

# Factores pronósticos de supervivencia renal en glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria

J. Rojas Rivera<sup>1</sup>, M. Pérez<sup>1</sup>, A. Hurtado<sup>1</sup> and C. Asato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza y Universidad Peruana Cayetano Heredia. <sup>2</sup>Servicio de Patología Quirúrgica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Nefrología 2008; 28 (4) 439-446

## RESUMEN

**Introducción:** En Perú la incidencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria ha aumentado considerablemente durante la última década y actualmente es la primera causa de glomerulonefritis primaria en adultos. Por su prevalencia y alta probabilidad de progresar a insuficiencia renal crónica terminal, se buscaron factores con valor pronóstico para supervivencia renal y remisión de proteinuria.

**Pacientes y métodos:** Cohorte histórica de 44 pacientes. Estudiamos las características clínicas e histológicas al momento de la biopsia renal y la función renal al seguimiento.  $\geq$  Los desenlaces principales fueron: deterioro renal (incremento de creatinina 50% y/o insuficiencia renal terminal) y remisión de proteinuria (parcial 0,3-3,49 g/día y completa < 0,3 g/día). Se usaron curvas de Kaplan-Meier y regresión multivariable de Cox.

**Resultados:** El 59% de los pacientes fueron varones. El 54,5% presentó insuficiencia renal, 53,5% síndrome nefrótico y 43,2% hipertensión arterial al momento de la biopsia. Los tipos histológicos fueron: no especificado 75%, celular 13,6%, tip 6,8% e hiliar 4,5%. El 56,8% recibió esteroides por  $6,2 \pm 4,1$  meses y el 32% fue corticodependiente. La función renal empeoró en el 18,2%. El 37,8% logró remisión parcial y 32,4% remisión completa de proteinuria. El tratamiento con esteroides, con antihipertensivos y los depósitos glomerulares de IgM y C3 se asociaron a mayor supervivencia renal. El tratamiento con esteroides fue el único factor que predijo independientemente, mayor supervivencia renal (hazard ratio o HR: 0,07, 0,01-0,9) y remisión de proteinuria (HR 0,2, 0,04-0,9). La hipertensión arterial (HR: 6,2, 1,1-35,2), la insuficiencia renal (HR: 2,9, 1,1-7,6), la variante celular y la fibrosis intersticial (HR: 5,2, 1,02-26,7) fueron indicadores de pobre remisión de proteinuria.

**Conclusiones:** En glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, el tratamiento con esteroides determinó mayor supervivencia renal y mayor probabilidad de remisión de proteinuria. La presencia de insuficiencia renal y fibrosis intersticial determinaron no remisión de proteinuria.

**Palabras clave:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Síndrome nefrótico. Insuficiencia renal. Supervivencia renal.

**Correspondencia:** Jorge Enrique Rojas Rivera  
Hospital Nacional Arzobispo Loayza  
Av. Alfonso Ugarte, 848  
Lima 13. Perú  
jerori2003@yahoo.com

## SUMMARY

**Background:** In Peru, the incidence of primary focal segmental glomerulosclerosis (PFGS) has considerably increased in the last decade and at the present; it is the first cause of primary glomerulonephritis in adults. Because of its prevalence and high probability to progress to end-stage renal disease (ESRD), we searched for factors with prognostic value for renal survival and proteinuria remission.

**Subjects and methods:** Historical cohort of 44 patients. We studied clinical and histological characteristics at the time of renal biopsy and clinical condition and renal function at the end of follow-up. **Principal outcomes:** renal impairment (increase  $\geq$  50% of basal creatinine levels and/or ESRD), proteinuria remission (partial 0.3-3.49 g/day and complete < 0.3 g/day). Kaplan-Meier's curves and Cox's Multivariate Regression were used.

**Results:** The 59% of patients were men. The 54.5% had renal failure, 53.5% nephrotic syndrome and 43.2% hypertension or high blood pressure (HBP) at renal biopsy. The frequency of histological variants was: not otherwise specified (NOS) 75%, cellular 13.6%, tip 6.8% and perihilar 4.5%. The 56.8% received steroids for  $4.3 \pm 4.5$  months and 32% of these patients were corticoid dependent. After a mean follow-up of  $21.6 \pm 27.8$  months, the renal function decreased in 18.2% of patients. The 37.8% and 32.4% of patients reached partial and complete proteinuria remission respectively. Treatment with steroids, antihypertensive therapy and IgM and C3 glomerular deposits were associated with a high renal survival. The treatment with steroids was the only factor that forecasted a high renal survival (hazard ratio or HR: 0.07, 0.01-0.9) and proteinuria remission (HR: 0.2, 0.04-0.9). In general, high blood pressure (HR: 6.2, 1.1-35.2), renal failure (HR: 2.9, 1.1-7.6), cellular variant and interstitial fibrosis (HR: 5.2, 1.02-26.7) were prognostic factors for not achieving proteinuria remission.

**Conclusions:** In primary focal segmental glomerulosclerosis, treatment with steroids forecasted a high renal survival and proteinuria remission. Renal failure and interstitial fibrosis were prognostic factors for not achieving proteinuria remission.

