



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.

**NEFROPATÍA ASOCIADA A LA OBESIDAD, EN RIÑONES DE
AUTOPSIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,
REALIZADAS EN EL AÑO 2005 AL 2010**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. DANIEL FERNANDO LÓPEZ ZÚÑIGA

TUTOR:

DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



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.

**TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA:**

DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM



INDICE GENERAL

Índice de tablas y cuadros	-i-
Índice de gráficas	-ii-
Índice de figuras	-iii-
1. Resumen	-1-
2. Marco teórico	-3-
2.1. Obesidad	-3-
2.1.1. Antecedentes históricos y datos epidemiológicos	-3-
2.1.2. Concepto de sobrepeso y obesidad	-4-
2.1.3. Obesidad en México	-5-
2.2. Obesidad e insuficiencia renal crónica	-6-
2.3. Glomerulopatía asociada a la obesidad	-8-
2.3.1. Presentación clínica	-9-
2.3.2. Patogenia de la enfermedad	-10-
2.3.2.1. Cambios hemodinámicos	-10-
2.3.2.2. Hiperlipidemia	-11-
2.3.2.3. Sistema renina angiotensina aldosterona	-12-
2.3.2.4. Otras sustancias vasoactivas y fibrinógenas	-13-
3. Planteamiento del problema	-15-
4. Justificación	-15-
5. Hipótesis	-16-

6. Objetivos	-16-
7. Material y método	-17-
8. Resultados	-18-
9. Discusión	-41-
10. Conclusiones	-44-
11. Bibliografía	-45-

Índice de tablas y cuadros

Tabla 1: Relación de estudios de autopsia practicados en el año 2005-2010, con el diagnóstico anatomopatológico final de obesidad mórbida, sobrepeso y peso adecuado	-18-
Tabla 2: Relación de los casos de obesidad mórbida y sobrepeso, que presentaron cambios histológicos relacionados con la obesidad...	-26-
Tabla 3: Relación del daño en las células epiteliales viscerales (podocitos) en casos diagnosticados con obesidad mórbida, sobrepeso y peso adecuado	-31-
Cuadro 1: Número de casos por sexo y promedio de edad en estudios de autopsia diagnosticados con obesidad mórbida	-24-
Cuadro 2: Número de casos por sexo diagnosticados con obesidad mórbida, que presentaron cambios microscópicos	-29-

Índice de gráficas

Gráfica 1: Distribución de obesidad mórbida de acuerdo al sexo, en estudios de autopsia efectuados en el año 2005-2010	-25-
Gráfica 2: Porcentaje de casos con obesidad mórbida que presentaron cambios histológicos relacionados con la obesidad	-30-
Gráfica 3: Hallazgos por ultraestructura identificados en los podocitos de los casos con obesidad mórbida	-33-
Gráfica 4: Hallazgos ultraestructurales adicionales identificados en glomérulos de casos con obesidad mórbida.....	-34-

Índice de figuras

Figura 1: Glomerulomegalia compensadora en un caso de obesidad mórbida (Microfotografía de corte histológico teñido con H&E 40x)	-36-
Figura 2: Glomerulomeglia (Microfotografía de corte histológico teñido H&E 40x)	-36-
Figura 3: Ovillo glomerular hipercelular en un caso de obesidad mórbida (Microfotografía de corte histológico con H&E 40x)	-36-
Figura 4: Células epiteliales viscerales prominentes (Microfotografía de corte histológico con H&E 40x)	-36-
Figura 5: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en un caso de obesidad mórbida (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x)	-36-
Figura 6: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria de tipo perihiliar (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x)	-36-
Figura 7: Ovillo glomerular con sinequia temprana (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x)	-37-
Figura 8: Arteriolonefroesclerosis hialina en un caso de obesidad mórbida (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x).....	-37-

Figura 9 :	Mesangioesclerosis en un caso diagnosticado con sobrepeso (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x.....	-37-
Figura 10 :	Mesangioesclerosis (Microfotografía de un corte histológico con H&E 40x	-37-
Figura 11:	Microfotografía electrónica que pone de manifiesto la obliteración difusa de los procesos podocíticos (8000x)	-38-
Figura 12:	Microfotografía electrónica que demuestra la obliteración difusa de los procesos podocíticos en un caso de obesidad mórbida (10 000x).....	-38-
Figura 13:	Obsérvese en un aumento de 20 000x la obliteración completa de los procesos podocíticos.....	-39-
Figura 14:	Microscopía electrónica que muestra un caso diagnosticado con obesidad mórbida en el que se identifica obliteración parcial de los procesos podocíticos (6000x).....	-39-
Figura 15:	Microscopía electrónica que muestra obliteración focal de los procesos podocíticos en un caso de autopsia diagnosticado con obesidad mórbida en el Hospital General de México (12000x)...	-40-

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La obesidad es un problema de salud con altos costos sociales y económicos, y su afección sistémica ocasiona alteraciones en órganos tan importantes como el riñón. Tradicionalmente el daño renal en estos pacientes, ha sido atribuido a comorbilidades asociadas como diabetes mellitus e hipertensión arterial. En estudios recientes se demuestra que la obesidad por si misma es un factor suficiente para el daño renal.

OBJETIVO. Determinar los cambios microscópicos y ultraestructurales en riñones de pacientes con obesidad mórbida y determinar si estos cambios dependen del grado de sobrepeso.

MATERIAL Y MÉTODO. Se revisaron 6 años de autopsias en el Hospital General de México, seleccionándose una muestra total de 102 pacientes, de los cuales 68 fallecieron con el diagnóstico final de obesidad mórbida, 21 fallecieron por otras causas y con sobrepeso, y 13 murieron con peso normal; todos sin antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Posteriormente se observaron los cortes histológicos de riñón en todos los casos, para ser evaluados por microscopía de luz. Del total de la muestra se incluyeron al estudio de investigación 32 casos, en donde 21 correspondían a riñones de pacientes con obesidad mórbida, 6 a riñones de pacientes con sobrepeso y 5 a riñones de pacientes con peso normal. Todos estos casos fueron sujetos a estudio por microscopía electrónica.

RESULTADOS. En un periodo de 6 años se encontró un total de 68 pacientes con el diagnóstico de obesidad mórbida. Del total de los casos diagnosticados con obesidad mórbida, 21 (31.33%) presentaron cambios histológicos asociados a la obesidad; y sólo en 13 casos, se identificaron cambios ultraestructurales en las células epiteliales viscerales.

Al medir la asociación de los cambios morfológicos y ultraestructurales con las variables edad, sexo, parámetros de la función renal e índice de masa corporal (con un valor de $p < 0.05$), se pudo encontrar que sí existe asociación con el índice de masa corporal y la edad de los pacientes, que no existe asociación con el sexo, y que los niveles de urea y creatinina no influyeron en la presencia de cambios morfológicos y ultraestructurales en los pacientes.

CONCLUSIONES. La obesidad es un factor determinante independiente para el daño renal en los pacientes. El grado de sobrepeso y obesidad son factores importantes que determinan de manera proporcional la medida en que estos daños se producen.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Obesidad

2.1.1. Antecedentes históricos y datos epidemiológicos.

Aunque la obesidad está documentada desde hace 25 000 años por la venus de von Willendorf, estatuilla de piedra caliza localizada en el museo de Historia Natural en Austria, que representa una exageración de las partes del cuerpo (vientre abultado, senos enormes y piernas obesas), el concepto de obesidad como problema de salud fue argumentado hasta el año 460-375 D.C. por Hipócrates. No obstante, ha sido hasta en las últimas décadas que el impacto de la obesidad se ha definido como grave, puesto que se ha establecido una relación directamente proporcional entre el índice de masa corporal y la mortalidad; tan solo en Estados Unidos se estima que anualmente hay 280 000 defunciones atribuidas a la obesidad. ⁽¹⁾

La obesidad es una pandemia que afecta a 1.1 billones de adultos, donde el incremento de peso ha sido considerado el sexto factor de riesgo más importante, que conlleva a enfermedades metabólicas secundarias como hipertensión arterial, coronariopatías, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y glomerulopatías; situación que ha llamado la atención de la comunidad científica debido a la gran derrama económica que ésta representa, pues el costo directo e indirecto calculado para el año 2006, fue de 117 billones de dólares. ⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La organización mundial de la salud define obesidad como el incremento en el índice de masa corporal (IMC) por arriba de 30 kg/m^2 y sobrepeso, como el IMC que oscila entre 25-29.9 kg/m^2 . ⁽²⁾. Este binomio (obesidad-sobrepeso) se ha convertido en el principal problema de salud pública modificable en el mundo industrializado y en países subdesarrollados; de hecho se ha convertido en un problema tan común en las naciones en vías de desarrollo que ha llegado a dominar sobre otras preocupaciones tradicionales en el campo de la salud pública (desnutrición y enfermedades infecciosas). ⁽³⁾

Por si fuera poco, paralelamente con el aumento de la obesidad y sobrepeso en adultos, la prevalencia de obesidad infantil se ha triplicado; los niños mexicoamericanos tienen una tasa de obesidad mucho más elevada, y aunque estadísticamente no es significativo, se han observado algunas diferencias raciales y étnicas; en un meta análisis reciente basado en la recolección de datos de aproximadamente 60 países, se demostró que la obesidad infantil llegará a ser un problema de salud global, que condicionará la disminución de la expectativa de vida de las próximas generaciones. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

No obstante, el verdadero impacto de la obesidad durante la mitad de la vida es vivir con múltiples comorbilidades, entre las que destaca la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal en estadio terminal. ⁽⁷⁾

2.1.2. Concepto de sobrepeso y obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial, que se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en relación con el peso; resultado de un desequilibrio en la energía, ya sea por un estilo de vida sedentario, un consumo excesivo de energía, o ambos. En el mundo moderno se considera un problema de salud pública de trascendencia, producido por diversos factores ambientales entre los que destacan la globalización, cambios económicos y la urbanización, que fundamentalmente determinan el cambio en la cantidad de alimentos disponibles en la dieta y en los niveles de actividad física, resultando en un balance de energía positivo, que incrementa el peso promedio corporal. ⁽⁹⁾⁽¹⁹⁾

La norma oficial mexicana para el manejo integral de la obesidad (NOM-174-SSA1-1998) la define como la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, y se determina su existencia en adultos cuando el IMC es mayor de 27, y en población de estatura baja (menor de 1.50 metros en mujeres adultas y de 1.60 metros en hombres adultos) cuando el IMC es mayor a 25. Por otra parte, el sobrepeso se define como un IMC mayor de 25 y menor de 27 en población adulta general, y mayor de 23 y menor de 25 en población adulta de estatura baja. ⁽¹⁰⁾

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona medido en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla a título indicativo porque es posible que no corresponda con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. ⁽²⁾

2.1.3. Obesidad en México.

En Estados Unidos cerca de 100 millones de personas padecen sobrepeso u obesidad; en la unión europea, aproximadamente 200 millones de personas son obesas; en México, según los datos registrados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) se estima que 52.2 millones de personas lo son. Esto quiere decir, que prácticamente en todos los países se ha identificado un aumento constante del sobrepeso, la obesidad y sus complicaciones en los últimos años.

