



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”**

T E S I S

**EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DE 18 – 60
AÑOS TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” DEL CMN LA RAZA
EN EL PERÍODO 2008-2013”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A:

**DRA. ANA LAURA REYNOSO LÓPEZ
ASESOR: DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ**



MEXICO, D.F.

2014



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.JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA CAROLINA AGUILAR MARTINEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. ANA LAURA REYNOSO LÓPEZ

Médico Residente de Nefrología

Número definitivo del protocolo:

R-2013-3501-91

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	SUMMARY.....	5
III.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
V.	RESULTADOS.....	13
VI.	DISCUSIÓN.....	16
VII.	CONCLUSIONES.....	18
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	19
IX.	ANEXOS.....	23

I.RESUMEN

TÍTULO: Evolución de la nefropatía diabética en pacientes de 18-60 años tratados con inmunosupresores en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN La Raza en el período 2008-2013”

OBJETIVO: Conocer la evolución de la nefropatía diabética en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de DM y ND que fueron sometidos a tratamiento inmunosupresor de enero de 2008 a enero 2013. Se evaluó función renal y proteinuria inicial y a los 1,2,3 y 6 meses, así como niveles de albúmina, ácido úrico, CT, Tg y Hg. Se realizó estadística descriptiva y análisis de varianza para diferencias entre grupos.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 pacientes. Se estratificó en 4 grupos de tratamiento: Metrotexate, Esteroide, MFM y tratamiento combinado (MFM/esteroide, Ciclosporina/esteroide, CFM/esteroide y MTX/MMF/esteroide). Se obtuvo reducción global en relación al grado de proteinuria observándose la mejor respuesta en el grupo tratado con esteroide, lo cual no fue estadísticamente significativo. No se observó impacto del tratamiento inmunosupresor sobre la función renal.

CONCLUSIONES: Se encontró reducción global en el grado de proteinuria posterior a seguimiento a 6 meses. No hubo impacto sobre la función renal.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía diabética, tratamiento inmunosupresor.

II. SUMMARY

TITLE: Evolution of diabetic nephropathy in patients treated with immunosuppressive in Specialty Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret" of National Medical Center La Raza

OBJECTIVE: Knowing the evolution of diabetic nephropathy in patients undergoing immunosuppressive treatment in Specialty Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret" of CMN La Raza

MATERIAL AND METHODS: retrospective study was performed on patients diagnosed with DM and ND were receiving immunosuppressive therapy January 2008 to January 2013. Initial proteinuria and renal function and 1,2,3 and 6 months was evaluated, and albumin, uric acid, TC, TG and Hg. Descriptive statistics and analysis of variance for differences between groups was performed.

RESULTS: 17 patients were included. Were stratified into 4 treatment groups: Methotrexate, Steroid, and combined treatment MFM (MFM / steroid, cyclosporine / steroid CFM / steroid and MTX / MMF / steroid). Overall reduction was obtained in relation to the degree of proteinuria observed the best response in the steroid-treated group, which was not statistically significant. No impact of immunosuppressive treatment on renal function was observed.

CONCLUSIONS: We found an overall reduction in the degree of proteinuria after 6 months follow-up. There was no impact on renal function.

KEYWORDS: diabetic nephropathy, immunosupresor treatment.

III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Federación Internacional de Diabetes estima que en 2012 había 371 millones de pacientes con Diabetes Mellitus (DM) en todo el mundo (8,3% de los adultos), y en 2030, este porcentaje aumentará hasta 552 millones personas.^(1,2)

Acorde a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) en México la prevalencia de DM en hombres y mujeres mayores de 20 años es de 10.6 millones.^(3,4)

En México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año. Tanto en hombres como en mujeres, las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales.⁽³⁾

A nivel nacional la DM es la principal causa de insuficiencia renal, ceguera y amputaciones no traumáticas así como la principal causa de hospitalización.