**Key words:** Focal segmental glomerulosclerosis. Nephrotic syndrome. Renal failure. Renal survival.

## INTRODUCCIÓN

La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es un síndrome clínico-patológico que cursa con proteinuria y esclerosis segmentaria de algunos glomérulos, con fusión de los procesos podocitarios. Puede existir obliteración de los glomérulos por proliferación celular o por acúmulo de matriz extracelular de colágeno<sup>1</sup>. En ausencia de una enfermedad subyacente se la clasi-

**Tabla I. Características clínicas a la biopsia y al seguimiento**

Características basales	promedio + DE (rango) o % (n)		
Edad (años)	37,2 ± 15,8 (15-73)		
Sexo masculino	59,1% (26)		
Tiempo de enfermedad (meses)	13,6 ± 35,9 (1-216)		
Tiempo de seguimiento (meses)	21,6 ± 27,8 (1-123)		
Hipertensión arterial	43,2% (19)		
Anemia	34,9% (15)		
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 2,4 (7,7-17,1)		
Hipoalbuminemia	77,3% (34)		
Albúmina sérica (g/L)	2,1 ± 0,8 (0,9-4,8)		
Hipercolesterolemia	75,0% (33)		
Colesterol total (mg/dl)	462,3 ± 217,2 (160-1.275)		
Síndrome nefrótico	54,5% (24)		
Depuración de creatinina (cc/min/1,73 m <sup>2</sup> SC)	56,1 ± 23,7 (13,2-104,6)		
Insuficiencia renal	54,5% (24)		
Cilindruria y/o leucocituria sin infección urinaria	54,5% (24)		

Parámetros Renales	Biopsia Renal	Seguimiento	p <sup>1</sup>
Hipertensión arterial	43,2% (19)	13,6% (6)	0,002
Presión arterial sistólica (mmHg)	123,8 ± 23 (80-200)	115,8 ± 16 (80-150)	> 0,10
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,4 ± 13 (60-120)	73,0 ± 12 (40-100)	0,078
Creatinina (mg/dl)	1,8 ± 1,2 (0,6-6,8)	1,7 ± 1,7 (0,6-9,0)	0,025
Proteinuria 24 h (g)	4,8 ± 3,2 (0,2-13,6)	2,0 ± 2,6 (0,03-8,9)	0,001
Proteinuria nefrótica	53,5% (23)	25,0% (11)	0,001

Desenlaces Clínicos Principales	n (%)
• Remisión de proteinuria <sup>2</sup>	
– Completa (menor a 300 mg/día)	12 (32,4)
– Parcial (300 mg/día - 3,49 g/día)	14 (37,8)
– No Remisión (≥ 3,5 g/día)	11 (29,7)
• Deterioro renal	8 (18,2)
– ERCT <sup>3</sup> No Diálisis	7 (15,9)
– Diálisis	1 (2,3)

<sup>1</sup>Calculado por la prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

<sup>2</sup>El completa de pacientes analizados fueron 37 debido a 7 pacientes que no tuvieron proteinuria cuantitativa al final del seguimiento.

<sup>3</sup>ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

fica como primaria. Las manifestaciones clínicas son variables pero la mayoría de pacientes se presentan con proteinuria en rango nefrótico, hipertensión arterial (HTA) y algún grado de deterioro en la función renal<sup>3</sup>. El pronóstico de la GEFS primaria es variable dependiendo de las características étnicas, clínicas e histopatológicas, el esquema de tratamiento, la respuesta a la terapia y los diferentes periodos de observación. Sin embargo; hay consenso en que los pacientes con las variantes histológicas colapsante y celular tienen el peor pronóstico con deterioro relativamente rápido de la función renal<sup>3-6</sup>. Desde el punto de vista clínico, se estima que el 50% de los pacientes con proteinuria en rango nefrótico persistente, progresarán a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el lapso de 5 a 10 años. Los pacientes sin tratamiento, tienen un pobre pronóstico, alcanzando el estadio terminal en el lapso de 3 a 6 años<sup>7,8</sup>.

Se ha referido el incremento en la incidencia de la GEFS primaria en varios países. En Estados Unidos constituye la causa más frecuente de síndrome nefrótico e IRCT en adultos de raza negra y blanca con glomerulonefritis primaria<sup>9-11</sup>. Igual tendencia se ha observado en Latinoamérica<sup>12-14</sup>. En Perú se ha convertido en la glomerulonefritis primaria más frecuente desplazando a la glomerulonefritis membrano proliferativa<sup>15-16</sup>. Sin embargo estudios recientes en Europa no muestran esta tendencia, así en España el registro de Glomerulonefritis de la SEN<sup>17</sup> encuentra que

no hay variación en la incidencia entre los años 1994 y 2005. Similar a ello, Cameron<sup>18</sup> en Londres no encuentra diferencias entre los años 1970 y 2000, manteniéndose en un 20%. En Italia<sup>19</sup> entre 1987 y 1993 la incidencia varió del 11,7% al 10,4%.

En Perú son escasos los estudios sobre GEFS primaria y debido a su importancia epidemiológica y el riesgo de progresar a ERCT, buscamos determinar factores clínicos e histológicos que sean de valor pronóstico en la evolución de la función renal y permitan con las evidencias actuales, establecer un enfoque terapéutico racional y oportuno.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio retrospectivo de corte longitudinal, tipo cohorte histórica en pacientes con diagnóstico de GEFS primaria determinada por biopsia renal, que acudieron al Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero de 1994 y diciembre de 2004. Se revisaron los registros médicos de los pacientes y los informes de anatomía patológica, consignándose los datos demográficos, clínicos, de laboratorio e histológicos al momento de la biopsia renal. De 64 pacientes encontrados con el diagnóstico histológico