Según diversas estimaciones, México es uno de los países con mayor prevalencia de obesidad en adultos, catalogándose en el segundo lugar a nivel mundial con este problema. En la actualidad 39.5% de los hombres tienen sobrepeso y 31.7% obesidad; es decir, aproximadamente 70% de la población adulta tiene una masa corporal que puede considerarse inadecuada; en el caso de las mujeres, la prevalencia de obesidad es 46% más alta. Adicionalmente, se ha registrado una tasa mucho más elevada y en constante crecimiento entre la población infantil, lo que se ha traducido también en una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad entre la población preescolar y escolar de todo el país.

La obesidad repercute con una disminución de 6 años el promedio de vida en las mujeres y 7.2 años el promedio de vida en los hombres. De acuerdo con la secretaria de Salud, de continuar estas tendencias para el año 2015, la obesidad puede representar una carga financiera superior a los 100 mil millones de pesos, de los cuales 70 mil corresponderán sólo a gastos médicos. ⁽¹¹⁾

2.2. Obesidad e insuficiencia renal crónica.

Los individuos obesos tienen un riesgo superior para desarrollar hiperlipidemia, complicaciones cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus y síndrome de apnea del sueño; sin embargo, existe poca información acerca de la relación que existe entre la obesidad y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica. ⁽⁸⁾

Los estudios en la población general sugieren que la obesidad es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad renal crónica. En el estudio de cohorte de Framingham offspring, el índice de masa corporal se relacionó de forma positiva con la tasa de filtración glomerular después de un largo tiempo de seguimiento. ⁽¹²⁾

Fox y colaboradores, observaron en una cohorte realizada en 2 585 pacientes seguidos a lo largo de un periodo de 18 años, que la obesidad incrementa las posibilidades de desarrollar enfermedad renal crónica hasta en un 23% por unidad de desviación estándar de índice de masa corporal (IMC); sin embargo, los factores de confusión entre obesidad y enfermedad renal crónica fueron otros factores de riesgo conocidos como diabetes, hipertensión, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad. ⁽⁷⁾

Hsue y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico sobre 320 252 sujetos que voluntariamente fueron estudiados entre 1964 y 1985. Durante el seguimiento encontraron 1475 casos de insuficiencia renal crónica avanzada; dentro de esta población, el IMC elevado era un factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de insuficiencia renal después del ajuste de otras variables. Cuando estos sujetos se compararon con peso inferior (IMC inferior a 25 kg/m^2), el riesgo relativo para desarrollo de insuficiencia renal crónica era de 1.87 para aquellos que tenían sobrepeso (IMC: $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$), de 3.57 para aquellos que tenían obesidad tipo I (IMC: $30\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$), de 6.12 para aquellos con obesidad tipo II (IMC: $35\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$) y de 7.07 para aquellos que presentaban obesidad tipo III (IMC superior a 40 kg/m^2)⁽⁸⁾

Kramer y colaboradores reportaron la asociación entre obesidad y enfermedad renal crónica (definida como el flujo renal glomerular menor a $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ de superficie de área corporal) en un estudio de cohorte seguido en un periodo de 5 años, donde se estudiaron adultos blancos y afroamericanos con hipertensión, recogidos por el programa de detección y seguimiento de la hipertensión. En este estudio se observó cómo en 5 897 pacientes hipertensos sin insuficiencia renal, la incidencia de insuficiencia renal a los 5 años era de un 28% en los pacientes hipertensos con un IMC normal, y 31% en los pacientes obesos.⁽⁷⁾

Aunque estos estudios sugieren que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica, la pregunta es si el efecto de la obesidad en el daño renal es independiente de la asociación entre el incremento del IMC y comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial. Tozawa y colaboradores en Japón, estudiaron 5 403 sujetos (3 403 hombres y 2000 mujeres) con función renal normal (creatinina sérica $< 1.2 \text{ mg/dl}$ en hombres y $< 1.0 \text{ mg/dl}$ en mujeres) y sin proteinuria en 1999. En este análisis logístico multivariado, los individuos obesos tienen riesgo relativo de 1.54 para el desarrollo de proteinuria comparado con individuos no obesos; resultados similares fueron obtenidos cuando el análisis se repitió después de la exclusión de pacientes diabéticos e hipertensos.⁽²⁾

2.3. Glomerulopatía asociada a la obesidad.

Weisinger fue quien realizó la primera descripción de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, como una complicación específica de los estados de obesidad mórbida.⁽¹⁾

Chen describió que los pacientes con glomerulopatía relacionada con la obesidad presentaban glomérulos grandes, disminución en la densidad de podocitos, una elevada proporción de glomérulos con esclerosis global y segmentaria, así como procesos podocíticos anchos (presumiblemente como resultado de la proteinuria); además, uno de los hallazgos más interesantes que describieron, fue la falta de correlación con los parámetros de la función renal y el daño renal encontrado en pacientes extremadamente obesos.⁽¹⁾⁽³⁾
(7)

Una revisión de 6 818 biopsias renales recibidas del año 1986 al 2000, por el Laboratorio de Patología Renal del Centro Médico de Columbia Presbyterian, reveló un incremento progresivo del 0.2 al 2.0% en la incidencia de biopsias renales que fueron diagnosticadas como glomerulopatías asociadas con la obesidad, sugiriendo un problema de salud emergente que parecía ser diferente de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria de tipo idiopático.⁽²⁾

La glomerulopatía relacionada con la obesidad se caracteriza por una baja incidencia de síndrome nefrótico, un curso clínico más indolente, consistente presencia de glomerulomegalia, y una leve fusión de los procesos podocíticos, siendo éstas las lesiones histológicas más comunes en pacientes con obesidad.⁽³⁾⁽⁷⁾

Basados en la evidencia emergente, el daño en los podocitos parece ser la vía final común de la glomeruloesclerosis. Los podocitos son células superespecializadas encargadas de la permeabilidad glomerular, la presión hidráulica intracapilar, la remodelación de la membrana basal glomerular y la endocitosis de proteínas filtradas, por lo que cualquier daño o disfunción en su arquitectura producirá una entidad que se define como podocitopatía,

Hace más de una década, el conocimiento acerca del daño ocasionado en los podocitos era rudimentario. Sin embargo, en la actualidad se reconoce el daño directo a los podocitos tras la exposición a ciertas toxinas, que inducen el estrés oxidativo y la consecuente obliteración difusa de los procesos podocíticos (daño primario); en contraste, con la presión intracapilar elevada en el curso de una respuesta adaptativa, que responde un número reducido de nefronas (daño secundario) ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Los estudios experimentales y datos clínicos demuestran que los cambios hemodinámicos y los desórdenes metabólicos tienen un rol importante en el desarrollo de la nefropatía de la obesidad. ⁽⁵⁾

2.3.1 Presentación clínica.

La nefropatía de la obesidad puede ser explicada por distintos mecanismos patogénicos, pero su presentación clínica habitual consiste en una proteinuria de rango variable, sin alteraciones del sedimento urinario detectables. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

La aparición de proteinuria precede a la pérdida del flujo glomerular a lo largo de los años. En pocos casos la proteinuria alcanza un rango nefrótico, con eliminaciones superiores a los 15-20 g cada 24 horas. No obstante, no se observan las características típicas del síndrome nefrótico (hipoproteinemia) incluso en aquellos pacientes con cifras de proteinuria mayor. Esta ausencia de repercusión bioquímica de la proteinuria (es decir, proteinuria nefrótica pero sin síndrome nefrótico bioquímico) se ve también en otras entidades cuya base patogénica es la hiperfiltración (disminución de la masa renal funcionante y nefropatía del reflujo) y tiene una considerable importancia práctica para el diagnóstico diferencial con otras entidades glomerulares. ⁽⁸⁾

Por otra parte, dada la ausencia de hipoalbuminemia y edema, la mayoría de los casos se detectan de manera casual, cuando ya la enfermedad es muy avanzada (insuficiencia renal, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial).

2.3.2 Patogenia de la enfermedad.

Aunque los mecanismos por los que la obesidad contribuye a la enfermedad renal están aún en investigación, los cambios funcionales y estructurales en el riñón se han demostrado en animales obesos que han sido alimentados con una dieta con alto contenido en grasas. ⁽⁷⁾

Henegar y colaboradores observaron los cambios fisiológicos e histológicos renales ocurridos en perros obesos sometidos a una dieta rica en grasas. Los primeros hallazgos observados fueron la expansión de la cápsula de Bowman, un incremento de la matriz mesangial y el engrosamiento de las membranas basales. Estos cambios estaban asociados con fenómenos de hiperfiltración glomerular, incremento en el flujo plasmático renal, ligeros aumentos de la presión arterial, aumento de la actividad de la renina plasmática e hiperinsulinemia. ⁽¹⁰⁾

Entre los diversos mecanismos patogénicos relacionados con la glomerulopatía asociada a la obesidad se han propuesto fenómenos hemodinámicos como hiperfiltración, histológicos como hipertrofia glomerular y el incremento en la síntesis de sustancias vasoactivas, fibrinógenas y la hiperlipidemia.

2.3.2.1. Cambios hemodinámicos.

Los mecanismos por los que la obesidad induce proteinuria y glomeruloesclerosis de tipo focal y segmentaria (GFS), se deben primordialmente a los efectos de la hiperfiltración, con el incremento en la presión hidráulica transcápilar y la transmisión elevada de la presión arterial a los capilares intraglomerulares. ⁽⁸⁾

Hall y colaboradores, han demostrado los cambios hemodinámicos en el riñón, utilizando modelos experimentales alimentados con una dieta alta en grasas; previamente se demostró que los animales de experimentación (perros obesos), exhibieron hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, algo similar a lo que sucede con los humanos obesos. ⁽¹⁹⁾

Cinco semanas después de administrar una dieta rica en grasas, se observó una retención marcada de sodio y agua, con incremento en el balance de sodio; la filtración glomerular renal se incrementó del 17% al 41% con respecto al control; además, la actividad de la renina plasmática se incrementó de 0.46 a 1.10. Por otro lado, la reabsorción tubular contribuyó a la hipertensión inducida por obesidad a través del cambio en la natriuresis. ⁽¹⁰⁾

En sujetos obesos se ha observado un perfil hemodinámico característico, con hiperfiltración, vasodilatación preglomerular y aumento de la fracción de filtración. Dado que el desarrollo de lesiones de tipo GFS son el resultado histológico final de las situaciones de hiperfiltración, tanto experimentales como clínicas, se podría concluir sin más, que la nefropatía esta mediada por hiperfiltración. ⁽³⁾

Por otro lado, estudios en pacientes obesos encuentran un incremento en la reabsorción de sodio; este factor podría tener un papel fundamental en los fenómenos de vasodilatación de la arteriola aferente glomerular y consecuentemente en la transmisión del incremento sobre el capilar glomerular.

Bickerl y colaboradores, en un estudio realizado en ratas obesas Zucker, observaron cómo existía un incremento selectivo de tres transportadores diferentes de sodio: la subunidad alfa de la bomba sodio-potasio ATPasa, el cotransportador sodio-cloro sensible a la tiazida y la subunidad beta del canal del sodio epitelial. ⁽¹⁰⁾

2.3.2.2 Hiperlipidemia.

Dado que la hiperlipidemia es muy común entre los pacientes obesos, algunos estudios experimentales han intentado demostrar la relación entre las alteraciones lipídicas y las alteraciones glomerulares inducidas por la obesidad. Jiang y colaboradores, administraron dietas ricas en grasas a los ratos C57BL/6J; estos animales desarrollaron obesidad, hiperglucemia e hiperinsulinemia en comparación con el grupo control.

