros
<ul style="list-style-type: none"> - Nefropatía por cilindros “riñón del mieloma” (tubulopatía distal) - Tubulopatía proximal por cadenas ligeras (con o sin síndrome de Fanconi) - Histiocitosis por depósito de cristales 	<ul style="list-style-type: none"> - Amiloidosis AL (por cadenas ligeras) - No amiloideas - GN fibrilar 	<ul style="list-style-type: none"> - GN crioglobulinémica tipo I y tipo II - Glomerulopatía por Inmunotactoides - GN con depósitos de Ig monoclonal en forma de microtúbulos organizados 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad por depósito de cadenas ligeras - Enfermedad por depósito de cadenas pesadas - Enfermedad por depósito de cadenas pesadas y ligeras 	<ul style="list-style-type: none"> - GN proliferativa con depósito monoclonal de Ig - Macroglobulinemia de Waldenström

Figura 1A. Principales hechos históricos en el descubrimiento de la afección renal por MM y otras discrasias de células plasmáticas

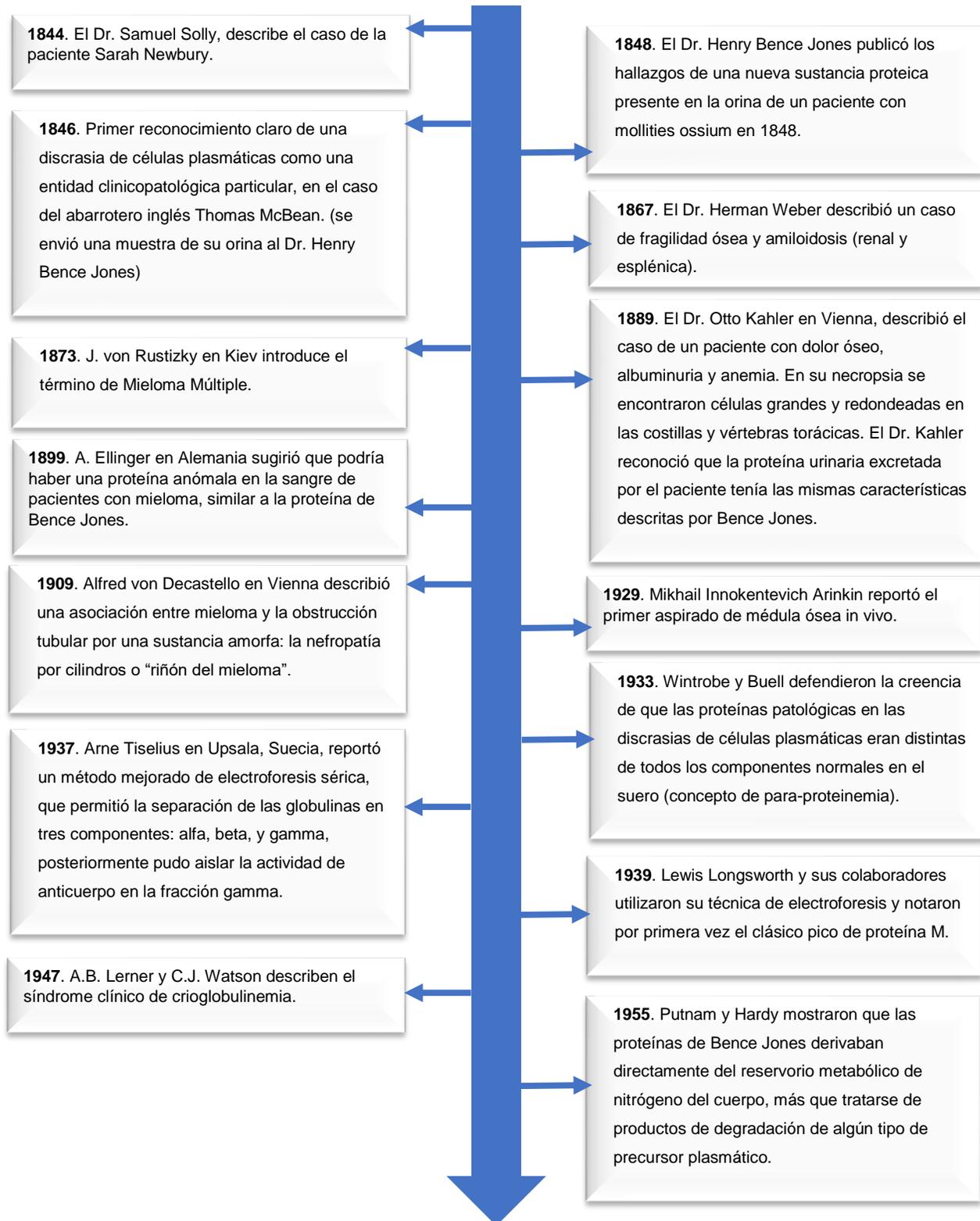
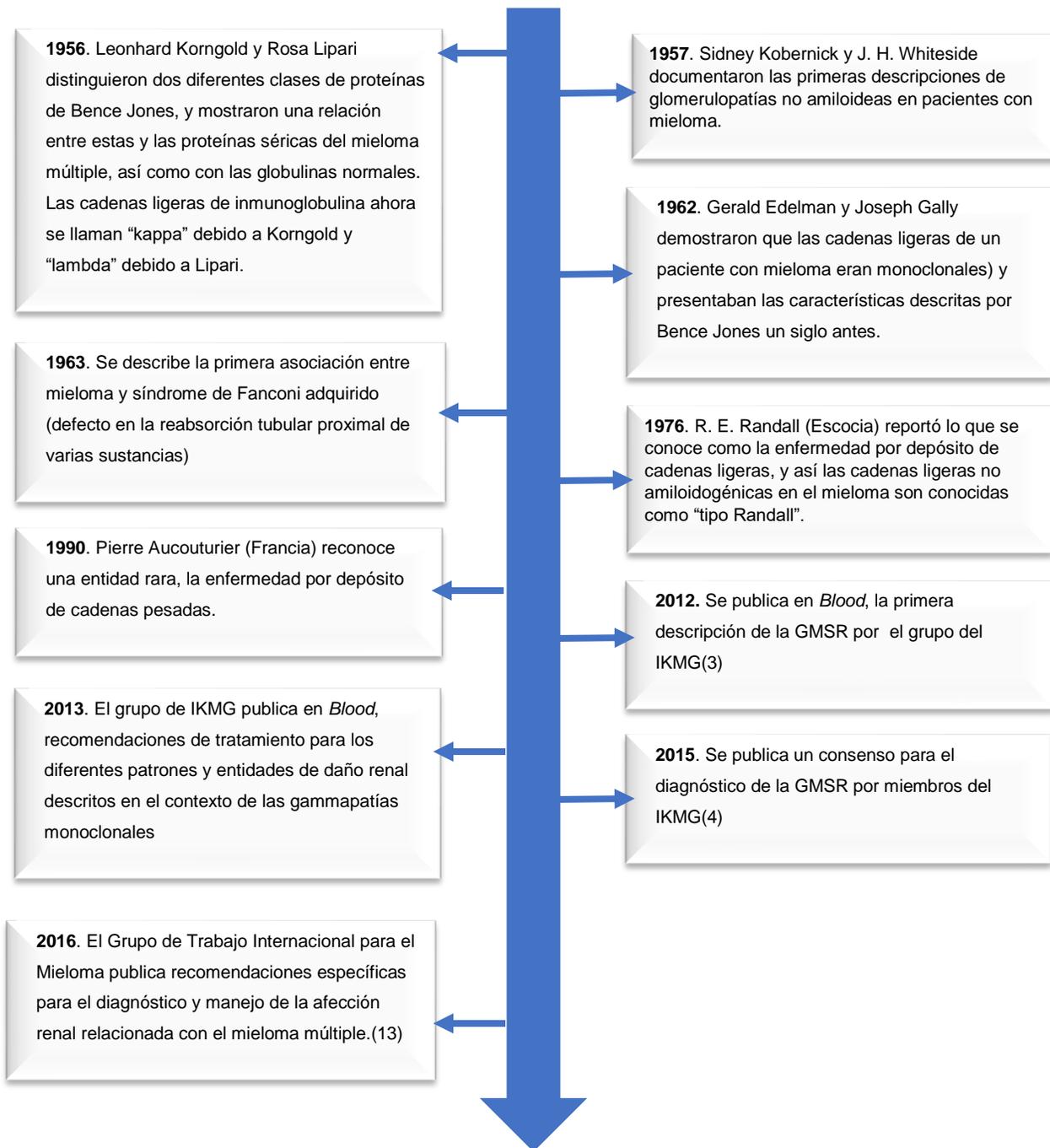