**Tabla II. Características histopatológicas en 44 pacientes con GEFS primaria**

Clasificación histológica	n (%)
- Lesión hiliar	2 (4,5)
- Lesión tip	3 (6,8)
- Lesión celular	6 (13,6)
- Lesión clásica (NOS)	33 (75,0)
- Lesión colapsante	0 (0,0)
<b>Compromiso glomerular</b>	<b>promedio ± DE (rango)</b>
N° de Glomérulos por biopsia	23,9 ± 27,9 (8-160)
Porcentaje de esclerosis glomerular	23,7 ± 22,3 (1-100)
N° de Glomérulos afectados por biopsia	4,0 ± 4,3 (1-21)
N° de Glomérulos con esclerosis segmentaria por biopsia	2,5 ± 2,7 (0-17)
N° de Glomérulos con esclerosis global por biopsia	1,5 ± 2,7 (0-15)
<b>Compromiso mesangial</b>	<b>n (%)</b>
Hiperplasia mesangial	8 (18,2)
<b>Compromiso túbulo-intersticial</b>	
• <i>Atrofia tubular (AT)</i>	20 (45,5)
- Sin AT	24 (54,5)
- AT leve-moderada	16 (36,4)
- AT severa	4 (9,1)
• <i>Fibrosis intersticial (FI)</i>	7 (15,9)
- Sin FI	37 (84,1)
- FI leve a moderada	4 (9,1)
- FI severa	3 (6,8)
<b>Compromiso vascular: Aterosclerosis</b>	7 (15,9)
<b>Inmunofluorescencia</b>	
- Depósitos de IgG	7 (15,9)
- Depósitos de IgM	25 (56,8)
- Depósitos de IgA	3 (6,8)
- Depósitos de C3	21 (47,7)

de GEFS, 51 pacientes fueron GEFS primaria y se pudo realizar el seguimiento clínico y la visita domiciliar a 44 pacientes (86,3%), los 7 pacientes restantes cambiaron de domicilio y fue imposible localizarlos. Estos 44 pacientes constituyeron la muestra final para el análisis. Fueron incluidos los pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de GEFS primaria, con una muestra de biopsia renal con 8 o más glomérulos y con estudios de microscopía óptica y de inmunofluorescencia. Fueron excluidos los pacientes: con nefropatía concomitante, obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, tomando en cuenta el peso seco), negación a participar del estudio en la fase de seguimiento y/o en la visita domiciliar, datos incompletos en los registros médicos, imposibilidad de revisar la lámina de patología o pacientes que ingresaron a diálisis crónica inmediatamente después de realizada la biopsia renal.

### Biopsia renal y clasificación de la GEFS primaria

El diagnóstico histológico de GEFS fue realizado en el Servicio de Patología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Las biopsias estudiadas fueron 56, obtenidas por biopsia percutánea o quirúrgica, transportadas en PBS (Solución Buffer Fosfato) y enviadas a dicho servicio. En cada muestra se realizó en promedio 12 cortes de 3 a 5  $\mu$ m de espesor, que fueron procesadas por técnicas convencionales de microscopía óptica e inmunofluorescencia. Las coloraciones

realizadas fueron hematoxilina-eosina (H-E), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómica de Masson y plata metaminada.

Para el estudio de inmunofluorescencia el tejido fue congelado a -40 °C, cortado en criostato a 5  $\mu$ m e incubado con anticuerpos con fluoresceína anti IgG, anti IgM, anti IgA y anti C3.

Las láminas fueron reevaluadas por un patólogo, quien ignoraba la historia clínica, el informe inicial de la biopsia renal y el estado actual del paciente. Se tomaron en cuenta las características de la clasificación de Columbia<sup>1</sup>.

La GEFS se definió como la lesión glomerular caracterizada por presencia de áreas de esclerosis localizadas en segmentos del glomérulo y que compromete menos del 50% del total de glomérulos, en los que generalmente se encuentran depósitos de IgM y C3 en la inmunofluorescencia. La *hipercelularidad mesangial* se definió como presencia de 3 o más células en un segmento de mesangio. Las variantes histológicas se clasificaron como: *hialino-perihiliar* si hay esclerosis perihiliar y hialinosis que involucra más del 50% de los glomérulos con esclerosis segmentaria, excluyendo las variantes celular, tip y colapsante, *celular* si hay al menos 1 glomérulo con hiperplasia segmentaria endocapilar que ocluya el lumen, con o sin células espongiosas y cariorrexis, excluyendo las variantes tip y colapsante, *tip* si existe al menos 1 lesión segmentaria en 25% del penacho cercano al origen del túbulo proximal, con adhesión o confluencia de podocitos con células parietales o tubulares en el lumen tubular o el cuello, excluyendo la variante colapsante y cualquier esclerosis perihiliar, *colapsante* con al menos 1 glomérulo con colapso segmentario o global y con hipertrofia e hiperplasia de podocitos y *clásica o no especificada (NOS)* si al menos 1 glomérulo se presenta con incremento segmentario de la matriz mesangial que oblitera el lumen capilar, excluyendo las demás variantes. Se definió *atrofia tubular* como la reducción del tamaño tubular con engrosamiento de la membrana basal. Se clasificó como leve (< de 25%), moderada (entre 25 y 50%) y severa (> 50%). Se definió *fibrosis intersticial* en presencia de fibroblastos y colágeno en el intersticio. Se clasificó como leve (< 25%), moderada (entre 25 y 50%) y severa (> 50%). Se definió *arterioloesclerosis* como la presencia de esclerosis subintimal.