La expresión renal de proteínas reguladoras de los esteroides (SREBP-1 y SREBP-2) se incrementó significativamente en el grupo de ratas obesas, y este incremento dio lugar a una acumulación renal de colesterol y triglicéridos, junto con un incremento significativo del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1), del factor de crecimiento vascular endotelial X(VEGF), el colágeno tipo IV y la fibronectina. La glomeruloesclerosis y el desarrollo de proteinuria demostraron una fuerte asociación con la acumulación de estos factores. Todos estos hallazgos experimentales podrían tener una gran trascendencia clínica, dado el gran porcentaje de pacientes obesos con insuficiencia renal y trastornos lipídicos. No obstante, no ha sido demostrado aún que el tratamiento con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes mejore o prevenga la aparición de complicaciones renales. ⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾

2.3.2.3 Sistema renina angiotensina aldosterona.

El tejido adiposo, especialmente el visceral, es una fuente reconocida de los componentes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Los sujetos obesos tienen normalmente un incremento de la actividad plasmática de la renina, del angiotensinógeno, de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y de la angiotensina II. ⁽¹⁾

La obesidad estaría implicada en la activación del SRAA y el desarrollo de la hiperinsulinemia, el estrés oxidativo y los fenómenos inflamatorios que típicamente acompañan al sobrepeso y la obesidad.

En un estudio experimental realizado por Blanco y colaboradores, usando el modelo de ratos obesas Zucker estudiaron la influencia del uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, quinalapril y de la atorvastatina sobre el daño inicial de los podocitos. El quinalapril era capaz de normalizar la proteinuria, los niveles de colesterol, las anomalías glomerulares, así como la morfología podocitaria. Sin embargo, la atorvastatina mejoraba pero no normalizaba estas alteraciones. ⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾

Estudios recientes han demostrado que los valores plasmáticos de aldosterona son desproporcionadamente superiores en los pacientes obesos hipertensos, especialmente en aquellos con obesidad abdominal; esta elevación es independiente de los valores plasmáticos de la actividad de la renina. Ehrhart-Bornstein y colaboradores, demostraron que los humanos pueden secretar parcialmente determinados factores (ácidos grasos poliinsaturados) que influyen en la síntesis de la aldosterona en glándulas adrenales, independientemente de la estimulación por la hormona liberadora de corticotropina. Estos datos sugieren que los pacientes obesos podrían ser particularmente sensibles al efecto antiproteinúrico, renoprotector y cardioprotector de los antagonistas del receptor de la aldosterona. ⁽¹⁾⁽⁸⁾

2.3.2.4 Otras sustancias vasoactivas y fibrinógenas

INSULINA. Los obesos presentan característicamente resistencia a la insulina; cuando la resistencia a la insulina es crónica, hay alteración en la producción de mediadores inflamatorios (óxido nítrico), con un defecto en la vasodilatación de las arteriolas preglomerulares, que condiciona la reabsorción tubular de sodio con los cambios hemodinámicos ya referidos, independientemente de la activación del sistema renina-angiotensina. Además, la insulina estimula la síntesis de diversos factores de crecimiento (incrementa en RNAm del colágeno tipo I, colágeno IV, fibronectina, TGF-B1) que conducen a la formación de esclerosis glomerular en modelos experimentales de nefropatía. En este sentido, Baylis y colaboradores, en un estudio realizado en ratas obesas Zucker, comparan los beneficios observados con agonistas del receptor gamma del peroxisoma proliferador activado frente a los IECA o su combinación. Ambos fármacos efectivos en la reducción de la proteinuria y del daño histológico renal. Sin embargo, los agonistas eran superiores en renoprotección comparado con los IECA. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁸⁾

LEPTINA. Los sujetos obesos muestran niveles elevados de leptina, hormona producida por los adipocitos y que influye decisivamente en la regulación de la alimentación. Estudios recientes han mostrado que la administración de leptina en animales de experimentación induce la aparición de proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis, en paralelo con un incremento en la síntesis de TGF-B, factor de crecimiento con una capacidad acelerada para la formación de esclerosis y fibrosis. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

De confirmarse la implicación de la leptina en la génesis de la esclerosis glomerular, se abrirían nuevas posibilidades de investigación y tratamiento en las nefropatías por obesidad. ⁽⁸⁾

TGF-B1. Este factor tiene un papel primordial en la patogénesis de la glomeruloesclerosis. Ziyadeh y colaboradores, en un estudio experimental con ratas db/db, un modelo genético en el que se desarrolló proteinuria y esclerosis glomerular después de 10-20 semanas de trastornos metabólicos; en este caso, la administración de un anticuerpo monoclonal contra TGF-B1 prevenía el incremento de colágeno tipo IV y de fibronectina, conjuntamente con una mejoría del flujo renal glomerular. ⁽⁸⁾

ESTROGENOS. En estudios experimentales realizados en ratas obesas Zucker se ha podido observar cómo las hembras tienen una mayor tendencia al desarrollo de la nefropatía; tras realizar ooforectomía se produce disminución de proteinuria y de la esclerosis glomerular. Por otro lado, la administración de suplementos con estrógenos en estos animales favorece el depósito glomerular de apolipoproteínas A-IV y B, desmina y colágeno tipo Ic, factores que favorecen las lesiones histológicas renales de la glomeruloesclerosis. ⁽¹⁰⁾

FENOMENOS INFLAMATORIOS Y ESTRÉS OXIDATIVO. Entre los hallazgos encontrados en los diferentes estudios experimentales está el que el tejido adiposo central es rico en numerosas citocinas inflamatorias (proteínas C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, resistina, adiponectina), implicadas en el estrés oxidativo y el daño renal asociado a la obesidad, mediados por el incremento en la producción de angiotensina II y el aumento de los ácidos grasos libres. ⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obesidad en el mundo y especialmente en México se ha convertido en un problema de salud con altos costos sociales y económicos. Su afección sistémica ocasiona alteraciones en órganos tan importantes como el riñón. Tradicionalmente el daño renal en estos pacientes, ha sido atribuido a las comorbilidades que la acompañan, tales como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial e hiperuricemia. En estudios recientes, la mayor parte realizados en animales de experimentación, demuestran que la obesidad por si misma sin otras comorbilidades es un factor suficiente para el daño renal. Las principales lesiones observadas en estos estudios apuntan a alteraciones en las células epiteliales viscerales (podocitos) con cambios inicialmente ultraestructurales que modifican la regulación intrínseca de la misma célula. En estudios de autopsias de pacientes con sobrepeso y especialmente con obesidad, es frecuente encontrar cambios atribuibles a mecanismos de compensación, tales como: glomerulomegalia (hipertrofia), esclerosis focal y segmentaria (variedad hiliar) y daño vascular, entre otros. Sin embargo, es posible que todos estos cambios considerados secundarios al aumento significativo en el índice de masa corporal, puedan ser condicionados por alteraciones primarias de los podocitos.

4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

La obesidad es una epidemia emergente que llama la atención de la comunidad científica debido a la fuerte carga económica y a los problemas de salud pública asociados; se vincula con la elevación de la tasa de mortalidad en países desarrollados y queda descubierto que el verdadero impacto de la obesidad es vivir con múltiples comorbilidades, entre las que destaca la enfermedad renal crónica.¹

Por muchos años las comorbilidades (Diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica) que frecuentemente se presentan en pacientes con obesidad han sido consideradas como las responsables totalmente del daño renal en estos pacientes.

Sin embargo, recientemente se ha reconocido que la enfermedad renal crónica es la vía final común de múltiples factores de riesgo, y que la obesidad es un factor de riesgo independiente por sí mismo para causar daño renal crónico. Desafortunadamente existen pocos estudios y sólo en animales de experimentación, en donde se describe a la obesidad como una enfermedad que por sí misma puede estar asociada a daño renal. Por esta razón, el interés de este estudio es establecer cuáles son los cambios morfológicos y ultraestructurales que contribuyen en los mecanismos de daño glomerular en pacientes obesos.

5. HIPÓTESIS.

Si en los riñones de pacientes obesos, que fallecieron en el Hospital General de México en un periodo de seis años (2005-2010), se identifican cambios ultraestructurales en las células epiteliales viscerales, entonces los hallazgos encontrados por microscopía de luz se consideran secundarios al aumento en el índice de masa corporal, condicionados por un daño primario en los podocitos.

6. OBJETIVO.

Determinar los cambios morfológicos por microscopía de luz y ultraestructura en los riñones de pacientes con obesidad mórbida y determinar si estos cambios dependen del grado de sobrepeso.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se revisó el material de autopsias del Hospital General de México del periodo comprendido entre el año 2005 y 2010 para seleccionar casos donde los pacientes hayan fallecido con el diagnóstico principal de obesidad mórbida; se obtuvieron de los protocolos de autopsia datos clínicos y de laboratorio de daño renal. También se seleccionaron casos de pacientes que fallecieron y que en sus diagnósticos existía antecedente de sobrepeso. Ambos grupos se compararon con casos de pacientes que hayan fallecido con peso normal. Se seleccionaron exclusivamente casos sin antecedente de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, que se consideran comorbilidades frecuentes en la obesidad pero que se sabe de antemano contribuyen por si mismas cada una al daño renal. Posteriormente se eligieron del archivo de laminillas los cortes histológicos de los riñones de los casos seleccionados para evaluar los cambios morfológicos a través de microscopía de luz buscando datos que han sido descritos en la literatura como frecuentes en pacientes con sobrepeso y obesidad tales como glomerulomegalia, lesiones esclerosantes focales y segmentarias, hialinosis y otras lesiones insudativas y alteraciones o cambios en los podocitos (hipertrofia, hiperplasia, vacuolización citoplasmática). Muchos de estos cambios morfológicos apuntan a una lesión de las células epiteliales viscerales (podocitos) como la que ocasiona la disfunción renal en pacientes con sobrepeso/obesidad. Todos estos casos evaluados fueron sujetos a estudio por microscopía electrónica, herramienta mediante la que se evaluaron las alteraciones ultraestructurales en los procesos podocíticos (obliteraciones de los procesos podocíticos) y alteraciones en las membranas basales glomerulares y se compararon con los grupos de pacientes con sobrepeso y con peso normal.

8. RESULTADOS.

Se realizó una selección de los estudios de autopsia que se llevaron a cabo en el Hospital General de México en un periodo de 6 años; se incluyeron los casos que fueron diagnosticados como obesidad mórbida y se eligieron algunas necropsias que en el expediente clínico se documentó sobrepeso y peso adecuado. Mediante un análisis univariado, se compararon variables como sexo, edad, parámetros bioquímicos de la función renal (urea y creatinina), diagnóstico anatomopatológico e índice de masa corporal (Tabla 1).