Figura 1B. Principales hechos históricos en el descubrimiento de la afección renal por MM y otras discrasias de células plasmáticas (continuación)



En cuanto al reconocimiento clínico de los síndromes condicionados por la afección renal por gammapatía monoclonal, no es poco frecuente que se llegue al diagnóstico de una discrasia de células plasmáticas a partir del abordaje de una falla renal aguda o crónica de causa no especificada(7–10). Tenemos pues que, en el contexto específico del mieloma múltiple, sólo se reconoce a la nefropatía por cilindros (tubulopatía distal) como un evento definitorio de mieloma(11). Las otras formas de daño renal pueden ocurrir en el mieloma múltiple pero no se consideran un evento definitorio, ya que a menudo no coexisten con otros eventos definitorios de mieloma (hipercalcemia, anemia, lesiones líticas, aumento en la cantidad de células plasmáticas en médula ósea, aumento marcado en la creatinina sérica). Es por esta razón que se decidió referirse a ellas como GMSR. Así mismo cabe destacar que deben excluirse otras causas de lesión renal aguda y crónica como la coexistencia de nefropatía diabética, uso de fármacos nefrotóxicos, falla renal aguda prerrenal o postrenal. Por este motivo, se recomienda practicar una biopsia renal para el diagnóstico subyacente de la falla renal en pacientes con sospecha de nefropatía por cilindros, especialmente si los niveles de cadenas ligeras en suero son menores a 500 mg/L, en consistencia con las recomendaciones de la IKMG(12).

Se han reconocido diversos mecanismos de falla renal relacionados o no con el depósito de inmunoglobulinas en las discrasias de células plasmáticas (Cuadro 2). Cabe destacar que en la afección renal de la discrasia de células plasmáticas es la proteína monoclonal la causa directa o principal de la falla renal, y no el tumor per se; y es, específicamente la conformación molecular de la proteína monoclonal, la que le confiere la patogenicidad al determinar la forma de depósito a nivel de las diferentes estructuras que conforman la histología renal. Ya sea antes o después de la identificación del depósito de proteína monoclonal a nivel renal, existen ciertas características clínicas que se han descrito para las diferentes entidades de afección renal.

Debido al amplio abanico de posibilidades de daño histológico, a menudo diferentes tipos de depósito pueden dar afección clínica similar, por lo que en el caso de la afección renal por gammapatías monoclonales es difícil predecir con certeza el tipo de afección renal específica a partir únicamente de los hallazgos clínicos. En el Cuadro 3 se resumen las principales características clínicas de afección renal y extrarrenal de las gammapatías monoclonales de significado renal adaptado de las referencias (4,13), y en el Cuadro 4 se presentan sus principales características histológicas.

Cuadro 2. Mecanismos de falla renal en las discrasias de células plasmáticas

Mecanismos Dependientes de Ig	Mecanismos Independientes de Ig
<p>1. Nefropatía por cilindros → Los factores de riesgo incluyen MM de CL con >10 gramos al día de excreción de proteína monoclonal, depleción de volumen, sepsis, fármacos. El depósito de Ig se da principalmente al interior de los túbulos.</p> <p>2. EDIM → Puede haber manifestaciones sistémicas. La deposición de las Ig puede ser a nivel glomerular o de los túbulos, aunque generalmente no coexisten los depósitos.</p> <p>3. Amiloidosis por cadenas ligeras → a menudo se asocia con albuminuria en rango nefrótico y cadenas lambda; puede presentarse con afección sistémica. El depósito de amiloide predomina en el glomérulo.</p> <p>4. Glomerulonefritis →</p> <ul style="list-style-type: none"> - Membranoproliferativa - Proliferativa difusa - Extracapilar - Crioglobulinémica <p>5. NTI</p> <p>6. ECM/Glomerulopatía Membranosa → La albuminuria suele agregarse a la proteinuria de CL</p> <p>7. Nefropatía IgA/Púrpura de Henoch-Schonlein → Asociada con MM IgA</p>	<p>1. Depleción de volumen / Sepsis → Azoemia prerrenal y NTA. Ambas pueden contribuir a la formación de cilindros intraluminales</p> <p>2. Hipercalcemia → Puede causar LRA por si misma o contribuir a la NC.</p> <p>3. Síndrome de Lisis Tumoral → Nefropatía por fosfatos o por ácido úrico</p> <p>4. Toxicidad farmacológica →</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zolendronato: causa raramente LRA. - Pamidronato: causa rara de glomeruloesclerosis focal y segmentaria de la variedad colapsante - Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos de asa, medio de contraste hidrosoluble → pueden contribuir a precipitar la NC. <p>5. Infiltración directa del parénquima renal por las células plasmáticas → Casos raros. Asociados a MM agresivo ó avanzado. Es la menos frecuente de todas las manifestaciones renales asociadas al MM.</p> <p>6. Pielonefritis → Rara. Contribuyen varios factores: inmunodeficiencia y deficiencia de inmunoglobulinas, quimioterapia como tratamiento del MM.</p>

Cuadro adaptado de (14)

Cuadro 3. Principales características de afección clínica renal y extrarrenal en las GMSR

Enfermedad	Afección Renal	Afección Extrarrenal
Con depósitos organizados de Inmunoglobulinas Amiloidosis AL Amiloidosis AH Amiloidosis AHL	Proteinuria, síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica. La hipertensión arterial y la hematuria son poco comunes.	Frecuente: corazón, hígado, nervios periféricos, tracto gastrointestinal. Hematológico: GMSR, MM (poco común), MW
Glomerulonefritis por Inmunotactoides	Proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, microhematuria, hipertensión	Infrecuente: nervio periférico y piel Hematológico: LLC (común), linfoma de células B, GMSR, MM (poco común), complemento bajo hasta en 30% de los pacientes.
Glomerulonefritis crioglobulinémica tipo I	Proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, microhematuria e hipertensión. Menos común: síndrome nefrótico, lesión renal aguda y anuria	Frecuente: piel, nervios periféricos, articulaciones Hematológico: GMSR, MM, linfoma de células B, MW, Complemento bajo.
Enfermedad por Depósito de Inmunoglobulina Monoclonal	Proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, microhematuria e hipertensión	Frecuente, pero a menudo sintomática: corazón, hígado, pulmón Hematológico: GMSR, MM, MW, Hipocomplementemia en depósito de cadenas pesadas $\gamma 1$ y $\gamma 3$.
Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal	Proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, microhematuria e hipertensión.	Poco común. Hematológico: GMSR. Raro: MM, linfoma de células B, MW Hipocomplementemia en 30% de los pacientes

Glomerulopatía por C3 con gammapatía monoclonal	Proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, microhematuria e hipertensión.	Hematológico: GMSR MM, es común a hipocomplementemia, con C3 bajo y ocasionalmente anticuerpos contra el factor H del complemento
Nefropatía por cilindros	Oliguria, lesión renal aguda	Se asocia a mieloma múltiple manifiesto: Calcio, hipercalcemia Renal, falla renal Anemia Bone, afección ósea
Síndrome de Fanconi por cadenas ligeras	Hipouricemia, hipofosfatemia, glucosuria normoglicémica, aminoaciduria generalizada, proteinuria de bajo peso molecular, acidosis tubular renal tipo 2, enfermedad renal crónica de progresión lenta	Hueso: osteomalacia Hematológico: GMSR, MM, Waldenström (poco frecuente)
Tubulopatía proximal sin cristales	Proteinuria tubular y enfermedad renal crónica progresiva	Hematológico: GMSR, MM
Histiocitosis con depósito de cristales	Disfunción tubular proximal y enfermedad renal crónica	Médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón, piel y córnea. Hematológico: GMSR, MM, LLP.