De todas las complicaciones que puede ocasionar la diabetes, la nefropatía diabética (ND) destaca por la elevada morbimortalidad que conlleva. La primera manifestación de la disfunción renal en el paciente con diabetes es analítica, en forma de microalbuminuria. Tanto la tasa de filtración glomerular (TFG) y la excreción urinaria de albúmina (EUA) deben ser rutinariamente medidas para realizar una detección apropiada de la ND.⁽⁵⁾

El riesgo global de progresión de la microalbuminuria a proteinuria o nefropatía diabética manifiesta es del 30-40% en diabetes mellitus tipo 1 y 2.⁽⁶⁾ Con todo, la tasa de progresión hacia nefropatía avanzada es baja (disminución de TFG 1.2ml/min/mes en DM1 y 0.5ml/min/mes en DM2).^(7,8,9) La incidencia acumulada de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en DM1 acorde al estudio Diabetes Register y DCCT/EDIC es de 3.3 – 11.4% a 30 años; en DM2 el estudio UKPDS reporta una incidencia acumulada de ERCT de 28% a 15 años.^(1,4,7,10) El rápido aumento de la prevalencia de la diabetes en todo el mundo prácticamente asegura que la proporción de ERC atribuida a la diabetes seguirá aumentando.^(11,12)

El Sistema de Datos Renales de EE.UU. informó de altas tasas de incidencia de ERCT causados por la diabetes en 2009 en algunos países: 58% a 60% en Malasia y México.⁽¹⁾

Es de destacar que la presencia de proteinuria en un paciente diabético es usualmente interpretada como manifestación clínica de nefropatía diabética, sin embargo, no todos los pacientes diabéticos con proteinuria presentan nefropatía diabética.⁽¹³⁾ La incidencia exacta de la nefropatía no diabética se desconoce, la frecuencia reportada en diversos estudios varía del 5-71%. En el estudio de Pham y cols, de un total de 233 pacientes con DM2, el 53.2% tuvo diagnóstico de nefropatía no diabética de los cuales 21% presentaban glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFyS), 15.3% enfermedad de cambios mínimos, 12.9% glomerulonefritis pauci-inmune, 8.9% nefropatía membranosa, 5.6% nefropatía por IgA, 4% GN mesangial por inmunocomplejos y otros diagnósticos 24.8%.⁽¹³⁾

En general las guías actuales de tratamiento recomiendan que la realización de biopsia renal se debería considerar en las siguientes condiciones: retinopatía ausente en pacientes con DM1 y proteinuria, corta duración de la DM (particularmente en DM1), rápido incremento de la proteinuria o aparición súbita del síndrome nefrótico, rápida deterioro de la TFG, azoemia con mínima proteinuria, sedimento urinario activo, hematuria macroscópica, test serológicos anormales.^(11,13)

1. FISIOPATOLOGIA

La hiperglucemia es el hecho central en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes.⁽¹⁵⁾ Brownlee propuso un mecanismo unificador de cómo la hiperglucemia conduce a las complicaciones de la diabetes incluyendo la ND. Un aumento en las concentraciones de glucosa intracelular estimula su oxidación en el ciclo del ácido tricarbóxico, generando más donadores de electrones (NADH, FADH₂). Cuando se alcanza un umbral crítico y los electrones son donados a las moléculas de oxígeno, se genera superóxido. Esta sobreproducción mitocondrial de superóxido activa cuatro grandes vías que están involucrados en la patogenia de la ND: la vía de la proteína quinasa C (PKC), la vía de los polioles, la vía de la hexosamina y la generación de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs).⁽¹³⁾

La relevancia de la implicación de la PKC en la patogenia de la ND se corrobora con el empleo de inhibidores de la PKC (LY-333531) y de la PKC-B2, los cuales se

asocian con una reducción de la hiperfiltración glomerular, de la microalbuminuria, de la sobre-expresión del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y del depósito de matriz extracelular.⁽¹⁴⁾

La vía de los polioles, mediante la aldosa reductasa (AR) conlleva a una producción creciente de sorbitol con disminución secundaria de nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH).⁽¹²⁾ El consumo de NADPH favorece el estrés oxidativo al disminuir el cociente glutatión reducido/oxidado, lo cual acelera los procesos de glicosilación, así mismo aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la PKC ^(14,15)