### Definiciones clínicas

Tiempo de enfermedad: desde la aparición de los síntomas atribuibles a la enfermedad renal hasta la realización de la biopsia. Tiempo de seguimiento: desde la biopsia renal hasta el último control (consultorio de Nefrología o visita domiciliar). HTA: presión arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg y/o diastólica  $\geq$  90 mmHg o uso de antihipertensivos. Anemia: hemoglobina menor de 12 g/dl. Insuficiencia renal: creatinina sérica > 1,2 mg/dl en mujeres y > 1,4 mg/dl en varones en forma repetida. Hipoalbuminemia: albúmina sérica < 3,5 g/dl. Hipercolesterolemia: colesterol sérico total > 200 mg/dl. Se categorizó la proteinuria de 24 horas como: no significativa < 0,3 g/día, significativa entre 0,3 y 3,49 g/día, en rango nefrótico  $\geq$  3,5 g/día. Síndrome nefrótico: proteinuria nefrótica y persistente, hipoalbuminemia y edemas. GEFS primaria: lesiones típicas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en ausencia de causas conocidas (anatómicas, obesidad, virales, drogas, inmunológicas) que la originen.

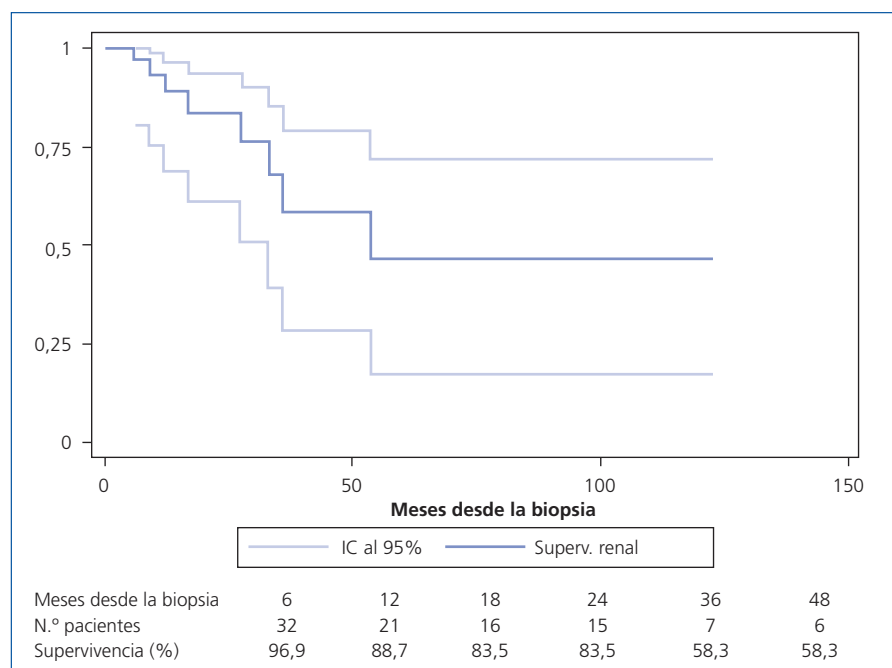


Figura 1. Supervivencia renal en 44 pacientes con GEFS primaria.

**Desenlaces clínicos**

*Remisión completa de proteinuria:* disminución de la proteinuria basal a menos de 0,3 g/día, *remisión parcial de proteinuria:* disminución de la proteinuria basal a valores entre 0,3 y 3,49 g/día, *deterioro de la función renal:* incremento de la creatinina basal  $\geq 50\%$  y/o desarrollo de ERCT y/o ingreso a programa de diálisis crónica al último control, *supervivencia renal:* probabilidad de no alcanzar deterioro de la función renal en un tiempo dado desde la biopsia renal (expresada en porcentaje).

**Análisis estadístico**

Las variables demográficas, clínicas e histológicas de tipo categóricas se describieron como frecuencias o porcentajes (%) y fueron evaluadas con la prueba de Chi-cuadrado o cuando se requería, con el test exacto de Fisher. Las variables continuas se describieron como promedios  $\pm$  una desviación estándar y se evaluaron con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney o de Wilcoxon para 2 grupos y con la prueba de Kruskal-Wallis (o de la mediana según convenía), para 3 o más grupos.

Para las variables dependientes del tiempo y los estimados de supervivencia renal y remisión de proteinuria, se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y la función acumulativa de riesgo (hazard) de Nelson-Aalen respectivamente. La prueba no paramétrica de rangos logarítmicos (LogRank test) se usó para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos, en el análisis univariado.

Para establecer el valor pronóstico en forma independiente en los factores estudiados y ajustar el efecto de covariables confusoras en el estudio, se realizó la regresión multivariable de Cox entre aquellas variables con valor significativo ( $p < 0,05$ ) o marginal ( $0,05 < p < 0,1$ ) en el análisis univariado y/o tomando en cuenta a variables que sin tener asociación estadística, tienen base

biológica o relevancia clínica para los desenlaces estudiados. La magnitud del efecto en el análisis multivariable, se midió a través del *hazard ratio (HR)* y sus intervalos de confianza al 95%. Todos los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el programa Stata versión 8 para Windows (Stata Corporation, Texas-USA; <http://www.stata.com>).

**RESULTADOS**

**Características clínicas basales y al seguimiento**

Se evaluaron a 44 pacientes con GEFS primaria. La relación hombre/mujer fue 1,4. Se encontró HTA en 19 pacientes (43,2%), insuficiencia renal y síndrome nefrótico en 24 pacientes (54,5%). Estos porcentajes y los valores medios de creatinina sérica y proteinuria de 24 horas, variaron significativamente al final del seguimiento (ver tabla I).

**Características histológicas**

Las principales características se muestran en la tabla II. Las variantes histológicas más frecuentes fueron la *NOS* (34 pacientes, 74,3%) y la variante *celular* (6 pacientes, 13,6%). Ningún paciente presentó la variante *colapsante*. La variante celular ( $n = 6$ ) y la hiliar tuvieron un mayor porcentaje de glomérulos esclerosados por biopsia (57,1% y 34,7% respectivamente) y un mayor número de glomérulos afectados en total ( $6,2 \pm 5,7$  y  $19,0 \pm 2,8$  respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de lesiones ( $p < 0,001$ ).