Cuadro 4. Principales características histológicas a nivel renal condicionadas por las diferentes gammopatías monoclonales.

	Clínica Renal	Microscopía de luz	Inmunofluorescencia	Microscopía Electrónica
Síndrome de Fanconi por cadenas ligeras	Afección del TP. ERC de progresión lenta	Atrofia y desdiferenciación de las células del TP Inclusiones intracitoplásmicas	Inclusiones de CL en las células del TP Casi siempre por cadenas kappa: $\text{V}\kappa 1$, o $\text{V}\kappa 3$ (raro)	Cristales romboideos dentro de los lisosomas de las células del TP o libres en el citoplasma.
Tubulopatía proximal por cristales	Proteinuria tubular con o sin ERC progresiva	Atrofia y desdiferenciación de las células del TP Edema citoplásmico en células del TP	Cadena ligeras a nivel de células del TP (κ ó λ)	Acúmulos granulares amorfos de CL. Aumento en los lisosomas con apariencia moteada
Histiocitosis con depósito de cristales	Disfunción del TP ERC	Histiocitos con inclusiones cristalinas (células pseudo-pseudo Gaucher) en el intersticio y grasa perirrenal Atrofia y desdiferenciación de las células del TP	Inclusiones de CL en las células del TP En su mayoría kappa: $\text{V}\kappa 1$ o $\text{V}\kappa 3$	Cristales (en forma de aguja) dentro de los histiocitos y ocasionalmente en las células del TP y glomerulares
Amiloidosis AL, AH ó AHL	Proteinuria, SN, ERC. La hipertensión arterial y la hematuria son menos comunes. Frecuentemente afecta también a los vasos y al tubulointersticio	Depósitos mesangiales rojo Congo positivos y en paredes de los capilares (dicroísmo y birrefringencia bajo la luz polarizada)	AL: depósitos CL, en su mayoría lambda AH: depósitos de cadenas pesadas ($\gamma 1$, o $\gamma 4$, o α), con delección del primer dominio constante (CH1) AHL: depósitos de CL y pesadas, en su mayoría $\gamma + \lambda$ o $\alpha + \kappa$	Fibrillas no ramificadas y con distribución aleatoria
GN por inmunotactoides / GN con depósitos organizados de microtúbulos de Ig	Proteinuria, SN, ERC, microhematuria, hipertensión	GN mesangial con características membranosas GNMP En caso de LLC es común el infiltrado intersticial con células tumorales	Depósitos granulares/difusos en el mesangio y las paredes capilares (predominantemente subepiteliales) Depósitos monotípicos de IgG ($\text{IgG}1 > \text{IgG}2 > \text{IgG}3$) ($\kappa > \lambda$) Depósitos de C3, C4, C1q	Microtúbulos con arreglo paralelo de 10-60 nm, con centro hueco
GN crioglobulinémica tipo I	Proteinuria, SN, ERC, microhematuria, hipertensión arterial. Menos frecuente síndrome nefrítico, LRA y anuria.	GNMP GN endocapilar Son comunes los trombos glomerulares Ocasionalmente se presenta con vasculitis intrarrenal	Depósitos granulares en el mesangio, paredes capilares (sobre todo subendoteliales), paredes vasculares Trombos glomerulares Depósitos monotípicos de IgG, IgM o IgA ($\kappa > \lambda$)	Microtúbulos de 10-90 nm Cristales intra y extracelulares (cristalcrioglobulinemia)

EDIM (tipo Randall)	Proteinuria, SN, ERC, microhematuria, hipertensión	Glomeruloesclerosis nodular (constante en el depósito de cadenas pesadas) Engrosamiento de las membranas basales tubulares y paredes vasculares	Depósitos lineales en toda la membrana basal del túbulo, membrana basal glomerular y alrededor de los miocitos arteriolares y arteriales EDCL: sobre todo kappa ($V\kappa 4$) EDCP: CP truncas ($\gamma 1, \gamma 3, \gamma 4$ o α) con delección de CH1 Depósitos de C3 en EDCP por $\gamma 1$ y $\gamma 3$ EDCPL: CL + depósitos de CP truncas	Depósitos amorfos en la membrana basal tubular, membrana basal glomerular, mesangio y paredes arteriolares/arteriales
GNMP con depósitos de Ig monoclonal	Proteinuria, SN, ERC, microhematuria, hipertensión	GNMP GN endocapilar GN membranosa GN mesangial	Depósitos granulares en el mesangio y paredes capilares Depósitos monotípicos de IgG: IgG3>IgG1,>IgG2 ($\kappa > \lambda$) Más raros los depósitos monotípicos IgM, IgA o CL Depósitos de C3+C1q	Depósitos granulares no organizados en el mesangio, subendotelio o subepiteliales
Glomerulopatía por C3 con gammapatía monoclonal	Proteinuria, SN, ERC, microhematuria, hipertensión	GNMP GN mesangial GN proliferativa endocapilar	Depósitos granulares de C3 en el mesangio y en las paredes capilares. Sin depósitos de Ig o muy escasos	EDD: Depósitos electrondensos mesangiales intramembranosos, grandes y redondeados (en forma de salchicha) GN por C3: depósitos electrondensos mal definidos a nivel del mesangio, intramembranosos y subendoteliales. Jorobas comunes en EDD y GN por C3.

Se han descrito otras lesiones renales en el espectro de las gammapatías monoclonales, en las que no está involucrada directamente el depósito de inmunoglobulina monoclonal sino otros mecanismos que implican la secreción de varios factores biológicos y/o actividad de la inmunoglobulina monoclonal como autoanticuerpo(4,15), los principales se resumen en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Principales hallazgos histológicos renales reportados EN ASOCIACIÓN a diversas gammopatías monoclonales

Lesión Asociada	Mecanismo fisiopatológico involucrado
Microangiopatía trombótica(MAT) (16)	La Ig monoclonal puede facilitar directa o indirectamente el desarrollo de la MAT. La proteína M puede lesionar a las células endoteliales de manera directa, o de manera indirecta por la inhibición funcional de proteínas que regulan la trombosis. La lesión directa al endotelio puede hacerlo más susceptible al desarrollo de MAT después de otra lesión.
GN por C3 / EDD (17).	Activación de la vía alterna del complemento: las Ig actúan como autoanticuerpos contra el factor H o la C3 convertasa (factor C3 nefritogénico) que pueden activar la vía alterna del complemento condicionando EDD. Las CL se han asociado a GNMP vía inactivación del Factor H de la vía alterna del complemento.
Nefropatía membranosa(18)	Depósito de complejos inmunes monotípico con patrón membranoso. Se asocia predominantemente a tres hallazgos en la biopsia: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinción PLA2R negativo 2. Tinción positiva para una subclase específica de IgG (siendo IgG1 la más reportada) 3. Proliferación focal y/o semilunas en la microscopía de luz. <p>Se han reportado nefropatías membranosas con anticuerpo monoclonal IgG3kappa antiPLA2R(19).</p>
Podocitopatía por cristales de CL(20,21)	Depósitos de cristales al interior de los podocitos, condicionando proteinuria glomerular nefrótica o subnefrótica con(20) o sin(21) glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
Glomerulopatía colapsante(22)	El mecanismo de lesión glomerular que lleva al colapso es multifactorial e incluye daño directo al podocito por las fibrillas de amiloide y compromiso vascular por el depósito vascular de amiloide. Pueden contribuir otros factores como las infecciones virales sobreimpuestas o la exposición a ciertos fármacos, así como alelos de riesgo APOL1.
Proliferación extracapilar(23)	Activación de la vía alterna del complemento: las Ig actúan como autoanticuerpos contra el factor H o la C3 convertasa (factor C3 nefritogénico) que pueden activar la vía alterna del complemento condicionando EDD. Las CL se han asociado a GNMP vía inactivación del Factor H de la vía alterna del complemento. La paraproteína desencadena la activación o desregulación sistémica del complemento, y/o la activación sistémica de los neutrófilos.

