



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

TITULO

**ASOCIACIÓN DE UN SCORE DE CRONICIDAD CON EL
DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
GLOMERULOPATÍAS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

P R E S E N T A:

DRA. LEIDY JINETH DIAZ VILLAR

TUTOR: DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2018





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.



DEDICATORIAS

Realizar una especialización fuera del país de origen, significa que tienes una familia incondicional que está dispuesta a apoyarte en todos los ámbitos de tu vida, por todo esto gracias a mis papás Ángel y Cecilia por siempre ser mi base y siempre haber estado junto a mí en todos los momentos buenos y difíciles en estos años. A mi hermano Leonardo por ser mi amigo desde siempre, Saris por esperarme siempre todas las vacaciones, May por cuidar a la familia.

A mi novio Dalid, por hacer parte de mis proyectos y construir un plan de vida conmigo

A mis amigos Karis, Flor, Dieguito, Iván, Camilo y valeriano porque fueron la familia que encontré en el HGM.

Al Dr. Valdez por darme la oportunidad de seguir creciendo profesionalmente y brindarme los medios para continuar en Mexica estudiando.

A la Dra. Monse por todas sus enseñanzas en investigación y el tiempo dedicado.

..





ABREVIATURAS

ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
GMP	Glomerulopatía
GMPP	Glomerulopatía primaria
GMPS	Glomerulopatía secundaria
GFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
NM	Nefropatía membranosa
NL	Nefropatía lúpica
NlgA	Nefropatía por IgA
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
MAT	Microangiopatía trombótica
NTI	Nefritis túbulo intersticial
NTA	Necrosis tubular aguda
CFM	ciclofosfamida
MMF	Mofetil micofenolato
ICN	Inhibidor de calcineurina
PP	Paraproteinemias
NM SEC	Nefropatía membranosa secundaria
GFS SEC	Glomeruloesclerosis global y segmentaria secundaria
TFG	Tasa de filtrado glomerular





Contenido

INDICE DE TABLAS	4
INDICE DE FIGURAS	4
1. RESUMEN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. JUSTIFICACIÓN.....	16
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
6. HIPÓTESIS.....	17
7. OBJETIVOS.....	18
8. METODOLOGÍA.....	19
8.1 Tipo y diseño de investigación	19
8.2. Análisis estadístico.....	19
8.3 Población de estudio.....	20
8.4 Lugar y tiempo de estudio.....	20
8.5 Tamaño de la muestra	20
8.6 Criterios de selección.....	20
8.7 definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	22
9. RESULTADOS	29
10. DISCUSIÓN.....	56
11. CONCLUSIONES.....	61
12. REFERENCIAS.....	62
13. ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	67



INDICE DE TABLAS

TABLA 1 SCORE DE LESIONES DE CRONICIDAD EN LOS COMPARTIMIENTOS RENALES	12
TABLA 2 GRADO DONICIDAD SEGÚN SCORE CRE	12
TABLA 3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	31
TABLA 4 CARACTERÍSTICAS BASALES BIOQUÍMICAS	31
TABLA 5 SÍNDROME NEFROLÓGICOS AL MOMENTO DE LA BIOPSIA.....	32
TABLA 6 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS SEGÚN TIPO DE GLOMERULOPATÍAS PRIMARIA O SECUNDARIA	33
TABLA 7 FRECUENCIA DE ERC Y ERCT EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS.....	43
TABLA 8 FRECUENCIA DE ERC Y ERCT EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS	44

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 GRADOS DE CRONICIDAD EN BIOPSIA RENAL	13
FIGURA 2 DISTRIBUCIÓN DE BIOPSIAS RENALES.....	29
FIGURA 3 DISTRIBUCIÓN SEGÚN TIPO DE GLOMERULOPATÍAS.....	30
FIGURA 4 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN GFS	34
FIGURA 5 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN GM	34
FIGURA 6 FRECUENCIAS DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN IGA.....	35
FIGURA 7 FRECUENCIAS DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN GNMP.....	36
FIGURA 8 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN ECM	36
FIGURA 9 SEVERIDAD DE ARTERIOESCLEROSIS EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS	37
FIGURA 10 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN NL.....	38
FIGURA 11 FRECUENCIAS DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN ND	38
FIGURA 12 FRECUENCIAS DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN VASCULITIS	39
FIGURA 13 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN GFS SECUNDARIA.....	40
FIGURA 14 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN PARAPROTEINEMIAS	41
FIGURA 15 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN NM SECUNDARIA	41
FIGURA 16 SEVERIDAD DE ARTERIOESCLEROSIS EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS .	42
FIGURA 17 RELACIÓN GRADO DE GLOMERULOESCLEROSIS Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS	45
FIGURA 18 RELACIÓN GRADO DE FIBROSIS Y ATROFIA TÚBULO INTERSTICIAL Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS.....	46
FIGURA 19 RELACIÓN SEVERIDAD DE ARTERIOESCLEROSIS Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIA	46
FIGURA 20 RELACIÓN GRADO DE GLOMERULOESCLEROSIS Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATIA SECUNDARIA.....	47
FIGURA 21 RELACIÓN GRADO DE FIBROSIS Y ATROFIA TÚBULO INTERSTICIAL Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS.....	48



FIGURA 22 RELACIÓN SEVERIDAD DE ARTERIOESCLEROSIS Y TFG (ML/MIN/M2) Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS 48

FIGURA 23 RELACIÓN SCORE DE CRONICIDAD Y TFG (ML/MIN/M2) EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIA Y SECUNDARIAS 49

FIGURA 24 RELACIÓN SCORE DE CRONICIDAD Y PROTEINURIA (GR/24) EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIA Y SECUNDARIAS 50

FIGURA 25 SOBREVIDA RENAL. DESARROLLO DE ERC EN GMP PRIMARIAS. 51

FIGURA 26 SOBREVIDA RENAL. DESARROLLO DE ERC EN GMP SECUNDARIAS 52

FIGURA 27 MORTALIDAD EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS..... 53

FIGURA 28 MODELO MULTIVARIADO. RIESGO DESARROLLAR ERC EN GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS 54

FIGURA 29 MODELO MULTIVARIADO. RIESGO DESARROLLAR ERC EN GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS 55



1. RESUMEN

TITULO: ASOCIACIÓN DE UN SCORE DE CRONICIDAD CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN GLOMERULOPATÍAS

INTRODUCCIÓN: Las glomerulopatías son un complejo síndrome que engloba una gran variedad de patologías y su desarrollo implica interacciones entre factores genéticos ambientales y demográficos. Después de la diabetes y la hipertensión, las GMP son consideradas la tercera causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el mundo, del total de pacientes que inician terapia de sustitución renal el 6.3% de los casos son explicados por las enfermedades glomerulares lo que representa un costo anual de hasta 3 millones de dólares. En México no existen estudios publicados que hayan evaluado la asociación entre variables histológicas y sistemas de clasificación de cronicidad de las lesiones histológicas en glomerulopatías con el desarrollo de ERC; Diferentes estudios han buscado correlación entre los subtipos de glomerulopatías y diferentes variables clínicas y demográficas con el desarrollo de ERC, sin embargo, en cuanto a variables histopatológicas aún hay pocos estudios que evalúan el impacto de estas lesiones en la progresión de enfermedad renal y el pronóstico en la sobrevida de acuerdo a los subtipos de glomerulopatías.

OBJETIVO: determinar el efecto de la presencia de variables histológicas, bioquímicas y el puntaje ≥ 5 en el score de cronicidad sobre el desarrollo de ERC y ERCT en pacientes con glomerulopatías.

METODOLOGIA: Se realizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica para la información epidemiológica e histológica de los datos, se calcularon diferencia de medias de las variables de estudios de acuerdo al tipo de glomerulopatías, con prueba de t de student o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas se calcularon diferencias de proporciones mediante prueba de X^2 . Se determinaron riesgos de progresión para ERC y ERCT mediante un análisis de regresión logística. Se consideró como significancia estadística un valor de $p < 0.05$ bimarjinal y un IC al 95%. Se buscaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Glomerulopatía primaria o secundaria a quienes se les hubiese realizado biopsia renal por presentar indicación clínica o paraclínica durante los años 2012-2017 y que cuenten con seguimiento a 6 meses.

RESULTADOS: Se incluyeron 500 sujetos con biopsia renal y diagnóstico de Glomerulopatía (GP), 31% (157) GP primarias (GPP) de las cuales 43% (67) eran mujeres y en las GP Secundarias (GPS) el 54% (186). La edad promedio fue 39.1 ± 15 años; GPP distribuidas en: 39% glomérulo esclerosis focal y segmentaria (GSFS), 27% nefropatía membranosa (MN), 17% nefropatía IgA, 15% membranoproliferativa y enfermedad por cambios mínimos 2%. Las GPS: 43% nefritis lúpica, 25% diabetes mellitus, 13% GSFS secundaria, 10% vasculitis, 6% paraproteinemias y 1% MN secundaria. En las curvas de sobrevida de Kaplan



Meier para evaluar la sobrevida renal en glomerulopatías primarias y secundarias se observó que los pacientes con un score de cronicidad con cambios moderados y graves presentaban peor pronóstico con un desarrollo de ERC más rápido a los 6 meses de seguimiento comparados con los que presentaban cambios mínimos o leves, este comportamiento fue similar en todos los subtipos de GMP primarias y secundarias con una diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$

Conclusiones: EL score de cronicidad se asoció de manera significativa con el desarrollo de ERC a los 6 meses de seguimiento tanto en GPP y GPS, sugiriendo ser una excelente herramienta para el pronóstico de progresión a ERC.

Palabras clave: *glomerulopatías primarias, lesión histopatológica, score de cronicidad*



2. ANTECEDENTES

Las glomerulopatías primarias (GMP), son un complejo síndrome que engloba una gran variedad de patologías y su desarrollo implica una amplia interacción entre factores genéticos y una relativa contribución de exposición individual a factores ambientales y demográficos. Después de la diabetes y la hipertensión, las GMP son consideradas la tercera causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el mundo, según el reporte anual del sistema de datos renales de Estados Unidos (USRDS), las glomerulopatías son causa de inicio de terapia de sustitución renal y trasplante en el 6.3% de los casos, precedido por la diabetes mellitus en el 43.9% y la hipertensión arterial sistémica en el 27.8% (1)(2)(3). En cuanto a prevalencia de los pacientes en tratamiento por ERC las glomerulopatías corresponden al 14.3%, con un costo anual de hasta 3 millones de dólares con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de las medidas y soporte médico dado a estos pacientes (2)(4).

La mayoría de estudios con reportes histopatológicos de las glomerulopatías primarias (GMP) o glomerulopatías secundarias (GMS) tienden a generalizar sus características sin discriminar la heterogeneidad de cada subtipo (5) (Glomerulopatía membranosa, nefropatía por IgA, glomérulo esclerosis focal y segmentaria y glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, nefropatía diabética, nefritis lúpica, paraproteinemias, glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria, nefropatía membranosa secundaria), ni el que cada una presenta mecanismos fisiopatológicos distintos que confieren un riesgo relativo diferente para el desarrollo de ERC y ERCT(3)(6). Diferentes estudios han buscado correlación entre los subtipos de glomerulopatías y diferentes variables clínicas y demográficas con el desarrollo de ERC y terapia de sustitución renal, sin embargo, en cuanto a variables histopatológicas no se ha dilucidado claramente estas asociaciones (7)(8).

El grupo de estudio de progresión de glomerulopatías (the GN-progress study group), en el año 2007, estudiaron una cohorte retrospectiva de 536 pacientes con el objetivo de evaluar los factores de riesgos tradicionales y no tradicionales de las glomerulopatías primarias, incluyendo nefropatía por IgA, Glomerulopatía membranosa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con un seguimiento por 7 años, la nefropatía IgA fue la más frecuente, seguida de la nefropatía membranosa y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con un 52%, 24% y 23% respectivamente, la media estimada de la tasa de filtrado glomerular (TFG)



fue 69 ± 31 ml/min/m². Al final de seguimiento el 19% había iniciado terapia de sustitución renal, con una de tasa de sobrevida para NlgA, NM y GEFS de 82%, 88% y 69% respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa, encontrando como factores independientes de progresión a ERCT la edad, comorbilidades, como la diabetes, y variables bioquímicas como proteinuria basal y hemoglobina. Sin establecer relaciones entre estas variables clínicas y hallazgos histológicos(9).

Mientras que, un estudio realizado en el año 2012 por Yu-Hsiang Chou, en 580 pacientes con diagnóstico de Glomerulopatía primaria, describió las características clínicas y los predictores para el desarrollo de ERC y mortalidad, encontrando a la GM como la más común, seguido de la GEFS, NlgA y enfermedad por cambios mínimos (ECM), con un 36%, 22.6%, 22.4% y 18.7% respectivamente, al final de un periodo de seguimiento de 5.9 años encontraron que la GEFS presentó mayor incidencia de ERC, seguida por la NlgA y NM con 25.8%, 19.3% y 4.3% respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad reportada en este estudio fue similar en el grupo de NM comparado con GEFS (17.2% y 14.4%), pero fue más alta que la hallada en NlgA y ECM (4.6% y 3.7%), siendo el factor predictor más fuerte de mortalidad por todas las causas el nivel de proteinuria en rango nefrótico, mientras que niveles de hemoglobina en rango normal o alto se identificaron como un factor protector (10)(11).

En 2016 se publicó un estudio en población Hindú, a quienes se les realizó biopsia renal por presentar ERC estadio ≥ 3 o algún síndrome glomerular, buscando realizar una descripción epidemiológica y correlación de las variables histológicas con desarrollo de ERCT, encontrando que las características histológicas más frecuentes fueron glomerulosclerosis (94%), infiltrado intersticial (76%), infiltrado linfocítico/fibrosis intersticial (71.2%) y atrofia tubular (70%), además, encontraron que estas lesiones fueron las que presentaron asociación independiente para daño renal temprano más grave comparado con otras lesiones histológicas con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), sin embargo, este estudio no hace diferencia entre subtipos de glomerulopatías halladas en el estudio(12).

Dumoulin A. y colaboradores, desarrollaron un estudio retrospectivo en Glomerulopatías primaria idiopática, en el que buscaron factores morfológicos para predecir la respuesta a tratamiento inmunosupresor, el pronóstico para remisión de síndrome nefrótico y desarrollo de ERC, reportándose que la variable histológica pronostica más significativa era la presencia de lesiones tipo glomerulosclerosis focal y segmentaria súper impuesta al patrón

membranoso ($p < 0.001$), además que, los pacientes que presentaban patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria súper impuesta presentaban clínicamente más eventos de hipertensión arterial sistémica, con peores puntajes en una escala de severidad de lesiones crónicas que comprendían infiltrado mesangial, fibrosis intersticial y lesiones vasculares; finalmente, presentaban menor sobrevida renal y menor respuesta a tratamiento farmacológico ($p < 0.002$)(13).

En mayo de 2015, la Clínica Mayo desarrollo un consenso para la clasificación, diagnóstico y reporte histopatológico de las diferentes glomerulopatías, estableciendo un sistema de clasificación basado en la etiología y patogénesis, diferenciando a cada subtipo según hallazgos en la inmunofluorescencia e integrando microscopia de luz y electrónica, lo que permite establecer una entidad específica y diferentes patrones de lesiones(14).

El reporte de la clínica mayo también establece una estandarización para la descripción de lesiones histológicas crónicas los cuales incluyen el porcentaje glomeruloesclerosis global y segmentaria, porcentaje de atrofia y fibrosis túbulo intersticial y la severidad de arterioesclerosis, a pesar de lo anterior hasta el momento existen muy pocos estudios que correlacionen específicamente cada una de estas características histopatológicas con sobrevida y desarrollo de ERC y ERCT(14).

La indicación principal para realizar una biopsia renal es para establecer un diagnóstico y una patogénesis precisa de la enfermedad, además para ofrecer un pronóstico y en la mayoría de las veces ese pronóstico va estar dado por la presencia de lesiones histológicas crónicas que estarán presentes en cada uno de los componentes del glomérulo y en el túbulo intersticio (15)(16); en muchas de las ocasiones estas lesiones crónicas no se reportan de forma adecuada y no se les da la importancia pronostica que realmente representan(17)

Los cambios crónicos encontrados en las biopsias renales son irreversibles y por tanto se convierten en el factor pronóstico más importante ya que predicen respuesta a tratamiento médico y el desarrollo de enfermedad renal crónica. Las lesiones histológicas que se establecen como crónicas son la glomeruloesclerosis global y segmentarias, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial que en la mayoría de casos es reportada junta con fibrosis y atrofia túbulo intersticial y arterioesclerosis, lesiones que se encuentran presentes en medula, corteza, intersticio, túbulos y arteriolas(18), además su aparición pueden estar

presente después de semanas o meses de establecerse la lesión renal inclusive previa a que se presente síntomas clínicos o síndromes nefrológicos(16)(19).

