



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

***FRECUENCIA DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN RIÑONES DE  
AUTOPSIAS DE PACIENTES DIABÉTICOS E HIPERTENSOS DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO.***

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

**ADRIANA ITZEL ISLAS RAMOS**

TUTOR: DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F. JULIO 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. Marco Antonio Durán Padilla**

Jefe del Servicio de Patología del Hospital General de México.

---

**Dra. María Virgilia Soto Abraham**

Tutora de tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios...**

Por darme la inmensa dicha de vivir  
y de compartir este triunfo con las personas que amo.

### **A mis padres Noé Islas y Victoria Ramos...**

Por impulsarme día a día con amor a la superación,  
son mi guía en el camino de la vida  
y mi refugio en momentos difíciles.

### **A mis admirables profesores...**

Quienes con paciencia me transmitieron su enseñanza,  
particularmente a la Dra. María Virgilia Soto Abraham.

### **Al Dr. César Luna...**

Por los bellos momentos compartidos y brindarme apoyo incondicional.

## ÍNDICE

1. Índice de tablas y gráficos .....	5
2. Índice de figuras .....	6
3. Resumen .....	7
4. Antecedentes .....	8
5. Justificación .....	21
6. Hipótesis .....	22
7. Objetivo .....	22
8. Material y método .....	23
Diseño del estudio	
Universo de trabajo	
Tamaño de la muestra	
Procedimientos	
Método estadístico	
Consideraciones éticas	
9. Resultados .....	26
10. Discusión .....	40
11. Conclusión .....	42
12. Bibliografía .....	44

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

### TABLAS:

Tabla 1. Frecuencia de lesiones renales	.....	26
Tabla 2. Correlación de frecuencia de MAT	.....	28
Tabla 3. Distribución del tipo de MAT	.....	30
Tabla 4. Correlación del tiempo de DM y MAT	.....	35

### GRAFICOS:

<b>Gráfica 1.</b> Frecuencia de lesiones renales	.....	<b>27</b>
<b>Gráfica 2.</b> Correlación de frecuencia de MAT	.....	<b>28</b>
<b>Gráfica 3.</b> Frecuencia de MAT en hipertensos y diabéticos con hipertensión.	.....	<b>29</b>
<b>Gráfica 4.</b> Frecuencia de MAT en diabéticos e Hipertensos.	.....	<b>29</b>
<b>Gráfica 5.</b> Distribución de tipo de MAT.	.....	<b>30</b>
<b>Gráfica 6.</b> Tiempo de evolución de DM en grupo de diabéticos con hipertensión	.....	<b>31</b>
<b>Gráfica 7.</b> Tiempo de evolución de DM en diabéticos	.....	<b>32</b>
Gráfica 8. Tiempo de evolución de DM en diabéticos con MAT.	.....	<b>33</b>
<b>Gráfica 9.</b> Tiempo de evolución de DM en diabéticos hipertensos con MAT.	.....	<b>34</b>
<b>Gráfica 10.</b> Correlación de tiempo de evolución de DM y MAT.	.....	<b>35</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Glomeruloesclerosis nodular	.....	36
<b>Figura 2.</b> Mesangioesclerosis	.....	36
<b>Figura 3.</b> Microaneurismas	.....	36
<b>Figura 4.</b> Microaneurisma trombosado	.....	36
<b>Figura 5.</b> Gota subcapsular	.....	37
<b>Figura 6.</b> Casquete fibroso	.....	37
<b>Figura 7.</b> Hialinosis y mesangioesclerosis	.....	37
<b>Figura 8.</b> Glomerulomegalia	.....	37
<b>Figura 9.</b> MAT aguda	.....	38
<b>Figura 10.</b> MAT crónica	.....	38
<b>Figura 11.</b> MAT con colapso glomerular	.....	38
<b>Figura 12.</b> Lesión proliferativa extracapilar	.....	38
<b>Figura 13.</b> Amiloidosis glomerular	.....	39
<b>Figura 14.</b> Amiloidosis arteriolar	.....	39
<b>Figura 15.</b> Amiloidosis (rojo Congo)	.....	39
<b>Figura 16.</b> Amiloide A (inmunoperoxidasa)	.....	39

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La Diabetes Mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica de la hiperglucemia y presentan complicaciones graves debido a daño vascular macroangiopático o microangiopático. La nefropatía diabética es la causa de hasta el 30% de las muertes de pacientes diabéticos, la cual tiene una patogénesis compleja con disfunción endotelial que predispone a la presencia de microangiopatía trombótica (MAT). La asociación de diabetes mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica favorece la lesión endotelial en mayor medida, por lo que es importante el estudio de la correlación de éstas entidades y su asociación con la MAT.

**OBJETIVO:** Determinar si existe mayor asociación de microangiopatía trombótica en riñones de autopsias de pacientes diabéticos con hipertensión que en pacientes con diagnóstico aislado de diabetes mellitus ó hipertensión arterial.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo. Se analizaron 75 casos de autopsias de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y ambas, con tinciones de rutina, histoquímica e inmunohistoquímica para Amiloide A. La información obtenida se analizó y correlacionó mediante métodos estadísticos.

**RESULTADOS:** La microangiopatía trombótica se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes diabéticos con hipertensión asociada lo que corresponde a 14 casos (56% de este grupo), el segundo lugar en orden de frecuencia corresponde al grupo de hipertensos con 10 casos (40%), y con menor frecuencia el grupo de diabéticos donde hubo 8 casos (32%). Lo cual indica mayor frecuencia de MAT en el grupo de diabéticos con hipertensión sobre el grupo de diabéticos ( $p=0.015$ ).

**CONCLUSIÓN:** El estudio de autopsia permite identificar ampliamente los cambios histológicos renales que se presentan en la DM dentro de éstos la MAT que ocasiona deterioro de la función renal y que en asociación a la presencia de HAS aumenta su incidencia.

## 1. ANTECEDENTES

### DIABETES MELLITUS

#### HISTORIA

Los datos más antiguos de que se tiene registro acerca del conocimiento de la diabetes mellitus se encuentran en el papiro de Ebers (en el año 1535 a.C.). En éste se habla sobre una enfermedad caracterizada por abundante excreción de orina así como varios remedios y medidas para combatirla, figurando entre éstas las restricciones dietéticas. Sin embargo el término *diabetes* (*dia*: a través; *betes*: pasar), que hace referencia a la poliuria, se le atribuye a Areteo de Capadocia (siglo II d. C.) quien esbozó la sintomatología y su naturaleza progresiva<sup>1,2</sup>.

#### DEFINICIÓN

La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA DIABETES, la define como una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales<sup>3</sup>. Es un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica de la hiperglucemia crónica debida a defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas, que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas; esta desregulación metabólica se asocia a complicaciones en múltiples órganos, predominantemente riñón, retina, nervios y vasos sanguíneos<sup>4</sup>.

#### CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, la clasificación de la diabetes según la etiopatogenia incluye cuatro clases:

- Diabetes tipo 1: resulta de destrucción celular que generalmente lleva a deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: es resultado de defecto progresivo en la secreción de insulina asociado a resistencia a la acción de la misma.
- Otros tipos específicos de diabetes: son secundarias a otras causas por ejemplo defectos genéticos en la función celular, defectos genéticos en la acción de la insulina, uso de fármacos, etc.
- Diabetes mellitus gestacional: diabetes diagnosticada durante el embarazo.<sup>5</sup>

## COMPLICACIONES

La morbilidad asociada a la diabetes de larga evolución de cualquier tipo se debe a varias complicaciones graves causadas principalmente por lesiones que afectan a las arterias musculares de calibre grueso y mediano (macroangiopatía) y disfunción capilar en los órganos diana (microangiopatía).

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión, nefropatía que conlleva a falla renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras y lesiones en la piel de los pies que incrementan el riesgo de amputaciones, así como neuropatía autonómica con alteraciones gastrointestinales, genitourinarias y cardiovasculares así como disfunción sexual. Los pacientes diabéticos tienen además riesgo incrementado de presentar aterosclerosis cardiovascular, arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, así como hipertensión sistémica y dislipidemias; las complicaciones que se presentan a largo plazo son similares en la diabetes tipo 1 y 2. Los cambios morfológicos más importantes son en las arterias (enfermedad macrovascular), membranas basales de los vasos pequeños (microangiopatía), riñones (nefropatía diabética), retina (retinopatía), nervios (neuropatía) entre otros tejidos.<sup>4,6</sup>

## **NEFROPATÍA DIABÉTICA**

La Nefropatía Diabética (ND) es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente (>300 mg/24 horas), disminución de la tasa de filtrado glomerular e hipertensión arterial. Los pacientes con nefropatía frecuentemente desarrollan otras complicaciones principalmente cardiovasculares que elevan el riesgo de mortalidad. Treinta por ciento de los pacientes diabéticos fallecen como resultado de falla renal. Por lo tanto, las complicaciones renales de la diabetes son importantes, y la glomeruloesclerosis y la enfermedad vascular son las causas más importantes de falla renal en el paciente diabético.

## **HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS**

En la nefropatía diabética (ND) se presentan lesiones glomerulares, vasculares renales (arterioloesclerosis principalmente) y pielonefritis con papilitis necrosante. Uno de los primeros cambios en los pacientes diabéticos es el aumento de tamaño por hiperfiltración y la hipertrofia glomerular. En la microscopía de luz se corrobora dicha hipertrofia glomerular, hiperplasia y engrosamiento de las membranas basales glomerulares. La expansión de volumen del mesangio se puede detectar incluso antes con morfometría sobre estudios de microscopía electrónica. Más tarde se produce un incremento progresivo de la matriz mesangial y la celularidad, que puede culminar en un incremento difuso de la matriz mesangial o en glomeruloesclerosis nodular asociada a hialina en las arteriolas, y a veces en la cápsula de Bowman (gota capsular). Los nódulos también conocidos como Kimmelstiel-Wilson (K-W), tienen un aspecto laminado con técnicas de plata. Es frecuente encontrar aneurismas capilares dilatados alrededor de los nódulos de K-W expandidos, que son consecuencia de la mesangiólisis y de la pérdida de los anclajes de las paredes capilares de la membrana basal glomerular al mesangio. Esta mesangiólisis repetida, con el consiguiente incremento de la matriz mesangial de la respuesta reparativa, justifica el aspecto laminar. En ocasiones se

pueden encontrar fragmento de eritrocitos en estos nódulos, que se consideran formas más graves de lesión microvascular localizada.