**Tratamiento de la GEFS primaria**

Veinticinco pacientes (56,8%) fueron tratados con esteroides con una dosis de 1 mg/kg/día por un periodo de 3 a 4 meses

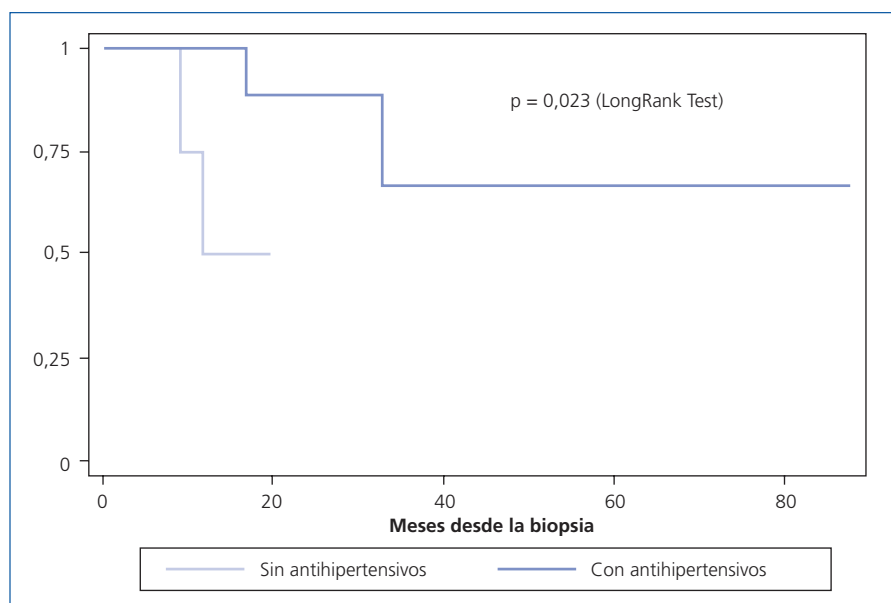


Figura 2. Supervivencia renal según tratamiento antihipertensivo.

con una disminución progresiva. El tiempo promedio de tratamiento fue  $6,2 \pm 4,1$  meses, 8 (32%) de estos pacientes desarrollaron corticodependencia. Seis pacientes (13,6) recibieron tratamiento con ciclofosfamida. El resto de pacientes no cumplió con el tratamiento esteroideo por razones económicas o por falta de adherencia. Los efectos adversos se presentaron en el 52% de los pacientes y los más frecuentes fueron fascies cushingoide, pirosis y acné.

Veinticinco pacientes (56,8%) recibieron tratamiento antihipertensivo, de los cuales 20 (80%), recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

#### Pronóstico y supervivencia renal en GEFS primaria

Luego de un seguimiento de  $21,6 \pm 27,8$  meses, ocho pacientes (18,2%) desarrollaron deterioro de la función renal (tabla I), 6 de los cuales (13,6%) fallecieron; cinco por ERCT sin posibilidad de acceder a un programa de diálisis crónica y uno por cirrosis hepática.

La supervivencia renal fue 96,9% a los 6 meses, 88,7% a los 12 meses y 46,7% a los 5 años de seguimiento (fig. 1). Por análisis univariado, los factores que se asociaron con mejor supervivencia renal fueron: lesión clásica o NOS ( $p = 0,05$ ), depósitos glomerulares de IgM ( $p = 0,002$ ) y de C3 ( $p = 0,01$ ), tratamiento antihipertensivo ( $p = 0,023$ , fig. 2) y tratamiento con esteroides ( $p = 0,004$ , fig. 3). La presencia de lesión tip ( $p = 0,004$ ) y de atrofia tubular ( $0,05 < p < 0,1$ ) determinaron peor supervivencia renal. Cuando estas variables se analizaron por regresión multivariable de Cox que incluyó la presencia de HTA, insuficiencia renal al momento de la biopsia, tratamiento con esteroides y con antihipertensivos, la terapia esteroidea fue el único factor con valor pronóstico independiente que determinó mejor supervivencia renal (HR: 0,073, IC al 95%: 0,006-0,899,  $p = 0,041$ ) (tabla IV). El número pequeño de pacientes no permitió analizar la supervivencia renal comparando simul-

táneamente a todas las variantes histológicas pero hubo una asociación marginal entre frecuencia de deterioro renal y variantes (celular 0,0%, NOS 15,2%, perihiliar 50,0%, tip 66,7%,  $p = 0,054$  por chi cuadrado).

Respecto a la proteinuria, la probabilidad acumulada de remisión parcial y/o completa fue 15,4% a los 6 meses, 30,8%, a los 12 meses y 76,7% a los 5 años de seguimiento. Cuando expresamos la remisión en el tiempo como riesgo acumulativo («hazard» de remisión), observamos que este se incrementó desde 0,16 a los 6 meses, a 0,35 a los 12 meses y a 1,37 a los 5 años de seguimiento (fig. 4). El incremento más pronunciado se logró en el primer año y sobre todo en los primeros seis meses de tratamiento con esteroides (ver tabla inferior de fig. 4). Los pacientes que recibieron tratamiento con esteroides ( $n = 25$ ) y que lograron la remisión de proteinuria ( $n = 19$ ) tuvieron menos severidad clínica e histológica al momento de la biopsia renal respecto al grupo tratado que no logró la remisión ( $n = 6$ ), además tuvieron menores niveles de creatinina (diferencia no significativa) en el seguimiento (tabla III). Resultados similares se tuvieron en el grupo no tratado con esteroides ( $n = 12$ , datos no mostrados). Estudiando a la totalidad de pacientes con GEFS primaria por análisis de supervivencia, los factores asociados a una menor remisión fueron: insuficiencia renal ( $p = 0,07$ ) y la variante histológica celular ( $p = 0,0099$ ), mientras que la terapia con esteroides ( $p = 0,034$ ) determinó mayor remisión de proteinuria. Cuando se analizó al grupo tratado, el 76% había logrado la remisión de la proteinuria (parcial y/o completa), comparado al 37,5% de pacientes no tratados ( $p = 0,044$  por chi cuadrado). En el modelo de regresión multivariable de Cox, los factores independientes, predictores de no remisión de proteinuria fueron HTA ( $p = 0,04$ ) y la variante histológica celular ( $p < 0,00001$ ); mientras que en ese mismo modelo, la presencia de hiperplasia mesangial en la biopsia ( $p < 0,0001$ ) y el tratamiento con es-