El mecanismo fisiopatológico de aparición de las lesiones crónicas explica por qué el pronóstico de las enfermedad glomerulares es diferente según las presencia de las mismas, estas son secundarias a múltiples patrones de daño renal y se presentan de forma aislada o coexisten en los diferentes comportamientos del glomérulo confiriendo diferente riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica (20)(21).

La glomeruloesclerosis segmentaria corresponde a un colapso de las paredes capilares glomerulares con consolidación por matrix extracelular del penacho glomerular seguido por episodios de isquemia glomerular, que pueden ser secundarias a cicatrices inflamatorias, mala respuesta adaptativa compensatoria o lesiones directas del podocito(22)(23).

La atrofia tubular está dada por engrosamiento de la membrana basal tubular con aplanamiento del epitelio tubular, esta usualmente es reportada junto con la fibrosis intersticial la cual es dada por acumulación de tejido fibroso entre los túbulos, es raro que tengan presentación independiente(24).

Finalmente el tercer componente glomerular afectado son las arterias, la aterosclerosis corresponde a un engrosamiento de la capa íntima secundario a fibrosis o hialinosis (14).

Ya varios estudios han mostrado que estas lesiones crónicas se asocian a peor pronóstico en patológicas secundarias a enfermedad sistémicas como lupus eritematosos sistémico, diabético o en nefropatía por IgA han mostrado asociaciones independientes de enfermedad renal crónica para el grado de glomérulo esclerosis, atrofia y fibrosis intersticial o atrofia túbulo intersticial usando sistema de clasificación donde se combinan diferentes variables que incluyen estos cambios de cronicidad (25), sin embargo no se cuenta con sistemas de clasificación de riesgo para cada una de las glomerulopatías primarias o secundarias.

Sethi y colaboradores consideraron en el año 2017 que todos los cambios crónicas presenten en la biopsia renal son pronóstico para el desarrollo de enfermedad renal crónica y guían el tratamiento en muchas ocasiones, por lo que establecieron un score de cronicidad, en el cual se le da un puntaje a cada una de las lesiones histológicas crónicas (tabla 1). Según la severidad de estas se realiza una estratificación de severidad y cronicidad renal, correspondiendo a lesiones de 0 a 1 punto, lesiones leves de 2 a 4 puntos,

lesiones moderadas de 5 a 7 puntos y lesiones graves más de 8 puntos (tabla 2), este score de cronicidad no es una clasificación si no que es un sistema de aproximación diagnostico semi cuantitativo que evalúa y reporta las lesiones crónicas(26).

Lo cambios crónicos reportados en el score de cronicidad no son una entidad patológica, son la consecuencia de múltiples patrones de daño glomerular pero podrían ser pronostico en las enfermedades glomerulares, por lo que se debe establecer mediante diferentes estudios clínicos, el valor pronostico y determinar el grado de repercusión de cada una de las variables del score en la función renal del paciente con enfermedad glomerular(26).

Tabla 1 score de lesiones de cronicidad en los compartimientos renales

Compartimiento renal	0	1	2	3
glomeruloesclerosis	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Fibrosis intersticial	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Atrofia tubular	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Arterioesclerosis	Engrosamiento intima < media	Engrosamiento intima >media		

Tabla 2 grado de cronicidad según score

Grado	Total de score
Cambios crónicos mínimos	0-1
Cambios crónicos leves	2-4
Cambios crónicos moderados	5-7
Cambios crónicos graves	≥8

Posterior a la publicación de este score de cronicidad en el año 2018 el grupo de la clínica mayo realiza un nuevo resumen para el reporte estandarizado de biopsias renales, en el que se establece un diagnostico primario según la etiología, patrones de lesión glomerular, clasificación o score de gravedad si existe como en nefropatía por IgA, hallazgos adicionales como necrosis tubular aguda o microangiopatía trombotica, estudios

adicionales y finalmente incluye clasificaciones de lesiones crónicas por medio del escore de cronicidad. En este apartado donde se estandarizan las lesiones crónicas se responde a la pregunta de ¿qué tanta cicatrización ha ocurrido en el riñón?, estableciéndose ya como un paso obligado en el reporte de las biopsias renales (figura 1)(27) .

La importancia de incluir un escore de cronicidad en el reporte de la biopsias radica en la irreversibilidad de las lesiones crónicas y por en el pronóstico en la función renal y en la respuesta a los tratamientos médicos de las diferentes glomerulopatías, además establecen que este score puede ser aplicado a todas las glomerulopatías independiente de la etiología ya que solo algunas glomerulopatías cuentan con sistemas de puntuación de lesiones crónicas con nefropatía por IgA y nefritis lúpica(27).

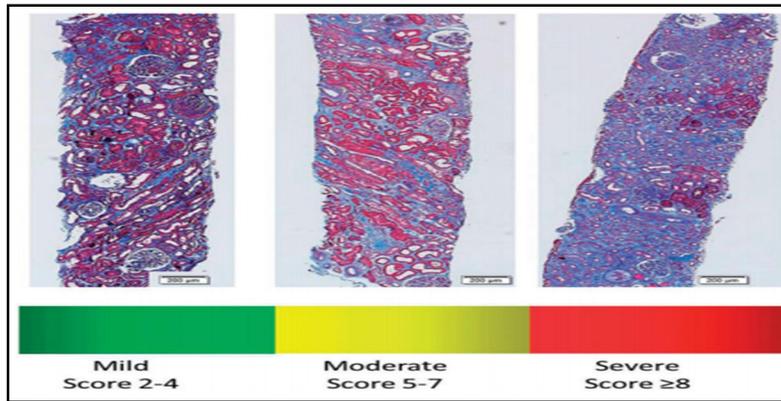


Figura 1 grados de cronicidad en biopsia renal

Recientemente se publicó un estudio en el que se evalúa el valor pronóstico de las lesiones histopatológicas en biopsias de riñones nativos, incluyeron 676 pacientes, se hicieron reportes histológicos y se clasificaron las lesiones crónicas con base al score de cronicidad, realizaron modelos de asociación y riesgos de desarrollo de enfermedad renal crónica, la media de seguimiento fue de 34.4 meses, encontrando que los factores independientemente asociados con progresión renal fueron: inflamación intersticial (HR 0.52; IC 0.32 to 0.83), moderada y severa fibrosis y atrofia túbulo intersticial (HR 2.14; IC 1.24-3.69 y HR 3.42; IC1.99-5.87), modera y severa glomeruloesclerosis (HR 2.17; 1.36-3.45 y HR 3.31; 2.04-5.38) y moderada y severa arterioesclerosis (HR 1.78; 1.15 -2.74 y 1.64; 1.04 -2.60), concluyendo que las lesiones de cronicidad evaluada en un sistema de escore son lesiones independientemente asociadas con la progresión a enfermedad renal. Sin embargo mencionan la importancia de continuar estudios que correlaciones los sistemas de clasificación histológica para lesiones crónicas con el pronóstico de las



diferentes glomerulopatías, para establecer características propias de cada subgrupo de enfermedad glomerular(28).

Por tanto, es importante considerar que las glomerulopatías no son una única entidad nosológica, sino que comprende diferentes enfermedades con distintas características histológicas, curso clínico, manifestaciones renales, comorbilidades sistémicas y mortalidad (17). Aun se requiere más estudios con resultados basados en evidencias que establezcan el pronóstico renal y la mortalidad de forma individual en las diferentes glomerulopatías primarias y secundarias. En el Hospital General de México en conjunto con el servicio de nefropatología dentro del estudio de las enfermedades nefrológicas realizamos biopsias renales con el objetivo de determinar la etiología y patogénesis de estas entidades, cada reporte histopatológico cuenta con los estándares de los consensos internacionales, por lo que con este estudio realizaremos una descripción de variables clínicas, bioquímicas e histopatológicas basándonos en sistema de clasificación semi cuantitativo de lesiones crónicas en pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias y su impacto en la función renal.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades glomerulares son un complejo síndrome que engloban a las glomerulopatías primarias como Glomerulopatía membranosa, nefropatía por IgA, glomérulo esclerosis global y segmentaria y glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, y las glomerulopatías secundarias como nefritis lúpica, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria, vasculitis, paraproteinemias y nefropatía membranosa secundaria, el desarrollo de cada una de estas patologías implica diferentes factores etiológicos tanto genéticos como ambientales y demográficos, lo que explica que los hallazgos histológicos y manifestaciones clínicas sean variables entre cada una de estas entidades.

La mayoría de los estudios histopatológicos engloban a las GMP como una entidad nosológica única, sin examinar las diferencias clínicas e histológicas entre los subtipos de las mismas; aún no se establecen el riesgo que presentan las lesiones histológicas crónicas en un sistema de evaluación como un score de cronicidad en el impacto en la progresión a ERC y ERCT, recientemente se ha estandarizado el apartado correspondiente a lesiones crónicas glomerulares en el reporte de biopsias renales, a pesar de eso aún no se tienen suficientes estudios que evalúen el pronóstico entre lesiones histológicas crónicas y el riesgo de desarrollar ERC.

Considerando lo anterior, generalizar el pronóstico de las glomerulopatías primarias no permite dilucidar y cuantificar el riesgo independiente para cada una de estas enfermedades y de esta forma dar un valor independiente a los hallazgos histopatológicos para el desarrollo de ERC.

4. JUSTIFICACIÓN

Las glomerulopatías son la tercera causa de ERCT en el mundo, siendo la causa de inicio de terapia de sustitución renal y trasplante en el 6.3% de los casos, precedido por la diabetes mellitus en el 43.9% y la hipertensión arterial sistémica en el 27.8%, representan un costo anual de hasta 3 millones de dólares con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de las medidas y soporte médico dado a estos pacientes. Lo anterior ha favorecido que se realicen múltiples estudios buscando factores de riesgo y predictores de ERC y ERCT, así como de sobrevida, sin embargo, en cuanto a variables histológicas no se han dilucidado claramente estas asociaciones.

Es importante considerar que las GMP no corresponden a una sola entidad nosológica, sino que comprenden la Glomerulopatías primarias y secundarias tales como glomerulonefritis membranosa, nefropatía por IgA, glomérulo esclerosis global y segmentaria y glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, y secundarias como nefritis lúpica, vasculitis, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria y paraproteinemias, cada una con diferentes características histológicas, puntaje en el score de cronicidad, curso clínico, comorbilidades sistémicas y mortalidad.

El estudio histopatológico de las glomerulopatías permite dilucidar la etiología y patogenia de estas enfermedades, hasta el momento, se conocen diferentes variables histológicas como glomérulo esclerosis global o segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial, infiltrado intersticial y arterioesclerosis que afectan glomérulo, intersticio, túbulo, arterias y arteriolas que causan cambios agudos y/o crónicos irreversibles. El identificar cada una de estas variables en las diferentes glomerulopatías permitirá explicar las diferencias que existen entre cada una de estas entidades, además, al emplear el score de cronicidad basado en diferentes lesiones histológicas permitirá dar un enfoque semicuantitativo de los cambios crónicos de cada uno de los subtipos de glomerulopatías.



5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la fuerza de asociación entre las variables histopatológicas, bioquímicas y score de cronicidad presentes en las glomerulopatías primarias con el desarrollo y progresión a enfermedad renal crónica?

6. HIPÓTESIS

Si, las lesiones inflamatorias y cicatrizales como glomérulo esclerosis segmentaria, atrofia tubular, fibrosis e infiltrado intersticial y arterioesclerosis se asocian con cambios agudos y crónicos irreversibles en las glomerulopatías, entonces, los pacientes con estas características histológicas y un score de cronicidad ≥ 5 puntos presentarán 2 veces más riesgo para desarrollar ERC en comparación con aquellos que no presenten este tipo de lesiones o tengan un score de cronicidad < 5 puntos.

7. OBJETIVOS

General

- Determinar el efecto de la presencia de variables histológicas como glomérulo esclerosis global o segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial, infiltrado intersticial, arterioesclerosis y el puntaje ≥ 5 en el score de cronicidad sobre el desarrollo de ERC y ERCT en pacientes con glomerulopatías.

Específicos

- Describir las características bioquímicas, demográficas y clínicas presentes en los diferentes subtipos de glomerulopatías primarias y secundarias
- Conocer las variables histológicas que infieren mayor riesgo para desarrollo enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal.
- Determinar el score de cronicidad en cada una de las glomerulopatías primarias y secundarias.
- Medir la asociación entre el puntaje obtenido en el score de cronicidad con el desarrollo enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal

8. METODOLOGÍA

8.1 Tipo y diseño de investigación

Estudio retrospectivo, analítico.

Se acudió al servicio de archivo clínico del Hospital General de México para la recolección de datos directamente del expediente clínico, se obtuvieron las biopsias renales del sistema de laboratorios y se conformó una base de datos caracterizando las diferencias clínicas, bioquímicas e histopatológicas presentes en los pacientes con diagnóstico de Glomerulopatía membranosa, nefropatía por IgA, glomérulo esclerosis global y segmentaria y glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, nefritis lúpica, nefropatía diabética, vasculitis con afección renal, paraproteinemias y nefropatía membranosa secundaria. Manejados por el servicio de Nefrología.

8.2. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica para la información epidemiológica e histológica de los datos, se realizaron ajustes y transformaciones para obtener una distribución normal de los datos en caso de ser necesario. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en medias y desviación estándar, en caso de no presentarse distribución normal los datos fueron presentados en medianas y rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

Se calcularon diferencia de medias de las variables de estudios de acuerdo al tipo de glomerulopatías, con prueba de t de student o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas se calcularon diferencias de proporciones mediante prueba de X^2 . Se determinaron riesgos de progresión para enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal mediante un análisis de regresión logística. Se

estableció como significancia estadística un valor de $p < 0.05$ bimarginal y un IC al 95%.

8.3 Población de estudio

Unidad de medida: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glomerulopatías primarias por medio de biopsia renal.

8.4 Lugar y tiempo de estudio

Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. Durante el periodo comprendido entre los años 2012-2017.

8.5 Tamaño de la muestra

Se utilizó el programa G Power, empleando un test de Z para regresión logística con distribución normal, se consideró un OR de 1.49 de acuerdo a lo reportado por Demirayak, D. Isiktas, E. Ayar, Y. (5), con un IC al 95% y un poder del 95%, con lo que obteniéndose un tamaño mínimo de muestra de 299 expedientes.

8.6 Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad.
- Expedientes de pacientes con diagnósticos de glomerulopatías primaria a quienes se les realizó biopsia renal por presentar indicación clínica o paraclínica.
- Expedientes de pacientes que cuenten con al menos una valoración inicial al momento de la biopsia donde se encuentren parámetros bioquímicos y un seguimiento de al menos 6 meses con resultados de parámetros bioquímicos.



Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes en quien no se logre recolección completa de las variables bioquímicas.
- Biopsias renales con muestra de tejido renal insuficiente para hacer un diagnóstico histopatológico.
- Expedientes de pacientes cuya biopsia renal corresponda a biopsia control post tratamiento
- Expedientes de paciente cuyas biopsias renales correspondan a control post trasplante renal

8.7 definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variables demográficas y paraclínicas

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica	Hombre, mujer	Frecuencia y porcentaje
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas	Años	Media ± DS
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/dl	Promedio ± DS
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua	(x10 ³ uL)	Promedio ± DS
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua	(x10 ³ uL)	Promedio ± DS
Recolección de proteínas en orina de 24 horas	Valor de proteínas totales en muestra de orina recolectada durante 24 horas. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/24 horas	Promedio ± DS



Tasa de filtración glomerular (TFG)	Calculo de TFG con formula de CKD-EPI. La tasa de filtrado glomerular según esta fórmula se hace con base en creatinina sérica. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	ml/min/m2	Promedio ± DS
Albumina sérica	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	continua	Gr/dl.	Promedio ± ds
Hematuria	Presencia de más de 5 eritrocitos en muestra aislada de orina	Continua	Número absoluto	Promedio ± ds
Diabetes mellitus tipo 2	Paciente que cumpla con criterios de DM o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	Paciente que cumpla con criterios de HAS o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Enfermedades autoinmune	Paciente con diagnóstico previo a la realización de estudios durante primera evaluación médica de lupus eritematoso sistémico, síndrome de sjogren, artritis reumatoide	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Síndrome nefrótico	Paciente con proteinuria en muestra de orina recolectada en 24 horas mayor a 3.5 gr. Se determinara con el nivel de proteína en 24 horas. Este parámetro se determina al momento de la biopsia y a los 6 meses.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje





Remisión	Nivel de proteinuria en orina de 24 horas medido posterior a 6 meses de tratamiento médico según tipo de Glomerulopatía que se presente. Puede ser respuesta total < 500 mg, parcial: 500-3 gr, total > de 3 gr de proteína en orina de 24 horas.	Ordinal	1= remisión total 2= remisión parcial 3= sin remisión	Frecuencia y porcentaje
-----------------	---	---------	---	-------------------------

SUBTIPO DE GLOMERULOPATIA				
	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Glomerulopatía primaria	Enfermedad renal que es debida a alguna alteración renal intrínseca y que no es explicada por alguna patología sistémica.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Glomerulopatía membranosa primaria	Patología renal caracterizada histológicamente por engrosamiento de la membrana basal secundaria a formación de complejos in situ de la membrana basal glomerular.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Patología renal caracterizada histológicamente por presencia de esclerosis glomerular, hialinosis y sinequias entre el ovillo y la capsula de bowman secundario a diversos mecanismos patogénicos.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje





Nefropatía por IgA	Enfermedad renal caracterizada histológicamente por lesiones focales y segmentarias, con necrosis y trombos intraluminales con fuerte inmunofluorescencia para IgA	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
---------------------------	--	------------	-------	-------------------------

PATRONES GLOMERULARES				
VARIABLE	Definición operacional	Tipo de variable	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Hiper celularidad mesangial	>3 células mesangial por área mesangial	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Semilunas celulares	Proliferación celular extracapilares de más de 2 capas de células, con 50% de la lesión ocupadas por células	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Semilunas Fibrocelulares	Lesión extracapilares que comprende matriz celular y extracelular, <50% células y >90% matriz	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Semiluna fibrosa	Proliferación Extra capilar con >90% de matriz	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Hiper celularidad endocapilares	Hiper celularidad causada por un incremento en el número de células dentro del lumen del capilar glomerular, causando estrechamiento del lumen.	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje



Necrosis fibrinoide	Disrupción de la membrana basal glomerular con exudación de fibrina	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Esclerosis	Obliteración del lumen del capilar, por incremento de la matriz extracelular con o sin hialinosis o células espumosas.	Ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3= > 50%	Frecuencia y porcentaje
GN mínima mesangial	Glomérulo normal por microscopia de luz, depósitos inmunes mesangial por Inmunofluorescencia.	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN proliferativa mesangial	Pobre hiper celularidad mesangial	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN activa (proliferativa)	Cualquiera o todas las siguientes lesiones glomerulares: hiper celularidad endocapilar, cariorrexis, necrosis fibrinoide, rotura de MBG, Semilunas fibrocelulares o celulares, depósitos subendoteliales identificables por microscopia de luz y agregados inmunes intraluminales	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN Necrotizante	Necrosis fibrinoide segmentaria o global	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN crescentica	≥50% glomérulo con Semilunas celulares, fibrocelulares o fibrosas	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN Membranoproliferativa	Hiper celularidad mesangial o endocapilar y engrosamiento de las paredes de los capilares,	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje

	causada por inmunoglobulinas o factores de complemento subendoteliales.			
GN exudativa	Recuento de neutrófilos >50% de la hiper celularidad glomerular	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN esclerosante	Una o cualquiera de las siguiente lesiones: Esclerosis glomerular, adhesión fibrosa y Semilunas fibrosas	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje

DEFINICION VARIABLECOMPLEJA: SCORE DE CRONICIDAD				
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	Escala de medición	Indicador
Score de cronicidad	Score que estandariza lesiones histológicas según grado de cronicidad compuesto por: glomeruloesclerosis global y segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis	ordinal	Cambios mínimos 0-1 punto Cambios leves: 2-4 puntos Cambios moderados: 5-7 puntos Cambios graves > 8 puntos	Frecuencia y porcentaje
Score Glomeruloesclerosis	Colapso segmentario o global de la pared capilar del glomérulo con consolidación del mechón glomerular por matrix extracelular que causa obliteración liminal capilar.	ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Score fibrosis intersticial	Acumulación de tejido fibroso en los túbulos.	ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje



Score Atrofia tubular	Contracción tubular con engrosamiento de la membrana basal tubular y aplanamiento del epitelio tubular.	Ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Score Arterioesclerosis	Engrosamiento por hialinosis o depósito de fibrina en la íntima arteriolar.	Ordinal	1=engrosamiento íntima menor que el engrosamiento de la media 2= engrosamiento íntima mayor que el engrosamiento de la media	Frecuencia y porcentaje



9. RESULTADOS

a. Distribución de glomerulopatías

En total se analizaron 500 biopsias de riñones nativos (figura 2), de los cuales el 31.4% (151) correspondieron a glomerulopatías primarias y 68.6%(347) a glomerulopatías secundarias, en la figura 3 se muestra la distribución por subtipos.

b. Características generales de la población

Las características generales de la población se presentan en la tabla 3, la edad promedio fue de 39.1 ± 15 años para la GPP y 39.5 ± 15 años para GPS, con mayor predominio del sexo femenino en GPS (GPP 42.7% vs GPS el 54%, $p=0.021$).

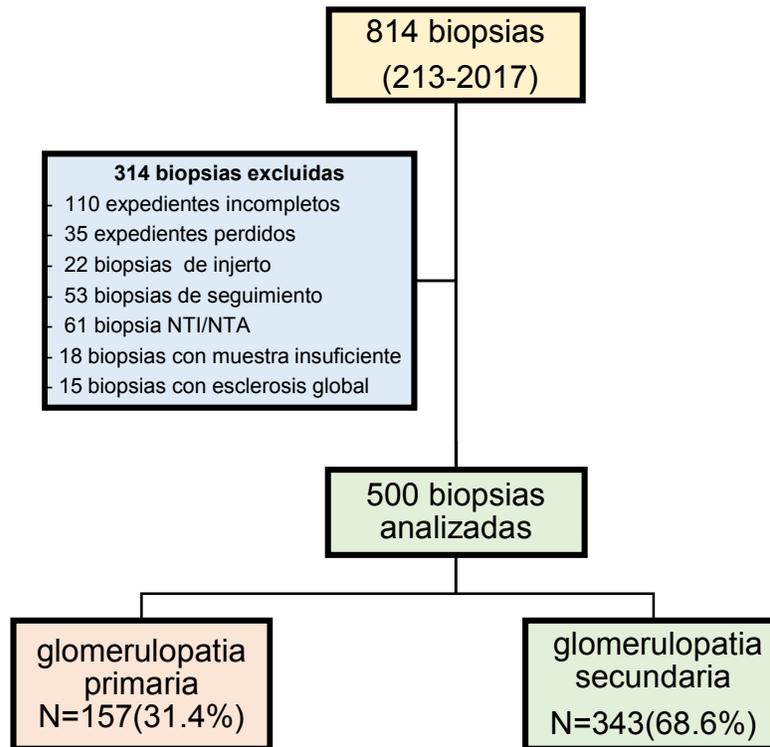
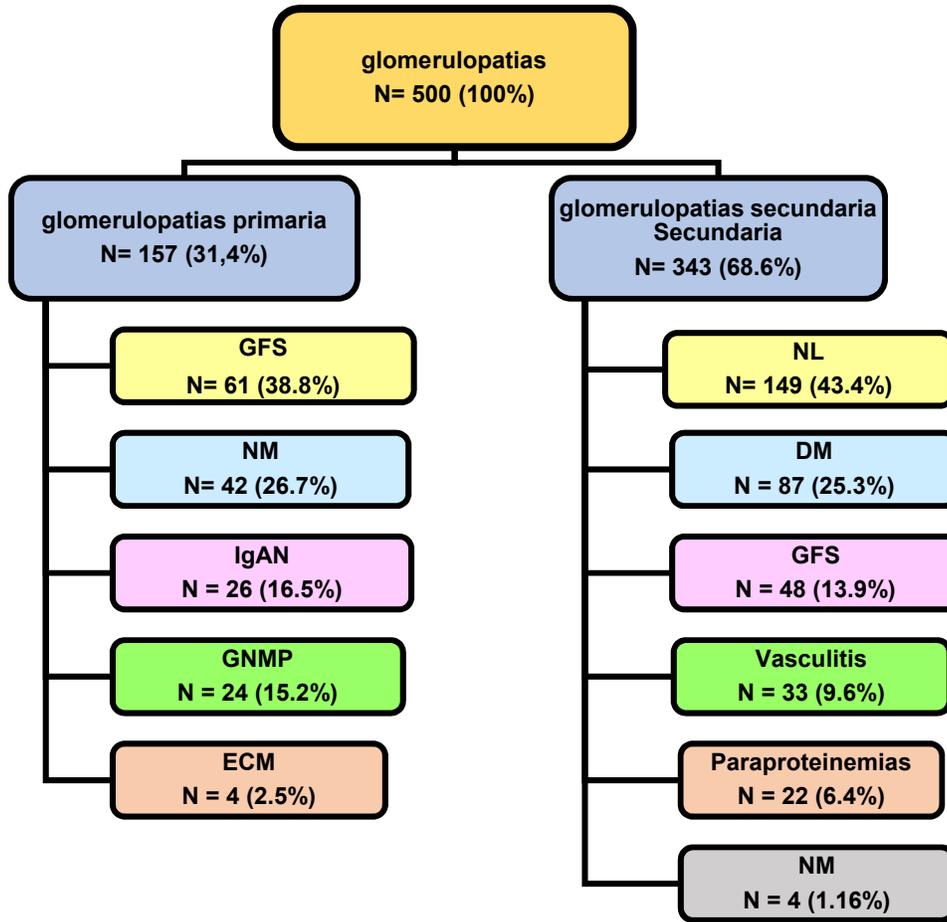


Figura 2 distribución de biopsias renales

Figura 3 distribución según tipo de glomerulopatías



En la tabla 4, se presentan las características bioquímicas basales de la población según el tipo de glomerulopatías, Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en creatinina sérica, hemoglobina, colesterol y triglicéridos, ($p \leq 0.05$).

Tabla 3 características generales de la población

Variable	Total N=500(100%)	Glomerulopatías Primarias n=157(31.4%)	Glomerulopatías Secundarias n=343 (68.6%)	p
Edad (media ± de)	39±14.1	39.1±15.3	39.5±15.01	0.61
Femenino	253(50.6)	67(42.7)	186(54.2)	0.021
CDMX/Edo Mex	417(83.4)	127(80.9)	290(84.5)	0.304
Comorbilidades				
Ninguna	211(42.2)	116(71.8)	95(27.6)	0.001
DM	75(15)	5(3.1)	70(20.4)	0.001
Autoinmunes	125(25)	12(7.6)	113(32.8)	0.001
HAS	77(15.4)	21(13.3)	56(16.3)	0.42
Distiroidismo	12(2.4)	3(1.9)	9(2.6)	0.76
Tratamiento				
Ninguno	6(1.2)	0(0)	6(1.7)	/
CFM	115(23)	22(14)	93(27)	0.001
MMF	62(12.4)	8(5.1)	54(15.7)	0.001
ICN	52(10.4)	42(26.8)	10(2.9)	0.001
Solo esteroide	82(16.4)	49(31.2)	33(9.6)	0.001
Solo IECA	122(24.4)	29(18.5)	93(27.1)	0.043
CFM + MMF	28(5.6)	2(1.3)	26(7.5)	0.003
CFM+ ICN	9(1.8)	1(0.6)	8(2.3)	0.285
ICN + MMF	3(0.6)	0(0)	3(0.8)	/
Otros	21(4.2)	4(2.5)	17(4.9)	0.234

Diferencia de medias con t de student, Diferencia de proporciones con X² p≤ 0.05, IC 95%

Tabla 4 características basales bioquímicas

Parámetro bioquímico	Total (media ± de)	Primarias n=157(31.4%)	Secundarias n=343(68.6%)	p
Creatinina mg/dl	3.01±3	2.4±2.8	3.2±3.2	0.004
Proteína en orina 24h/ gr	6±5.8	6.8±6.1	5.7±5.76	0.61
Albumina mg/dl	2.5±0.9	2.4±1.02	2.5±0.97	0.24
Hemoglobina mg /dl	11.7±2.8	13±2.7	11.1±2.74	0.001
CKD EPI ml/min/m2	49.1±38.5	58.5±38.4	44.8±37.9	0.001
Colesterol total mg/dl	245±119	285±138	227±105	0.001
Triglicérido mg/dl	237±126	271±148	222±112	0.001

Diferencia de medias con t de student, p≤ 0.05, IC 95%

c. Síndromes nefrológicos

Los síndromes nefrológicos reportados al momento de la biopsia se presentan en la tabla 5, encontrando diferencia significativa entre los grupo ($p < 0.05$) para síndrome nefrítico y síndrome nefrótico/nefrítico siendo estos más frecuentes en las glomerulopatías secundarias.

Tabla 5 síndrome nefrológicos al momento de la biopsia

Variable n(%)	Total N=500(100%)	Glomerulopatías Primarias n=157(31.4%)	Glomerulopatías Secundarias n=343(68.6%)	p
Síndrome nefrótico	158(31.6)	66(42.03)	92(26.8)	0.042
Síndrome nefrítico	85(17)	17(10.82)	68(19.8)	0.03
Nefrótico/nefrítico	116(23.5)	31(19.74)	85(24.7)	0.02
Proteinuria subnefrótica	141(28.2)	43(27.38)	98(28.5)	0.91

Diferencia de proporciones con X^2 , $p \leq 0.05$, IC 95%

d. Características histológicas

En la tabla 6, se reportan las diferentes lesiones histológicas presentes en glomerulopatías primarias y secundarias; se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para patrón endocapilar, proliferación extra capilar y patrón nodular siendo más frecuentes en las GPS explicadas por el proceso fisiopatológico de las mismas.

Tabla 6 características histológicas según tipo de glomerulopatías primaria o secundaria

Variable n(%)	Total N=500(100)	Glomerulopatías Primarias n=157(31.4%)	Glomerulopatías Secundarias n=343 (68.6%)	p
Patrón de lesiones histológicas				
Membranoso	119(76.2)	43(27.4)	76(22.2)	0.21
Membrano proliferativo	85(17)	19(12.1)	66(19.2)	0.54
Proliferación endocapilar	135(27)	21(13.4)	114(33.2)	0.001
Proliferación mesangial	206(41.2)	65(41.4)	141(41.4)	0.51
Proliferación extra capilar	122(24.4)	14(8.9)	108(31.5)	0.001
Cambios mínimos	2(0.8)	4(2.5)	0(0)	/
Focal y segmentario	384(76.8)	128(81.5)	256(74.6)	0.11
Nodular	98(19.6)	3(1.9)	9(27.7)	0.001
Tipo de Infiltrado túbulo intersticial				
Linfocitos	312(62.4)	77(49)	235(68.5)	0.001
Neutrófilos	177(35.4)	34(21.7)	143(41.7)	0.001
Células plasmáticas	255(51)	56(35.7)	199(58)	0.001
Macrófagos	64(12.8)	33(21)	31(9)	0.001
Eosinofilos	76(15.2)	9(5.7)	67(19.5)	0.001
Frecuencias score de cronicidad				
Mínimos	81(16.2)	39(24.8)	42(12.9)	0.001
Leves	134(26.8)	46(29.3)	88(25.7)	0.39
Moderados	140(28)	43(27.4)	97(28.3)	0.83
Graves	145(29)	29(18.5)	116(33.8)	0.001
NTI	98(19.6)	11(7)	87(25.4)	0.001
MAT	30(6)	3(1.9)	27(7.9)	0.008

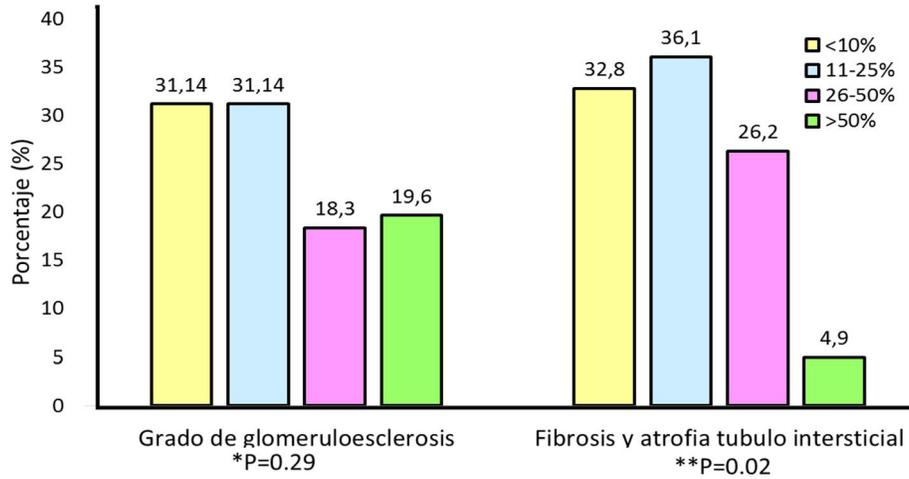
Diferencia de proporciones con χ^2 , $p \leq 0.05$, IC 95%

Análisis score de cronicidad

a. Frecuencia de lesione del score de cronicidad según tipo de glomerulopatías primarias

- ❖ **Glomérulo esclerosis focal y segmentaria (figura 4):** en cuanto a la severidad de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria no se presentaron diferencias significativas ($p=0.29$). Mientras que, el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial presentó diferencias significativas ($p=0.02$).