La membrana basal glomerular presenta un engrosamiento difuso sin espigas ni escisión con técnicas de plata. La hialinosis es frecuente en la nefropatía diabética, por insudación de las proteínas plasmáticas. la expresión “gota hialina” (o capuchón de fibrina) se utiliza para describir la hialinosis en los segmentos periféricos del penacho glomerular. El término “gota capsular” se emplea para describir el aspecto de material hialino dentro de la cápsula de Bowman. Esta última lesión es poco frecuente y muy específica, aunque no patognomónica, de la nefropatía diabética.

La nefropatía diabética se asocia siempre a lesiones en arteriolas y arterias. Las arteriolas aferentes y eferentes muestran hialinosis en la ND. Por el contrario la arteriolonefroesclerosis afecta a la arteriola aferente pero no a la eferente. Las arterias interlobulillares y de mayor calibre presentan arterioesclerosis en la ND.

Existe fibrosis tubulointersticial proporcional en la nefropatía diabética. Las membranas basales glomerulares están engrosadas, y la atrofia tubular y la fibrosis intersticial son proporcionales a la glomeruloesclerosis.

Mediante estudios especiales complementarios como la inmunofluorescencia se puede encontrar refuerzo lineal de las membranas basales glomerulares, con una intensidad que suele ser mayor con IgG. En general se encuentra positividad para las cadenas ligeras kappa y lambda, lo que descarta una enfermedad por depósito de cadenas ligeras o de cadenas pesadas y ligeras porque en estos procesos la tinción sería monoclonal. La ausencia de positividad para C3 o semilunas y la historia clínica también permiten distinguir esta tinción de la observada en la Glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular. Puede observarse también acentuación lineal de la cápsula de Bowman y la membrana basal tubular.

La microscopía electrónica confirma el engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular por ensanchamiento de la lámina densa sin complejos inmunitarios. La membrana basal puede tener un grosor varias veces superior al normal, de hasta 1200-1500 nm (en el adulto normal es de alrededor de 325 nm.). Las células epiteliales viscerales glomerulares muestran borramiento de los pedicelos. La matriz mesangial está expandida, con aumento de las células mesangiales y sin complejos inmunitarios. Las regiones con hialinosis aparecen electrón densas a menudo existen en áreas escleróticas, suelen contener lípidos y no deben confundirse con depósito de tipo inmunocomplejos. La correlación con los hallazgos de inmunofluorescencia y microscopía óptica es útil en este sentido<sup>6</sup>.

Además de dichas alteraciones renales la presencia de depósitos organizados en el mesangio de pacientes con glomeruloesclerosis diabética no es infrecuente, siendo la fibrilosis diabética y amiloidosis las más frecuentes.

La fibrilosis diabética pertenece a las glomerulopatías fibrilares, que son enfermedades definidas por cambios ultraestructurales que demuestran depósitos glomerulares de microfibrillas o microtúbulos. Los depósitos organizados comprenden estructuras elongadas, extracelulares, no ramificadas, sin periodicidad (una estructura que se dispone siempre igual a sí misma) que oscilan entre 8 a 60nm de diámetro.

La presencia de microfibrillas es una observación ultraestructural que fue inicialmente descrita en la amiloidosis sin embargo ahora sabemos que muchas enfermedades pueden tener depósito de diversas microfibrillas. La presentación clínica de un paciente con glomerulopatía fibrilar es proteinuria y la mayoría tienen proteinuria con síndrome nefrótico. Este es generalmente acompañado por hematuria microscópica, hipertensión arterial e insuficiencia renal, haciéndola indistinguible clínicamente de otras entidades solo con la presentación renal. El

diagnóstico diferencial de las glomerulopatías es importante debido a la implicación pronóstica y terapéutica que conllevan<sup>7</sup>.

En 1970, Ezra Sohar y colaboradores, reportaron tres casos de pacientes diabéticos con fibrilosis diabética, dos de ellos tenían hiperglucemia leve y bien controlada, sin embargo cinco años después presentaron signos de retinopatía y nefropatía. Ambos murieron de falla renal diez años después del diagnóstico de diabetes mellitus. El tercer paciente presentó uremia e hiperglucemia por primera vez en su última hospitalización y falleció debido a infarto del miocardio. Los hallazgos histológicos en los tres pacientes fueron idénticos, con depósitos de material homogéneo en los vasos sanguíneos de todos los calibres y en tejido conectivo de muchos órganos; este material se teñía anaranjado brillante con hematoxilina y eosina, positiva con PAS y negativa con rojo Congo.

En los capilares glomerulares dicho material PAS positivo se disponía en un patrón correspondiente a glomeruloesclerosis nodular y difusa descrita por Kimmelstiel y Wilson<sup>7</sup>. En glomérulos con formación de semilunas el material era más prominente y abundante.

La microscopia electrónica de las áreas PAS positivas reveló depósito de material fibrilar localizado en las paredes de los vasos y entre las células endoteliales<sup>8</sup>.

En la diabetes mellitus la glucosilación no enzimática de proteínas como el colágeno está acelerada en proporción a los niveles séricos de glucosa. Esto resulta en incremento irreversible de productos que son capaces de hacer enlaces cruzados con otras proteínas estructurales como las proteínas circulantes que llevan –en el caso del glomérulo- a expansión mesangial y engrosamiento de las membranas basales. Las microfibrillas son más prominentes en el mesangio y miden de 10 a 20nm de diámetro. Sin embargo la presencia de fibrilosis diabética parece no tener implicación clínica más allá de la nefropatía diabética per se<sup>8</sup>. En la microscopía de luz el único hallazgo que puede ser aparente es que la argirofilia presente en los nódulos de glomeruloesclerosis diabética se encuentra disminuida

en las áreas con presencia de depósitos fibrilares. Las fibrillas son sólo identificadas por ultraestructura y miden de 10 a 25nm de diámetro. Son negativas con la tinción de rojo Congo y tioflavina T. Se ha propuesto que estas microfibrillas pueden representar colágena con apariencia ultraestructural inusual, quizá colágena glucosilada depositada en el mesangio e imposible de catabolizar<sup>9</sup>.

La amiloidosis también es un desorden sistémico y sus depósitos pueden encontrarse en cualquier localización del cuerpo. La mayoría de los pacientes con amiloidosis son mayores de 50 años; las manifestaciones renales son proteinuria con o sin síndrome nefrótico e insuficiencia renal.<sup>10,11</sup> El diagnóstico puede ser hecho en biopsia renal, siendo el tipo más común la amiloidosis asociado a cadenas ligeras, principalmente lambda.<sup>12</sup>

En microscopía de luz se observa la presencia de material eosinófilo amorfo, débilmente positivo con PAS y positivo con tinción de rojo Congo, depositado en el mesangio, intersticio y/o en los vasos sanguíneos. El amiloide en las paredes capilares y el mesangio ocasiona una apariencia peculiar con formación de espículas de material positivo con la tinción de plata, que es característico pero no patognomónico ya que también pueden ser vistas en la glomerulopatía fibrilar de la cual hablaremos más adelante. La birrefringencia verde manzana necesita ser demostrada en asociación con el material rojo Congo positivo, para el diagnóstico de amiloidosis<sup>13</sup>.

La microscopía electrónica puede confirmar el diagnóstico de amiloidosis mostrando la presencia de fibrillas dispuestas al azar, no ramificadas, con diámetro entre 8 a 12nm, en los diversos compartimentos renales (mesangio, capilares, intersticio o vasos).<sup>14</sup>

El amiloide puede resultar de muchas enfermedades y es derivado de una única proteína precursora sérica. Ésta incluye reactantes de fase aguda (proteína amiloide A, beta-2-microglobulina) proteínas reguladoras (transtiretina) y

fragmentos de inmunoglobulinas (cadenas ligeras de inmunoglobulinas). Las dos formas más comunes de amiloide renal son designadas “AL” que está compuesto principalmente por cadenas ligeras de inmunoglobulinas y “AA” que es derivado de proteína amiloide A sérica<sup>11</sup>.

## **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y MICROANGIOPATÍA**

El endotelio es un epitelio plano simple constituido por una capa monocelular que recubre la superficie interior de todos los vasos sanguíneos, separando la sangre circulante de los tejidos. Considerado durante muchos años una barrera inerte, hoy se conoce que el endotelio es una interfase biológicamente activa que mantiene el flujo sanguíneo a nivel venoso y arterial, modula el tono vascular, regula el paso de células y fluidos entre la sangre y los tejidos, interviene en los fenómenos inflamatorios de cualquier origen, controla las propiedades hemostáticas de la sangre y participa en la generación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)<sup>15</sup>; las células endoteliales proliferan, migran y están asociadas a un laberinto primitivo vascular que sirve andamio para el reclutamiento y proliferación de células musculares lisas.<sup>16</sup>

En la diabetes mellitus existe daño y disfunción endotelial; este último comprende anomalías que incluyen alteraciones en la función de barrera del endotelio, desbalance en las propiedades antitrombóticas, generando microangiopatía trombótica –de la que hablaremos a continuación- y funciones de síntesis alteradas. La presencia de albuminuria en pacientes con nefropatía diabética ha sido evaluada como un signo de disfunción endotelial-vascular global.<sup>17</sup>

## **MICROANGIOPATIA TROMBOTICA (MAT)**

El término Microangiopatía Trombótica (MAT) fue propuesto por Symmers en 1952<sup>18</sup> para describir las lesiones presentes en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). MAT se utiliza para definir un proceso patológico caracterizado por el engrosamiento de las paredes de las arterias

pequeñas, arteriolas y capilares y por la presencia de trombos intraluminares de plaquetas y fibrina. Las paredes vasculares presentan tumefacción y descamación del endotelio y acúmulo de un material mucoide, translucido, en el espacio subendotelial. Estas lesiones producen una oclusión parcial o total de la luz de los pequeños vasos.<sup>19</sup> La microangiopatía trombótica que afecta al riñón consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes de diferentes etiologías.