Uno de los factores por los que es importante conocer el grado de afección renal y sus características histológicas en el contexto de las gammopatías monoclonales es porque se ha documentado que la afección renal influye en el pronóstico de supervivencia renal (supervivencia del paciente sin requerimiento dialítico) y global (supervivencia del paciente, independientemente de la dependencia de diálisis) de los pacientes. En el Cuadro 6 se comentan los principales factores pronósticos involucrados en la supervivencia renal y global de los pacientes con NC, AL y EDIM.

Cuadro 6. Factores pronósticos para supervivencia renal y global en la nefropatía por cilindros, amiloidosis por cadenas ligeras y enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal.

	Pronóstico
Nefropatía por Cilindros (24)	<p><u>Supervivencia renal:</u> creatinina sérica o presencia de lesión renal aguda al momento de la biopsia, plasmaféresis.</p> <p><u>Supervivencia global:</u> presencia de lesiones líticas el más importante. Con menor peso: diagnóstico de mieloma múltiple, edad y lesión renal aguda al momento de la biopsia.</p>
Amiloidosis por cadenas ligeras (Inmunoamiloide) (25,26)	<p><u>Supervivencia renal:</u> el mejor predictor de respuesta órgano-específica es la respuesta hematológica completa. La reducción de un 75% en la proteinuria se ha asociado a mejor supervivencia.</p> <p><u>Supervivencia global:</u> Si se diagnostica antes de miocardiopatía avanzada la supervivencia depende de la elegibilidad para trasplante autólogo de células hematopoyéticas o de una buena respuesta hematológica a la quimioterapia.</p>
Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (27,28)	<p><u>Supervivencia renal:</u> relacionada con la edad y grado de insuficiencia renal al momento de la presentación.</p> <p><u>Supervivencia global:</u> edad, trastorno hematológico subyacente (MM) y depósito extrarrenal de cadenas ligeras.</p> <p>Sólo la coexistencia de nefropatía por cilindros en la histología afectó la supervivencia renal y global.</p>

Basado en lo anterior, las gammapatías monoclonales actualmente tienen un espectro nefrológico amplio. En el Hospital General de México desde el año 2012 se han realizado alrededor de 100 biopsias renal al año y esto nos ha permitido identificar diversos casos de gammapatías monoclonales con involucro renal. Por esto consideramos oportuno revisar, caracterizar y conocer los hallazgos clínicos e histológicos en los pacientes con afección renal y gammapatías monoclonales.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La afección renal por gammapatías monoclonales no es un hallazgo infrecuente para los nefrólogos que buscan llegar a la causa de una falla renal aguda o crónica de etiología desconocida en un paciente. Así mismo, tampoco es infrecuente que el médico nefrólogo se encuentre en contacto con pacientes con alguna gammapatía monoclonal ya diagnosticada, y quienes cursan con algún grado de falla renal que amerita medidas específicas de diagnóstico y tratamiento.

A nivel de la República Mexicana, es escasa la información concerniente a la incidencia o prevalencia de los diversos grados de falla renal en pacientes con gammapatía monoclonal. Así mismo son pocas las descripciones de los hallazgos clínicos e histopatológicos en estos pacientes. Por este motivo, consideramos importante conocer cuáles son los hallazgos histopatológicos que se presentan en pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal, así como su correlación con la función renal inicial (al momento de la biopsia renal).

Agregado a esto es importante mencionar que la falla renal es un factor de riesgo independiente para un pobre pronóstico en cuanto a la supervivencia del paciente(24,25,31–33). Debido a esto, consideramos importante conocer cuáles son los principales cambios histológicos iniciales condicionados por las gammapatías monoclonales y cuál es su correlación con la función renal inicial (al momento de la biopsia renal).

IV. JUSTIFICACIÓN

La afección renal es una forma de daño a órgano blanco condicionada por las gammopatías monoclonales, que al tener una presentación grave condiciona la morbilidad e incluso mortalidad(3).

Las diferentes formas de afección histológica por gammapatía monoclonal presentan cuadros clínicos muy variados(34), y la información detallada acerca de la correlación histológica con las variables clínicas como grado de afección renal, proteinuria e hipertensión, es hasta el momento escasa en nuestro medio.

Es importante conocer la forma específica de afección histológica renal por gammapatía monoclonal en cada paciente, debido a que la afección renal es un factor pronóstico importante en los pacientes con Mieloma Múltiple y otras gammopatías monoclonales. Se ha demostrado que el tratamiento temprano dirigido a controlar la clona de células plasmáticas, condiciona de manera importante un mejor pronóstico a nivel renal(32).

V. HIPÓTESIS

En las gammopatías monoclonales las afecciones histológicas renales se han reportado sobre todo en el caso del mieloma múltiple, sin embargo, otras alteraciones histológicas como la amiloidosis o la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal, se reportan como hallazgo histológico en al menos 40% de los pacientes(30).

Con base en lo anterior, consideramos que si la heterogeneidad clínica de los pacientes con gammapatía monoclonal está presente, entonces los hallazgos histológicos renales serán específicos y diferentes de acuerdo con el tipo de gammapatía presente y estructura de la nefrona afectada.

VI. OBJETIVOS

GENERAL

- Conocer la presencia de lesiones histológicas asociadas a la presencia de gammapatía monoclonal y su correlación con la función renal inicial.

ESPECÍFICOS

- Describir los hallazgos histológicos en la biopsia renal de pacientes con hallazgos compatibles con afección renal por gammapatía monoclonal.
- Correlacionar las variables histológicas con los niveles de creatinina y estimación de la función renal al momento de la biopsia.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo y transversal.

POBLACIÓN

- Muestra por conveniencia.
- Se obtendrán los datos de todos los expedientes de pacientes cuya biopsia renal haya arrojado resultados compatibles con afección renal por gammapatía monoclonal, en el periodo de enero de 2013 a mayo de 2018. Se recabará información respecto a la presentación clínica del paciente (diagnóstico clínico) y niveles de creatinina sérica al momento de la biopsia renal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán para revisión todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales a quienes se les haya realizado una biopsia renal dentro de los primeros seis meses de su diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cuenten con información completa en el expediente clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con material histológico insuficiente para la realización del estudio.

MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

- Se contará con una hoja de recolección de datos para la lectura de las biopsias renales, así como para recabar la información clínica de los expedientes. (Anexo 1).

FUENTE DE INFORMACIÓN

- Expediente Clínico Único, disponible en los archivos clínicos General y de Hematología.
- Laminillas de biopsias renales seleccionadas, en el servicio de Patología

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva con medidas de resumen (frecuencias absolutas y relativas) y de tendencia central (medias \pm desviación estándar), de acuerdo con el tipo de variables, en el caso de las variables continuas con distribución no paramétrica se reportarán los datos en medianas con sus rangos intercuartiles. Para la comparación entre los grupos se realizará prueba *t de student* o Chi cuadrada, dependiendo del tipo de variable, se buscará correlaciones (*r*) entre las variables numéricas, mediante la prueba de Pearson. Consideramos un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

IX. RESULTADOS

Se revisaron los registros de un total de 890 biopsias renales, de las cuales se identificaron 27 con hallazgos histológicos compatibles con gammopatías monoclonales (3.03%). Se documentaron tres tipos de afección histológica por gammapatía monoclonal: 12 casos de nefropatía por cilindros (44.4%), 10 casos de inmunoamiloide (37%) y cinco casos de enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (18.6%). En la Tabla 1 se resumen las principales características de la población y en la Tabla 2 se resumen brevemente las principales características de los 27 casos incluidos. La edad promedio en los pacientes fue de 56.63 ± 10.74 años para la población en general, y no fue diferente entre los tres grupos. Cabe destacar que cinco pacientes (todos con nefropatía por cilindros) fueron menores de 50 años de edad. Los niveles de creatinina sérica tuvieron una media de 6.2 ± 6.93 mg/dl para toda la población, pero entre los grupos fueron significativamente diferentes, siendo mayores para los pacientes con nefropatía por cilindros y significativamente menores para los pacientes con inmunoamiloide. Considerando el grado de fibrosis, la tasa de filtrado glomerular fue inversamente proporcional al grado de fibrosis ($r = -0.28$ y $p = 0.152$). Por consiguiente, los niveles de TFG fueron proporcionalmente diferentes entre los grupos estudiados, según puede apreciarse en la Figura 2.