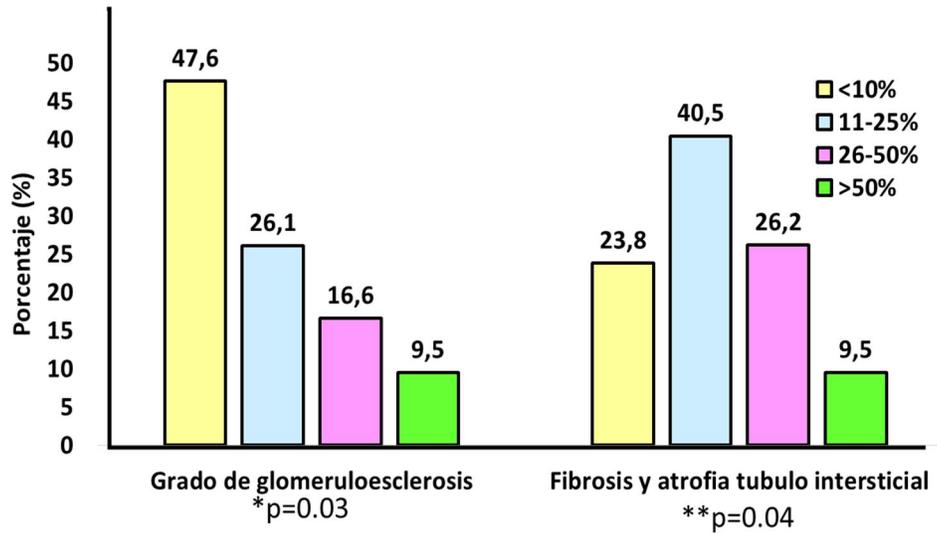
Figura 4 frecuencia de lesiones histológicas en GFS



Diferencia de frecuencias con X², p ≤ 0.05, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

❖ **Nefropatía membranosa (figura 5):** con respecto a la severidad de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria la incidencia se identificaron diferencias significativas de acuerdo al grado ($p=0.03$), así como en el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial ($p=0.04$).

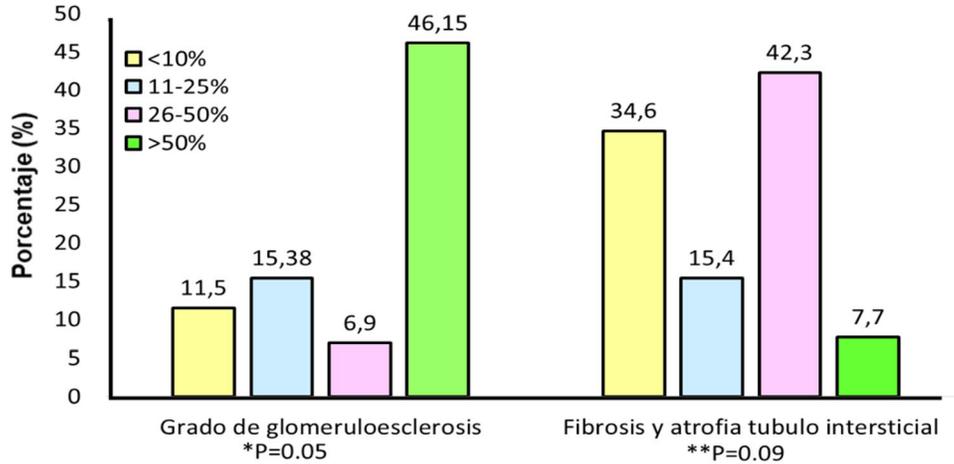
Figura 5 frecuencia de lesiones histológicas en GM



Diferencia de frecuencias con X², p ≤ 0.05, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **Nefropatía por IgA (figura 6):** la severidad de glomeruloesclerosis global y segmentaria fue más frecuente en lesiones grado 3, con diferencias significativas $p=0.05$, mientras que, de acuerdo al grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial no se identificaron diferencias significativas ($p=0.09$).

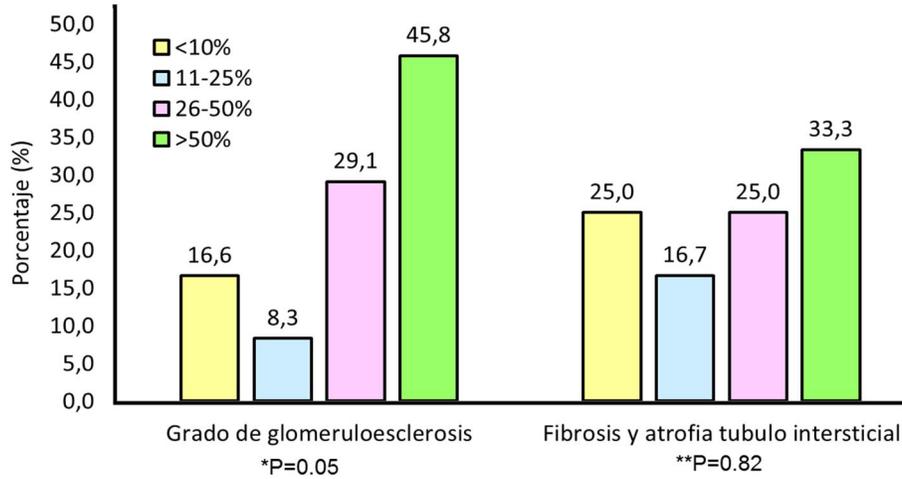
Figura 6 frecuencias de lesiones histológicas en IgA



Diferencia de frecuencias con X^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **Glomerulopatía membrano proliferativa idiopática (figura 7):** de acuerdo a la severidad de glomeruloesclerosis global y segmentaria fueron más frecuentes las lesiones grado 3, ($p=0.05$), sin diferencias significativas de acuerdo a la presencia de fibrosis y atrofia túbulo intersticial ($p=0.82$).

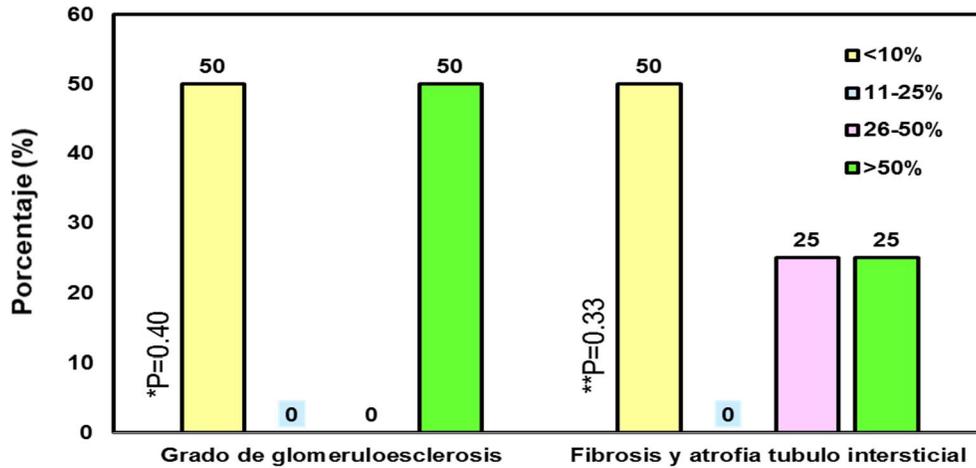
Figura 7 frecuencias de lesiones histológicas en GNMP



Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **Enfermedad de cambios mínimos (figura 8):** No se identificaron diferencias significativas con respecto al grado de glomeruloesclerosis ni de fibrosis y atrofia túbulo intersticial ($p=0.4$, $p=0.33$, respectivamente)

Figura 8 frecuencia de lesiones histológicas en ECM

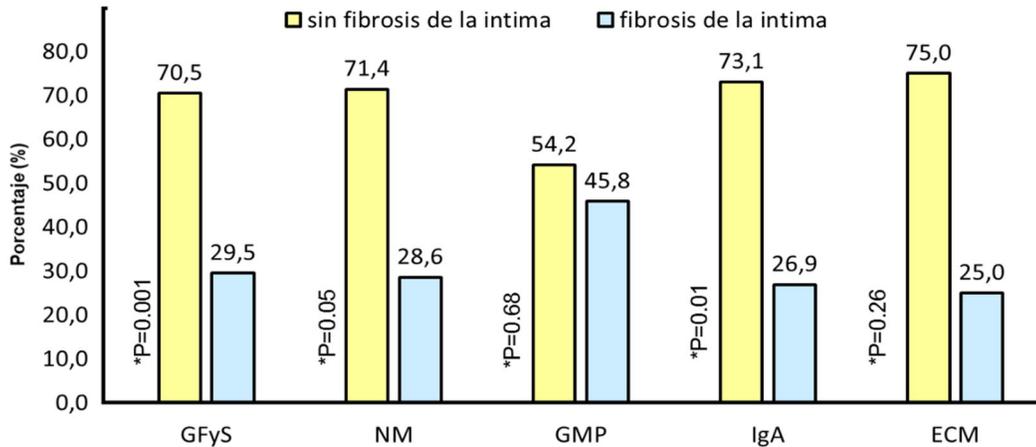


Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

En la figura 9, se observa el compromiso arteriolar en cada tipo de glomerulopatías primaria, siendo más frecuente no encontrar fibrosis de la capa

intima en todas las glomerulopatías primarias con diferencia significativa en GFyS, NM, IgA y ECM.

Figura 9 severidad de arterioesclerosis en glomerulopatías primarias

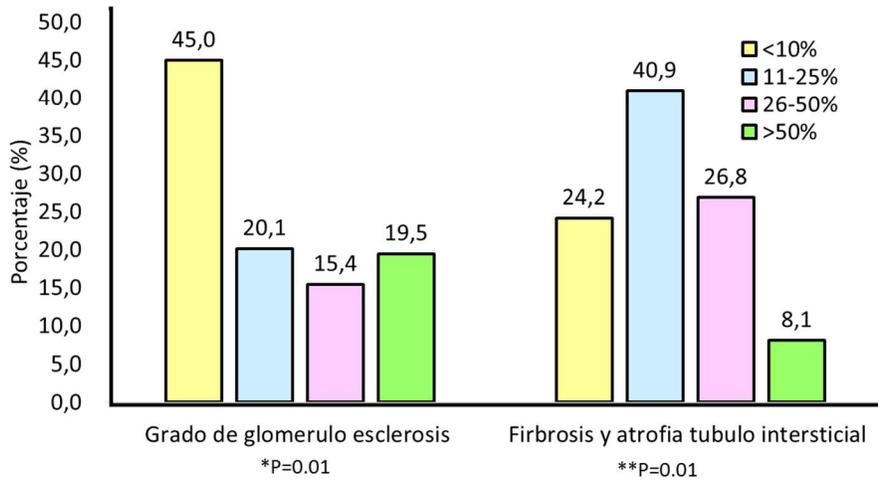


Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

b. Frecuencia de lesiones del score de cronicidad según tipo de glomerulopatías secundarias

- ❖ **Nefritis lúpica: (figura 10):** presentó mayor frecuencia de las lesiones leves con diferencia significativa $p=0.01$, el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial la frecuencia fue mayor en el grado 2 ($p=0.001$).

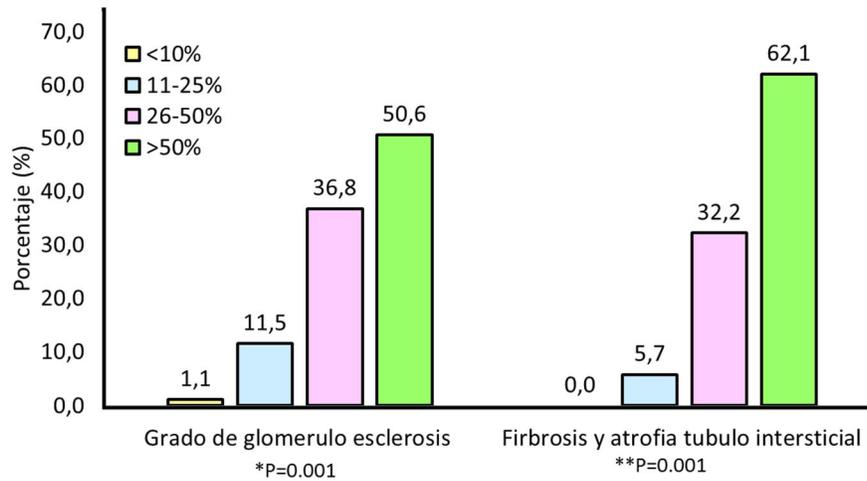
Figura 10 frecuencia de lesiones histológicas en NL



Diferencia de frecuencias con X², p≤ 0.05, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

❖ **Nefropatía diabética: (figura 11):** Se identificaron diferencias significativas tanto en la frecuencia de la severidad de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria como en el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial la incidencia siendo más frecuente en el grado 3 ($p=0.001$).

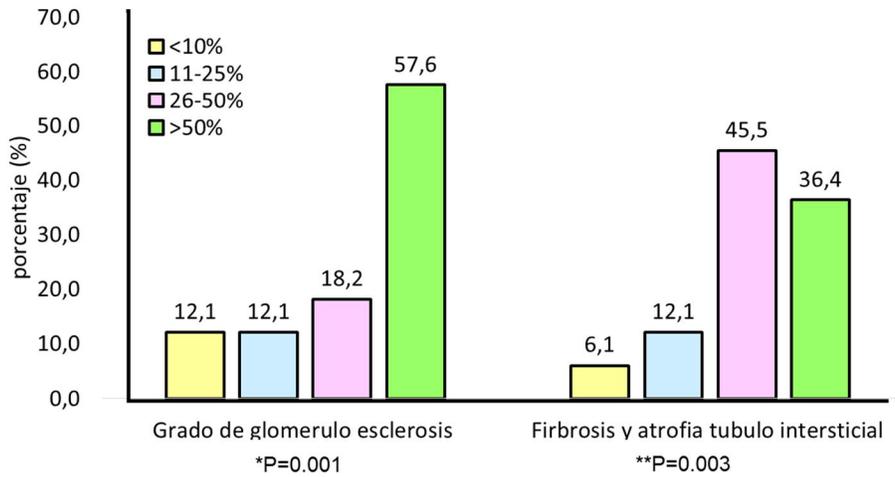
Figura 11 frecuencias de lesiones histológicas en ND



Diferencia de frecuencias con X², p≤ 0.05, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **vasculitis: (figura 12):** fue mayor la frecuencia de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria en el grado 3(>50%) ($p=0.001$, *mientras que* el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial se identificó mayor frecuencia en el grado 2 seguido del 3 ($p=0.001$).