El cuadro clínico es caracterizado por la triada integrada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo; puede estar o no asociada a un padecimiento sistémico, y en caso de afectar diversos órganos se puede manifestar mediante petequias, púrpura, sangrado de tubo digestivo, afasia, disfasia, parestesia, problemas visuales, convulsiones y coma.

## **PATOGÉNESIS**

La lesión del endotelio, desencadenada por cualquier agente etiológico, origina alteraciones en sus propiedades anticoagulantes, disminuye su actividad fibrinolítica y facilita la exposición de la superficie subendotelial, que es trombogénica.

En condiciones normales, las células endoteliales sintetizan muchas sustancias que intervienen en la coagulación y en la fibrinólisis, tales como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), (potente inhibidor de la agregación plaquetaria), Óxido Nítrico (NO) (vasodilatador) factor de von Willebrand (agregante plaquetario) y tromboxano A<sub>2</sub>. La lesión del endotelio, disminuye la producción de prostaciclina, desestabiliza el balance entre la PGI<sub>2</sub> y tromboxano, disminuye la síntesis de NO y favorece la liberación a la sangre de multímeros excesivamente grandes de factor de V. Willebrand.<sup>19</sup>

La MAT clásicamente incluye dos síndromes:

1. Púrpura trombocitopénica trombótica
2. Síndrome urémico hemolítico

Las características histopatológicas de la TTP son: trombos hialinos en la luz de las arteriolas terminales y capilares. Las lesiones trombóticas están acompañadas por proliferación celular endotelial localizada.

Los órganos principalmente afectados son entre otros los riñones, en los que la MAT es causa de daño vascular. El glomérulo se encuentra constituido por podocitos (células epiteliales altamente especializadas), una membrana glomerular fenestrada y una membrana basal glomerular; estas tres estructuras componen la barrera de filtración glomerular, dicha función es mantenida por los podocitos a través de múltiples mecanismos como son: a) los diafragmas de barrido entre los pedicelos, b) la síntesis e integridad de la membrana celular y c) las interacciones de las células endoteliales.

El síndrome de anemia hemolítica se puede asociar a enfermedades con diarrea o sin diarrea, y puede ser esporádica o familiar. Las enfermedades asociadas a diarrea son secundarias a infección por *Escherichia coli*. El mecanismo de esto es la producción de verocitotoxinas y moléculas de adhesión, que facilitan la unión de bacterias a las células epiteliales con efecto citotóxico directo sobre los endotelios, principalmente en presencia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de la interleucina IL-1.<sup>20,21</sup>

La forma esporádica ha sido ligada a mutaciones en el complemento regulador de la proteína del factor H. esta forma denominada púrpura trombocitopénica trombótica ha sido ligada a anomalías de las metaloproteinasas que son las responsables de la ruptura del factor largo de Von Willebrand en multímeros pequeños menos activos (ahora llamados ADAMTS-13). Se puede encontrar

deficiencia de un inhibidor de la proteasa. La ausencia de la proteasa resulta en un aumento de multímeros VWT, que son protrombóticos.

Sin embargo actualmente se sabe que la MAT describe una lesión patológica y no sólo un síndrome clínico. Se ha reportado muchos individuos en los que se encuentran hallazgos de MAT sin trombocitopenia y sin causas identificables. Sabiendo esto, la clasificación etiológica de la microangiopatía trombótica es:

- Idiopática: sin etiología subyacente, sin historia familiar.
- Secundaria: autoinmune (p.ej. lupus), postrasplante, drogas (inhibidores de la calcineurina, mitomicina, clopidogrel), infecciones, neoplasia y mutaciones genéticas.<sup>22</sup>

Con respecto a la MAT en la hipertensión maligna, se sabe que es una complicación bien reconocida en este tipo de pacientes; en casos de hipertensos que cursan con cifras iguales o superiores a 200/140mmHg, papiledema y hemorragias o exudados retinianos la entidad se denomina hipertensión maligna. Si el paciente presenta incremento significativo de la cifras tensionales en comparación a las previas, asociada a evidencia de daño vascular pero sin papiledema el cuadro se define como hipertensión acelerada.<sup>23</sup>

## **HALLAZGOS PATOLÓGICOS**

En la MAT, el aspecto macroscópico de los riñones varía en función de la intensidad y la duración de la enfermedad. En la fase aguda, el riñón puede estar aumentado de tamaño, edematoso, congestivo, con petequias y pequeñas hemorragias corticales; en los casos más graves, pueden verse infartos en parches o extensa necrosis cortical. En las etapas más evolucionadas, el riñón puede ser normal o estar disminuido de tamaño, con cicatrices en parches y con depósitos de calcio en relación con las zonas previamente necrosadas.

Las lesiones histológicas renales pueden ser variables y afectar preferentemente a los glomérulos (*MAT glomerular*), afectar a las pequeñas arterias (*MAT vascular*) o expresarse como *necrosis cortical*.

En las etapas iniciales, los glomérulos presentan engrosamiento de la pared capilar, con tumefacción y descamación del endotelio. Hay edema del espacio subendotelial y acumulación de material fibrino-mucoide traslucido. A veces, existe neoformación de membrana basal e interposición de células mesangiales lo que origina imágenes de dobles contornos. En la luz de los capilares glomerulares pueden verse eritrocitos fragmentados, fibrina y trombos de plaquetas. La matriz mesangial está edematosa con aspecto finamente reticular, pero sin incrementos significativos de la celularidad mesangial. En la microscopía electrónica se observa la presencia de material fibrilar acelular en la región subendotelial.

El mesangio muestra pérdida de la arquitectura con apoptosis de las células mesangiales (mesangiólisis). La disolución parcial o completa de la matriz mesangial y de las células resulta en el desarrollo de dilatación aneurismática de los capilares. El daño isquémico se caracteriza por colapso y engrosamiento de las paredes capilares con plegamiento de éstas. En el daño vascular agudo estos hallazgos se hacen prominentes y las lesiones vasculares incluyen trombosis de las arteriolas y arterias. Cuando ocurre necrosis de los capilares glomerulares se pueden observar medias lunas. En lesiones progresivas la proliferación y respuesta esclerótica se combinan en el glomérulo. Las áreas de mesangiólisis progresan a cambios escleróticos, con proliferación de las células glomerulares intrínsecas, lo que puede producir un cambio compatible con patrón membranoproliferativo.

La MAT arterial afecta a las arterias interlobulares y a las arteriolas. En estadios iniciales, la luz arteriolar está ocluida por expansión mixoide del espacio subendotelial. Además, pueden verse depósitos de fibrina limitados a la íntima o con extensión a la pared vascular, acompañándose en ocasiones, de infiltrado de

polimorfonucleares. Pueden verse trombos intraluminales, eritrocitos fragmentados, proliferación miointimal con apariencia edematosa (proliferación mixoide de la íntima) y a veces, necrosis fibrinoide de la pared arteriolar.

Con el estudio de inmunofluorescencia, en los glomérulos existen depósitos de fibrinógeno a lo largo de la pared de los capilares glomerulares y en los ejes mesangiales. Se pueden ver también depósitos granulares de IgM, C3 y C1q en las paredes de los capilares, siendo infrecuentes los depósitos de IgA e IgG. En las paredes de las arterias pequeñas y arteriolas, hay depósitos de fibrina, IgM, C3 y a veces C1q. En la ultraestructura, los capilares glomerulares presentan células endoteliales edematosas con citoplasma pálido, con escasos organelos. El dato más característico es el engrosamiento de la pared de los capilares por expansión del espacio subendotelial, que está ocupado por un material pálido finamente granular, correspondiente a fibrina y restos celulares, rodeados de una fina capa de material tipo membrana basal.<sup>20</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

La microangiopatía trombótica glomerular y arteriolar en pacientes con asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica -sea ésta primaria o secundaria- es un hallazgo frecuente siendo una causa de deterioro de la función renal.

Se realiza este estudio para determinar si la microangiopatía trombótica incide más frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial asociadas que en aquellos con cualquiera de éstas patologías aisladas.

La presencia de MAT puede determinar el deterioro rápido y progresivo de la función renal en pacientes diabéticos por lo que el diagnóstico oportuno de esta entidad es vital para optimizar su manejo médico disminuyendo los costos y mejorando quizá la sobrevida.

#### **4. HIPÓTESIS**

La frecuencia de microangiopatía trombótica en riñón en casos de autopsias de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus en el Hospital General de México es mayor en asociación a daño vascular generado por hipertensión arterial sistémica, en comparación con diabetes mellitus aislada.

#### **5. OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existe mayor asociación de microangiopatía trombótica en riñones de autopsias de pacientes diabéticos con hipertensión que en pacientes con diagnóstico aislado de diabetes mellitus ó hipertensión arterial.

## 6. MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo.

La muestra consistió en 80 casos de Autopsias de pacientes atendidos y fallecidos en el Hospital General de México. Se revisaron los protocolos de autopsia y se seleccionaron todos aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y Diabetes con Hipertensión.