Tabla 1. Resumen de las variables clínicas e histológicas de los diferentes grupos.

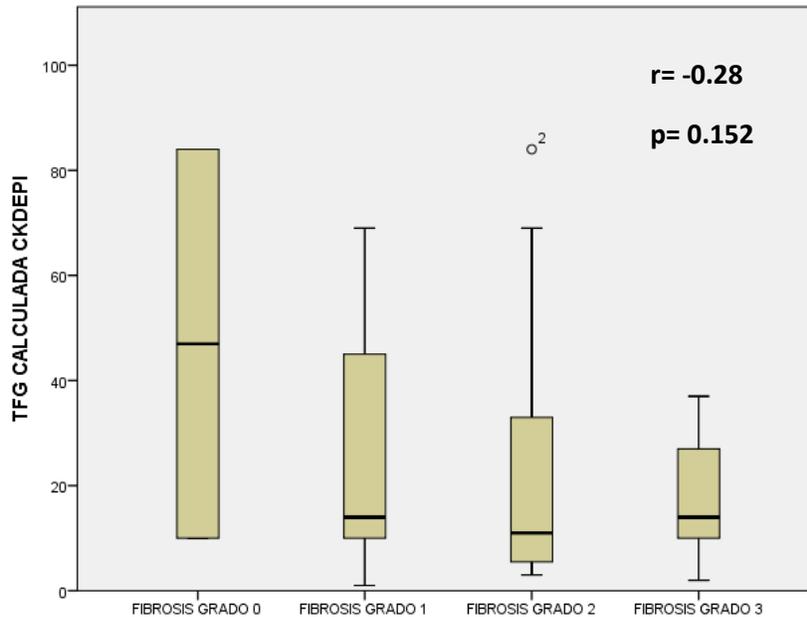
	Total (n=27)	NC (n=12)	IA (n=10)	EDIM (n=5)	P
Sexo masculino	70.4% (19)	75% (9)	60% (6)	80% (4)	
Edad (años)	56.63 ± 10.74	52.08 ± 12.16	61.3 ± 8.3	58.2 ± 8.28	0.314
Creatinina sérica(mg/dl)	6.2 ± 6.93	10.59 ± 8.49	2.06 ± 1.30	3.96 ± 1.78	0.007
TFGe(ml/min/1.73m²)	24.81 ± 25.07	8.83 ± 6.46	46.1 ± 28.31	20.6 ± 15.72	<0.001
Afección histológica					
Glomerular	17(63%)	2(16.7%)	10(100%)	5(100%)	<0.001
Vascular	10(37%)	1(8.3%)	8(80%)	1(20%)	<0.001
Tubular	16(59.3%)	12(100%)	1(10%)	3(60%)	<0.001
Intersticial	11(40.7%)	3(25%)	7(70%)	1(20%)	0.059
Fibrosis(%)	34.8 ± 14.8	33.25 ± 15.94	33.3 ± 15.01	41.6 ± 12.26	0.54

Tabla. 2 Resumen de las principales variables bioquímicas e histológicas de los pacientes al momento de la biopsia renal.

# caso – Edad/Sexo	VARIABLES CLÍNICA										VARIABLES HISTOLÓGICAS					
	CrS	TFGe	ProtU	AMO	Dx.Hemat	Req. Dialisis	CL	Afección			NTI	Grado Fibrosis	Otra Glomeru- lopatía			
								Glome- rular	Vascular	Intersticial				Tubular		
Neftropatía por cilindros																
1 – 46/M	6.3	10	0.2	57%	MM	NO	K	-	-	-	+	+	I			
2 – 64/F	2.4	21	12	52%	N.C	NO	λ	-	+	-	+	+	II	GEFYS-P		
3 – 58/F	6.7	6	N/D		MM	SI	K	-	-	-	+	+	II			
4 – 35/M	6.6	10	6.2	60%	MM	SI	λ	-	-	-	+	+	0			
5 – 41/M	15.0	4	7			SI	λ	-	-	-	+	+	II			
6 – 41/M	25.6	2	4.2			SI	K	-	-	-	+	+	III			
7 – 36/M	4.1	18	8			NO	λ	-	-	-	+	+	III	ND III		
8 – 62/M	4.7	12	N/D		MM	SI	λ	+	-	-	+	+	III	ND III		
9 – 54/M	11.3	5	0.3			SI	K	-	-	-	+	+	II			
10 – 72/F	11.5	3	N/D		MM	SI	λ	+	+	+	+	+	II			
11 – 53/M	4.5	14	3.6	74%	MM	NO	λ	-	-	+	+	+	I	GEFYS-P		
12 – 63/M	28.4	1	1			SI	λ	-	-	+	+	+	I			
Amiloidosis																
1 – 63/F	1.3	44	16.1			NO	λ	+	+	-	-	-	II			
2 – 53/F	0.8	84	10.4			NO	λ	+	+	-	-	-	II			
3 – 56/M	1.0	84	N/D			SI*	λ	+	+	+	-	-	0			
4 – 74/M	4.8	11	0.2		N.C	NO	λ	+	+	+	-	-	II			
5 – 60/M	3.0	22	0.4			NO	λ	+	-	+	-	-	II	GEFYS-P		
6 – 67/M	1.1	69	1.8	1%	AM.R	NO	λ	+	+	+	-	-	I			
7 – 45/M	2.1	37	20.7	6%	AM.R	NO	λ	+	+	+	-	-	III			
8 – 65/M	2.4	27	10			NO	κ+/λ++	+	+	+	-	-	III			
9 – 68/F	3.2	14	10.6	4%	AM.R	SI	λ	+	+	+	-	-	III			
10 – 62/F	0.9	69	2.3			NO	λ	+	+	+	+	+	II			
Enfermedad por depósito de Inmunoglobulina Monoclonal																
1 – 54/M	5.4	11	18.3	2%	N.C	NOI	λ	+	-	-	+	+	II			
2 – 69/M	5.7	9	N/D			SI	λ	+	-	-	-	-	III			
3 – 50/M	2.6	28	0.9	12%	MM	NO	λ	+	-	-	+	+	III	**NefCil		
4 – 65/M	1.6	45	4.09			NO	λ	+	-	-	-	-	I			
5 – 53/F	4.5	10	7.88			SI	λ	+	+	+	+	+	III	**NefCil		

AMO: aspirado de médula ósea; AM.R.: amiloidosis renal; CL: cadena ligera; CrS: creatinina sérica; DxHemat: diagnóstico hematológico; F: femenino; GEFYS-P: glomeruloesclerosis focal y segmentaria perihiliar; K: kappa; λ: lambda; M: masculino; MM: mieloma múltiple; N.C.: no concluyente; N/D: no disponible; ND: nefropatía diabética estadio III de la Renal Pathology Society; NefCil: nefropatía por cilindros; NTI: nefritis tubulointersticial; ProtU: proteinuria en gramos/gramo por día; Req. Dialisis: requerimiento dialítico al momento de la biopsia renal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula CKD-EPI; * Inicio tratamiento sustitutivo con motivos de ultrafiltración ** En este caso los cambios compatibles con nefropatía por cilindros se consideraron como una afección histológica agregada al patrón principal de EDIM.