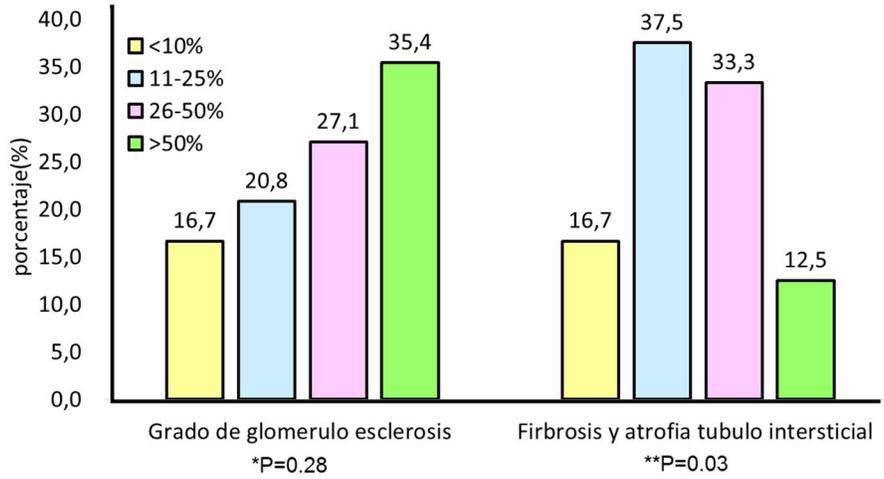
figura 12 frecuencias de lesiones histológicas en vasculitis



Diferencia de frecuencias con X^2 , $p \leq 0.05$. *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria (figura 13):** no se identificaron diferencias significativas en cuanto a la severidad de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria, *mientras que* el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial fue más frecuente en el grupo 1 y 2 ($p=0.03$), teniendo más frecuencias la lesiones leves y moderadas

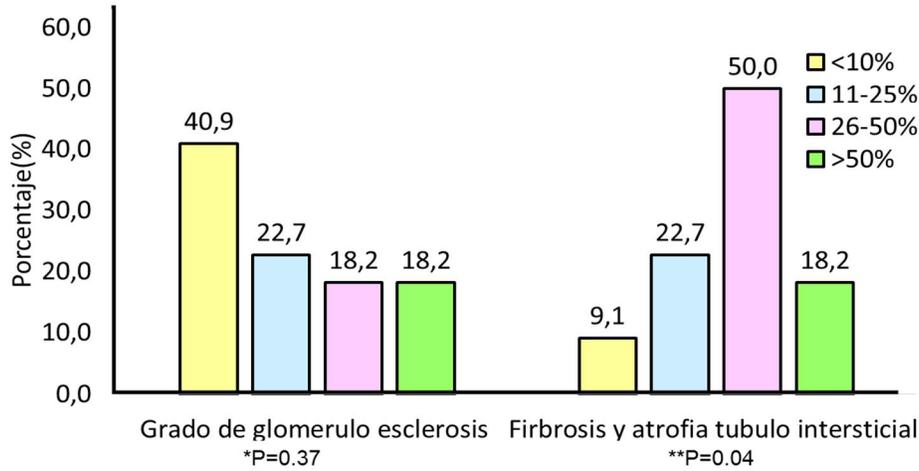
Figura 13 frecuencia de lesiones histológicas en GFS secundaria



Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **paraproteinemias (figura 14): se identificó mayor frecuencia** en cuanto a la severidad de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria la incidencia en el grado 0(>10) sin diferencia significativa $p=0.37$. En el grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial la incidencia fue mayor en el grado 2 con diferencias significativas $p=0.04$, con más frecuencias la lesiones moderadas.

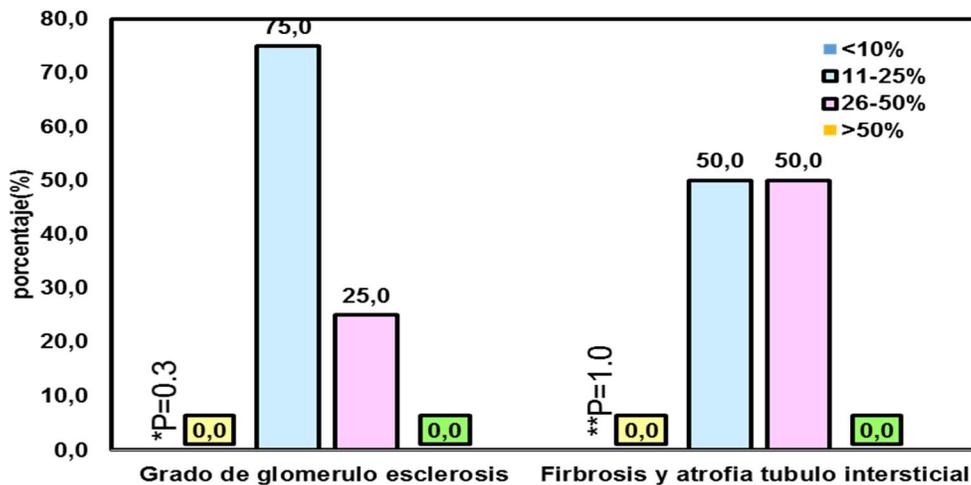
Figura 14 frecuencia de lesiones histológicas en paraproteinemias



Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

- ❖ **Nefropatía membranosa secundaria (figura 15):** se observó mayor frecuencia de lesiones de glomeruloesclerosis global y segmentaria en el grado 1(11-25%), sin diferencia significativa $p=0.37$. La frecuencia del grado de no presentó diferencias significativas $p=0.10$.

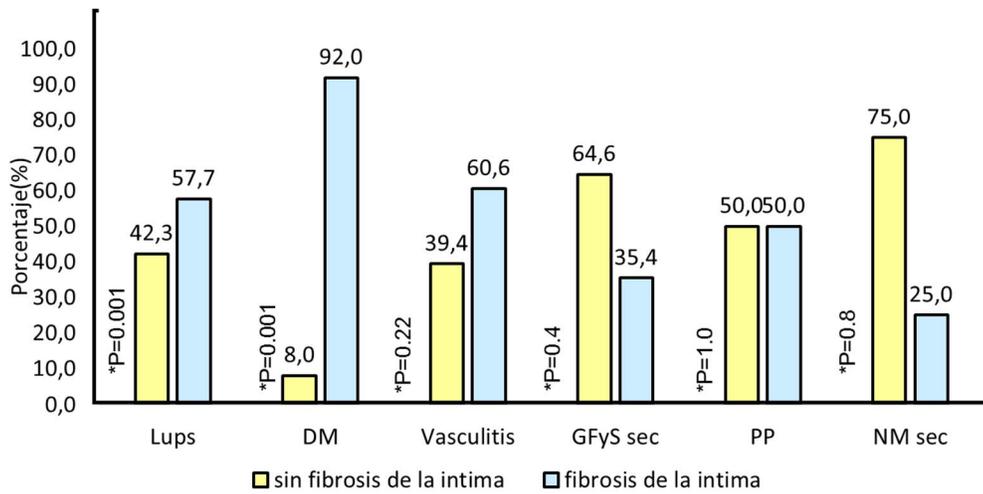
Figura 15 frecuencia de lesiones histológicas en NM secundaria



Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$, *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

En la figura 16, se observa el compromiso arteriolar en cada tipo de glomerulopatías secundaria, siendo más frecuente la fibrosis de la capa intima en nefritis lúpica, DM2 y vasculitis.

Figura 16 severidad de arterioesclerosis en glomerulopatías secundarias

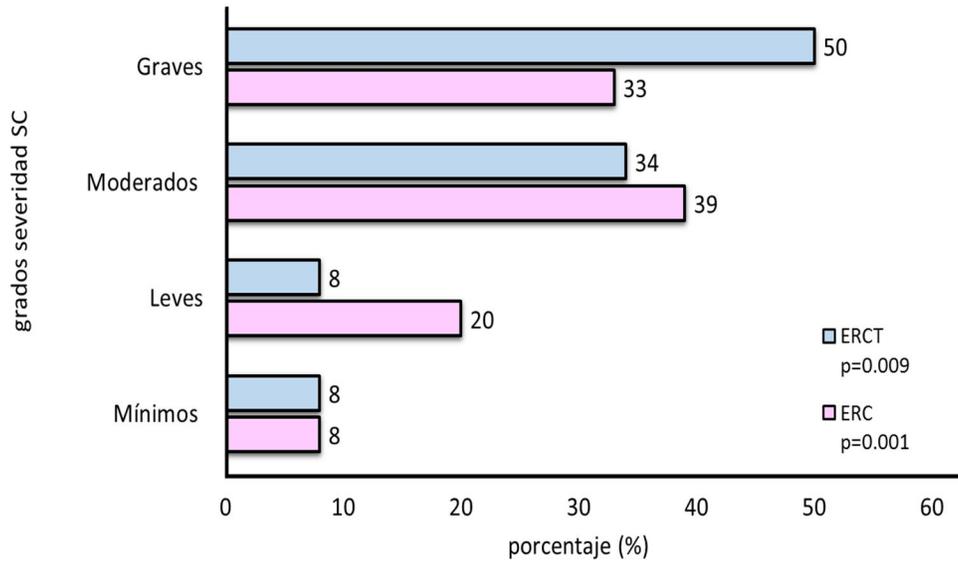


Diferencia de frecuencias con χ^2 , $p \leq 0.05$. *P grado de glomeruloesclerosis
**p fibrosis y atrofia túbulo intersticial

c. Frecuencia de ERC y ERCT según score de cronicidad en glomerulopatías primarias y secundarias

- ❖ Del total de las glomerulopatías primarias el 45.6%(71), presentó algún grado de enfermedad renal a los 6 meses de seguimiento, la ERC se presentó en un 46.8%(59) con mayor frecuencia en los cambios crónicos y moderados con diferencia significativa ($p=0.001$); la ERCT se presentó un 9.5%(12), con la frecuencia más alta en los cambios crónicos graves seguido de cambios crónicos moderados ($p=0.009$) (tabla 7).

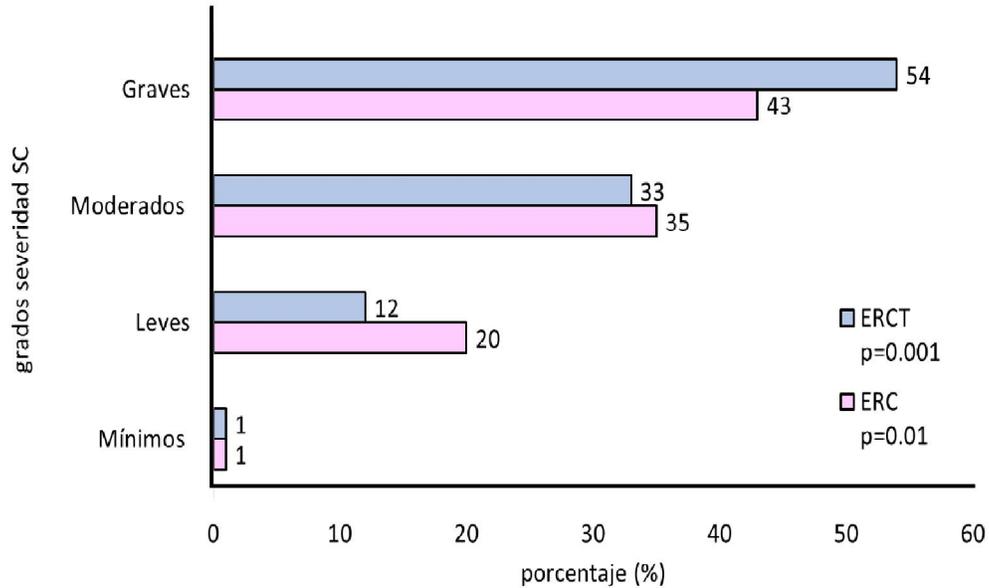
Tabla 7 frecuencia de ERC y ERCT en glomerulopatías primarias



Diferencia de frecuencias con X^2 , $p \leq 0.05$ * $P = 0.001$, ** $p=0.009$

- ❖ Del total de las glomerulopatías secundarias el 66.10%(228), presentó algún grado de enfermedad renal a los 6 meses de seguimiento, la ERC se presentó en un 63%(163), Con respecto a los grados de severidad del score de cronicidad con mayor frecuencia en cambio crónicos moderados y graves ($p=0.001$); presentándose el mismo comportamiento para ERCT ($p=0.001$). **tabla 8**

Tabla 8 Frecuencia de ERC y ERCT en glomerulopatías secundarias

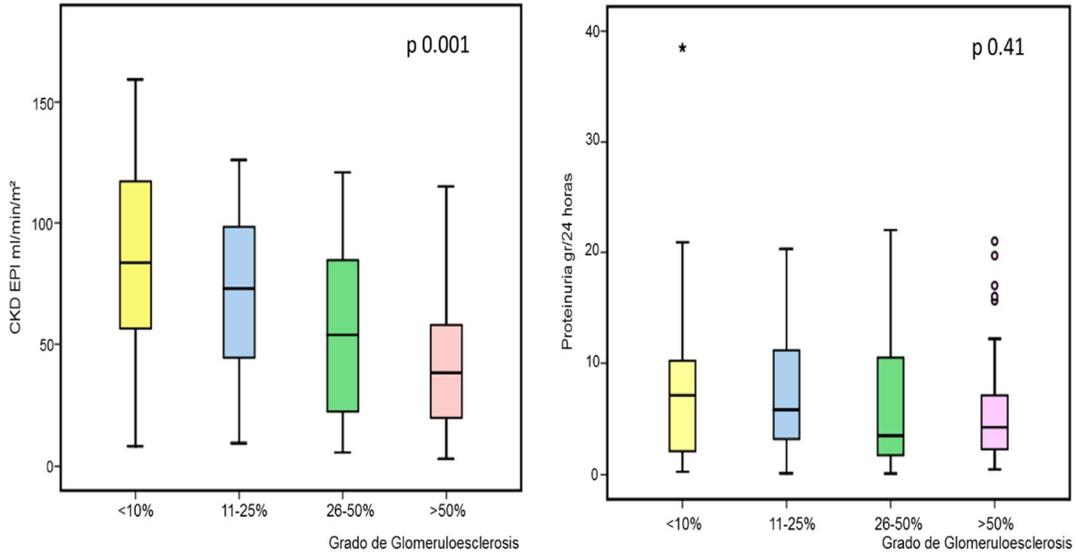


Diferencia de frecuencias con X^2 , $p \leq 0.05$, * $P = 0.001$, ** $p = 0.001$

d. Relación entre score de cronicidad con tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI ml/min/m² y proteinuria en 24 horas en glomerulopatías primarias.

❖ La figura 17, presenta la relación entre TFG y el componen del score de cronicidad glomeruloesclerosis global y segmentaria en glomerulopatías primarias. Se observa que a medida que aumenta la severidad del grado de glomeruloesclerosis disminuye la TFG ($p=0.001$), sin embargo, en cuanto a proteinuria y grados de severidad glomeruloesclerosis no se observa asociación significativa ($p=0.41$).