Tabla 1: Relación de estudios de autopsia practicados en el año 2005-2010, con el diagnóstico anatomopatológico final de obesidad mórbida, sobrepeso y peso adecuado.						
CASO	AUTOPSIA	SEXO	EDAD	PARÁMETROS BIOUÍMICOS	DIAGNÓSTICO PATÓLOGICO	IMC
1	A05-089	Femenino	60	UREA:55 mg/dl, CREATININA:1.67 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
2	A05-171	Masculino	41	UREA:88.4 mg/dl, CREATININA:1.90 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
3	A05-190	Masculino	38	UREA: 138 mg/dl, CREATININA: 4.87 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
4	A05-265	Femenino	43	UREA: 29 mg/dl, CREATININA: 1.02 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
5	A05-299	Masculino	24	CREATININA: 0.88 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
6	A05-407	Masculino	35	UREA: 144 mg/dl, CREATININA: 6 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
7	A05-417	Femenino	63	UREA: 30mg/dl, CREATININA: 1.36 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
8	A05-506	Masculino	59	UREA: 65 mg/dl, CREATININA: 1.27 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

9	A05-567	Femenino	55	UREA 270 mg/dl, CREATININA: 6.54 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
10	A05-576	Femenino	57	UREA: 28 mg/dl, CREATININA: 1.22 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
11	A05-607	Masculino	71	UREA: 109 mg/dl, CREATININA: 2.29 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
12	A05-612	Femenino	62	UREA: 116 mg/dl, CREATININA: 1.35 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
13	A05-638	Femenino	45	CREATININA: 0.57 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
14	A05-658	Femenino	68	UREA: 70 mg/dl, CREATININA: 1.71 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
15	A05-664	Masculino	27	UREA: 28 mg/dl, CREATININA: 1.23 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
16	A05-691	Femenino	45	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
17	A06-156	Femenino	48	UREA: 187 mg/dl, CREATININA: 3.24 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
18	A06-193	Masculino	43	UREA: 26 mg/dl, CREATININA: 1.18 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
19	A06-194	Masculino	43	UREA: 30mg/dl, CREATININA: 0.69 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
20	A06-241	Femenino	44	CREATININA: 1.4 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
21	A06-370	Femenino	39	UREA: 127 mg/dl, CREATININA: 7.26 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
22	A06-381	Masculino	39	UREA: 36 mg/dl, CREATININA: 3.0 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
23	A06-399	Femenino	47	UREA: 84 mg/dl, CREATININA: 2.45 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
24	A06-470	Femenino	54	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

25	A06-552	Femenino	51	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
26	A06-561	Femenino	51	UREA: 104 mg/dl, CREATININA: 1.57 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
27	A06-565	Femenino	61	UREA: 36 mg/dl, CREATININA: 1.0 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
28	A06-696	Femenino	51	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
29	A07-003	Masculino	49	UREA: 71 mg/dl, CREATININA: 0.1 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
30	A07-022	Masculino	57	UREA: 86 mg/dl, CREATININA: 1.3 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
31	A07-043	Masculino	60	UREA: 22. mg/dl, CREATININA: 1.56 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
32	A07-080	Femenino	23	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
33	A07-269	Femenino	66	UREA: 40.6 mg/dl, CREATININA: 1.86 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
34	A07-365	Masculino	64	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
35	A07-502	Masculino	38	UREA: 67.8 mg/dl, CREATININA: 0.74 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
36	A07-508	Masculino	80	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
37	A07-512	Masculino	51	UREA: 37 mg/dl, CREATININA: 1.70 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
38	A07-641	Masculino	43	CREATININA: 0.6 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
39	A08-105	Masculino	87	UREA: 124 mg/dl, CREATININA: 1.4 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
40	A08-146	Femenino	48	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

41	A08-378	Masculino	54	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
42	A08-422	Femenino	59	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
43	A08-496	Femenino	70	UREA: 265 mg/dl, CREATININA: 11.12 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
44	A08-516	Masculino	39	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
45	A08-520	Femenino	60	UREA: 64.2 mg/dl, CREATININA: 2.8 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
46	A08-548	Masculino	52	UREA: 51.6 mg/dl ,CREATININA: 0.9 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
47	A08-633	Femenino	35	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
48	A08-642	Femenino	60	CREATININA: 5.9 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
49	A08-648	Femenino	56	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
50	A09-046	Masculino	52	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
51	A09-050	FEMENINO	64	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
52	A09-183	FEMENINO	70	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
53	A09-230	MASCULINO	28	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
54	A09-305	Femenino	52	UREA: 25.7 mg/dl, CREATININA: 1mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
55	A09-320	Femenino	53	UREA: 18 mg/dl, CREATININA: 1.0 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
56	A09-438	Femenino	58	UREA: 49.2 mg/dl, CREATININA: 1.5 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

57	A09-522	Masculino	49	UREA: 38.5 mg/dl, CREATININA: 0.8 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
58	A09-525	Femenino	62	UREA: 58.4 mg/dl ,CREATININA: 1.6 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
59	A09-552	Femenino	65	UREA: 68 mg/dl, CREATININA: 1.5 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
60	A09-614	Masculino	43	UREA: 148 mg/dl, CREATININA: 4.5 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
61	A09-699	Masculino	54	UREA0: 27.2 mg/dl, CREATININA: 0.5 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
62	A10-095	Femenino	40	UREA: 103.0 mg/dl, CREATININA: 2.7 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
63	A10-101	Masculino	55	UREA: 42.4 mg/dl, CREATININA: 1.4 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
64	A10-120	Masculino	68	SIN LABORATORIOS	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
65	A10-229	Femenino	52	UREA: 94 mg/dl, CREATININA: 3.4 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
66	A10-234	Femenino	54	UREA: 201.2 mg/dl, CREATININA: 8.9 mg/dl.	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
67	A10-305	Masculino	29	UREA: 92 mg/dl, CREATININA: 1.1 mg/dl	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
68	A10-378	Masculino	69	UREA: 54 mg/dl, CREATININA: 0.60	Obesidad mórbida	> 40 Kg / m2
69	A07-007	Masculino	26	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
70	A07-012	Masculino	37	UREA: 71 mg/dl, CREATININA: 0.1 m/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
71	A07-018	Femenino	43	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
72	A07-020	Femenino	48	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

73	A08-001	Masculino	53	UREA: 367 mg/dl, CREATININA: 24 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
74	A08-004	Masculino	15	UREA: 27.1 mg/dl, CREATININA: 1.1 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
75	A08-010	Masculino	87	CREATININA: 2.9 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
76	A08-011	Masculino	67	CREATININA: 1.2 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
77	A08-013	Femenino	74	CREATININA: 1.1 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
78	A09-094	Femenino	59	UREA: 34.7 mg/dl, CREATININA: 1.9 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
79	A09-095	Femenino	41	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
80	A09-097	Femenino	67	CREATININA: 3.7 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
81	A09-103	Femenino	75	UREA: 40.7 m/dl, CREATININA: 1.9 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
82	A09-107	Femenino	56	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
83	A09-109	Masculino	55	UREA: 29.7 mg/dl, CREATININA: 1.3 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
84	A10-007	Masculino	59	UREA: 29.7 mg/dl, CREATININA: 1.0 mg/dl.	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
85	A10-008	Femenino	59	UREA: 55.9 mg/dl, CREATININA: 2.8 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
86	A10-009	Femenino	37	UREA: 74.5 mg/dl, CREATININA: 8.9 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
87	A10-017	Masculino	64	SIN LABORATORIOS	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
88	A10-020	Masculino	70	UREA: 79.2 mg/dl, CREATININA: 2.0 mg/dl	Sobrepeso	25-27 Kg/ m2
89	A02-015	Masculino	45	Normales	Peso adecuado	20-25 Kg/m2

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

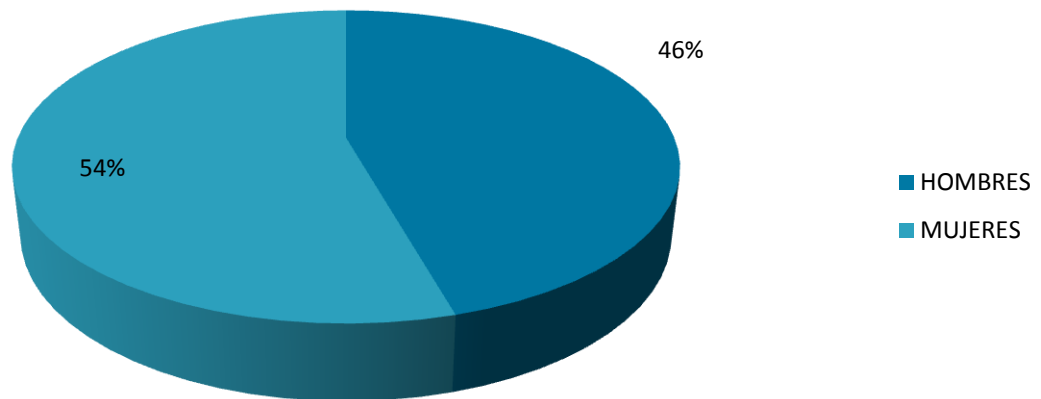
90	A03-043	Masculino	34	Normales	Peso adecuado	20-25 Kg/m2
91	A03-093	Femenino	37	Normales	Peso adecuado	20-25 Kg/m2
92	A04-563	Femenino	52	Normales	Peso adecuado	20-25 Kg/m2
93	A04-624	Masculino	40	Normales	Peso adecuado	20-25 Kg/m2

En el periodo comprendido del año 2005 al 2010 se encontraron un total de 68 pacientes con el diagnóstico anatomopatológico de obesidad mórbida. El intervalo de edad fluctuó entre 29 y 87 años de edad, con un promedio de edad de 51.75 años; 46% fueron hombres y 54 % mujeres. (Cuadro 1) (Gráfica 1).

En relación a los marcadores bioquímicos de la función renal se estudió la urea y creatinina, encontrando una urea media de 81.70 mg/dl y creatinina de 2.35 mg/dl.

Cuadro 1. Número de casos por sexo y promedio de edad en estudios de autopsia diagnosticados con obesidad mórbida		
Sexo	No. Casos	Edad promedio (años)
Femenino	37	53.81
Masculino	31	49.70
Total	68	51.75

Gráfica I. Distribución de obesidad mórbida de acuerdo al sexo , en estudios de autopsia efectuados en el año 2005-2010



Del total de los casos diagnosticados con obesidad mórbida, 21 (31.33%) presentaron cambios histológicos que en la literatura se describen como asociados a la obesidad (glomuerloesclerosis focal y segmentaria, glomerulomegalia y prominencia de las células epiteliales viscerales) (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de los casos de obesidad mórbida y sobrepeso que presentaron cambios microscópicos relacionados con la obesidad

CASO	MICROSCOPIA DE LUZ	CASO	MICROSCOPIA DE LUZ	CASO	MICROSCOPIA DE LUZ
A05-089	Glomerulomegalia, arteriolonefroesclerosis, mesangioesclerosis	A07-080	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS	A10-101	Microangiopatía trombótica.
A05-171	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A07-269	Material con cambios líticos post mortem	A10-120	Arteriolesclerosis, mesangioesclerosis
A05-190	Glomerulomegalia, arteriolonefroesclerosis, mesangioesclerosis, microaneurismas	A07-365	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A10-229	Glomerulopatía nodular y difusa.
A05-265	Sin alteraciones histológicas	A07-502	Glomerulomegalia.	A10-234	Glomerulomegalia, mesangioesclerosis
A05-299	Prominencia de las células epiteliales viscerales, arteriolonefroesclerosis	A07-508	Mesangioesclerosis	A10-305	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PODOCITOS PROMINENTES.
A05-407	Pielonefritis.	A07-512	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A10-378	Arteriolonefroesclerosis
A05-417	Glomerulomegalia, arteriolonefroesclerosis	A07-641	Sin alteraciones histológicas	A07-007	Nefrocalcinosis
A05-506	Microangiopatía trombótica aguda, arteriopatía hialina	A08-105	Arteriolonefroesclerosis avanzada	A07-012	Glomerulomegalia, mesangioesclerosis.
A05-567	GLMERULOESLCEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE PODOCITOS	A08-146	Material con cambios líticos post mortem	A07-018	Arteriolonefroesclerosis