La formación de AGEs se vincula con la disfunción de las células glomerulares y la activación de los macrófagos.^(9,14,16) Se han descrito receptores para estas moléculas (RAGE) que se expresan en los podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.⁽¹⁴⁾ La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsecuente generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), la liberación de citoquinas inflamatorias: factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o las interleukinas (IL) 1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF).⁽¹⁴⁾

El estudio realizado por Brenner y cols enfatiza el rol de los factores hemodinámicos en el desarrollo de la nefropatía diabética. Estudios de micropunción en ratas diabéticas revelan la existencia de un incremento de la presión intraglomerular y vasodilatación preferente de la arteriola aferente comparada con la eferente.⁽¹⁷⁾ Ésta hemodinámica alterada actúa de forma independiente y en concierto con las vías metabólicas para activar segundos mensajeros intracelulares tales como la PKC y la vía de las MAP quinasa (MAPK), NF- κ B, TGF- β 1, factor de crecimiento del tejido conectivo [CTGF] y factores de permeabilidad vascular como el VEGF. Estas vías finalmente originan un incremento de la permeabilidad a la albúmina y acumulación de matriz extracelular

que resulta en un incremento de la proteinuria, glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial.^(15,18)

DIABETES E INFLAMACIÓN.

La nefropatía diabética no se ha considerado tradicionalmente una enfermedad inflamatoria, sin embargo, estudios recientes han demostrado que la inflamación renal es crucial para promover el desarrollo y la progresión de la enfermedad.⁽²⁰⁾ El estímulo que activa la inflamación en la diabetes sigue siendo objeto de investigación, sin embargo las especies reactivas de oxígeno son un candidato primario.^(14,19)

El incremento en la producción de ROS se ha relacionado con el desarrollo de vasoconstricción, el crecimiento del músculo liso vascular, la migración celular, la disfunción endotelial, la modificación de proteínas de la matriz extracelular y el aumento de la reabsorción renal de sodio.^(17,19)

Los elementos del medio (hiperglucemia, AGEs, complejos inmunes) activan a las células renales a través de la inducción de las Proteínas Quinasas Activadas por Estrés (SAPKs), lo que resulta en la liberación de quimiocinas y de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, MCP-1). Estos eventos facilitan la infiltración del riñón por monocitos y linfocitos.^(20,21)

Estudios experimentales muestran que ratones deficientes de ICAM-1 están protegidos de las lesiones renales después de la inducción de la diabetes, lo que indica que ICAM-1 juega un papel crítico en la iniciación y progresión de la ND.^(6,22,23,24) En estudios de cultivo celular, la producción de MCP-1 por los podocitos incrementa en respuesta a mediadores metabólicos, tales como los AGEs y, especialmente el TGF- β 1.⁽²⁵⁾

Una vez en el riñón, las células inflamatorias se activan por numerosas señales tales como la unión de Factor Estimulador de Colonias-1 (CSF-1) con su receptor *c-fms*, la unión de los AGEs con su receptor y la unión de complejos inmunes LDL-oxidados a los receptores Fcy.⁽²⁰⁾ Los productos derivados de macrófagos incluyen, pero no se limitan a TNF- α , IL-1, IL-6, ROS, PAI-1, metaloproteinasas de la matriz, TGF- β , PDGF, AII y endotelina.^(22,26) La acumulación intersticial de macrófagos correlaciona fuertemente con los niveles séricos de creatinina,

proteinuria y la fibrosis intersticial en el momento de la biopsia, e inversamente con la disminución de la función renal en los 5 años siguientes.⁽²²⁾

La evidencia del papel clave que desempeña el TGF- β en el desarrollo de la nefropatía diabética proviene de estudios de 10 años de nefropatía diabética experimental en los que el tratamiento con anticuerpos monoclonales neutralizantes del TGF- β previene la hipertrofia glomerular, expansión de la matriz mesangial y la glomeruloesclerosis y preserva la función renal.^(1,17,19)