Los casos incluidos se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

Aquellos que contaran con el diagnóstico postmortem de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y ambas.

Se eliminaron los casos que:

Presentaran muestras mal conservadas, o bloques de parafina con tejido insuficiente para nuevos cortes histológicos.

La muestra final fue de 75 casos.

Las variables dependientes son: glomeruloesclerosis difusa, glomeruloesclerosis nodular, fibrosis intersticial, semilunas, microangiopatía trombótica, arteriolonefroesclerosis, hialinosis, microaneurismas, lesiones esclerosantes secundarias, gota subcapsular, casquete fibroso, amiloide, glomerulomegalia.

Las variables independientes fueron Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus con Hipertensión Arterial Sistémica, tiempo de evolución de Diabetes Mellitus.

Método estadístico: Se utilizó el programa estadístico spss 16.0 para Windows y Microsoft Excel Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis comparativo se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos y tipos de

variables. Para determinar la correlación entre variables utilizó correlación de Pearson o Spearman para cada tipo de variable. Para determinar la eficacia de los procedimientos se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada procedimiento. Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ .

Se analizaron las tinciones de hematoxilina y eosina (HE), ácido peryodico de Shift (PAS), tricrómico de Masson (Masson) y plata metenamina de Jones (PM) y en 4 también se realizó tinción de rojo Congo e inmunohistoquímica para Amiloide A. La evaluación con HE se realizó en microscopio óptico de 4 objetivos.

Técnica de Inmunohistoquímica para Amiloide A.

Recuperación antigénica con buffer de citratos ph 7 por 5 minutos a 121 °C en olla de presión.

1. Enfriamiento de la laminilla por 20 minutos a temperatura ambiente.
2. Bloqueo de inmunoperoxidasa endógena por 5 minutos.

Incubación del anticuerpo vimentina (Amiloide A (Anti-Human Amyloid A. Clon mc1 IR605 Dako) por 30 minutos a temperatura ambiente.

3. Incubación del sistema de detección por 30 minutos a temperatura ambiente.
4. Incubación DAB a temperatura ambiente.
5. Contraste con hematoxilina de Harris.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

La realización del estudio no implicó algún procedimiento extra al estudio de autopsia médica. Todos los estudios de autopsia realizados en el Hospital General de México, cuentan con el consentimiento previo de los familiares del fallecido.

Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la secretaría de salud a través del Diario Oficial de la Federación.

## 7. RESULTADOS

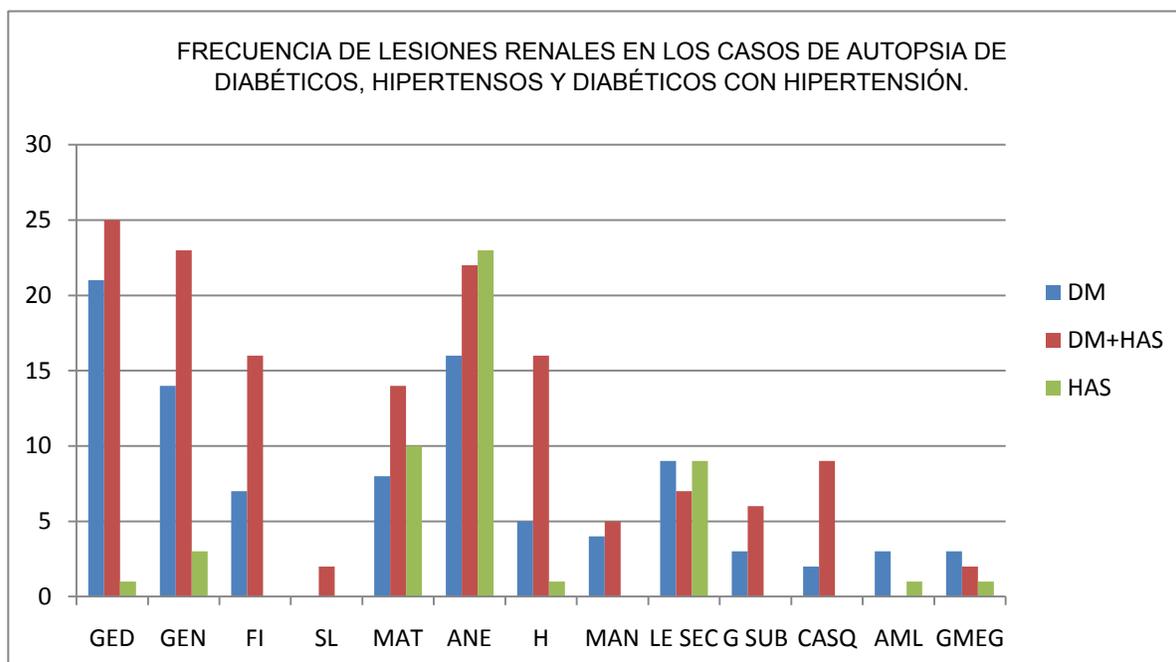
Se revisaron protocolos de autopsia de 75 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, Hipertensión y Diabetes mellitus con Hipertensión Arterial Sistémica, distribuidos en tres grupos, cada uno formado por 25 casos.

En cada uno de los grupos ( Diabetes  $n_x=25$ , Hipertensión  $n_y=25$ , Diabetes con Hipertensión  $n_z=25$ ) se evaluaron los siguientes criterios histológicos: glomeruloesclerosis difusa (GED), glomeruloesclerosis nodular (GEN), fibrosis intersticial (FI), semilunas (SL), microangiopatía trombótica (MAT), arteriolonefroesclerosis (ANE), hialinosis (H), microaneurismas (MAN), lesiones esclerosantes secundarias (LE SEC), gota subcapsular (G SUB), casquete fibroso (CASQ), amiloide (AML), glomerulomegalia (GMEG), resultando los hallazgos presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de lesiones renales en los casos de autopsia de pacientes diabéticos, hipertensos y diabéticos con hipertensión.

Hallazgos histológicos	DM	DM+HAS	HAS
GED	21	25	1
GEN	14	23	3
FI	7	16	0
SL	0	2	0
MAT	8	14	10
ANE	16	22	23
H	5	16	1
MAN	4	5	0
LE SEC	9	7	9
G SUB	3	6	0
CASQ	2	9	0
AML	3	0	1
GMEG	3	2	1

La lesión histológica más frecuente observada en el grupo de diabéticos es la glomeruloesclerosis difusa, seguida de arteriolonefroesclerosis; en el grupo de diabéticos con hipertensión arterial sistémica la lesión más frecuente es la glomeruloesclerosis difusa, seguida de glomeruloesclerosis nodular, por último en el grupo de hipertensión arterial sistémica, las dos lesiones más frecuentes son la arteriolonefroesclerosis, seguida de microangiopatía trombótica. (Gráfica 1).



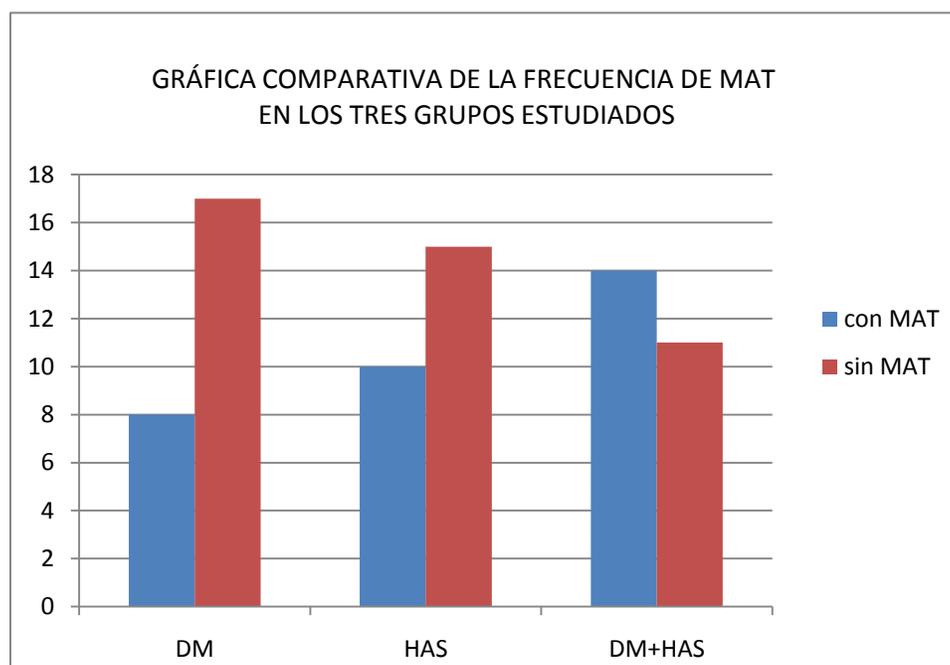
Gráfica 1. En esta gráfica observamos la frecuencia de lesiones histológicas renales por grupo de estudio (DM, DM e HAS, HAS).

Con respecto a MAT, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes diabéticos con hipertensión asociada lo que corresponde a 14 casos (56% de este grupo), el segundo lugar en orden de frecuencia corresponde al grupo de hipertensos con 10 casos (40%), y con menor frecuencia el grupo de diabéticos donde hubo 8 casos (32%). Lo cual indica mayor frecuencia de MAT en el grupo de diabéticos con hipertensión sobre el grupo de diabéticos ( $p=0.015$ ) Tabla 2.

Tabla 2. CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE MAT EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO.