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

A05-576	Arteriolonefroesclerosis hialina.	A08-378	Arteriolonefroesclerosis	A07-020	Mesangioesclerosis
A05-607	Arteriolonefroesclerosis, prominencia de podocitos	A08-422	Material con cambios líticos post mortem	A08-001	Arteriolonefroesclerosis
A05-612	Glomerulomegalia, arteriolonefroesclerosis, nefrocalcinosis	A08-496	Mesangioesclerosis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.	A08-004	Sin alteraciones histológicas
A05-638	Prominencia de podocitos, arteriolonefroesclerosis.	A08-516	Arteriopatía hialina, nefritis crónica asociada	A08-010	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, MESANGIOESCLEROSIS
A05-658	Nefrocalcinosis	A08-520	Arteriolonefroesclerosis	A08-011	Nefrocalcinosis
A05-664	Material con cambios líticos post mortem	A08-548	Arteriolonefroesclerosis	A08-013	Glomeruloesclerosis nodular y difusa
A05-691	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE PODOCITOS.	A08-633	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS	A09-094	Glomeruloesclerosis nodular y difusa
A06-156	Arteriolonefroesclerosis, Fibrosis intersticial.	A08-642	Arteriopatía hialina, mesangioesclerosis	A09-095	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS
A06-193	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA	A08-648	Glomerulomegalia.	A09-097	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS
A06-194	Arteriolonefroesclerosis hialina.	A09-046	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, MESANGIOESCLEROSIS	A09-103	Glomeruloesclerosis nodular y difusa
A06-241	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA FOCAL	A09-050	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS	A09-107	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

A06-370	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE PODOCITOS, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A09-183	Podocitos prominentes	A09-109	Arteriolonefroesclerosis
A06-381	Arteriolonefroesclerosis, prominencia de podocitos	A09-230	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA.	A10-007	Mesangioesclerosis, microangiopatía trombótica
A06-399	Arteriolonefroesclerosis hialina.	A09-305	Sin alteraciones histológicas	A10-008	Glomeruloesclerosis nodular y difusa
A06-470	Arteriolonefroesclerosis, Fibrosis intersticial.	A09-320	Arteriolonefroesclerosis	A10-009	Sin alteraciones histológicas
A06-552	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, GLOMERULOMEGALIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS	A09-438	Infarto renal	A10-017	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS
A06-561	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS.	A09-522	Arteriolonefroesclerosis	A10-020	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, SINEQUIAS TEMPRANAS, PROMINENCIA DE PODOCITOS
A06-565	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A09-525	Arteriolonefroesclerosis	A02-015	Sin alteraciones histológicas
A06-696	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, MESANGIOESCLEROSIS, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A09-552	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	A03-043	Sin alteraciones histológicas
A07-003	Sin alteraciones histológicas	A09-614	Arteriolonefroesclerosis	A03-093	Sin alteraciones histológicas

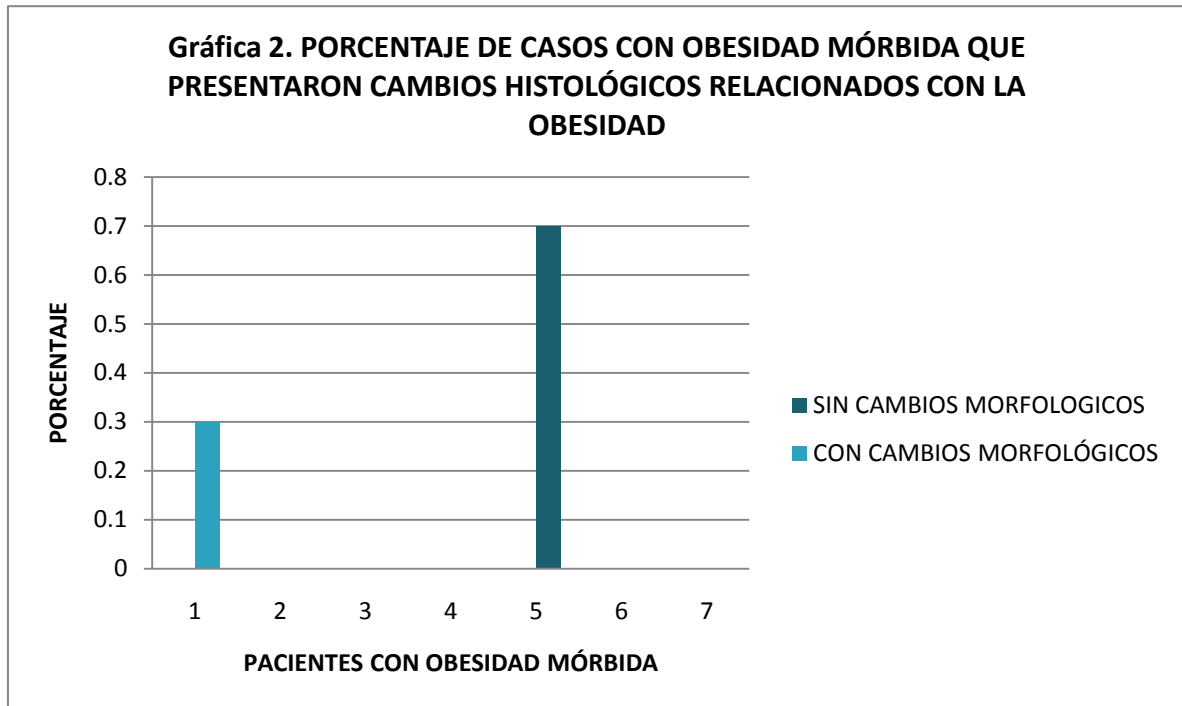
NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

A07-022	Sin alteraciones histológicas	A09-699	Arteriolonefroesclerosis	A04-563	Sin alteraciones histológicas
A07-043	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, PROMINENCIA DE LOS PODOCITOS, ARTERIOLONEFROESCLEROSIS	A10-095	Glomerulomegalia focal	A04-624	Sin alteraciones histológicas

De los 21 casos que presentaron cambios histológicos asociados a la obesidad, 8 (38%) fueron hombres y 13 (62%) mujeres. (Cuadro 2) (Gráfica 2).

Cuadro 2. Número de casos por sexo diagnosticados con obesidad mórbida, que presentaron cambios microscópicos.

Sexo	No. Casos	Porcentaje (%)
Femenino	13	62.0
Masculino	8	38
Total	21	100



Sólo en 13 casos (62%) de una muestra total de 21, se identificaron cambios ultraestructurales en las células epiteliales viscerales (obliteración de los procesos podocíticos). (Tabla 3).

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

Tabla 3. Relación del daño en las células epiteliales viscerales (podocitos) en casos diagnosticados con obesidad mórbida, sobrepeso y peso adecuado

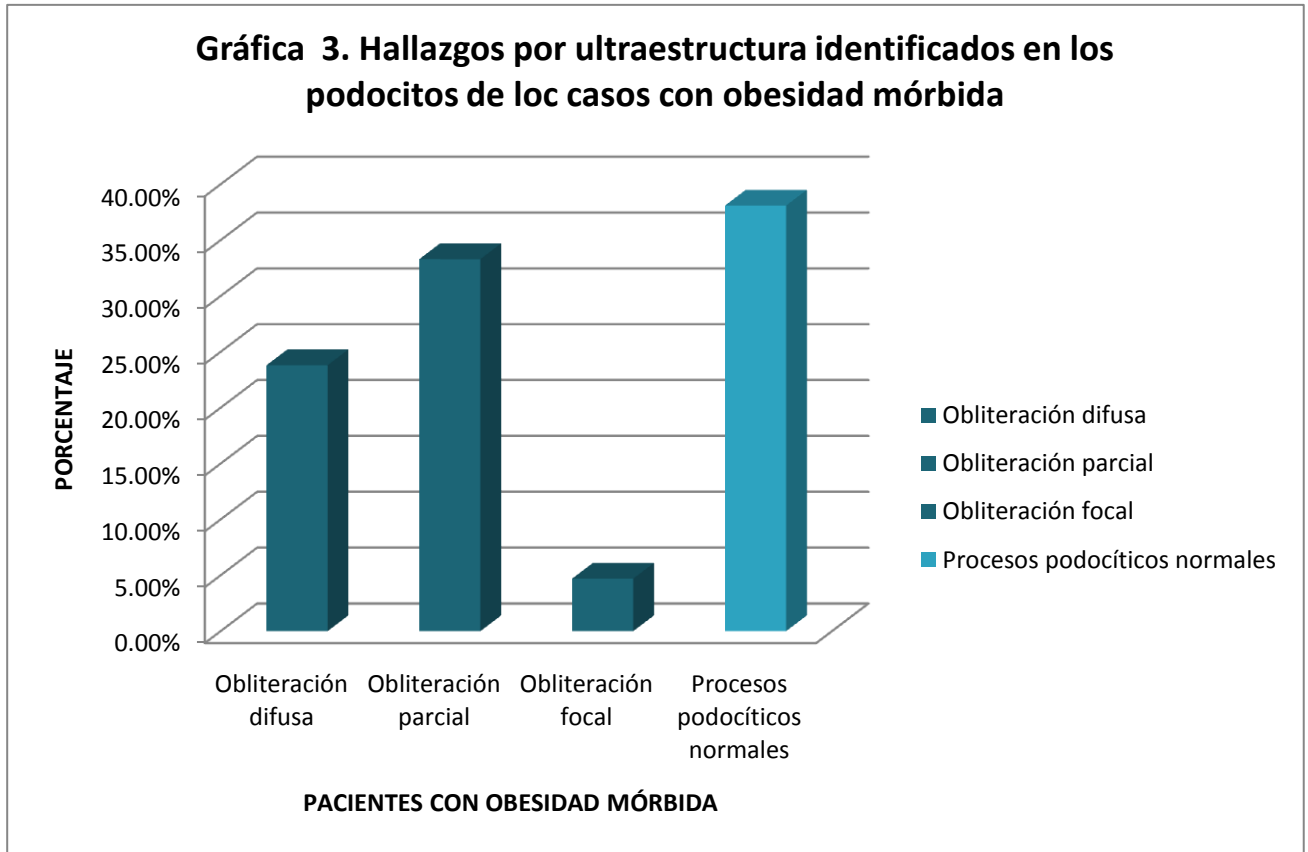
CASO	DAÑO ULTRAESTRUCTURAL EN LAS CÉLULAS EPITELIALES VISCERALES (PODOCITOS)	OTRAS HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES		
A05-171	Obliteración difusa de procesos podocíticos	Edema en citoplasma de los podocitos	Podocitopenia	X
A05-567	Obliteración parcial de procesos podocíticos	X	X	
A05-691	Sin alteraciones	X	X	Remodelación de la membrana glomerular
A06-193	Obliteración focal de procesos podocíticos	Edema de los procesos podocíticos	X	X
A06-241	Obliteración parcial de procesos podocíticos	X	Podocitopenia	X
A06-370	Obliteración parcial de procesos podocíticos	X	X	Remodelación de la membrana glomerular
A06-552	Obliteración parcial de procesos podocíticos	Edema de los procesos podocíticos	X	X
A06-561	Sin alteraciones	Edema de los procesos podocíticos	X	Remodelación de la membrana glomerular
A06-565	Obliteración difusa de procesos podocíticos	Edema de los procesos podocíticos	Podocitopenia	X
A06-696	Obliteración difusa de procesos podocíticos	X	X	X
A07-043	Obliteración parcial de procesos podocíticos	X	Podocitopenia	X
A07-080	Sin alteraciones	X	X	X