Figura 2. Tasa de Filtración Glomerular en relación con los diversos grados de fibrosis encontrados en los pacientes



La afección glomerular y tubular se encontró en más de la mitad de los pacientes, sin embargo de manera específica se distribuyó de manera diferente en cada uno de los grupos:

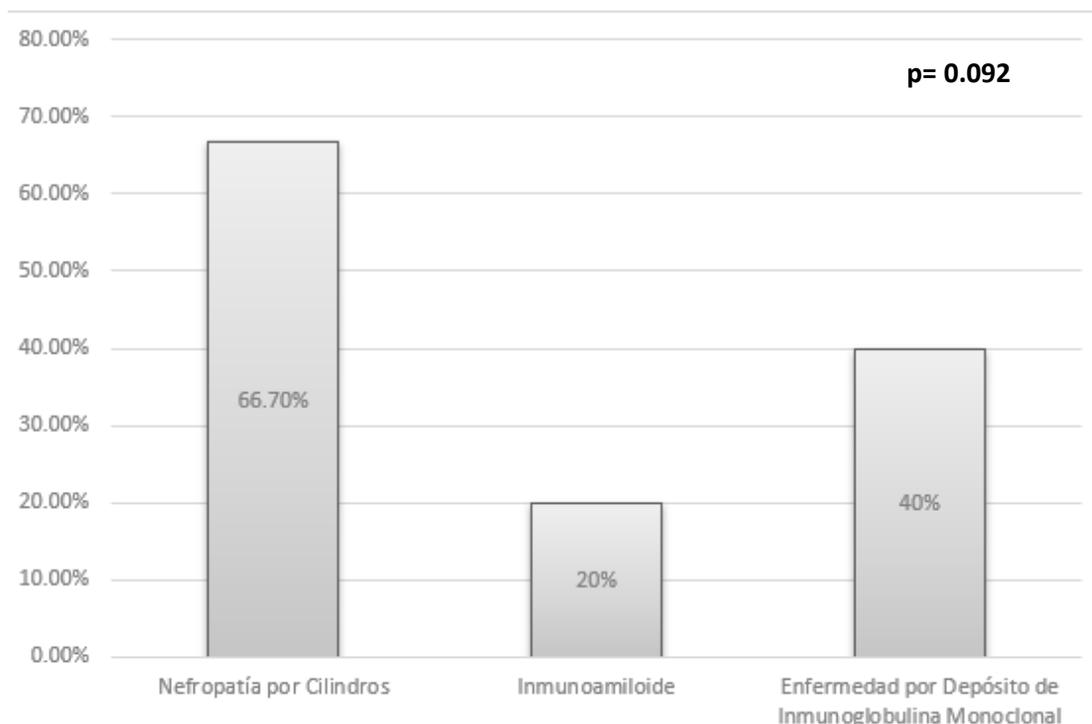
- Nefropatía por cilindros: el 100% de los pacientes se encontró con afección tubular debido a la presencia de cilindros intratubulares de proteína monoclonal, los cuales fueron constituidos en 8 de los casos (66.6%) por cadenas lambda y los restantes 4 casos (33.3%) por cadenas kappa. La afección intersticial en forma de nefritis tubulointersticial se encontró en 9 pacientes (75%), aunque sólo se documentó afección intersticial severa en el 25% de los casos. La afección glomerular asociada al depósito de algunas cadenas ligeras solamente se documentó en dos de los casos. Cabe destacar que independiente a ello, se reportó la presencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria del tipo perihiliar en dos casos, así como nefropatía diabética estadio III de la RPS en otros dos casos. El grado de fibrosis predominante fue el grado II, correspondiendo a un porcentaje de fibrosis de 33.25 ± 15.94 .
- Inmunoamiloide (amiloidosis por cadenas ligeras): el 100% de los pacientes se encontró con afección glomerular, aunque cabe destacar que 80% de los pacientes se encontró con afección vascular en forma de depósitos de amiloide a nivel vascular y el 70% se

encontraron con depósito de amiloide a nivel intersticial. La afección tubular solamente se reportó en un paciente. Solamente en uno de los casos se encontró una glomerulopatía adicional en forma de glomeruloesclerosis focal y segmentaria perhiliar. El grado de fibrosis predominante fue también el grado II, correspondiendo a un porcentaje de fibrosis de 33.3 ± 15.01 .

- Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal: se documentaron solo 5 casos, el 100% con afección glomerular, sin embargo el 60% se encontraron con afección tubular. Esta afección tubular se debió a nefropatía por cilindros coexistente en dos de los casos y en el caso restante debido a datos histológicos compatibles con afección tubular importante. El grado de fibrosis predominante fue el grado 3 sin embargo, la media de fibrosis corresponde a un porcentaje de 41.6 ± 12.26 .

En la Figura 3 se presenta brevemente el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento dialítico al momento de la biopsia renal, en cada uno de los grupos. De forma específica para el tipo de gammapatía se observa que los pacientes con nefropatía por cilindros tuvieron un mayor requerimiento dialítico respecto a los otros grupos ($p=0.092$).

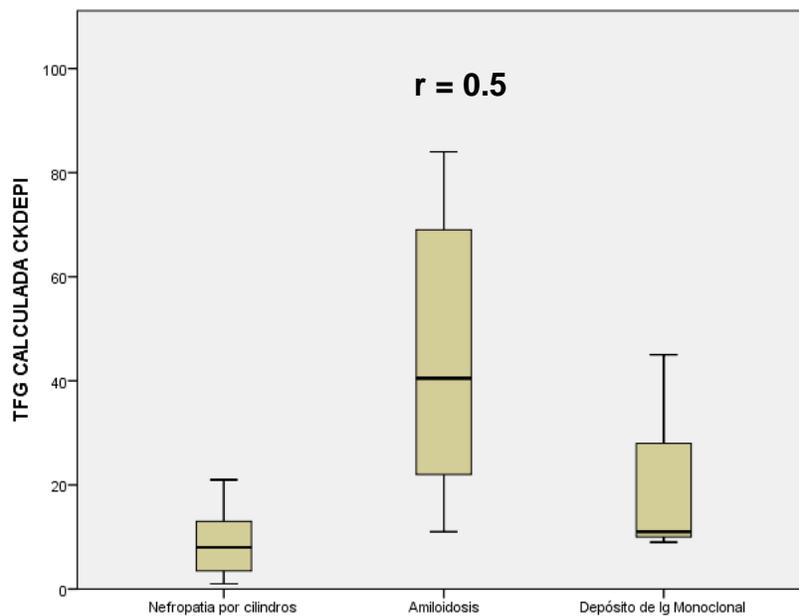
Figura 3. Porcentaje de pacientes con requerimiento dialítico al momento de la biopsia renal.



La presencia de nefropatía por cilindros se asoció a mayores niveles de creatinina y por consiguiente a una menor tasa de filtración glomerular estimada ($p < 0.001$). se encontró mayor afección glomerular en el caso de los pacientes con amiloidosis por cadenas ligeras y enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal en concordancia al patrón histológico descrito para las mismas, sin embargo encontramos además importante afección vascular e intersticial que se encontró únicamente en los pacientes con amiloidosis ($p < 0.001$).

Por otro lado, se observó una correlación directamente proporcional entre la tasa de filtrado glomerular y la presencia de inmunoamiloides ($r = 0.5$) y una asociación inversamente proporcional entre la tasa de filtrado glomerular y la presencia de nefropatía por cilindros ($p = 0.008$). (Véase Figura 4).

Figura 4. Tasa de Filtración Glomerular en los diferentes grupos.



X. DISCUSIÓN

En nuestro centro, se tiene el conocimiento que del año 2013 a mayo de 2018 se habían realizado un aproximado de 890 biopsias renales, por lo que la incidencia aproximada de afección renal por gammapatías monoclonales en nuestra población de pacientes sometidos a biopsia renal sería de un 3.03%. La principal afección encontrada fue nefropatía por cilindros en el 44.4% de los casos, cursando con requerimiento dialítico al momento de la biopsia renal en la mayoría de estos casos. Las otras dos afecciones por gammapatía monoclonal que documentamos fueron inmunoamiloide en el 37.1% de los casos y enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales en el 18.5% de los casos. Son pocos los reportes en México acerca de la afección histológica renal por gammapatías monoclonales. Recientemente en un trabajo de tesis realizado en el Servicio de Nefrología del Centro Médico Siglo XXI, se reporta una prevalencia del 6.32% para gammapatías monoclonales respecto de una población total de 174 biopsias renales(35). De los 11 pacientes reportados en el trabajo del Centro Médico Siglo XXI, se concluyó el diagnóstico hematológico de amiloidosis renal en cinco casos, mieloma múltiple en cuatro casos, enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal en un paciente y crioglobulinemia en otro paciente. Ellos reportaron que el 72.7% debutaron con síndrome nefrótico, y que el 90.9% de su población fueron mujeres, con una edad promedio de 53 años.