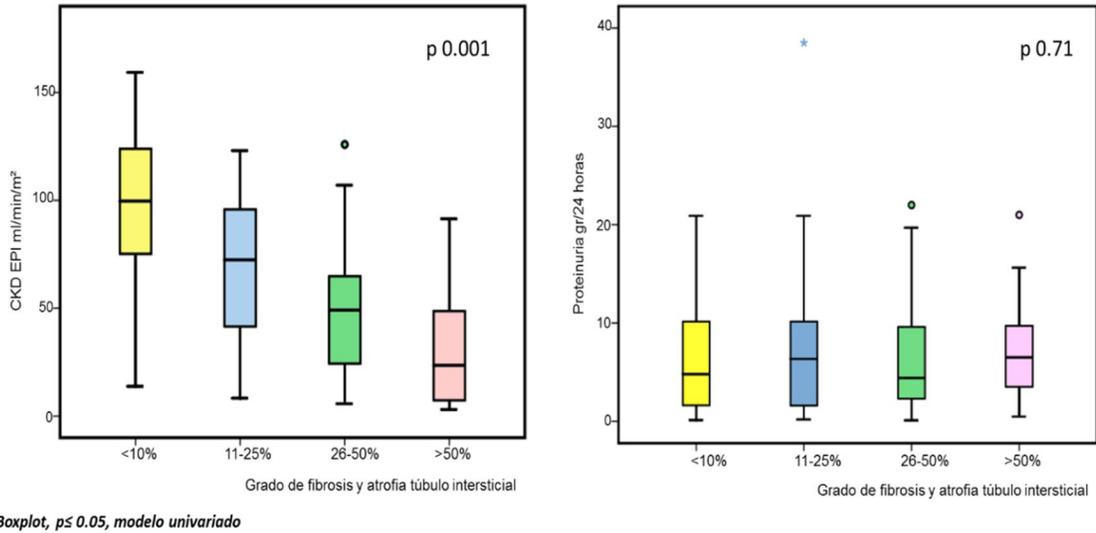
Figura 17 relación grado de glomeruloesclerosis y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías secundarias



Boxplot, $p \leq 0.05$, modelo univariado

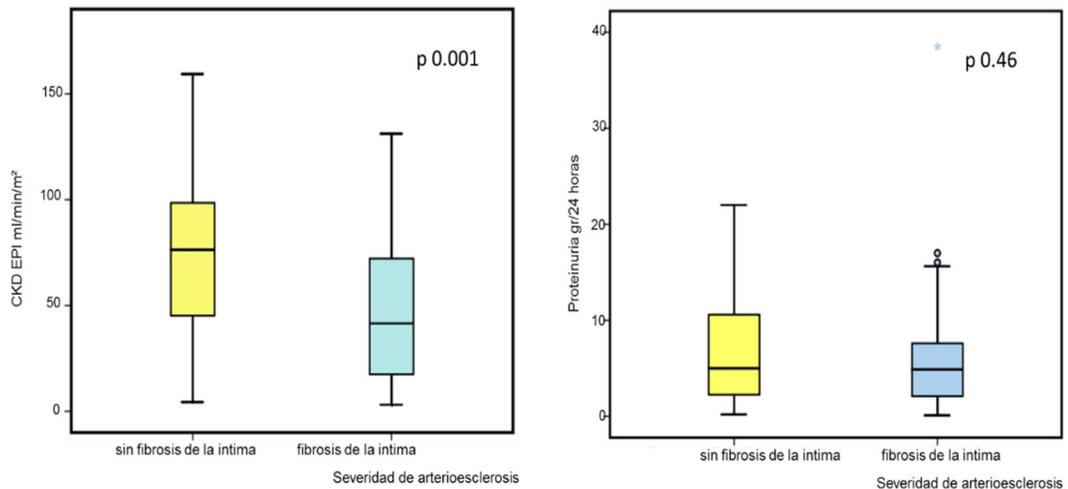
❖ La **figura 18** muestra la relación entre TFG y el componen del score de fibrosis/atrofia túbulo intersticial en glomerulopatías primarias, se observa que a medida que incrementa la severidad del grado de fibrosis/atrofia túbulo intersticial disminuye la TFG con una significancia estadística ($p=0.001$), con respecto a proteinuria y grados de severidad fibrosis/atrofia túbulo intersticial no se observó asociación significativa ($p=0.71$).

Figura 18 relación grado de fibrosis y atrofia túbulo intersticial y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías primarias



- ❖ La relación entre TFG y el componen del score de arterioesclerosis en glomerulopatías primarias se presenta en la **figura 19**, identificándose que cuando se presenta daño arteriolar con compromiso de la capa intima disminuye la TFG, con significancia estadística ($p=0.001$), mientras que, cuando hay compromiso arteriolar no hay cambios en la proteinuria ($p=0.71$).

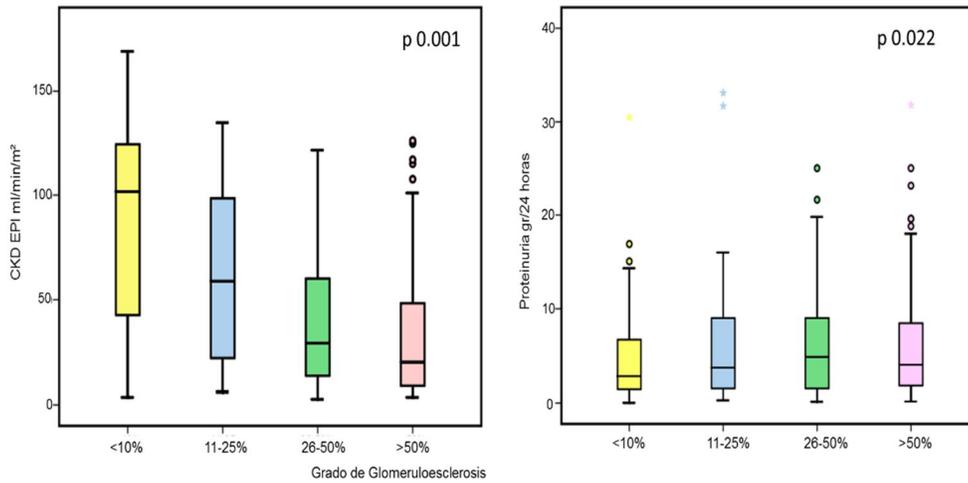
Figura 19 Relación severidad de arterioesclerosis y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías primaria



- ❖ La relación entre TFG y el componen del score de cronicidad glomeruloesclerosis global y segmentaria en glomerulopatías secundarias se observa en la **figura 20**, a medida que incrementa la severidad del grado de

glomeruloesclerosis disminuye la TFG ($p=0.001$), además se identificó que a medida que aumenta la severidad de Glomeruloesclerosis incrementa la proteinuria ($p=0.02$).

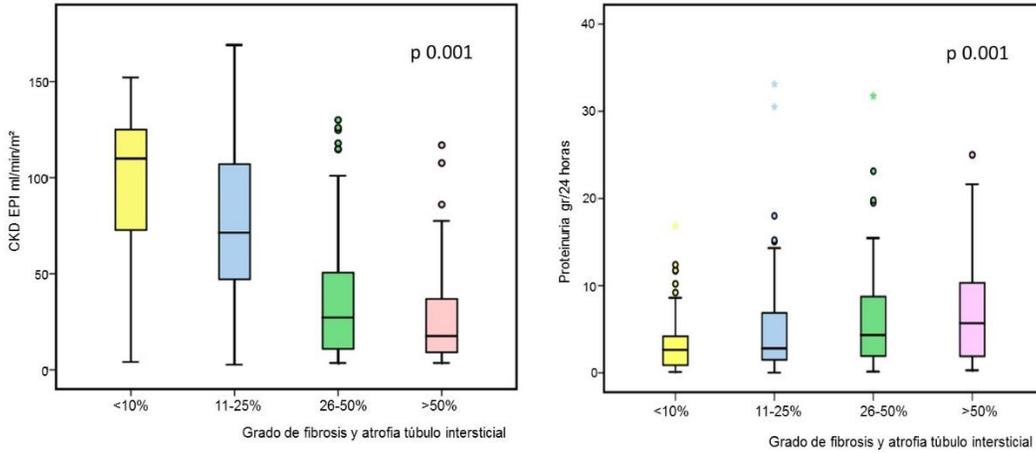
Figura 20 Relación grado de glomeruloesclerosis y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatía secundaria



Boxplot, $p \leq 0.05$, modelo univariado

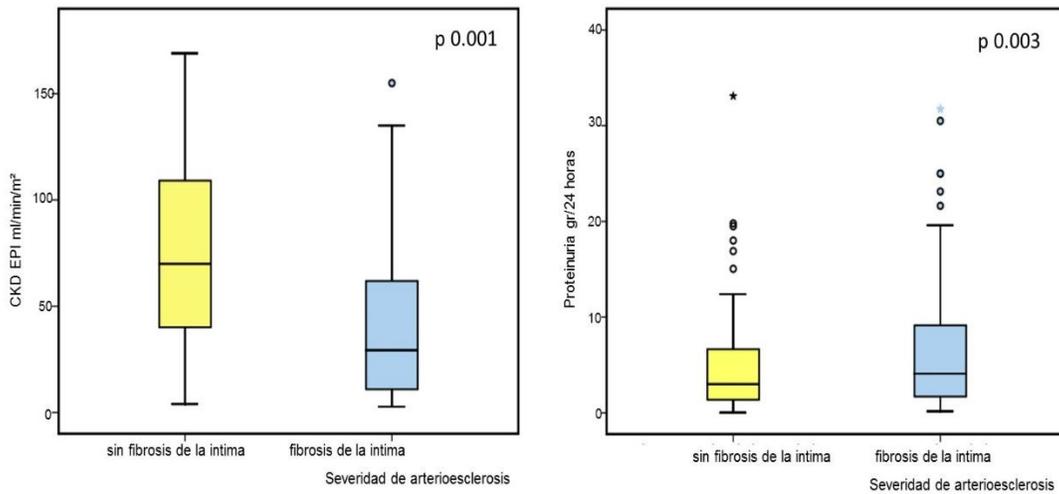
- ❖ La **figura 21**, presenta la relación entre TFG y el componen del score de cronicidad fibrosis/atrofia túbulo intersticial en glomerulopatías secundarias, a medida que aumenta la severidad del grado atrofia y fibrosis disminuye la TFG ($p=0.001$), e incrementa la proteinuria ($p=0.001$)

figura 21 relación grado de fibrosis y atrofia túbulo intersticial y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías secundarias



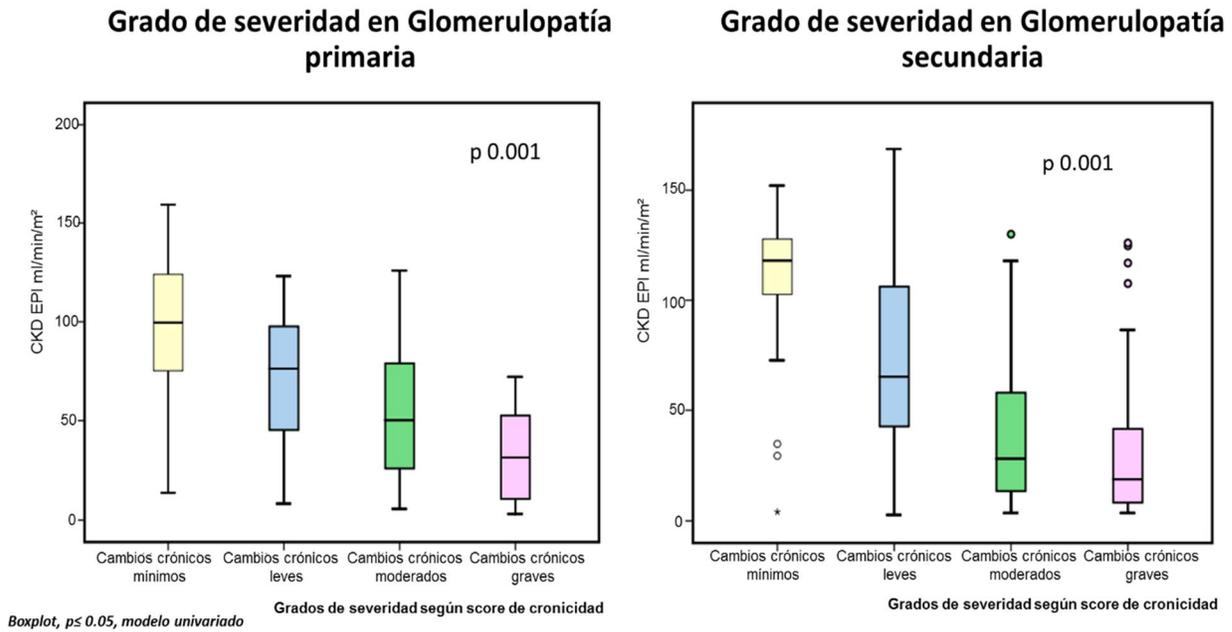
❖ La figura 22, muestra la relación entre TFG y el componen del score de arterioesclerosis en glomerulopatías secundarias, mostrando que cuando se presenta daño arteriolar con compromiso de la capa intima disminuye la TFG, con una diferencia significativa $p=0.001$, e incrementa la proteinuria ($p=0.03$).

Figura 22 relación severidad de arterioesclerosis y TFG (ml/min/m²) y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías secundarias



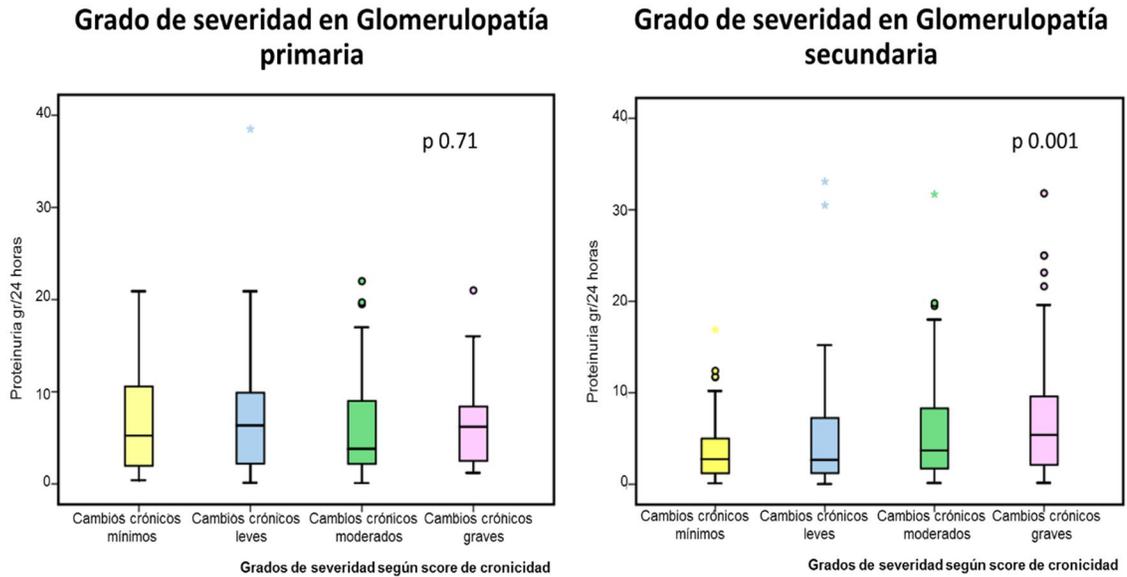
- ❖ Mientras que la **figura 23**, presenta la relación entre TFG y el score de cronicidad en glomerulopatías primarias y secundarias, se observa que a medida que aumenta el grado de severidad del score disminuye la TFG tanto en glomerulopatías primarias como secundarias ($p=0.001$).

Figura 23 relación score de cronicidad y TFG (ml/min/m²) en glomerulopatías primaria y secundarias



- ❖ La **figura 24**, muestra la relación entre proteinuria (gr/24) y el score de cronicidad en glomerulopatías primarias y secundarias, observando que en las glomerulopatías primarias no hay asociación con respecto al score de cronicidad $p=0.71$, mientras que, en las glomerulopatías secundarias a medida que aumenta la severidad del score de cronicidad aumenta la proteinuria ($p=0.001$).