NEFROPATÍA DE LA OBESIDAD

A07-365	Sin alteraciones	X	X	X
A07-512	Obliteración parcial de procesos podocíticos	Edema de los procesos podocíticos	X	X
A08-633	Sin alteraciones	Edema de los procesos podocíticos	X	X
A09-046	Sin alteraciones	X	X	X
A09-050	Obliteración parcial de procesos podocíticos	X	X	X
A09-230	Obliteración difusa de procesos podocíticos	X	X	X
A09-552	Sin alteraciones	X	X	X
A09-095	Sin alteraciones	X	X	X
A10-095	Obliteración difusa de procesos podocíticos	Edema de los procesos podocíticos	X	X

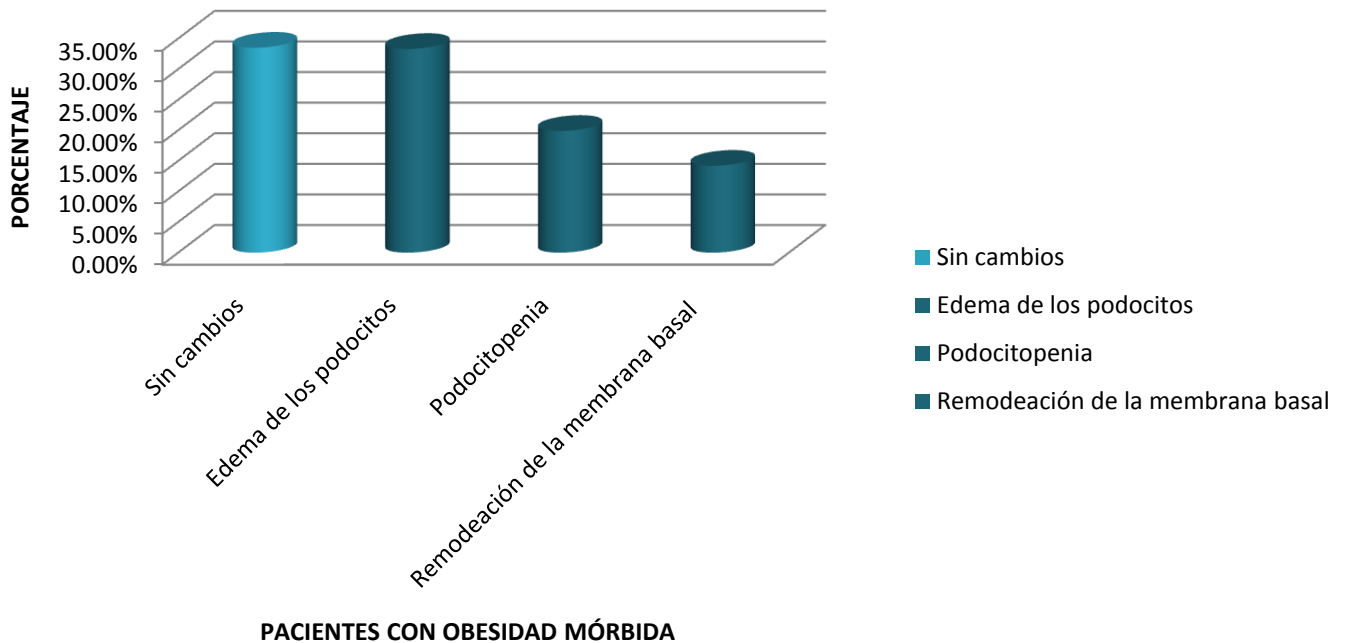
De acuerdo a los cambios por ultraestructura, se obtuvo en el 23% obliteración difusa de los procesos podocíticos, en el 33.3% obliteración parcial de los procesos podocíticos y en el 4.8% obliteración focal de los procesos podocíticos. (Gráfica 3).

Gráfica 3. Hallazgos por ultraestructura identificados en los podocitos de los casos con obesidad mórbida



Otros cambios identificados por ultraestructura fueron edema de los podocitos en el 33.3%, podocitopenia en el 19.9% y remodelación de la membrana basal glomerular en el 14.20%. (Gráfica 4).

Gráfica 4. Hallazgos ultraestructurales adicionales identificados en glomérulos de casos con obesidad mórbida



Para establecer la asociación entre los cambios morfológicos identificados por microscopía óptica y electrónica con las variables estudiadas (sexo, edad, parámetros bioquímicos de la función renal e índice de masa corporal), se realizó un análisis bivariado con la prueba estadística de Chi 2, considerándose un valor de $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

Para la distribución por el sexo se observó un valor de p (0.56), que indica que no existen diferencias significativas entre los cambios morfológicos por microscopía óptica y el sexo de los pacientes.

Al comparar la edad de los pacientes se encontró un valor de p (0.020), que nos indica que esta variable si es un factor determinante en los cambios morfológicos.

De acuerdo a los marcadores bioquímicos de la función renal, no se encontraron diferencias significativas con los niveles de urea p (0.506) y creatinina p (0.49).

En relación al índice de masa corporal sí se encontraron diferencias estadísticas significativas con la presencia de cambios morfológicos por microscopía de luz, con un valor de p (< 0.05).

Por último se realizó la medición para establecer la asociación entre los cambios ultraestructurales con las variables edad y sexo, encontrando que no hay diferencias significativas con un valor de p (> 0.05). En relación al índice de masa corporal se encontró que aunque hay cambios evidentes en la ultraestructura, no hay significancia estadística con un valor de p (0.12), ya que la muestra de la serie es poco representativa debido al costo tan elevado que implica el procesamiento.

Con esto se concluyen dos situaciones, la primera es que la obesidad es un factor determinante independiente para el daño renal en los pacientes (sin relacionar otras comorbilidades asociadas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial), la segunda es que el grado de sobrepeso y obesidad son factores importantes que determinan de manera proporcional la medida en que estos daños se producen.

Al medir la asociación de los cambios morfológicos y ultraestructurales con las variables edad y sexo, se pudo encontrar que sí existe asociación con la edad de los pacientes y que no existe asociación con el sexo; los niveles de urea y creatinina no influyeron con la presencia de cambios morfológicos y ultraestructurales en los pacientes; los casos con índice de masa corporal mayor tienen significancia estadística para la presencia de daño morfológico identificado por microscopía de luz, mas no en relación al daño estructural debido a que la muestra es poco representativa.

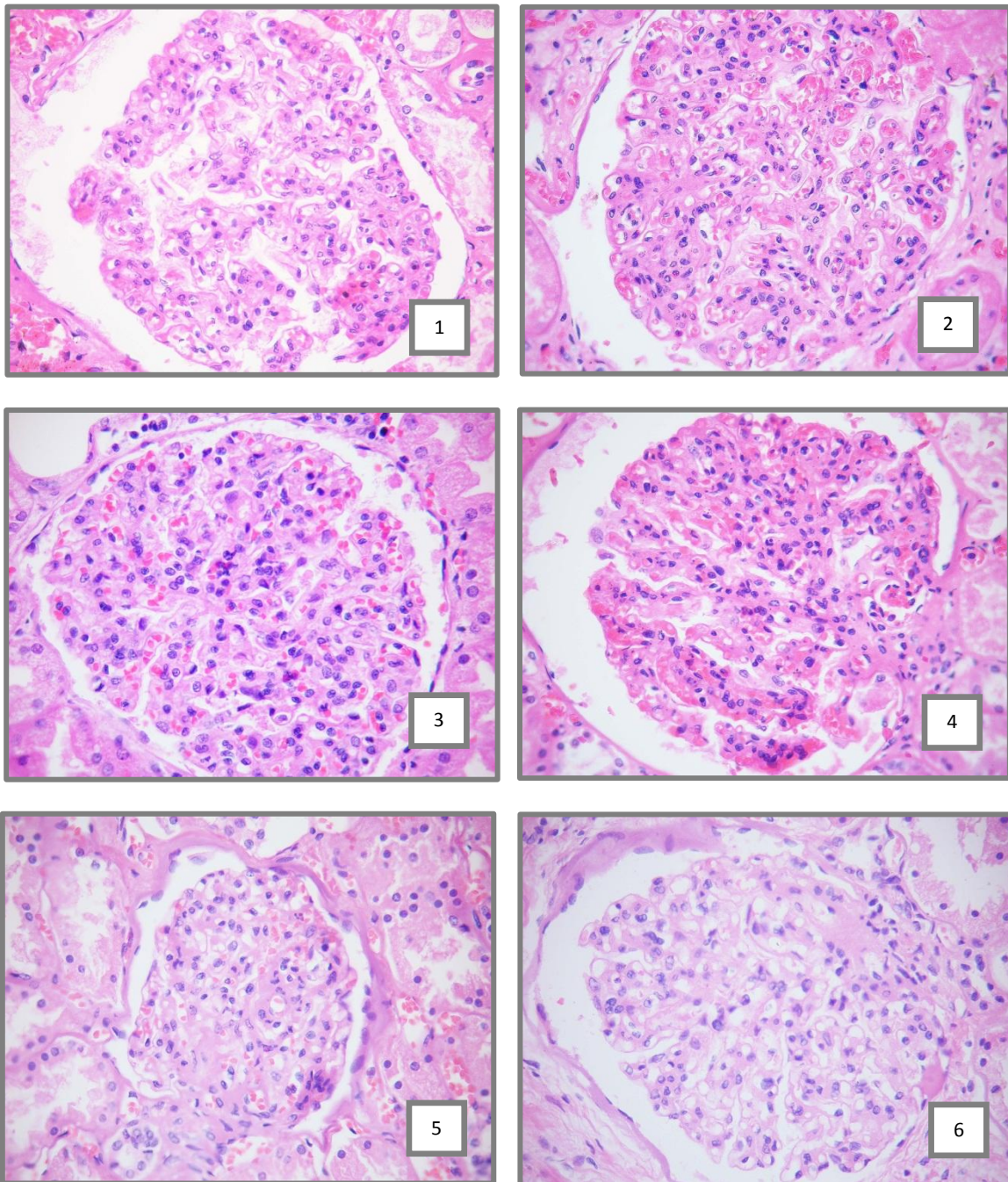


Figura 1 y 2: Ovillos glomerulares grandes en respuesta a un mecanismo compensador por el aumento en el IMC H&E (40x). **Figura 3 y 4:** Glomerulos hipercelulares a expensas de células epiteliales viscerales que se observan prominentes H&E (40x). **Figura 5 y 6:** Glomerulosclerosis focal y segmentaria de tipo perihiliar en un caso de autopsia diagnosticado como obesidad mórbida. H&E (40x).