**Tabla III. Características clínicas según remisión de proteinuria en pacientes con GEFS primaria tratados con esteroides**

Variable	Cohorte Total (n = 44)	Grupo tratado con esteroides (n = 25)			p
		No remisión (n = 6)	Remisión Parcial (n = 11)	Remisión Completa (n = 8)	
Creatinina basal (mg/dl) <sup>1</sup>	1,8 ± 1,2	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,1	1,1 ± 0,4	0,050
Depuración de creatinina (ml/min) <sup>1</sup>	56,1 ± 23,7	41,0 ± 21,0	49,6 ± 25,3	74,4 ± 23,0	0,028
Insuficiencia renal <sup>2</sup>	54,5%	66,7%	63,4%	25,0%	> 0,10
Proteinuria basal (g/24 h)	4,8 ± 3,2	4,5 ± 3,2	5,3 ± 2,4	6,8 ± 4,8	> 0,10
Nº Glomérulos afectados/biopsia <sup>2</sup>	4,0 ± 4,3	5,5 ± 5,4	3,9 ± 4,5	3,0 ± 3,0	> 0,10
Nº Glomérulos con esclerosis global <sup>2</sup>	2,5 ± 2,7	2,7 ± 3,3	0,4 ± 0,5	1,1 ± 1,7	0,044
Depósito glomerular de C3 <sup>3</sup>	47,7%	16,7%	72,7%	62,5%	0,076
Hipertensión arterial basal <sup>3</sup>	43,2%	66,7%	54,5%	37,5%	> 0,10
Hipertensión arterial final <sup>3</sup>	13,6%	50,0%	9,1%	12,5%	> 0,10
Presión sistólica final <sup>1</sup>	115,8 ± 16,0	133,3 ± 13,7	109,1 ± 13,0	120,6 ± 17,4	0,014
Creatinina final (mg/dl) <sup>1</sup>	1,7 ± 1,7	1,6 ± 0,6	1,5 ± 1,0	1,0 ± 0,4	0,09
Cambio de proteinuria <sup>1</sup>	-2,7 ± 4,4	+2,5 ± 4,2	-3,8 ± 2,6	-6,7 ± 4,8	0,007

<sup>1</sup>Se usó test de Kruskal-Wallis para K grupos con distribución paramétrica. <sup>2</sup>Se usó prueba de la mediana para K grupos con distribución paramétrica, significancia marginal 0,05 < p < 0,10. <sup>3</sup>Calculado por Chi-cuadrado.

teroides (p = 0,035) predijeron remisión de proteinuria. Para remisión completa de proteinuria, la insuficiencia renal y la fibrosis intersticial fueron factores de pobre pronóstico estadísticamente significativos (ver tabla IV).

**DISCUSIÓN**

La incidencia de GEFS primaria en Perú ha aumentado considerablemente durante la última década y actualmente es la primera causa de glomerulonefritis primaria en adultos<sup>15,16</sup>. Esta tendencia, similar a lo referido en Estados Unidos y otros países latinoamericanos no se evidencia en Europa, lo que podría obedecer a factores raciales (predominio de población blanca en Europa)<sup>12-14,17-19</sup>. En nuestro medio su relevancia clínica y de costos para el sistema de salud es importante. Por esta razón se buscaron los factores pronósticos de remisión de proteinuria y supervivencia renal en este grupo de pacientes. Los datos clínicos como la edad, el tiempo de enfermedad hasta la biopsia y la

elevada frecuencia de HTA, insuficiencia renal y síndrome nefrótico, concuerda con lo descrito en otros trabajos<sup>4,7,11,12</sup>. La variante histológica más común fue la NOS similar a lo que señala D'Agati<sup>1</sup> y no se encontró la variante colapsante.

La remisión de la proteinuria fue observada durante todo el periodo de seguimiento, pero fue más pronunciada en los primeros seis meses, similar a lo reportado en otros estudios, en los que este desenlace se logra en los primeros 6 meses de tratamiento con esteroides<sup>20</sup>. Korbet ha señalado que la remisión de proteinuria mejora significativamente la supervivencia renal<sup>21</sup>, pero desafortunadamente, la disminución espontánea de la proteinuria en GEFS es rara y la respuesta al tratamiento inmunosupresor ha sido históricamente pobre<sup>11</sup>. La experiencia reciente con agentes inmunosupresores más agresivos ha incrementado la tasa de remisión y se espera que mejore el pronóstico de esta glomerulopatía<sup>13</sup>. En el presente estudio se ha encontrado que la hipertensión arterial y la variante celular fueron factores de mal pronóstico para la remisión.