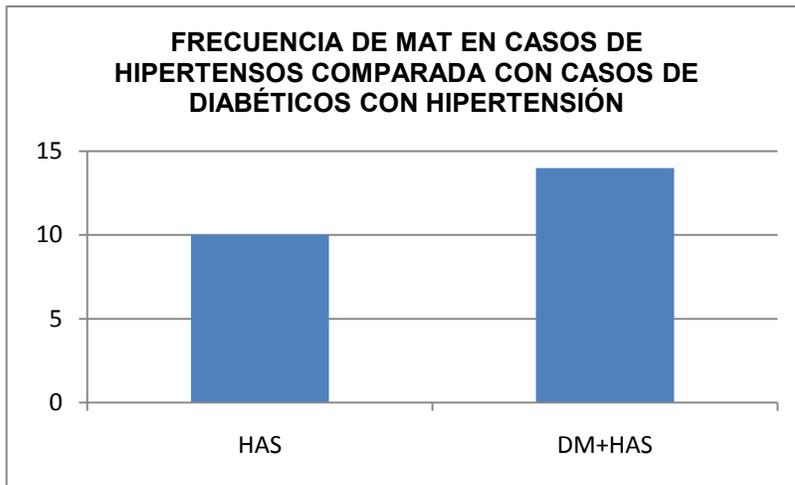
	DM	HAS	DM+HAS	Total
con MAT	8	10	14	32
sin MAT	17	15	11	43
Total	25	25	25	75

Al comparar la frecuencia de MAT en los tres grupos de estudio, se observa que los grupos de diabéticos y de hipertensos no mostraron predominio de MAT con respecto al grupo de diabéticos con hipertensión. Gráfica 2.

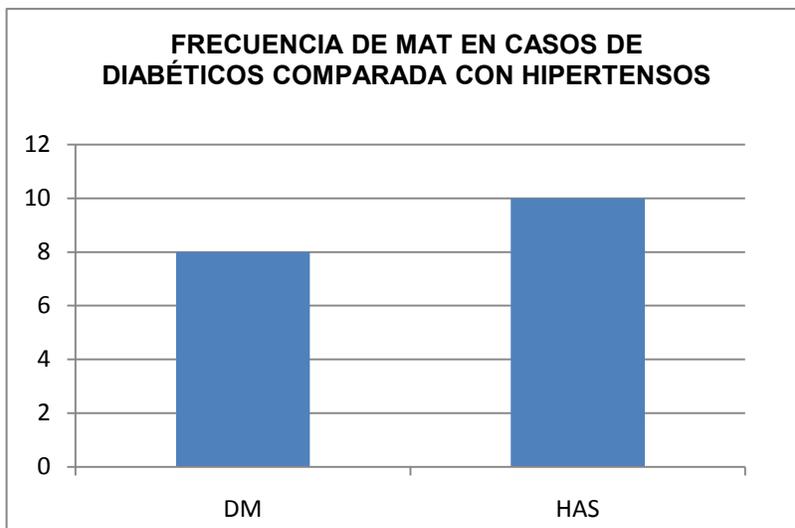


Gráfica 2. En esta gráfica observamos la frecuencia de MAT por grupo de estudio.

Resulta más claro al comparar solo dos grupos el predominio de MAT en el grupo de diabéticos con hipertensión con respecto al grupo de hipertensos ( $p=0.10$ ) y el predominio en el grupo de hipertensos con respecto al grupo de diabéticos ( $p=0.41$ ). (Gráficas 3 y 4).



Gráfica 3. Gráfico que muestra la comparación de la frecuencia de MAT comparando el grupo de pacientes hipertensos contra diabéticos con hipertensión.



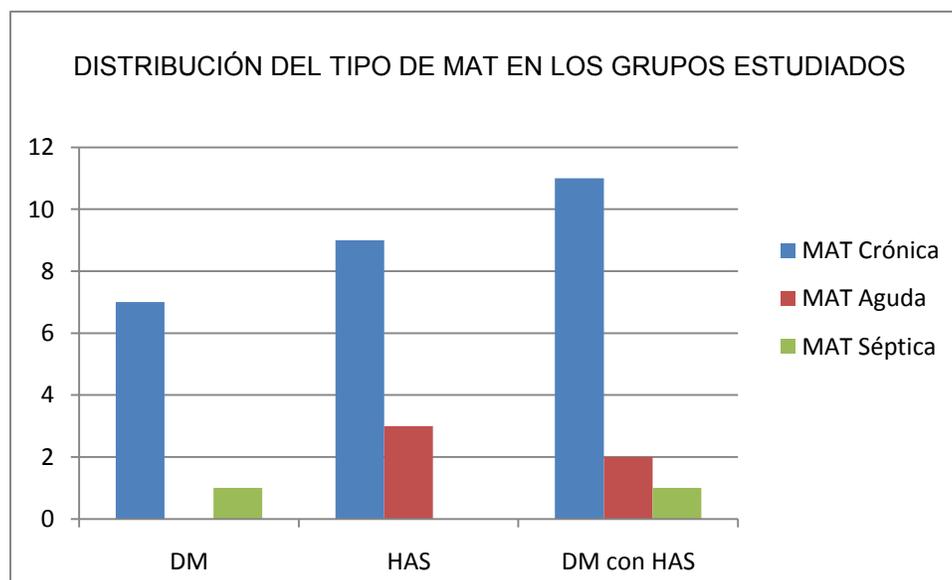
Gráfica 4. Gráfico que muestra la comparación de la frecuencia de MAT comparando el grupo de pacientes diabéticos contra hipertensos.

Referente al tipo de MAT observada en los tres grupos esta se distribuyó como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE MAT EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

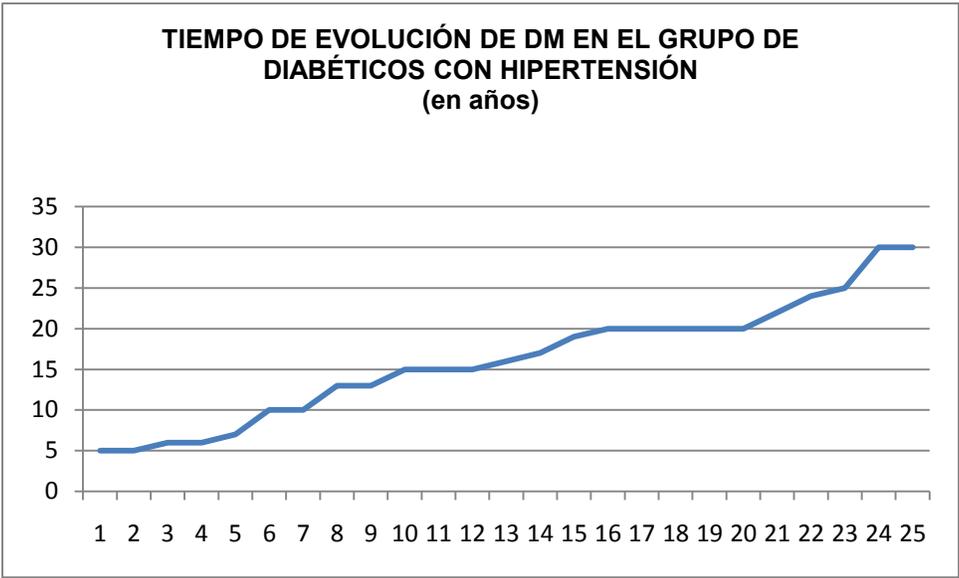
	DM	HAS	DM con HAS
MAT Crónica	7	9	11
MAT Aguda	0	3	2
MAT Séptica	1	0	1

El tipo de MAT que predomina en cada uno de los tres grupos es la crónica, y el tipo menos frecuente es la MAT séptica, observada solo en los grupos de diabéticos y diabéticos con hipertensión y ausente en el grupo de hipertensos.



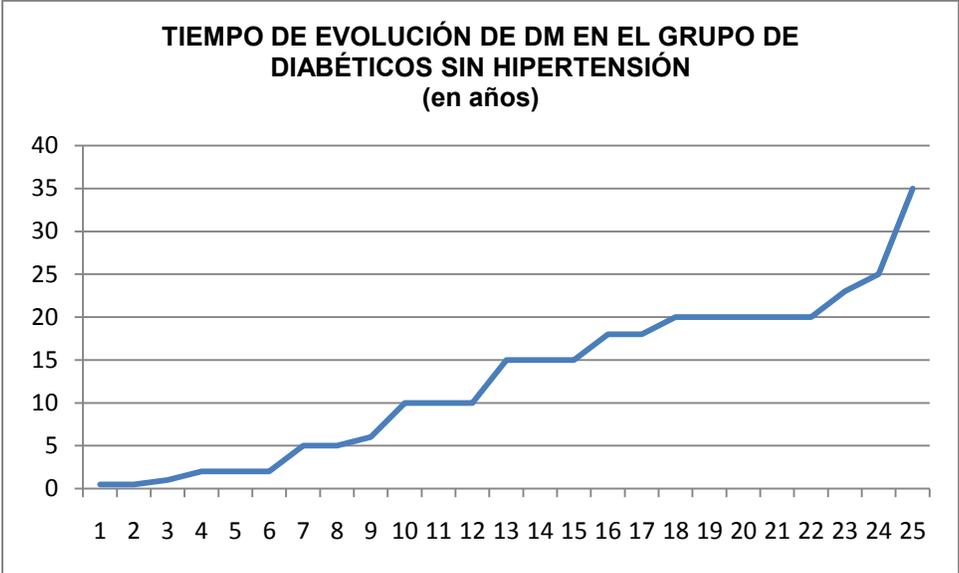
Gráfica 5. Esta gráfica ilustra la distribución del tipo de MAT (crónica, aguda o séptica) en los tres grupos de estudio.