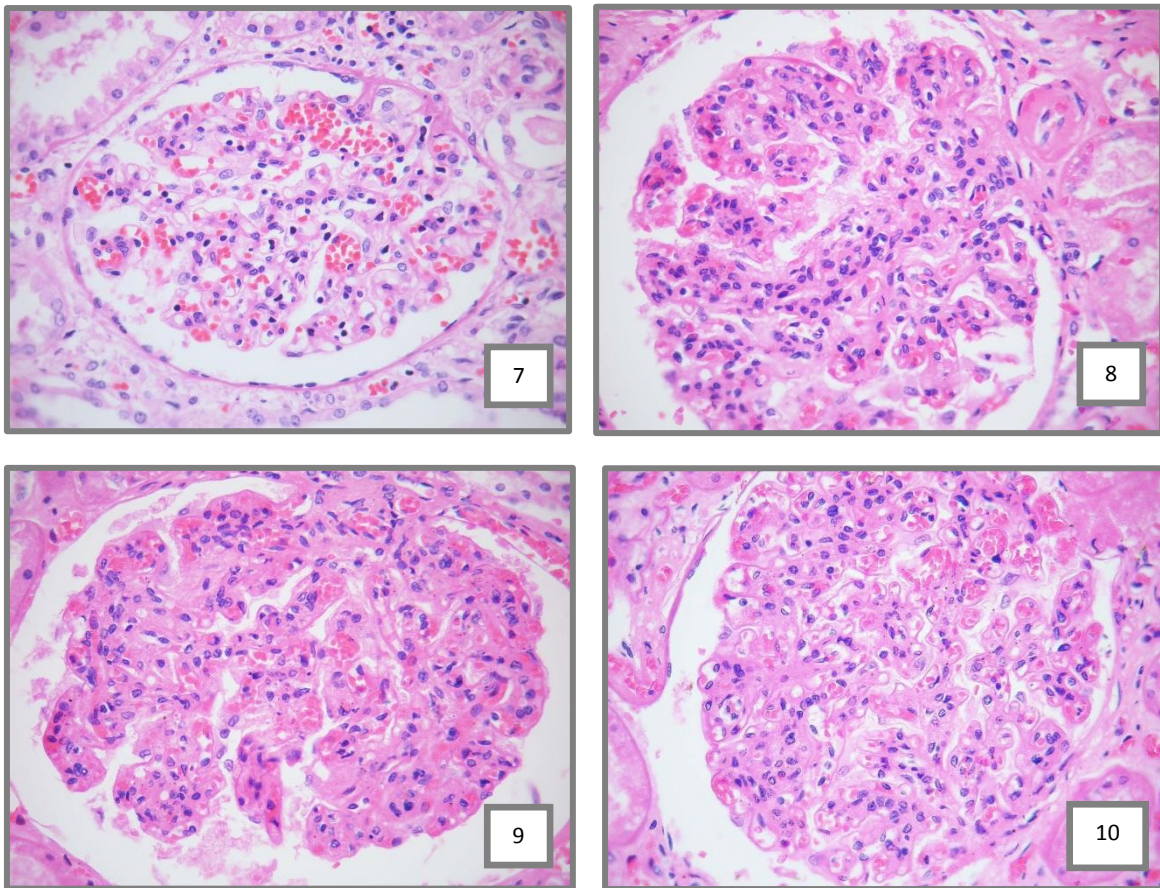


Figura 7: Ovillo glomerular con una sinequia temprana en un caso diagnosticado como obesidad mórbida H&E (40x). **Figura 8:** Arteriolonefroesclerosis hialina producida por un mecanismo de hiperfiltración en un caso obesidad mórbida H&E (40x). **Figura 9 y 10:** Mesangioesclerosis en un caso de autopsia diagnosticado con sobrepeso H&E (40x).

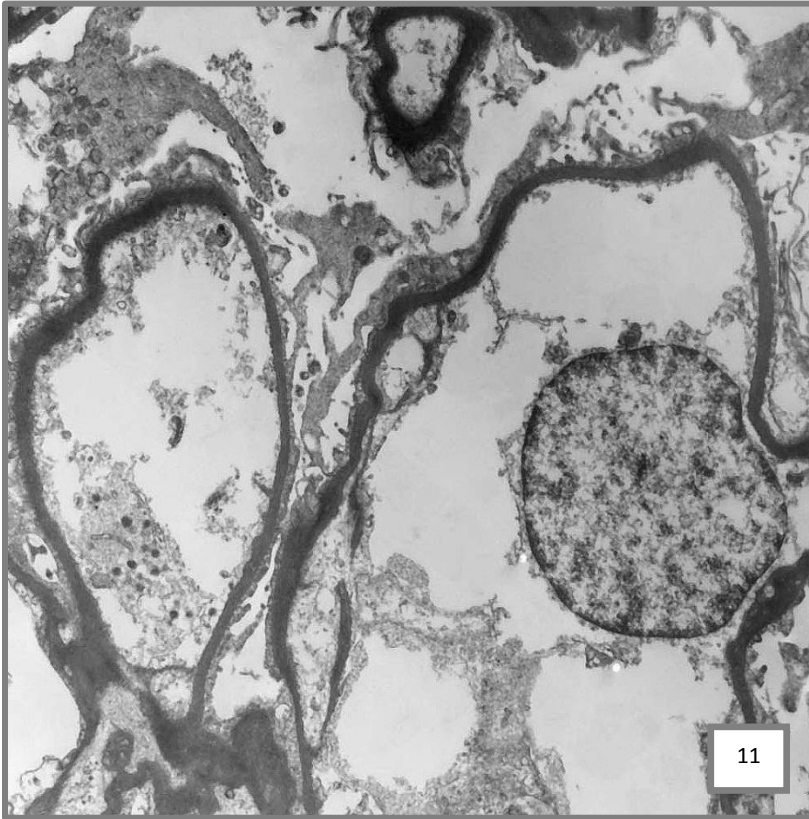
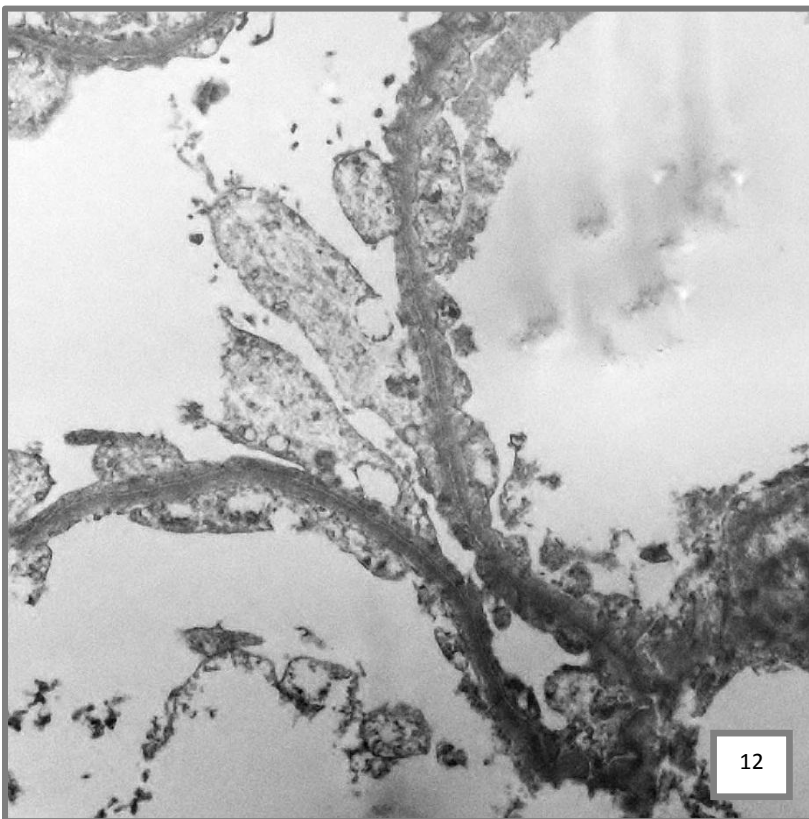


Figura 11: Microfotografía electrónica que pone de manifiesto la obliteración difusa de los procesos podocíticos (8000x).

Figura 12: Microfotografía electrónica que demuestra la obliteración difusa de los procesos podocíticos en un caso de obesidad mórbida (10 000x).



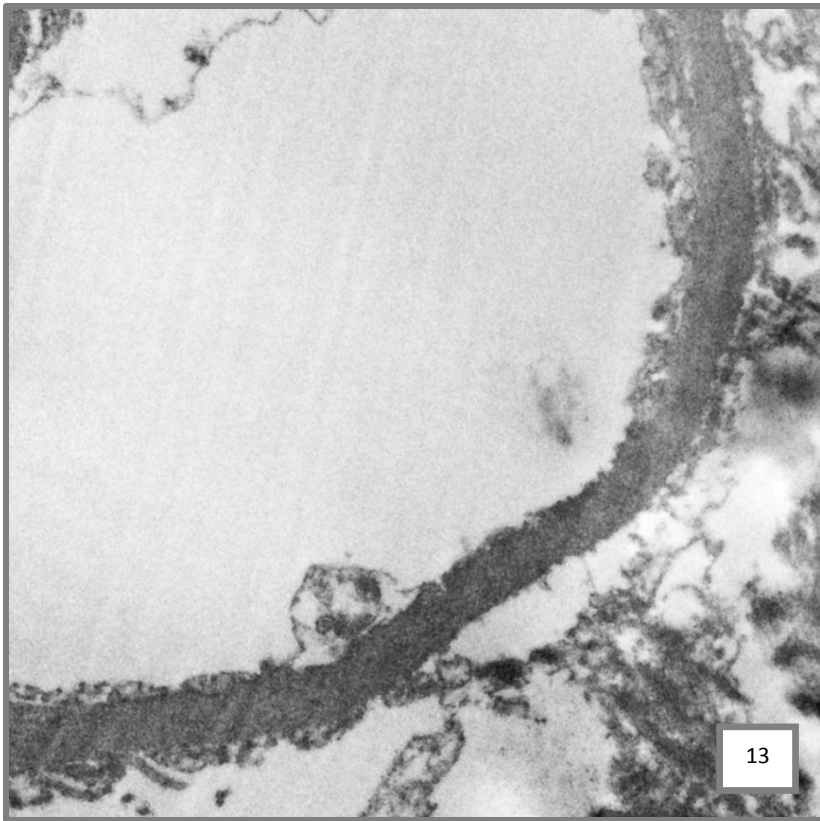
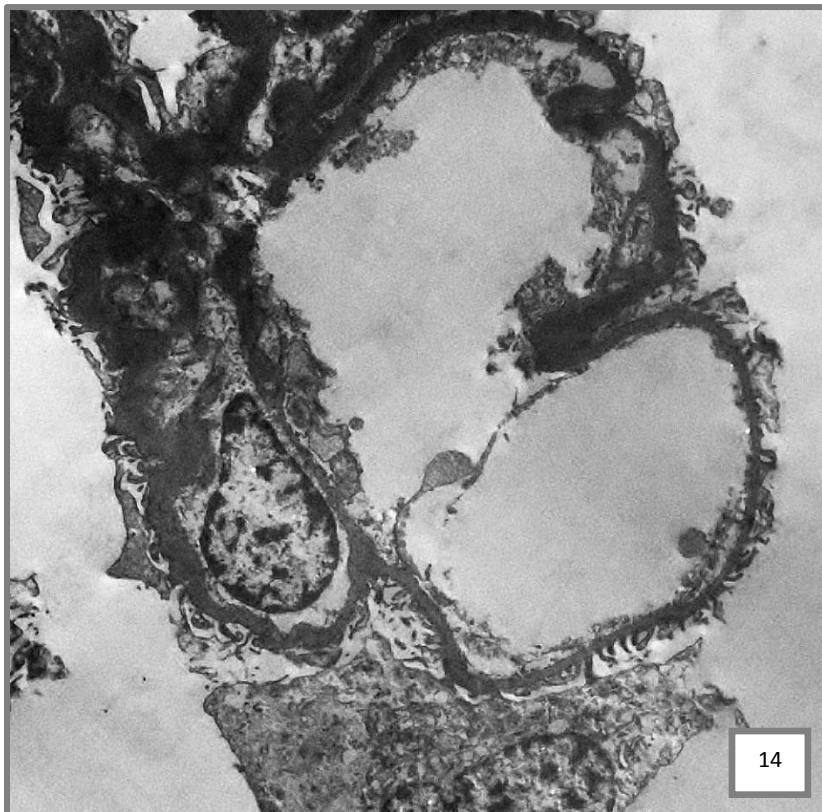


Figura 13: Obsérvese en un aumento de 20 000 x la obliteración completa de los procesos podocíticos.