Un gran número de citoquinas inflamatorias están estrechamente implicadas en la patogénesis de la DN dentro de las que se incluyen a la IL-1, IL-6, IL-18; todas ellas se vinculan a un incremento de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-cadherina), incremento de la permeabilidad vascular y estimulación de la proliferación mesangial y de fibroblastos.^(14,21,22)

El papel del TNF- α en la nefropatía diabética es apoyado por el hallazgo de que la EUA se correlaciona significativamente con niveles renales de TNF- α y con la excreción urinaria de esta citocina.^(17,19) TNF- α ha sido implicado en la alteración hemodinámica intrarrenal a través de un desequilibrio entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores, además de que puede inducir un efecto citotóxico directo sobre las células renales.⁽¹⁴⁾ McCarthy y cols demostraron que el TNF- α es capaz de promover la generación local de ROS con una alteración posterior de la función de barrera de la pared capilar glomerular.⁽²³⁾

Se demuestra hasta este punto la implicación de los diversos fenómenos inflamatorios en la génesis y progresión del daño renal vinculado a la nefropatía diabética.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento establecido de la diabetes incluye el estricto control de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial fundamentalmente con fármacos que controlan el sistema renina-angiotensina.⁽³⁾ A pesar de que estas opciones terapéuticas retardan la progresión de la nefropatía diabética, la tasa de mortalidad de la enfermedad sigue siendo muy alta y una gran proporción de los pacientes con nefropatía diabética siguen avanzando a la enfermedad renal en etapa terminal.

Las ideas recientes sobre el papel de las vías inflamatorias en el desarrollo de daño renal en la diabetes proporcionan una fuerte justificación de enfoques anti-inflamatorios para ser utilizados en la terapia de la ND.^(18,23)

Los abordajes terapéuticos que podrían controlar potencialmente diversas moléculas implicadas en la génesis y progresión de la nefropatía diabética incluyen: Inhibidores y antagonistas de los productos finales de glucosilación avanzada, glucosaminoglicanos, pentoxifilina, antagonistas de la endotelina, receptores hormonales nucleares (tiazolidinedionas y receptores de vitamina D), agentes antifibróticos (anti-TGF- β) y moduladores de señales intracelulares (inhibidores de la PKC, estimuladores de la Nrf2, modulación de la vía JAK/STAT).^(9,27)

Así mismo se ha descrito a nivel experimental el efecto que presentan algunos fármacos inmunosupresores sobre la progresión de la nefropatía diabética.

En el estudio de Kosuke y cols., la diabetes fue inducida en ratas Sprague-Dawley con estreptozotocina. El MTX (0,5 o 1,0 mg / kg) se administró una vez a la semana durante 8 semanas. Al final del estudio se observó que el tratamiento con MTX redujo la excreción urinaria de albúmina, la expansión de matriz mesangial, la infiltración de macrófagos, la expresión de TGF- β y colágeno tipo IV y la expresión de ICAM-1 en los glomérulos. Los efectos protectores de MTX se sugieren pueden estar mediados por sus acciones anti-inflamatorias a través de la inhibición de la activación del NF-K β y la consiguiente reducción de la expresión del ICAM-1 y la infiltración de macrófagos.⁽²⁴⁾

Por su parte Utimura y cols (2005) y Zhang y cols (2007) evaluaron los efectos de la terapia anti-inflamatoria crónica en la nefropatía diabética experimental mediante el empleo de MMF. En ambos estudios se corroboró que la administración de MMF prevenía el desarrollo de albuminuria, la infiltración de macrófagos y la glomeruloesclerosis, concluyendo que el efecto renoprotector del MMF era derivado de sus propiedades anti-inflamatorias ya conocidas (inhibición de la guaninina 5-trifosfato [GTP]) que incluyen la restricción en la proliferación de linfocitos y macrófagos y limitación en la expresión de moléculas de adhesión (MCP-1).^(28, 29,30)

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo con la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía diabética quienes por sospecha clínica inicial de nefropatía no diabética hubiesen recibido tratamiento inmunosupresor previo a reporte de biopsia y que hubiesen tenido un seguimiento médico por un lapso mínimo de 3 meses durante el periodo comprendido entre enero de 2008 – enero 2013.