El tiempo de evolución de diabetes mellitus en el grupo de diabéticos con hipertensión oscila en un rango muy amplio de 5 a 30 años y una media de 16.12 años. (Gráfica 6)



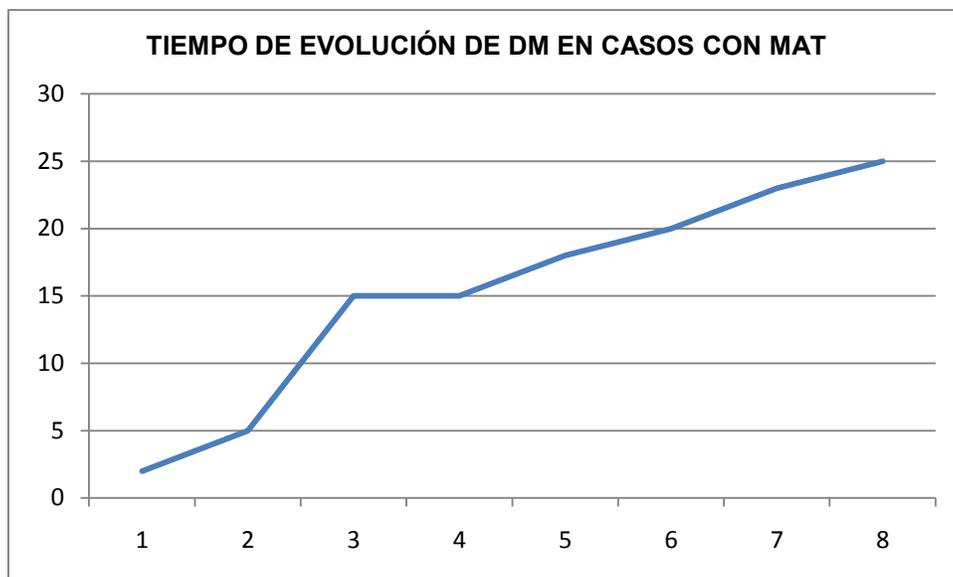
Gráfica 6. Gráfica que muestra el tiempo de evolución de la diabetes mellitus en el grupo de pacientes diabéticos con hipertensión.

El tiempo de evolución de diabetes mellitus en el grupo de diabéticos oscila en un rango muy amplio de 0.5 a 35.0 años y una media de 12.72 años. (Gráfica 7)



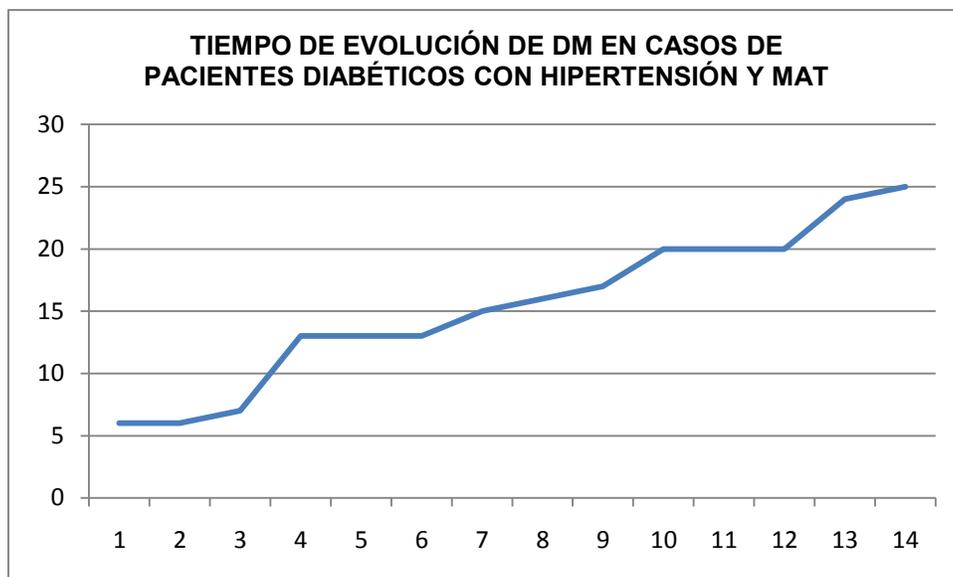
Gráfica 7. Gráfica que muestra el tiempo de evolución de la diabetes mellitus en el grupo de pacientes diabéticos sin hipertensión.

El tiempo de evolución de diabetes mellitus en el grupo de diabéticos que presentaron MAT se encontró en el rango de 2 a 25 años con una media de 15.37 años. (Gráfica 8).



Gráfica 8. Gráfica que muestra el tiempo de evolución de la diabetes mellitus en el grupo de pacientes diabéticos con MAT.

El tiempo de evolución de diabetes mellitus en el grupo de diabéticos con hipertensión que presentaron MAT se encontró en el rango de 6 a 25 años con una media de 15.35 años. (Gráfica 9).

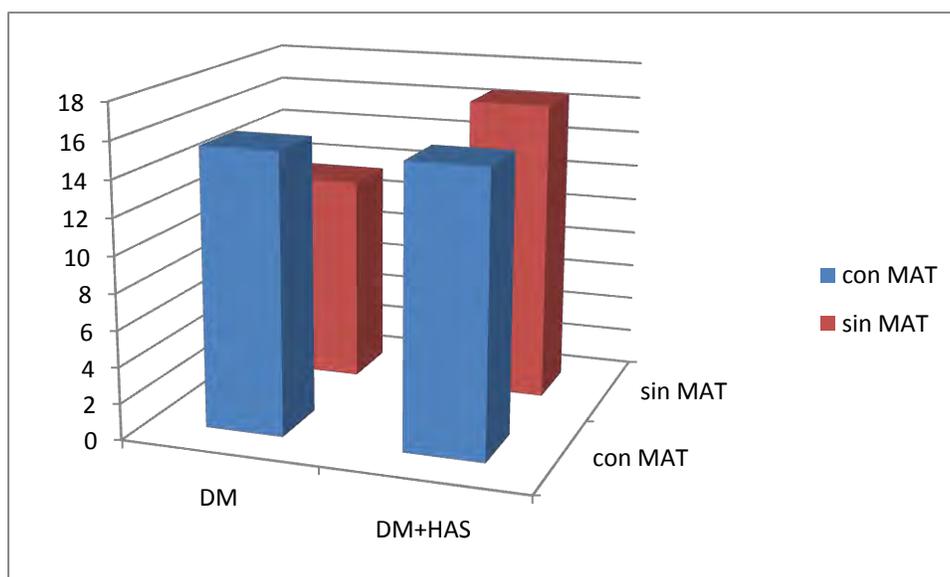


Gráfica 9. Gráfica que muestra el tiempo de evolución de la diabetes mellitus en el grupo de pacientes diabéticos e hipertensos con MAT.

Al buscar la correlación entre MAT y el tiempo de evolución de DM se encontró que en los casos donde se presentó MAT tanto en el grupo de diabéticos y de diabéticos con hipertensión, el tiempo promedio de evolución fue de aproximadamente 15 años para ambos grupos, el mayor tiempo promedio de evolución de DM (16.5 años) ocurrió en el grupo de diabéticos con hipertensión sin MAT y el menor tiempo promedio (11.4 años) corresponde al grupo de diabéticos sin MAT ( $p=0.21$ ). (Tabla 4. Y Gráfica 10)

**Tabla 4. CORRELACIÓN ENTRE EL TIEMPO PROMEDIO DE EVOLUCIÓN DE DM Y PRESENCIA DE MAT EN LOS GRUPOS DE DIABÉTICOS Y DIABÉTICOS CON HIPERTENSIÓN**

	DM	DM+HAS
con MAT	15.37 años	15.35 años
sin MAT	11.47 años	16.54 años



Gráfica 10. Correlación entre el tiempo de evolución de DM y presencia de MAT, en los grupos de diabéticos y diabéticos e hipertensos ( $p=0.21$ ).

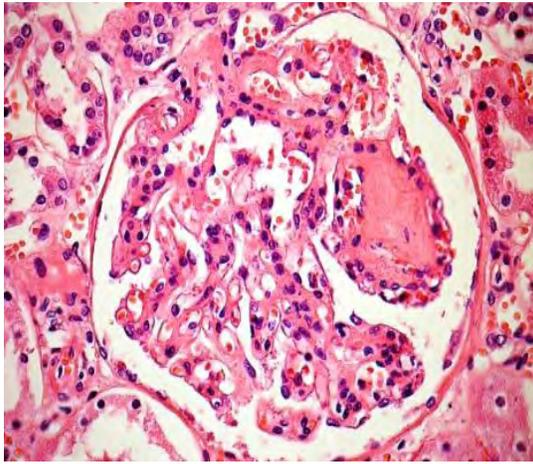


Figura 1: Glomerulosclerosis nodular. (HyE, 40x)

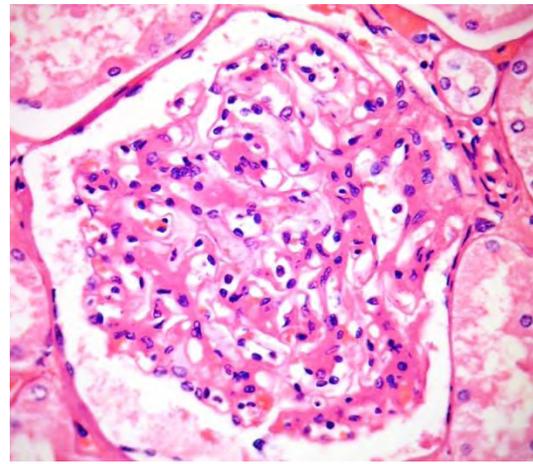


Figura 2: Mesangiosclerosis. (HyE, 40x)