**Tabla IV. Factores con valor pronóstico en GEFS primaria por regresión de Cox**

Desenlace principal	HR (IC al 95%)	p
<i>Remisión de proteinuria (parcial y/o completa)</i>		
- Hipertensión arterial	6,2 (1,09-35,21)	0,04
- Insuficiencia renal	3,0 (0,57-16,39)	0,194
- Hiperplasia mesangial	0,000259 (0,000173-0,000369)	< 0,0001
- Variante celular	12.964,9 (> 22.026,5)	< 0,00001
- Tratamiento con esteroides	0,2 (0,04-0,89)	0,035
- Tratamiento antihipertensivo	0,5 (0,09-2,49)	0,383
<i>Remisión completa de proteinuria</i>		
- Hipertensión arterial	1,9 (0,71-5,04)	0,204
- Insuficiencia renal	2,9 (1,07-7,64)	0,037
- Fibrosis intersticial	5,2 (1,02-26,72)	0,048
- Tratamiento con esteroides	0,5 (0,16-1,38)	0,170
<i>Deterioro renal</i>		
- Insuficiencia renal	0,51 (0,01-21,52)	0,725
- Tratamiento con esteroides	0,07 (0,01-0,9)	0,041
- Tratamiento antihipertensivo	0,06 (0,001-4,05)	0,193

<sup>1</sup>HR: Hazard Ratio, IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Un HR >1 es factor de mal pronóstico y < 1 es factor de buen pronóstico respecto al desenlace evaluado.

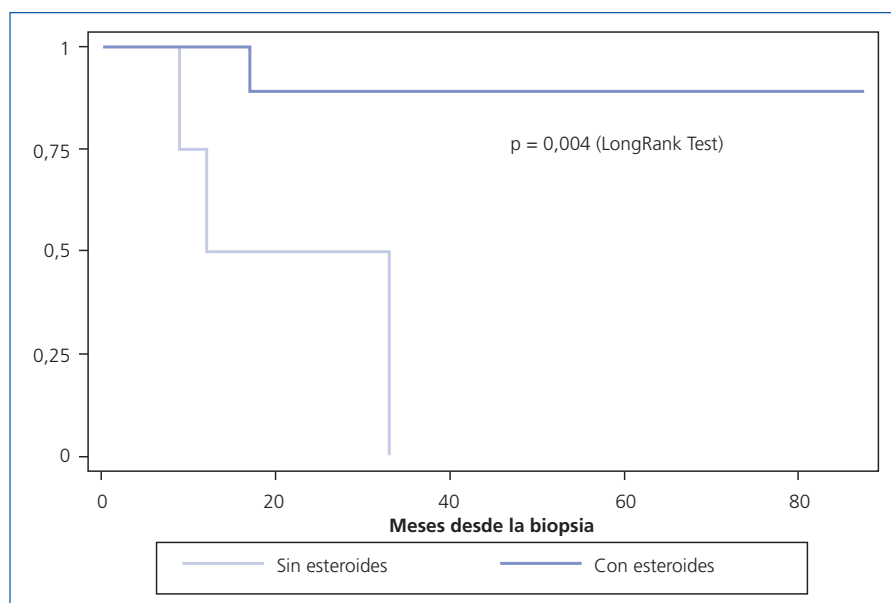


Figura 3. Supervivencia renal según tratamiento con esteroides.

El tratamiento con esteroides está recomendado en esta patología como una de las primeras medidas<sup>6-8,20,22-24</sup>, como era de esperarse en nuestra serie la terapia con esteroides se asoció a una mayor remisión de proteinuria, la cual fue más frecuente en aquellos que tuvieron mejor función renal basal y menos HTA, por el contrario la insuficiencia renal y la fibrosis intersticial, indicadores de una enfermedad renal más avanzada, fueron predictores independientes de no remisión de proteinuria.

El 43,2% de nuestros pacientes no recibió esteroides por razones económicas y/o por abandono precoz del tratamiento inmunosupresor, pero recibió manejo antihipertensivo y antiproteinúrico con IECA's. Un estudio recientemente publicado por Thomas en una cohorte de 282 pacientes seguidos entre 1982 y el 2001, encontró que el tratamiento con IECA's o con bloqueadores del receptor de angiotensina no se asoció con remisión del síndrome nefrótico, a diferencia del uso de esteroides que si determinó la remisión completa en el 30% de los pacientes<sup>25</sup>.

La supervivencia renal a los 5 años desde la biopsia fue menor de 50%, coincidiendo con lo encontrado por Korbet, quien señala que pacientes nefróticos con GEFS primaria tienen 50% de probabilidad de progresar a enfermedad renal terminal durante los primeros 3 a 8 años<sup>11</sup> y con lo reportado por Detwiler<sup>4</sup> y Valeri<sup>2</sup>. La supervivencia renal fue mayor en aquellos pacientes que recibieron esteroides y este tratamiento fue el único factor independiente de mayor supervivencia renal, similar a lo descrito por Chun y cols., en una serie de 87 pacientes nefróticos, donde 47% de los pacientes no tratados alcanzan el estadio de IRCT en comparación al 24% de los pacientes tratados con esteroides<sup>22</sup>. Otros autores también han encontrado este hallazgo como Matalon, Appel y Korbet<sup>23,24</sup>. Korbet, Schwartz y Lewis<sup>8</sup> han reportado que pacientes nefróticos que respondieron a los esteroides tuvieron una mejor evolución y no progresaron a enfermedad renal terminal. Eddie también encontró que el indicador pronóstico más importante en el síndrome nefrótico en niños fue la respuesta a esteroides<sup>26</sup>. En el trabajo de Thomas, la terapia con esteroides no

estuvo asociada con mejoría de la supervivencia renal, pero este estudio incluyó pacientes afro-americanos y hasta un 11% del total de pacientes tuvo la variante colapsante, lo que desde el inicio marca una pobre respuesta a esteroides.