Figura 24 relación score de cronicidad y proteinuria (gr/24) en glomerulopatías primaria y secundarias

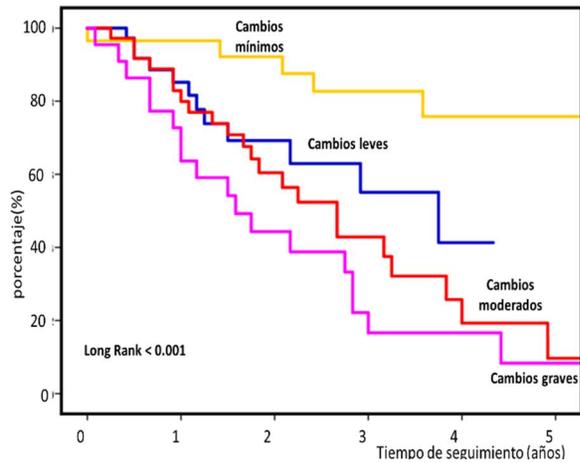


e. curvas de sobrevida en glomerulopatías primarias y secundarias

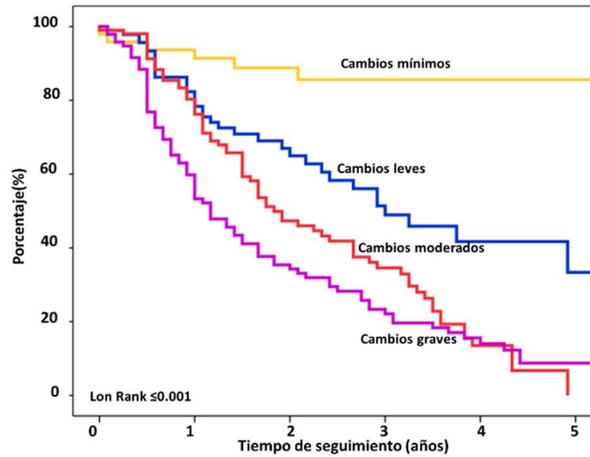
En las curvas de sobrevida de Kaplan Meier para evaluar la sobrevida renal en glomerulopatías primarias se observó que los pacientes con un score de cronicidad con cambios moderados y graves presentaban peor pronóstico con un desarrollo de ERC más rápido comparados con los que presentaban cambios mínimos o leves, este comportamiento fue similar en todas las glomerulopatías primarias con una diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$ (figura 25 a-d)

En las curvas de sobrevida de Kaplan Meier para evaluar la sobrevida renal en glomerulopatías secundarias se observó que los pacientes con un score de cronicidad con cambios moderados y graves presentaban peor pronóstico con un desarrollo de ERC más rápido comparados con los que presentaban cambios mínimos o leves, este comportamiento fue similar en todas las glomerulopatías secundarias con una diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$.(figura 26 a-d)

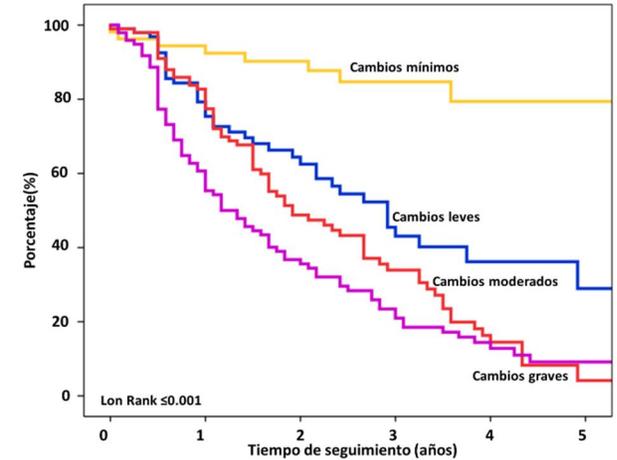
Figura 25 sobrevida renal. Desarrollo de ERC en GMP primarias.



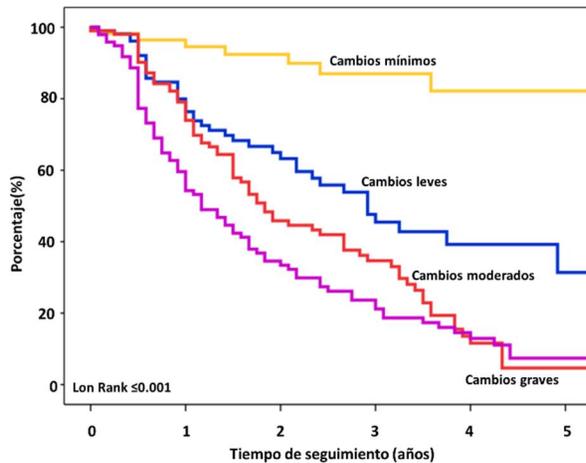
25 a. Sobrevida renal en glomerulopatías



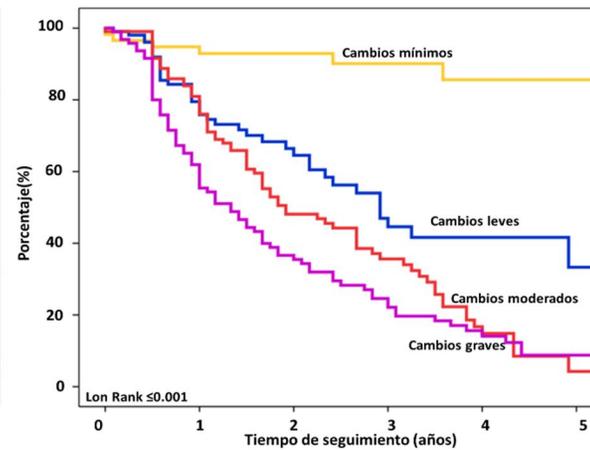
25 b. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria



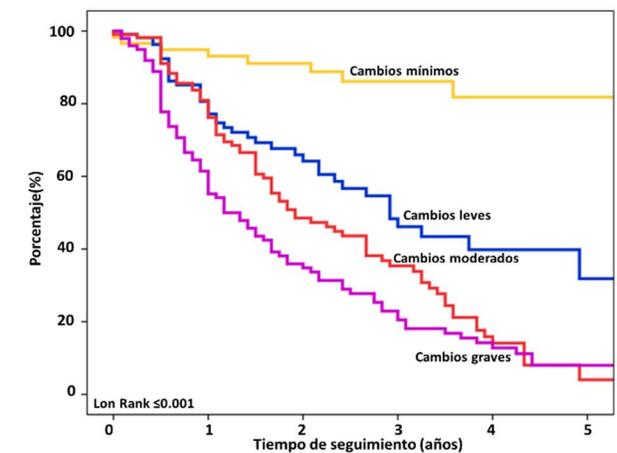
25 c. Glomerulopatía membranosa



25 d. Nefropatía por IgA



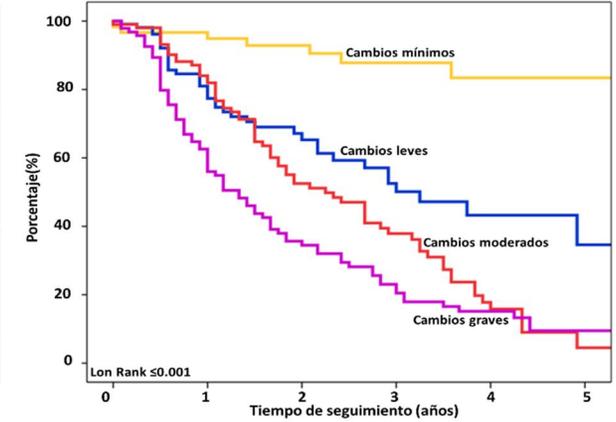
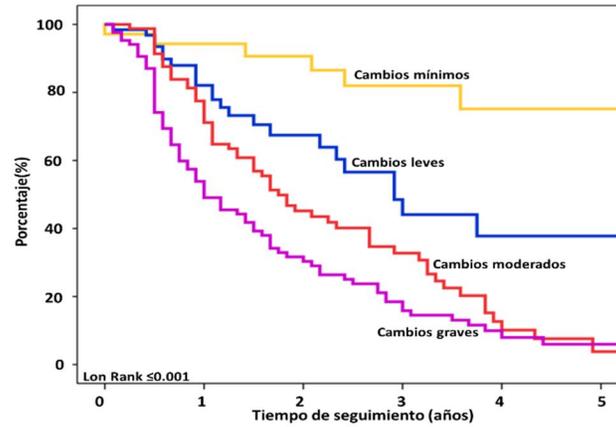
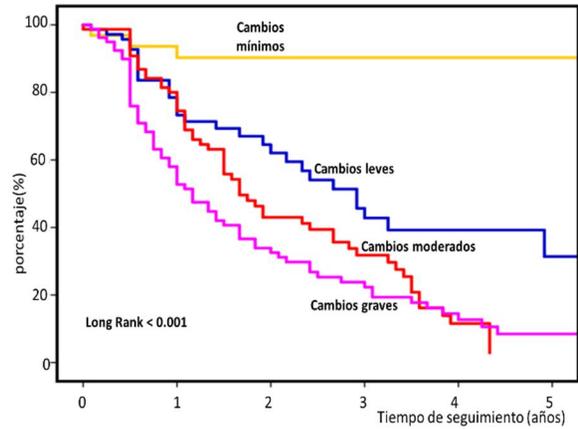
25 e. Glomerulonefritis membrano proliferativa idiopática



25 f. Enfermedad por cambios

Curva de Kaplan Meier estima la sobrevida renal. Long Rank < 0.05

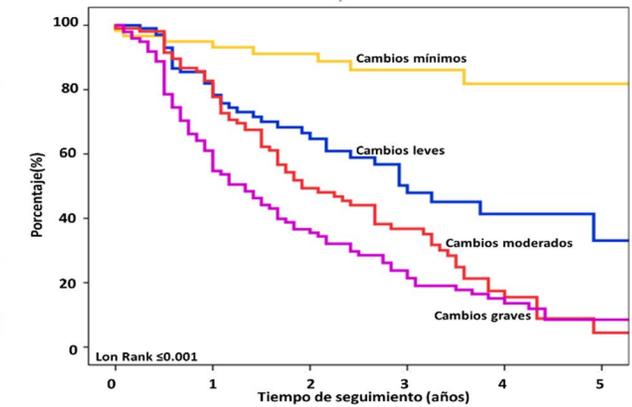
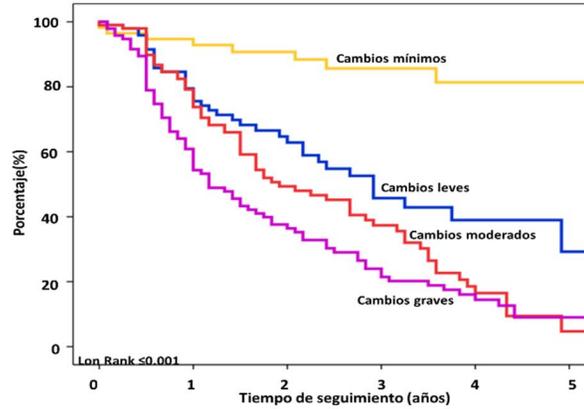
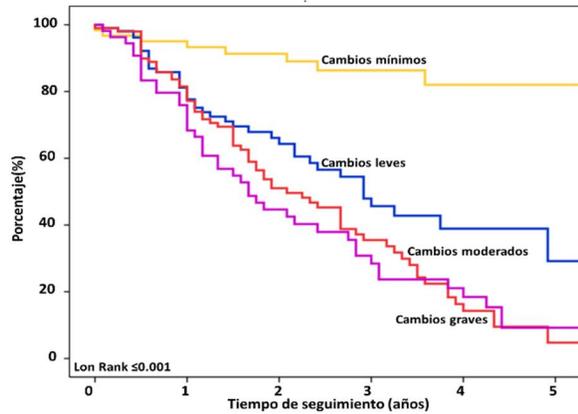
Figura 26 sobrevida renal. Desarrollo de ERC en GMP secundarias



26 a. Sobrevida renal en glomerulopatías secundarias

26 b. Nefritis

26 c. vasculitis



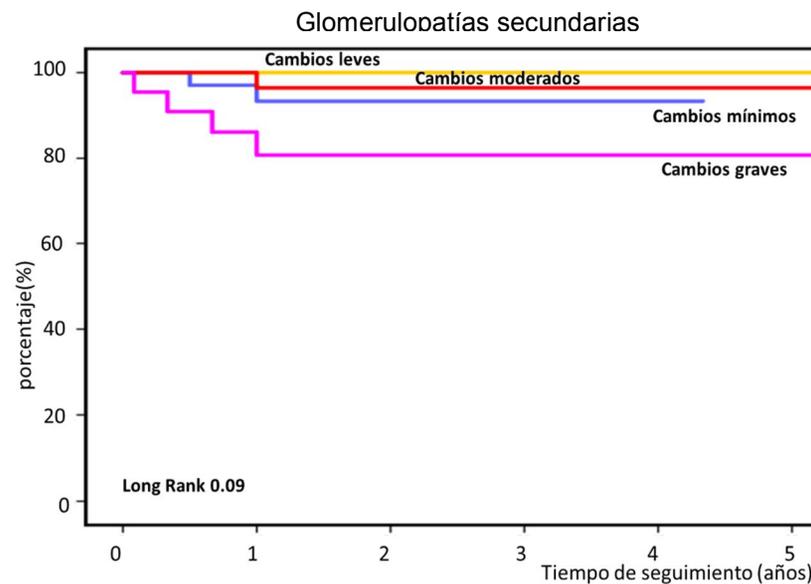
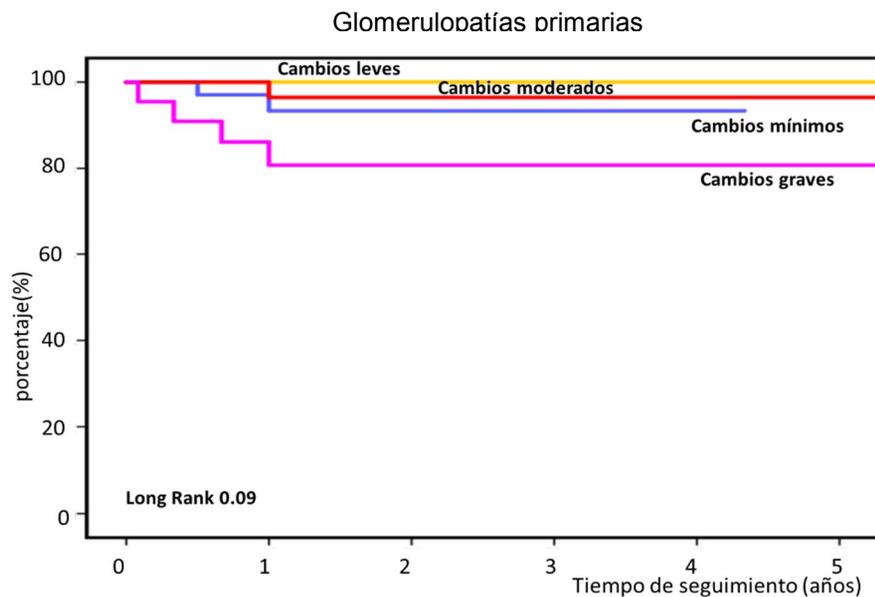
26 d. Nefropatía

26 d. Glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria

26 f. Paraproteinemias

Curva de Kaplan Meier estima la sobrevida renal. Long Rank < 0.05

Figura 27 Mortalidad en glomerulopatías primarias y secundarias



Curva de Kaplan Meier estima mortalidad. Long Rank <0.05

d. modelo multivariado de riesgo de desarrollar ERC en glomerulopatías primarias y secundarias

Se realizó un modelo un modelo multivariado con regresión de cox para evaluar el riesgo de desarrollar ERC en GMP primarias y secundarias, encontrando que para glomerulopatías primarias y secundarias tener una TFG < 60 ml/min/m² al momento de la biopsia y presentar un escore de cronicidad con cambios moderados y graves representa un riesgo mayor de presentar ERC al final de seguimiento una diferencia estadísticamente significativa. Figura 28 y 29.