En el Cuadro 7 se observa una diferencia destacable en nuestro grupo: la pérdida de pacientes al seguimiento, representando un 40.74% de los pacientes descritos en nuestra serie. Consideramos que el acceso garantizado a un sistema de seguridad social (derechohabiencia) es un factor que define la permanencia o pérdida al seguimiento de estos pacientes. Se han reportado de manera reciente en nuestro centro(36), que solo el 28.8% de nuestros pacientes tienen acceso a algún tipo de seguridad social, y que el hecho de no contar con algún tipo de seguridad social es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad respecto a los pacientes que sí tienen acceso a seguridad social. (RR 2.64, IC 95% [1.84-3.79] , p=0.001).

Así mismo, menos de la mitad de los pacientes acudieron al servicio de hematología en más de una ocasión (48.14%). De los pacientes que acudieron a seguimiento, se documentó mieloma múltiple en siete pacientes, amiloidosis renal en tres pacientes y el abordaje hematológico no

fue concluyente en tres pacientes. Dos pacientes se encuentran en tratamiento y seguimiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cabe destacar que los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron que hacer un gasto de bolsillo para costearlo. Recientemente se publicó un análisis comparando pacientes mexicanos con mieloma, agrupándolos según aquellos que no tenían seguridad social y aquellos que tenían seguros de gastos médicos privados(37). Los autores analizaron una cohorte retrospectiva de 148 pacientes, 77 sin cobertura de servicios de salud y 71 con cobertura privada, y encontraron que una falta de cobertura en servicios de salud es una barrera crítica para recibir medicamentos de nueva generación en los pacientes con mieloma múltiple, así como la atención médica relacionada que pueda impactar en su pronóstico. La etapa de ISS al diagnóstico, el tratamiento de inducción y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas fueron los principales contribuyentes a la desigualdad en la supervivencia entre los pacientes sin cobertura de salud y con cobertura privada. Las respuestas completas o parciales muy buenas se alcanzaron en una proporción significativamente mayor de los pacientes con seguro privado, así mismo, aún en las recaídas los pacientes con seguro privado tuvieron mejor supervivencia debido a que tuvieron acceso a tratamiento con lenalidomida o bortezomib como segunda o tercera línea de tratamiento.

En cuanto a los hallazgos histológicos encontrados en nuestra población, encontramos que son similares a lo reportado en la literatura, debido a cuestiones económicas y a falta de seguimiento no es posible hacer una comparación completa con otras cohortes reportadas en países de primer mundo, debido a que nuestra población en la mayoría de las ocasiones no tiene acceso a algunas pruebas especializadas como electroforesis de proteínas, inmunofijación de proteínas y estudios de citogenética. Nasr(30) y cols. En la Clínica Mayo se hizo un análisis de 190 pacientes con mieloma múltiple y quienes fueron sometidos a una biopsia renal, encontraron que la lesión más frecuentemente encontrada era la nefropatía por cilindros en 33% de los pacientes, depósito de inmunoglobulina monoclonal en 22% de los pacientes y amiloidosis en 21% de los pacientes. Encontraron nefropatía diabética en 5% de los casos, en comparación con 7.4% en nuestra serie, así como 3% de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria versus 11.1% encontrado en nuestra serie.

No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la fibrosis intersticial, aunque se encontró una discreta tendencia a encontrar una mayor fibrosis intersticial en el grupo de enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, lo cual concuerda con lo reportado por la serie de Nasr(30).

Es importante destacar que en dos de nuestros pacientes, la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal coexistió con nefropatía por cilindros como patrón secundario, lo cual se ha asociado a un peor pronóstico para la función renal y la sobrevida global en estos pacientes(27,28).

Cuadro 7. Comparación de los hallazgos histológicos en biopsia renal de pacientes con gammopatías monoclonales en CMN Siglo XXI y HGM

	Centro Médico Nacional Siglo XXI (n=11)	Hospital General de México (n=27)
Período de estudio	Enero de 2010-Enero de 2015 (60 meses)	Enero de 2013-Mayo de 2018 (65 meses)
Total de biopsias en el periodo	174	890
Prevalencia	6.32%	3.03%
Edad	53±14.5 (26 a 68 años)	56.63±10.74
Sexo	1 hombre (9.1%) 10 mujeres (90.9%)	19 hombres (70.4%) 8 mujeres (29.6%)
Síndrome Nefrótico	82.7%	Proteinuria >3.5 g/d en 14/22 pacientes con la información disponible (63.2%)
Diagnóstico Histológico	GNMP (3, 27.2%) Glomerulopatía membranosa (3, 27.2%) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (2, 18.1%)	NC (12, 44.44%) Amiloidosis por CL(37.03%) EDIM (5, 18.51%)
Diagnóstico hematológico	Amiloidosis renal (5, 45.45%) MM (4, 36.36%) EDIM (1, 9.09%) Crioglobulinemia (1, 9.09%)	En total 15 pacientes asistieron a Hematología. Sólo 13 con seguimiento por hematología (48.14%): - MM (7) - Amiloidosis Renal (3) - No concluyente (3)
Tratamiento hematológico	Recibieron tratamiento (6, 54.5%) No recibieron tratamiento (27.5%) No aceptó el tratamiento (1, 9.1%) Falleció antes de recibir el tratamiento (1, 9.09%)	Recibieron tratamiento: - En HGM (8, 29.62%) - En el IMSS (2, 7.4%) No recibieron tratamiento (4, 14.81%) Falleció antes de recibir tratamiento (2, 7.40%) Nunca regresaron a seguimiento (11, 40.74%)

XI. CONCLUSIÓN

Los hallazgos histopatológicos renales en nuestra población de pacientes coinciden con lo reportado para otras series. Encontramos que existe una correlación directamente proporcional entre la presencia de amiloidosis intersticial y una mejor tasa de filtrado glomerular, y una relación inversa entre la tasa de filtrado glomerular y la nefropatía por cilindros. Debido a la condición de escasos recursos y falta de cobertura de seguridad social de la mayoría de nuestros pacientes, no se tiene información suficiente sobre el seguimiento y por lo tanto pronóstico de cada uno de ellos en cuanto a su función renal, diagnóstico definitivo y supervivencia global.

Consideramos importante que otras instituciones de salud que atienden a población con cobertura de seguridad social reporten lo encontrado en sus pacientes para determinar si en el seguimiento a largo plazo existe alguna diferencia en la supervivencia o el pronóstico en relación a la función renal al momento del diagnóstico de las diferentes gammopatías monoclonales.

XII. REFERENCIAS

1. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Oct 28];25(2):127–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735145>
2. K. Kaushansky, M.A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns MAC. *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw Hill Education; 2016.
3. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand J-PJ-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 22 [cited 2018 Mar 25];120(22):4292–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047823>
4. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Oct 28];87(4):698–711. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607108>
5. Rathore R, Coward RA, Woywodt A. What's in a name? Bence Jones protein. *Clin Kidney J* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Jul 22];5(5):478–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019833>
6. Herrera GA. The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Ronco C, editor. *Contrib Nephrol*. 2007;153.
7. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Vohra R, Wani IA, Sharma N, et al. Multiple myeloma--presenting as acute kidney injury. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Aug 5];57:23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753754>
8. Grover S, Selhi PK, Sood N, Sandhu JS, Kaur H. Non-Secretory Myeloma, Diagnosed on Renal Biopsy as Cast Nephropathy. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Aug 5];10(6):ED04-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27504298>
9. Gastelum ZN, Biggs DM, Scott A. Multiple Myeloma Presenting as Acute Renal Failure in the Absence of Other Characteristic Features. *Cureus* [Internet]. 2017 Sep 20 [cited 2018 Aug 5]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/9053-multiple-myeloma-presenting-as-acute-renal-failure-in-the-absence-of-other-characteristic-features>
10. Rodrigues L, Neves M, Sá H, Gomes H, Pratas J, Campos M. Severe acute kidney injury and multiple myeloma: Evaluation of kidney and patient prognostic factors. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Aug 5];25(7):652–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620514001952>
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.

12. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2018 Jul 22];8(1):43–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045243>
13. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Jul 22];34(13):1544–57. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.65.0044>
14. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2018 Mar 25];8(11):2007–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23868898>
15. Sethi S, Rajkumar SV, D’Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin–Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Jul 25];29(7):1810–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703839>
16. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jul 3];91(3):691–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816306019>
17. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJH, Nasr SH, Zhang Y, et al. C3 Glomerulonephritis Associated With Monoclonal Gammopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jul 25];62(3):506–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623956>
18. Best Rocha A, Larsen CP. Membranous Glomerulopathy With Light Chain–Restricted Deposits: A Clinicopathological Analysis of 28 Cases. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Jul 25];2(6):1141–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270522>
19. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2018 Jul 25];23(12):1949–54. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012060577>
20. Jeon Y La, Lee WI, Choi Y, Kang SY, Kim MH, Lim S-J, et al. Crystalloid podocytopathy with focal segmental glomerulosclerosis in PCM: a case report. *Diagn Pathol* [Internet]. 2015 Dec 16 [cited 2018 Jul 25];10(1):213. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670310>
21. Lee EJ, Lee SY, Park SY, Kim YY-G, Choi JS, Kim MJ, et al. Crystalline podocytopathy and tubulopathy without overt glomerular proteinuria in a patient with multiple myeloma. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jul 25];35(4):259–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957423>
22. Khalighi MA, Gallan AJ, Chang A, Meehan SM. Collapsing Glomerulopathy in Lambda Light Chain Amyloidosis: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018 Jun 13

[cited 2018 Jul 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908693>

23. Rope R, Kambham N, Arora N. A case report of paraproteinemia-associated pauci-immune glomerulonephritis – a new form of monoclonal gammopathy of renal significance? *Clin Nephrol* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2017 Oct 28];5:48–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043147>
24. Zand L, Nasr SH, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2018 Jul 25];56(12):3357–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860232>
25. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia* [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2018 Jul 25]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41375-018-0060-x>
26. Gertz MA. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: 2018 Update on Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2018 Jul 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30040145>
27. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2018 Jul 2];12(7):1482–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423577>
28. Pozzi C, D’Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Mar 25];42(6):1154–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14655186>
29. Park S, Han B, Kim K, Kim SJ, Jang JH, Kim WS, et al. Renal Insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement. *Anticancer Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Mar 25];34(8):4299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075062>
30. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A Case Series of 190 Patients With Kidney Biopsies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Mar 25];59(6):786–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417785>
31. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtonis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Jul 29];25(1):195–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356630>
32. Uttervall K, Duru AD, Lund J, Liwing J, Gahrton G, Holmberg E, et al. The Use of Novel Drugs Can Effectively Improve Response, Delay Relapse and Enhance Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment. Suzuki H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 8 [cited 2018 Jul 29];9(7):e101819. Available from:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0101819>

33. Khan R, Apewokin S, Graziutti M, Yaccoby S, Epstein J, van Rhee F, et al. Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jul 29];29(5):1195–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640885>
34. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 21 [cited 2017 Nov 15];346(8):564–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa01133202>
35. Rodriguez Esquivel, Cristina; Santacruz Adi ER. Prevalencia de hallazgos histopatológicos renales asociados a gammopatías monoclonales [Internet]. UNAM; 2015. Available from: <http://132.248.9.195/ptd2015/agosto/513223837/Index.html>
36. Valdez-Ortiz R, Navarro-Reynoso F, Olvera-Soto MG, Martín-Alemañy G, Rodríguez-Matías A, Hernández-Arciniega CR, et al. Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Aug 5];0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468024918301402>
37. Tarín-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martínez-Pacheco V, Martínez-González O, Ramírez-López A, Gómez-De León A, et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. *Cancer* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Jul 29];124(9):1946–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31305>
38. Femand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* [Internet]. 2013 Nov 21 [cited 2017 Oct 28];122(22):3583–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108460>

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de Identificación	Glomérulo	Vascular	Túbulo	Intersticio
Nombre del paciente: _____ ECU: _____ Edad: _____ Sexo: (F) (M) CrS: _____ mg/dl TFGe: _____ ml/min Fecha de biopsia: ____/____/____ Número de biopsia: _____ Diagnóstico clínico: _____ _____ Diagnóstico histológico: _____ _____ Fecha de revisión: ____/____/____ Cantidad de laminillas: _____ _____ Electrónica adicional _____ Inmunoperoxidasa adicional _____ _____ Abreviaturas: CL Cadenas Ligeras; Ig. Inmunoglobulina; (K) kappa; (L) lambda; MAT microangiopatía trombótica; Mod. Moderada T Túbulo; TD Túbulo Distal; TP Túbulo Proximal	Alteraciones mesangiales: <input type="checkbox"/> Nódulos mesangiales <input type="checkbox"/> Proliferación mesangial <input type="checkbox"/> Patrón Membranoproliferativo <input type="checkbox"/> Patrón Endocapilar <input type="checkbox"/> Patrón Extracapilar Depósitos de Inmunoglobulina: <input type="checkbox"/> Mesangio <input type="checkbox"/> Membrana basal glomerular Depósito de cadenas ligeras: <input type="checkbox"/> Mesangio (K) (L) <input type="checkbox"/> Membrana basal glomerular (K) (L) <input type="checkbox"/> Células tubulares (K) (L)	Arteriolas <input type="checkbox"/> Hialinosis nodular Leve / Mod. / Severa <input type="checkbox"/> Hialinosis circunferencial Leve / Mod. / Severa <input type="checkbox"/> Arterioesclerosis Leve / Mod. / Severa <input type="checkbox"/> Arteriopatía Leve / Mod. / Severa <input type="checkbox"/> Arteriopatía Leve / Mod. / Severa Afección por gammapatía: <input type="checkbox"/> Depósitos de Amiloide <input type="checkbox"/> Depósitos de Ig. o CL <input type="checkbox"/> MAT Activa / Subaguda / Crónica <input type="checkbox"/> Sugestivo de Crioglobulinas	Depósitos de Inmunoglobulina: <input type="checkbox"/> Membrana basal tubular (K) (L) <input type="checkbox"/> Células tubulares (K) (L) <input type="checkbox"/> Intratubulares (cilindros) (K) (L) Depósitos intratubulares de cristales: <input type="checkbox"/> TP (K) (L) <input type="checkbox"/> TD (K) (L) Lesión Tubular Aguda <input type="checkbox"/> T. Proximal <input type="checkbox"/> T. Distal Aplanamiento Celular: <input type="checkbox"/> T. Proximal <input type="checkbox"/> T. Distal Vacuolización Tubular: <input type="checkbox"/> T. Proximal <input type="checkbox"/> T. Distal	Fibrosis intersticial: <input type="checkbox"/> Grado 0 (<5% ó parches no significativos) <input type="checkbox"/> Grado I (5-24%) <input type="checkbox"/> Grado II (25-50%) <input type="checkbox"/> Grado III (>50%) Nefrocalcinosis <input type="checkbox"/> Tubular <input type="checkbox"/> Intersticial <input type="checkbox"/> Nefritis tubulointersticial (Aguda) (Crónica) <input type="checkbox"/> Presencia de edema intersticial (Leve)(Mod.)(Importante) <input type="checkbox"/> Células en intersticio _____ _____ _____ _____