Figura 14: Microfotografía electrónica que muestra un caso diagnosticado con obesidad mórbida en el que se identifica obliteración parcial de los procesos podocíticos (6000x).



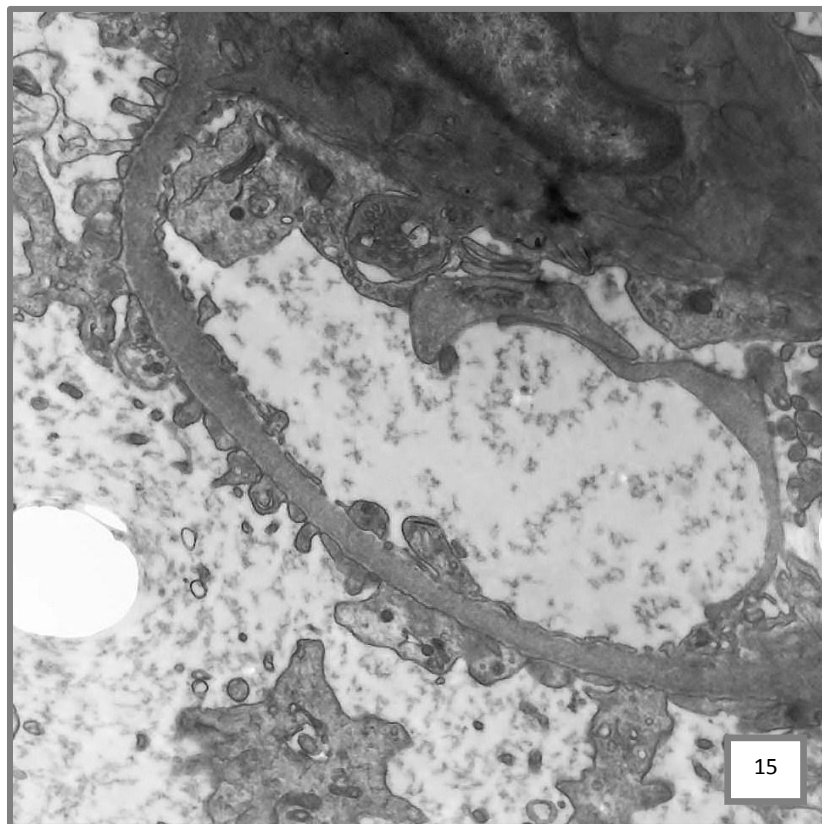


Figura 15: Microfotografía electrónica que presenta obliteración focal de los procesos podocíticos en un caso de autopsia diagnosticado con obesidad mórbida del Hospital General de México (12000x)

9. DISCUSIÓN

La evidencia científica ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal crónica y enfermedad renal en estadio terminal, en ausencia de comorbilidades antiguamente asociadas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. ⁽²⁾

El mecanismo fisiopatológico implicado en el daño renal en pacientes con obesidad es multifactorial. La alteración en la estructura de las células epiteliales viscerales (podocitos) es una condición que produce proteinuria y consecuentemente, el desarrollo de glomerulosclerosis focal y segmentaria. Además, el estrés crónico hemodinámico, la activación del sistema renina angiotensina y la respuesta inflamatoria permanente, son factores que potencian el daño en los podocitos. ⁽⁵⁾

La casuística del Hospital General de México demuestra una prevalencia del 1.6% en las muertes producidas por obesidad severa (IMC > 40 kg/m²) en un periodo de seis años. En la mayoría de los casos se documentó, que las causas que motivaron la demanda en los servicios de salud en estos pacientes, fueron secundarias a alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo, sin tomarse en cuenta los parámetros bioquímicos de la función renal (urea y creatinina).

En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares a los descritos en la literatura. La nefropatía de la obesidad puede presentarse en hombres y mujeres, siendo en nuestra serie la media de presentación a los 52.6 años de edad. Se encontró que de un total de 68 casos que fallecieron con el diagnóstico anatómico-patológico de obesidad mórbida, el 31.3% desarrolló cambios morfológicos asociados a la obesidad (glomerulomegalia, prominencia de las células epiteliales viscerales y glomerulosclerosis focal y segmentar); de estos casos, en el 62% se observaron alteraciones ultraestructurales en las células epiteliales viscerales (obliteración difusa, parcial y focal de los procesos podocíticos).

En el 38% de los casos restantes se identificaron otros hallazgos adicionales como edema de los podocitos, podocitopenia y remodelación de la membrana basal glomerular.

La forma de presentación clínica que en la literatura se encuentra descrita es la proteinuria, sin síndrome nefrótico, ya que la patogenia de la enfermedad está condicionada por la hiperfiltración. En esta serie no se documentaron datos de síndrome nefrótico, ni tampoco se registraron niveles de proteinuria, aunque los parámetros bioquímicos de la función renal (urea y creatinina) en la mayoría de los casos se encontraron alterados.⁽⁸⁾

Con los resultados de esta serie se confirma la hipótesis de la investigación, puesto que la obesidad es un factor independiente que condiciona daño ultraestructural en las células epiteliales viscerales; además el grado de peso en exceso es determinante para que este proceso se haga irreversible, ya que tras un estímulo crónico se desarrolla una cicatriz permanente en el riñón, que es el estadio final de la enfermedad que los patólogos podemos observar a través de la microscopía de luz, identificando una glomeruloesclerosis focal y segmentaria en las biopsias renales o en estudios de autopsia; no obstante, aunque los cambios por microscopía electrónica son evidentes, no se observó significancia estadística debido a que el tamaño de la muestra para el estudio ultraestructural es poco representativa, por el costo tan elevado que implica su procesamiento.

Por otra parte, es importante considerar que no en todos los casos de obesidad mórbida se produjeron alteraciones en la estructura de los podocitos; esto quiere decir que existe otro mecanismo aún no establecido que también hace vulnerable al ovillo glomerular, con la pérdida de la función celular y la consecuente aparición de enfermedad renal crónica, como se reporta en la literatura. Sin embargo, ¿de qué depende que el daño estructural se detone?, o ¿por qué en los demás casos que cursaron con las mismas características sólo se observaron mecanismos de respuesta adaptativa? (glomerulomegalia compensadora y glomeruloesclerosis); probablemente tengamos que considerar otros factores, como los mecanismos inmunológicos que hasta hoy sólo se describen en escasos estudios de experimentación, ya que el tejido adiposo es un órgano versátil, un tejido que está activo de forma constante, con funciones endocrinas y pro inflamatorias específicas.

En otro contexto, lo que sí queda claro es que la obesidad es un factor de riesgo “modificable”, y que las autoridades encargadas en los servicios de salud deben considerar para llevar a cabo diversas estrategias que estén encaminadas a la organización, dirección y establecimiento de un estilo de vida saludable. ⁽⁵⁾

10. CONCLUSIONES

1. La obesidad en México es un problema de salud pública importante, que contribuye a la elevación en los costos en los servicios de salud.
2. El impacto que la obesidad infantil condicionará en las próximas generaciones, determinará una elevación en la derrama económica del país y la disminución en la expectativa de vida de la población adulta.
3. Los hallazgos morfológicos identificados por microscopía óptica en pacientes con sobrepeso y obesidad son mecanismos de respuesta adaptativa a la lesión celular, y que en cierto modo pueden ser irreversibles (glomerulomegalia y prominencia de células epiteliales viscerales).
4. En los pacientes con obesidad severa, el mecanismo que precipita el desarrollo de insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal en estadio terminal (mecanismo irreversible) es el daño en la estructura y la función de las células epiteliales viscerales, con la consecuente cicatriz que se traduce en glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
5. El grado de lesión en las células epiteliales viscerales está determinado por la severidad en el índice de masa corporal.
6. La edad y el índice de masa corporal son variables asociadas de forma directa con el daño morfológico en el riñón, mientras que el sexo y los parámetros bioquímicos carecen de significancia estadística.
7. Otros factores asociados que determinan cuál es el momento en que los podocitos sufren una alteración en su estructura y función, independientemente del estrés hemodinámico continuo y el grado de índice de masa corporal, serán objeto de estudio en próximas investigaciones.
8. Las autoridades en los servicios de salud pública tienen una importante encomienda para el desarrollo de estrategias que promuevan estilos de vida saludable en la población mexicana.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ritz Eberhard, Koleganova Nadezda. Obesity and chronic kidney disease, Elsevier. 2009; 29(5):504-511.
2. Wiggins Kathryn J., Johnson David W. The influence of obesity on the development and survival outcomes of chronic kidney disease, Advances in Chronic Kidney Disease. 2005; 12(1):49-55.
3. 1. Rutkowski Przemyslaw, Klassen André, et al. Renal disease in obesity: The need for greater attention. Journal of Renal Nutrition. 2006; 16(3): 216-223.
4. Kopple Joel, Feroze Usama. The effect of obesity on chronic kidney disease. Journal of Renal Nutrition. 2011; 21(1):66-71
5. Chen Hui-Mei, Liu Zhi-Hong, et al. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. American Journal of kidney diseases. 2006; 48 (5):772-779.
6. Wang Youfa, Chen Xiaoli, et al. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. 2006; 13 (4): 336-351.
7. Ross Will R, McGill Janet B. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2006; 13(4):325-334.
8. Ruiz Morales E., Terente Praga M. Relación entre obesidad y desarrollo de insuficiencia renal. Hipertensión (Madr.). 2008; 25(2):61-69.
9. Kumanyika Shiriki K., Rigby Neville, et al. Obesity: Global pandemic. Clinical obesity in adults and children, third edition. 2010: 423-439.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad.
11. Encuesta Nacional de Salud 2010.
12. Cignarelli Mauro, Lamacchia Olga. Obesity and kidney disease. Elsevier. 2007; 17:757-762.
13. D'Agati V. D. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis; Lessons from animal models (a play in five acts). Kidney international. 2007; 73:399-406.

14. Mak Robert H., Kuo Hey-Ju, et al. Animal Models of obesity-Associated Chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2006; 13(4):374-385.
15. Tomino Yasuhiko, Hagiwara Shinji. Gohda Tomohito. Advanced glycation end products and the receptor for AGEs play important roles in the pathogenesis of renal disorders that are not associated with diabetes. *Kidney international*. 2011; 80:133-135.
16. Yvan-Charvet Laurent, Quignard-Boulangé Annie. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney international*. 2011; 79:162-168.
17. Praga Manuel, Morales Enrique. Obesity-related renal damage:changing diet to avoid progression. *Kidney international*. 2010; 78:633-635.
18. Knight Sarah F., Imig John D., Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation*. 2007; 14:349-362.
19. Che Hui-Mei, Li Shi-Jun, et al. Obesity related glomerulopathy in China: A case series of 90 patients. *American Journal of Kidney diseases*. 2008; 52 (1): 58-65.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