Figura 28 modelo multivariado. Riesgo desarrollar ERC en glomerulopatías primarias

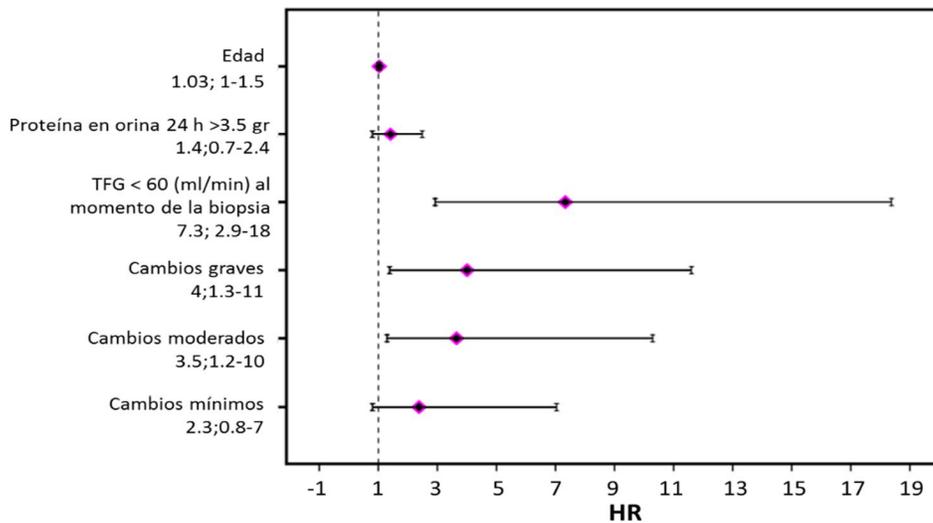
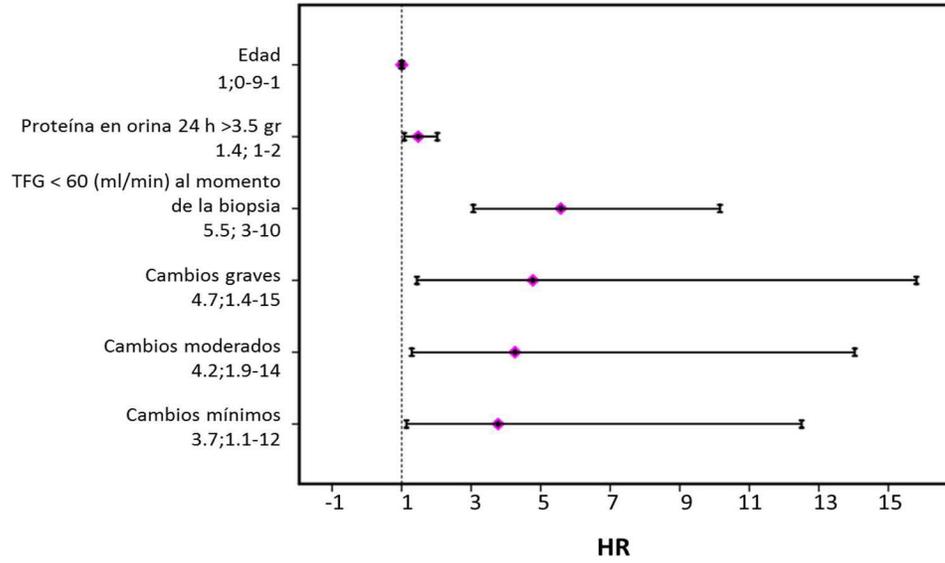


Figura 29 modelo multivariado. Riesgo desarrollar ERC en glomerulopatías secundarias



10. DISCUSIÓN

Las glomerulopatías son la tercera causa de la ERC y ERCT, seguida de la nefropatía diabética y la hipertensión arterial, con un costo anual de hasta 3 millones de dólares con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de las medidas y soporte médico dado a estos pacientes (3), por lo anterior, en este estudio se evaluaron los factores de riesgo para desarrollar ERC y ERCT en pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias en un periodo de 5 años en nuestro centro hospitalario se realizaron 814 biopsias, descartándose 314, finalmente se analizaron 500 biopsias de riñones nativos.

El 31.4% de las biopsias analizadas fueron identificadas como glomerulopatías primaria, siendo la más frecuente la GFS (38.8%), seguido por la nefropatía membranosa (26.7%) y la nefropatía por IgA (16.5%); mientras que las glomerulopatías secundarias correspondieron a un 68.6%, con mayor frecuencia la nefritis lúpica (43%), seguida de la nefropatía diabética (25.3%), nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado en la cohorte de Estados Unidos, donde se observó una distribución similar en cuanto a glomerulopatías primarias (3); en glomerulopatías secundarias encontramos una frecuencia mayor para nefritis lúpica y esto es explicado por qué somos un centro de referencia.

La edad promedio de la población de estudio fue 39 ± 14.1 años, con mayor predominio en el sexo femenino en GMP secundarios explicados por mayor prevalencia de género femenino en nefritis lúpica (5); las GMP primaria presentaron mayor nivel de proteinuria en 24 horas, así como de colesterol y triglicéridos, concordando con las características descritas para este tipo de glomerulopatía, como lo es debut con síndrome nefrótico al presentar compromiso de la membrana basal glomerular como en la GFS y en la NM(8); mientras en las glomerulopatías secundarias en las que se encuentra asociado un mayor compromiso sistémico asociado a factores autoinmunes, con compromiso renal inflamatorio (19) se presentan con mayor compromiso de la función renal TFG 44.8 ± 37.9 vs 58.5 ± 38.4 de las primarias. Notamos que nuestra población en general al momento de la



biopsia presenta mayor deterioro de la función renal, proteinuria más altas y hemoglobinas más bajas a lo reportado y esto puede ser explicado a que captamos los pacientes en estadios más avanzados, acceso a sistemas de salud, remisión tardía a valoración por especialistas que hace que se encuentren en estados más avanzados al momento de la biopsia renal.

Tal como ha sido descrito previamente, identificamos mayor frecuencia de lesiones histológicas el patrón de daño endocapilar, extracapilar y nodular en las Glomerulopatía secundarias, lo cual corresponde a la fisiopatología de la nefritis lúpica, vasculitis y diabetes (19); en cuanto el compromiso e infiltrado intersticial es más frecuente encontrar todos los tipos de infiltrados en las GMP secundarias con diferencias significativa $p < 0.05$, lo cual es debido al mecanismo de lesiones de estas glomerulopatías como lupus, vasculitis o diabetes en la que hay mayor número de células inflamatorias, con infiltración de las mismas, disrupción de la membrana basal glomerular, lo que ha sido asociado con peor pronóstico por aumento en la atrofia y fibrosis túbulo intersticial o presencia de NTI(29).

Glomerulopatías como nefritis lúpica, nefropatía por IgA o vasculitis cuentan con escalas que incluyen variables histológicas de cronicidad, sin embargo, no están estandarizadas para todas las variables(26); En el año 2017, Sethi et al., desarrollaron un score de cronicidad que incluye lesiones histológicas crónicas, debido a estas se han asociado a peor pronóstico, por lo que nosotros aplicamos este score en biopsias renales de glomerulopatías primarias y secundarias.

Nosotros identificamos que en las GFS, NM las lesiones de tipo glomeruloesclerosis segmentaria y fibrosis/atrofia túbulo intersticial presentaron mayor frecuencia en los grados de mínimos a leves, con diferencia significativa ($p < 0.05$) para la variable fibrosis/atrofia, mientras que, en GMNP y nefropatía por IgA estas lesiones se identificaron con mayor frecuencia en estadio de moderado a grave, en cuanto a compromiso arteriolar fue más frecuente que en todos los subtipos de GMP primarias no presenten compromiso de la misma dado por fibrosis de la capa intima

En las glomerulopatías secundarias observamos que en nefritis lúpica son más frecuentes las lesiones con severidad mínima y leve, y estos resultados van a



depender del momento en que se realice la biopsia con respecto al diagnóstico de LES o al inicio de la sintomatología, lo que mostrara índices más elevados de actividad o cronicidad, diferentes estudios ya han mostrados que los índices de actividad y cronicidad se afectan por factores como tratamiento previo a la biopsias o tiempo transcurrido de la misma posterior al inicio de la sintomatología. (30).

En nefropatía diabética es más frecuente encontrar lesiones graves en glomeruloesclerosis, atrofia/fibrosis y compromiso vascular, debido a que se trata de una patología sistémica, con un componente inflamatorio alto, en estos pacientes la principal indicación de biopsias es proteinuria nefrótica y deterioro rápido de la función renal, lo que explica que las lesiones se encuentren en estadios histológicos de mayor severidad (6)

Un estudio en el que se incluyeron 676 pacientes de población de estados unidos a los que se les aplicó el score de cronicidad propuesto por Sethi y col., y otras lesiones histológicas para establecer asociación entre estas variables y deterioro de función renal durante un periodo de seguimiento de 34 meses (28), reportando que las lesiones tanto en glomérulo como intersticio y vaso eran más frecuentes en cambios mínimos o leves, concordando con nuestros hallazgos, a excepción de las glomerulopatías secundarias tipo nefropatía diabética, vasculitis y GFS secundaria.

En cuanto a la frecuencia de ERC y ERCT en las glomerulopatías primarias y secundarias según los grados de severidad del score de cronicidad, observamos que tanto en glomerulopatías primaria y secundarias esta frecuencia aumento a medida que aumenta la severidad de las lesiones histológicas crónicas, lo cual fue observado de forma similar en el estudio de Srivastana y colaboradores(28).

Al realizar asociaciones entre las lesiones histológicas del score de cronicidad y TFG y proteinuria en glomerulopatías primarias se evidencia que a medida que aumenta la severidad del daño glomerular, tubular y vascular disminuye la TFG, que se refleja en el análisis de asociación del score total, sin embargo, en la asociación con proteinuria y score de cronicidad en glomerulopatías primarias no observamos este comportamiento, lo cual podría ser explicado por que la principal causa de

biopsia y manifestación clínica en esta glomerulopatías (NM, NM, ECM) es proteinuria en rango nefrótico.

En las glomerulopatías secundarias observamos que a medida que aumenta la severidad de las lesiones histológicas del glomérulo, túbulo, intersticio y vasos disminuye la TFG e incrementa el nivel de proteinuria, lo cual se relaciona con lo establecido por Sethi en el score de cronicidad. Es importante aclarar que glomerulopatías como nefritis lúpica y vasculitis cuentan con sistemas de score en donde ya se ha demostrado previamente que la presencia de datos histológicos de cronicidad como fibrosis, compromiso tubular, compromiso vascular y esclerosis confieren peor pronóstico renal y sobrevida(31)(32).

Al igual que lo reportado en la literatura(28) en nuestro estudio identificamos que el riesgo de desarrollar ERC y ERCT en glomerulopatías primaria y secundarias se ve incrementado por la presencia de lesiones de glomeruloesclerosis > 50%; mientras que, en fibrosis y atrofia a medida que aumenta la severidad incrementa el riesgo, el cual es mayor al conferido por la presencia de glomeruloesclerosis, llegando a ser hasta 6 veces más en lesiones > 50%, por otro lado la presencia de compromiso arteriolar también incrementa el riesgo de ERC y ERCT, lo cual concuerda con lo explicado por Sethi al proponer su score, se establece que estos cambios no son reversibles y la presencia de mayor cicatrización confiere una peor respuesta a tratamiento médicos establecidos en las diferentes glomerulopatías.

al realizar un análisis de riesgo multivariado en GMP primarias y secundarias encontramos que presentar una TFG < 60 ml cambios crónicos moderados y graves representan un mayor riesgo para el desarrollo de ERC, nuestro estudio no encuentra factores como hemoglobina o proteinuria o comorbilidades como la diabetes (9)

En el análisis de sobrevida renal por grados de severidad del score observamos peor pronóstico para pacientes con puntajes moderados y severos en GMP primarias y secundarias tanto para REC y ERCT $p < 0.05$, lo cual fue similar a lo encontrado por Sethi y Srivastana(28).



En cuanto mortalidad por todas las causas en glomerulopatías primarias y secundarias, en nuestro estudio se identificó, que la mortalidad incrementa con respecto a la severidad del score de cronicidad, sin embargo, esto podría, ser explicado por la pérdida de seguimiento de pacientes y porque la mortalidad en general depende de diferentes factores como tratamiento médico, apego al mismo y factores sociodemográficos que no fueron análisis en este estudio.





11. CONCLUSIONES

- Las variables de cronicidad glomeruloesclerosis, atrofia, fibrosis túbulo intersticial son factores de riesgo de progresión a ERC a 6 meses en los subtipos de glomerulopatías primarias y secundarias.
- EL score de cronicidad se asoció de manera significativa con el desarrollo de ERC a los 6 meses de seguimiento tanto en GMP primarias como secundarias, sugiriendo ser una excelente herramienta para el pronóstico de progresión a ERC y ERCT.
- Score de cronicidad no predice mortalidad en glomerulopatías primarias y secundarias
- Proteinuria o TFG no son marcadores independientes adecuados de progresión a ERC.
- El score de cronicidad podría guiar tratamiento de enfermedades glomerulares; sin embargo aún falta estudios complementarios.

12. REFERENCIAS

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M H-ÁM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública; Morelos, Cuernavaca: 2012.
2. Zepel L, Rao P, Schaubel DE, Turf M, Kovesdy CP, Pisoni R, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017;69(3):A7–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>
3. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleit V, et al. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986–2015. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Apr 3;12(4):614–23. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.10871016>
4. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(4):853–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.026>
5. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2247–53.
6. Ayar Y, Ersoy A, Isiktas E, Ocakoglu G, Yildiz A, Oruc A, et al. The analysis of patients with primary and secondary glomerular diseases: A single-center experience. *Hong Kong J Nephrol* [Internet]. 2016 Oct;19:28–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1561541316300151>
7. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, et al. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in



- 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;68(4):533–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.416>
8. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1170–8.
 9. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B. Primary glomerulonephritis: An update on renal survival and determinants of progression. *Qjm*. 2008;101(3):215–24.
 10. Chou Y-H, Lien Y-C, Hu F-C, Lin W-C, Kao C-C, Lai C-F, et al. Clinical Outcomes and Predictors for ESRD and Mortality in Primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Sep;7(9):1401–8. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.04500511>
 11. Delanaye P, Glassock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! *Clin Kidney J*. 2017;10(3):370–4.
 12. Wijetunge S, Wazil AWM, Ratnatunga NVI, Selvarajah M, Abeysekera TDJ. Endemic chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka: Correlation of pathology with clinical stages. *Indian J Nephrol*. 2015;25(5):274.
 13. Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: Significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):38–48.
 14. 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*. 2015;27(5):1278–87.
 15. Thompson BD, Coppo R, Hogan SL, O'Shaughnessy MM, Jennette JC, Fogo AB. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the





- International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;33(4):661–9.
16. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019;73(3):404–15. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.011>
 17. Haider DG, Masghati S, Goliash G, Mouhieddine M, Wolzt M, Fuhrmann V, et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(6):578–86.
 18. Farris AB, Adams CD, Brousaides N, Della Pelle PA, Collins AB, Moradi E, et al. Morphometric and Visual Evaluation of Fibrosis in Renal Biopsies. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011;22(1):176–86. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2009091005>
 19. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):268–80.
 20. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Dec;92(12):1772–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.011>
 21. Glassock RJ, Hladik G, Yee J. *NephSAP Volume 18, Number 1 - Primary Glomerular Diseases.* 2019;18(1).
 22. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23(2):117–34.
 23. Poyan Mehr A, Sadeghi-Najafabadi M, Chau K, Messmer J, Pai R, Roy N, et





- al. The Glomerular Disease Study and Trial Consortium: A Grassroots Initiative to Foster Collaboration and Innovation. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019 Jan;4(1):20–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.012>
24. Mariani LH, Martini S, Barisoni L, Canetta PA, Troost JP, Hodgins JB, et al. Interstitial fibrosis scored on whole-slide digital imaging of kidney biopsies is a predictor of outcome in proteinuric glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):310–8.
 25. Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, Liu Z, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;1014–21.
 26. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Apr;91(4):787–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.002>
 27. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):193–9.
 28. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, Chen ME, Palacios P, Sabbisetti V, et al. The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018;29(8):2213–24. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017121260>
 29. Roberts IS, D'Agati VD, Lager DJ, Cattran DC, Fervenza FC, Cornell LD, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2015;27(5):1278–87.
 30. Kiremitci S, Ensari A. Classifying Lupus Nephritis: An Ongoing Story. *Sci World J* [Internet]. 2014;2014:1–10. Available from:





<http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/580620/>

31. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. 2010;1628–36.
32. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. meeting report. :789–96.





13. ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro protocolo glomerulopatías primarias		Fecha de biopsia: ____/____/____ Fecha de última consulta: ____/____/____	
Nombre	ECU	edad	Ciudad procedencia Género: F M
Antecedentes DM () HAS () Enf inmunológicas () cáncer () VIH o VH ()		Remisión: 1 ____ 2 ____ 3 ____	
Bioquímicos al momento de la biopsia renal Urea ____ creatinina ____ leucocitos ____ HB ____ proteinuria 24 h ____ Albumina ____ plaquetas ____		Bioquímicos a los 6 m de la biopsia renal Urea ____ creatinina ____ leucocitos ____ HB ____ proteinuria 24 h ____ Albumina ____ plaquetas ____	
Parámetros histológicos Tipo de Glomerulopatía primaria () secundaria () cual ____ patrón glomerular ____ tipo de infiltrado túbulo intersticial ____ glomeruloesclerosis ____ fibrosis intersticial ____ Atrofia tubular intersticial ____ Arteriolesclerosis ____			