El tratamiento antihipertensivo no se asoció a mayor supervivencia renal, similar a lo encontrado por Burgess<sup>20</sup> quien reportó que la HTA no fue un indicador pronóstico consistente de deterioro renal.

La lesión tip mostró peor supervivencia renal comparado al resto de variantes histológicas evaluadas en conjunto, lo que es llamativo dado que la mayoría de series le dan un pronóstico más favorable, similar a la nefropatía por cambios mínimos<sup>27</sup>; este hallazgo es similar a lo reportado por Thomas, quien no encontró que la lesión tip tuviera mejor supervivencia que el resto de categorías evaluadas en su serie, a excepción de la variante colapsante que si demostró ser de peor pronóstico<sup>23</sup>.

El presente estudio tiene limitaciones por ser retrospectivo y más del 10% de los pacientes con GEFS primaria no pudieron ser seguidos desconociéndose su desenlace; sin embargo es el primer trabajo en Perú realizado a una cohorte de pacientes de alto riesgo para progresar a ERCT.

Encontramos en nuestra serie de GEFS primaria que el tratamiento con esteroides fue un factor que determinó mayor supervivencia renal y mayor probabilidad de remisión de proteinuria. La HTA, la insuficiencia renal, la variante celular y la fibrosis intersticial fueron factores que determinaron una pobre remisión de proteinuria. Estos hallazgos importantes nos servirán para realizar seguimientos y ensayos clínicos adecuados y comprender mejor el comportamiento tan variable de esta compleja enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Sem Nephrol* 2003; 23: 117-134.

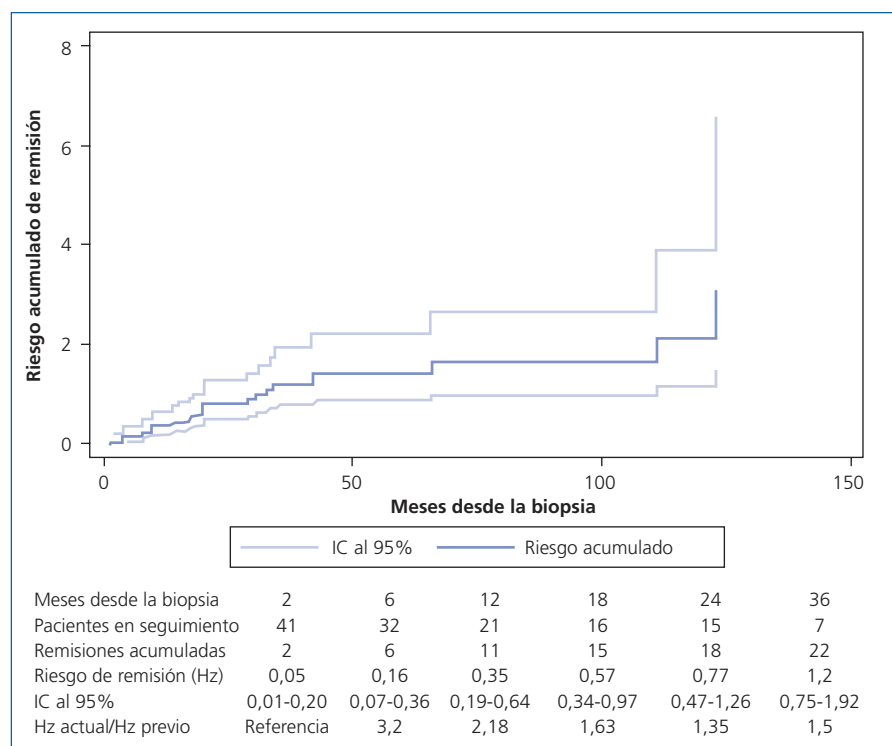


Figura 4. Remisión de proteinuria en GEFS primaria.

- Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Sem Nephrol* 2003; 23: 183-192.
- Schwartz MM, Evans J, Bain R y cols. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1900-1907.
- Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL y cols. A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416-1424.
- Valeri A, Barisoni L, Appel G y cols. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734-1746.
- Korbet SM, Schwartz MM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: a treatable lesion with variable outcomes. *Nephrology* 2001; 6: 47-56.
- Rydell JJ, Korbet SM, Borok RZ y cols. Presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-542.
- Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.
- Hass M, Meehan SM, Karrison TG y cols. Changing etiologies of unexplained adult nephritic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-631.
- Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ y cols. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clinical Nephrology* 2005; 63: 1-7.
- Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-825.
- Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL y cols. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing. *Clin Nephrol* 2004; 61: 90-97.
- Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3106-3114.
- Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H. Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay. *Nefrología* 2005; 25: 113-120.
- Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS y cols. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol* 2000; 53: 325-332.
- Castillo ZM, Matsuoka SJ, Asato HC y cols. Glomerulonephritis primarias: frecuencia de presentación en el período 1996 y 2005, en Lima, Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* 2005; 18: 15-21.
- Quereda C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomeruloesclerosis primaria. *Nefrología* 2007; 27 (Supl. 2): 56-69.
- Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Supl. 6): 45-51.
- Schena FP, the Iain group of Renal Immunopathology. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for seven consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-426.
- Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Supl. 70): S-26-S-32.
- Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 3: 68-73.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM y cols. In nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
- Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-317.
- Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-2310.
- Thomas DB, Franceschini N, Jennette JC y cols. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet* 2003; 362: 629-39.
- Hass M, Yousefzadeh N. Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (6): 1168-1175.