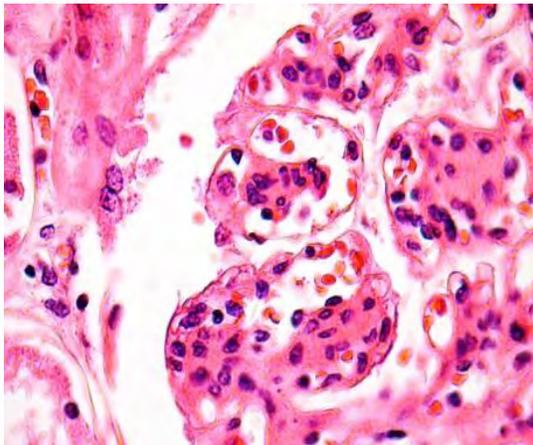


Figura 3: Formación de microaneurismas en la periferia del ovillo capilar. (HyE, 40x)

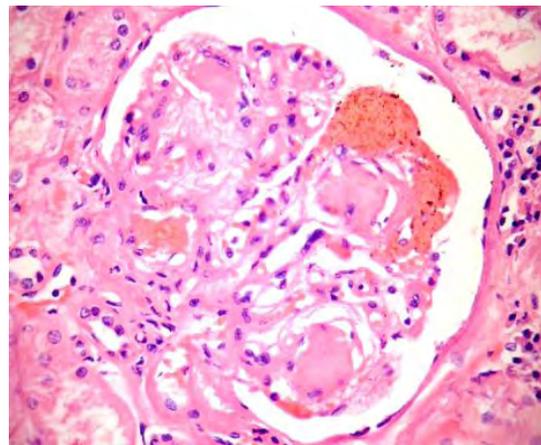


Figura 4: Microaneurisma trombosado y lesiones nodulares. (HyE, 40x)

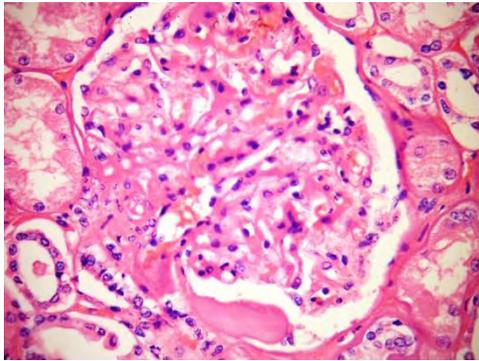


Figura 5: Gota subcapsular (lesión insudativa). (HyE, 40x)

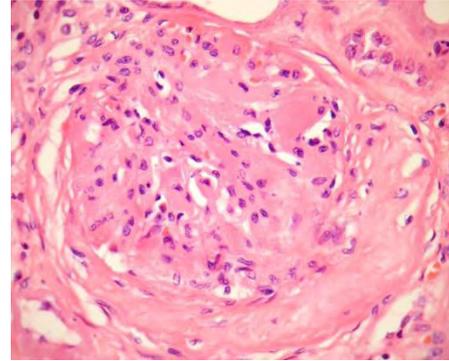


Figura 6: Casquete fibroso. (HyE, 40x)

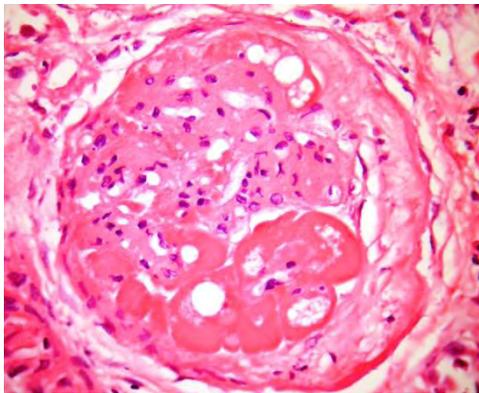


Figura 7: Hialinosis y mesangioesclerosis. (HyE, 40x)

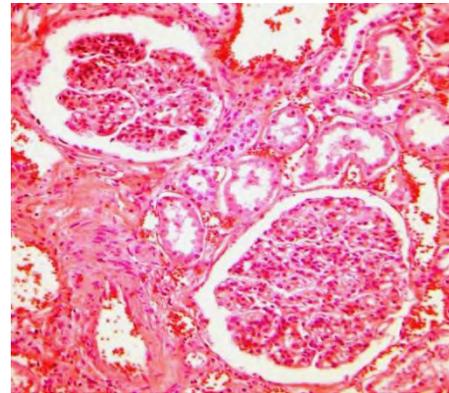


Figura 8: Glomerulomegalia. Glomérulo aumentado de tamaño (abajo a la derecha) comparado con glomérulo de tamaño normal (arriba izquierda). (HyE, 20x)

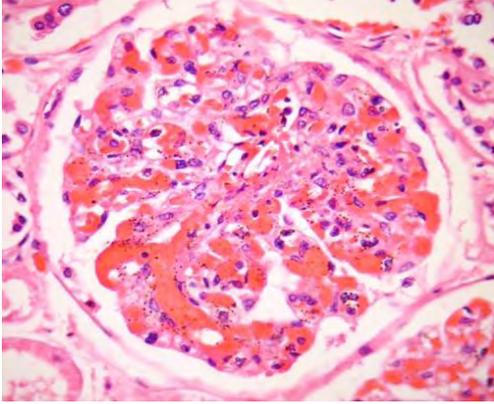


Figura 9: Microangiopatía trombótica aguda. Las luces capilares están ocupados por trombos de fibrina. (HyE, 40x)

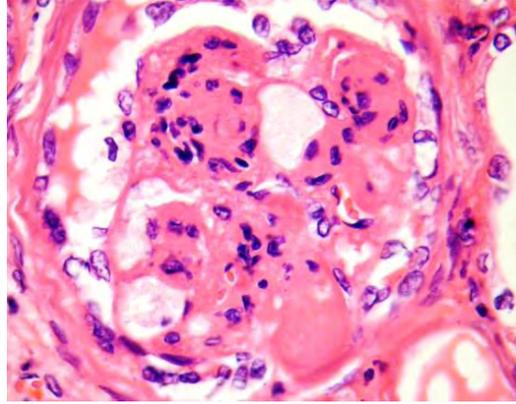


Figura 10: Microangiopatía trombótica crónica. Patrón nodular con obliteración de la luz capilar y células espumosas. (HyE, 40x)

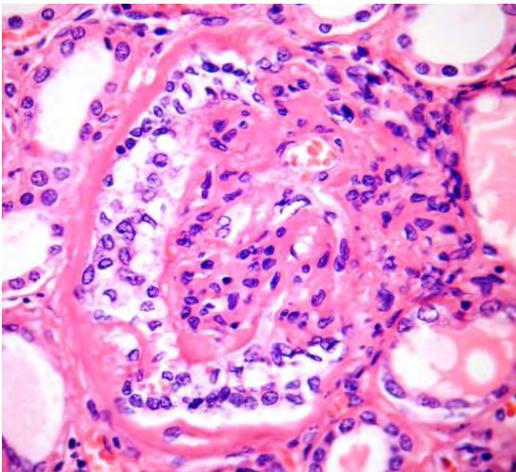


Figura 11: Microangiopatía trombótica crónica con colapso. Las luces capilares están obliteradas y hay prominencia de podocitos formando una corona. (HyE, 40x)

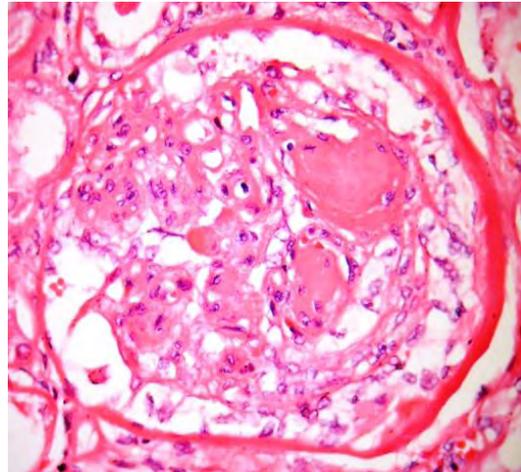


Figura 12: Semiluna fibrocelular (proliferación extracapilar). (HyE, 40x)

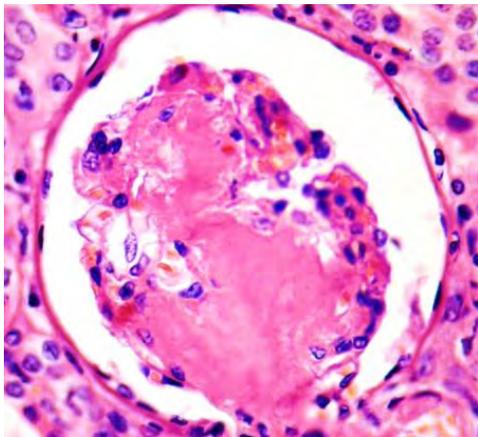


Figura 13: Amiloidosis glomerular. Material eosinófilo amorfo que simplifica la histología del glomérulo. (HyE, 40x)

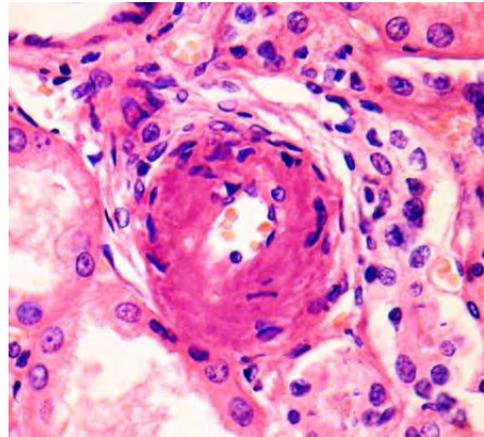


Figura 14: Amiloidosis arteriolar. (HyE, 40x)

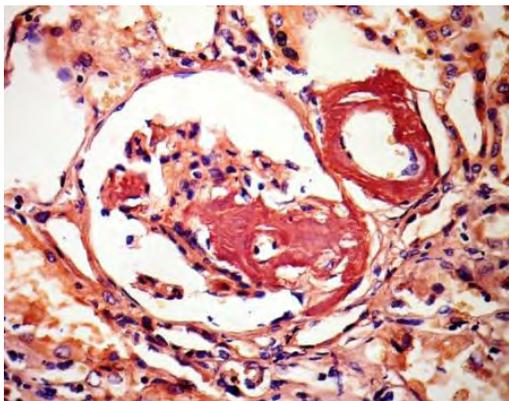


Figura 15: Amiloidosis glomerular y de la arteriola aferente. Positividad con tinción de rojo Congo (Histoquímica, 40x)

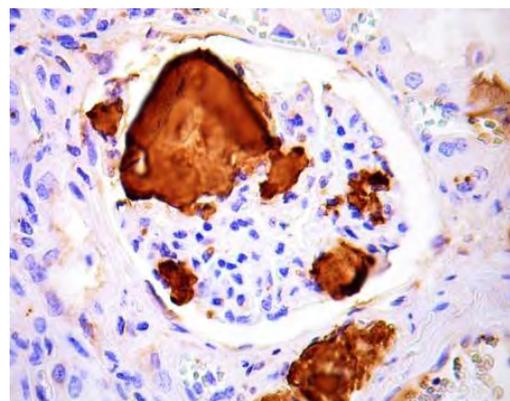


Figura 16: Reacción de inmunohistoquímica con intensa positividad para Amiloide A. (Inmunoperoxidasa, 40x)

## 8. DISCUSIÓN

Actualmente las enfermedades crónico-degenerativas desempeñan un papel fundamental en la morbilidad mundial con alto impacto socioeconómico debido a sus complicaciones y secuelas.

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos, crónico-degenerativos, que cursa con disfunción endotelial y complicaciones graves macroangiopáticas y microangiopáticas.

La microangiopatía trombótica que afecta al riñón consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes de etiologías variadas. Hay poca información en la literatura que exponga la relación de microangiopatía trombótica con diabetes mellitus y no encontramos hasta el momento estudios acerca de la asociación de MAT en diabéticos con hipertensión.

La presencia de MAT puede determinar el deterioro rápido y progresivo de la función renal en pacientes diabéticos por lo que el diagnóstico oportuno de esta entidad es vital para optimizar su manejo médico.

En nuestro trabajo se estudiaron casos de diabéticos, hipertensos y diabéticos con hipertensión; se buscó intencionadamente la presencia de MAT en asociación con cada grupo, se encontró mayor frecuencia de MAT en los casos de pacientes diabéticos con hipertensión, con lo cual se confirma la hipótesis de trabajo, con una  $p=0.015$  resultando estadísticamente significativo, esto sirve como base para proponer la realización de biopsia renal en pacientes diabéticos con hipertensión ya que se demostró que es posible la existencia de MAT en estos pacientes y no solo las lesiones diabéticas o hipertensivas. Con respecto a la frecuencia de MAT en el grupo de diabéticos y en el de hipertensos, se encontró mayor frecuencia de

MAT en el grupo de hipertensos sobre el grupo de diabéticos pero esta asociación no resultó estadísticamente significativa.

Las lesiones renales más comunes en diabéticos con hipertensión son glomeruloesclerosis difusa y glomeruloesclerosis nodular, las lesiones más comunes en diabéticos son glomeruloesclerosis difusa y arteriolonefroesclerosis y las lesiones renales más comunes en hipertensos son arteriolonefroesclerosis y microangiopatía trombótica, esto no significa en términos relativos que la MAT es más frecuente en hipertensos sino que la glomeruloesclerosis difusa, la glomeruloesclerosis nodular y la arteriolonefroesclerosis son hallazgos mucho más frecuentes en diabéticos y diabéticos con hipertensión.

Otras lesiones frecuentemente encontradas en pacientes con diabetes mellitus es el depósito de material fibrilar organizado en glomérulos, intersticio o vasos. En nuestro estudio cuatro pacientes diabéticos presentaron en los vasos arteriolares y en el glomérulo depósito de material eosinófilo amorfo positivo con tinción de rojo Congo y con inmunoperoxidasa para Amiloide A. La presencia de este material ocasiona lesiones glomerulares con patrón nodular que deben ser diferenciadas de la glomeruloesclerosis nodular ya que el comportamiento clínico, el tratamiento y pronóstico varían considerablemente.

Una conjetura al iniciar el estudio aunque no fue el objetivo general es que existía relación entre el tiempo de evolución de la diabetes y la frecuencia de MAT sin embargo no encontramos relación estadísticamente significativa ya que resultó que los pacientes con mayor tiempo de evolución en el caso de diabéticos con hipertensión no presentaron MAT. Esto puede deberse al amplio rango que existe con respecto a los años de evolución de diabetes mellitus ya que en el grupo de diabéticos es desde 6 meses hasta 35 años y en el de diabéticos con hipertensión es de 5 a 30 años. Estos resultados podrían resultar significativos al analizar una muestra más amplia.

## 9. CONCLUSIÓN

La Diabetes Mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que cursa con disfunción endotelial, siendo este el principal factor para el desarrollo de sus complicaciones macro y microangiopáticas.

La Nefropatía Diabética, principal complicación que aumenta la mortalidad de los pacientes diabéticos muestra una amplia variedad de lesiones histológicas glomerulares y vasculares, siendo característica la glomeruloesclerosis nodular con formación de nódulos periféricos acelulares en el ovillo capilar (lesión de Kimmestiel-Wilson), el ensanchamiento de la matriz mesangial (mesangioesclerosis), dos lesiones que en este estudio resultaron ser las más frecuentes en el grupo de pacientes diabéticos y diabéticos con hipertensión.

El endotelio de pacientes diabéticos al sufrir disfunción pierde el equilibrio en sus funciones y permite el desarrollo de microangiopatía trombótica, lesión que se presenta en mayor frecuencia en pacientes con asociación de Diabetes mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica debido a la sinergia del daño endotelial que implican ambas entidades, en comparación a su presentación aislada.

A pesar de que la glomeruloesclerosis nodular y difusa son las lesiones características en la ND debemos recordar que existen enfermedades sistémicas que cursan con depósitos fibrilares, como la fibrilosis diabética y la amiloidosis, y ocasionan cambios histológicos similares con comportamiento clínico variable desde proteinuria hasta síndrome nefrótico con deterioro de la función renal, haciendo necesaria la realización de biopsias renales para su diagnóstico, complementando los estudios de rutina con histoquímica e inmunoperoxidasa.

La presencia de lesiones proliferativas extracapilares y colapso glomerular es infrecuente; ambos cambios son secundarios a microangiopatía trombótica, ya que la lesión endotelial primero ocluye la luz capilar por trombosis con hipoperfusión y colapso, además debilita la pared capilar permitiendo su ruptura con extravasación de fibrina y células inflamatorias que generan como respuesta la formación de semilunas, encontradas en pocos casos de nuestro estudio.

## 10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lain, EP. *Historia Universal de la Medicina*. Tomos I, IV y VI. Salvat editores, 1975.
2. Macleod AG. *Diabetes*. The Upjohn Company. Kalamazoo, Michigan, 1969.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 “Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus en la Atención Primaria”. Diario Oficial de la Federación el 18 de enero de 2001.
4. Kumar, Abbas, Fausto, Aster. *Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> Edition. Saunders Elsevier. Ph. USA 2010. p
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetes Care 26:3160–3167, 2003.
6. Agnes B. Fogo, Arthur H. Cohen, J. Charles Jennette, Jan A. Bruijn, Robert B. Colvin. *Fundamentals of Renal Pathology*. Ed. Springer. New York USA. 2006. p 132 – 141.
7. Korbet, Stephen, et. Al. *The Fibrillary glomerulopathies*. American Journal of Kidney Diseases. 1994; 23: 751-765.
8. Sohar, Ezra, et al. *Diabetic Fibrilosis, a report of three cases*. The American Journal of Medicine. 1970; 49: 64-69.
9. Herrera, Guillermo, et al. *Renal Diseases With Organized Deposits*. Arch of Path and Lab Med Jour. 2010;134:512-531.
10. Kyle RA. *Amyloidosis*. ClinHaematol. 1982; 11:151–180.
11. Gertz MA, Kyle RA. *Primary systemic amyloidosis: a diagnostic primer*. Mayo Clin Proc. 1989; 64:1505–1519.
12. Iskandar SS, Herrera GA. *Glomerulopathies with organized deposits*. Semin Diagn Pathol. 2002;19:116–132.
13. Howie AJ, Brewer DB, Howell D, Jones AP. *Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light*. Lab Invest. 2008; 88:232–242.

14. Herrera GA. *The contributions of electron microscopy to the understanding and diagnosis of plasma cell dyscrasia-related renal lesions*. Med Electron Microsc. 2004; 34: 1–18.
15. L Reunión Nacional de la AEHH y XXIV Congreso Nacional de la SETH. *Disfunción endotelial e inflamación*. Haematologica edición española. 2008; 93 (Extra 1) 331
16. J. E. Fish, D. Srivastava. MicroRNAs: Opening a new win in angiogenesis research. *Sci. Signal*.2, pel, 2009.
17. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001;135:1047.
18. Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952; 2: 897-903.
19. Picazo García ML, Pérez-Mies B, Esteban Rodríguez I. El riñón como órgano diana en la microangiopatía trombótica. *REV ESP PATOL* 2002; Vol 35, 3: 259-268.
20. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831-46.
21. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47: 2-19.
22. Sacha A. De Serres, Paul Insering. Renal Thrombotic Microangiopathy Revisited: When a lesión is not a Clinical Finding. *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2010;21(3):411-416.
23. J.A. Egan, N. Bandarenko, S.N. Hay, L. Paradowski, R. Goldberg. Differentiating thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension from anemia and thrombocytopenia seen in thrombotic thrombocytopenia purpura. *Journal of Clinical Apheresis*.2004:19(3):125–129.