Se incluyeron estudios de laboratorio con determinaciones de creatina y albúmina sérica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en 24hr al momento de iniciarse el manejo inmunosupresor y durante los meses 1,2,3,6 del seguimiento a fin de determinar el impacto del manejo inmunosupresor, así como determinaciones de niveles de glucemia, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y hemoglobina para valorar su posible asociación con el deterioro de la función renal.

Se obtuvieron datos demográficos (edad, género) y se evaluó el tipo de inmunosupresor empleado, la dosis y duración del mismo así como los efectos adversos relacionados a su administración.

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana con mínimos y máximos, para las variables nominales con frecuencias simples y proporciones. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico de SPSS para Windows. Se estratificó por grupos de tratamiento y se realizó análisis de varianza (ANOVA), el valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

V. RESULTADOS

Entre el 1ro de enero del 2008 al 1º de enero de 2013 se captaron 17 pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética que cumplieron con los criterios de inclusión.

Las características generales de la población pueden observarse en la tabla 1 (ANEXO 1). La distribución por sexo hubo un predominio del género femenino con 10 de los 17 pacientes, una relación mujer:hombre de 1.4:1.

12 pacientes padecían de DM2 (70.5%) y 5 de DM1 (29.4%). El tiempo de evolución de la diabetes fue Md 11.7 (2-23) años.

En los tipos de tratamiento se documentaron 6 pacientes con metrotexate (35.2%), 4 con esteroide (23.5%), 3 con Micofenolato de Mofetilo (17.6%), 1 a base de esteroide en combinación con ciclofosfamida (5.8%), 1 con esteroide en asociación con ciclosporina (5.8%), 1 con micofenolato en combinación con esteroide (5.8%) y 1 con esquema múltiple a base de metrotexate, micofenolato mofetilo y esteroide (5.8%). La duración del tratamiento inmunosupresor fue Md 7.1 (1 – 9) meses.

La media de creatinina sérica al momento de iniciar manejo inmunosupresor fue de 1.8 (0.6 – 4.29) mg/dl y al término de seguimiento a 6 meses Md de 2.6 (0.88 – 7.19) mg/dl que correlaciona de manera inversa con el decremento progresivo de la depuración con una basal de 53.1 ml/min y al término de seguimiento en 38.3 ml/min. La media inicial de albúmina sérica fue de 2.6 (2.1-3.7) gr/dl mejorando al final del seguimiento con Md 3.1 (2.1 – 4.4) gr/dl relacionada con una proteinuria media inicial de 8.5 (2.36 -14.2) gr/24hr y que se cuantifica al final de 6 meses en Md 6.5 (1.7 – 15.8) gr/24hr. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a los niveles séricos de albúmina, creatinina, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hr en el seguimiento a 6 meses. (ver Tabla 2 ANEXO 2 y 3).

Tampoco se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que cursaron con descontrol glucémico, dislipidemia, hiperuricemia o anemia en relación a la progresión del daño renal medida por depuración de creatinina en el seguimiento a 6 meses. (ver ANEXO 4)

En 2 de los 17 pacientes tratados con inmunosupresores (11.7%) se evidenciaron efectos adversos a expensas de toxicidad hepática (5.8%) y toxicidad hepática más toxicidad hematológica (5.8%); ambos eventos asociados al empleo de metotrexate. (ver ANEXO 5)

En el grupo de Metotrexate se reportaron los niveles más altos de creatinina sérica basal con Md 2.7 (1.7 -4.16) mg/dl y elevación constante de la misma hasta Md 3.4 (1.61 – 7.19) mg/dl a los 6 meses de seguimiento. La proteinuria basal media reportada en este grupo fue de 7.38 gr/24hr (1.78 – 13.56) y a los 6 meses Md 6.7 (1.7 – 15.8) gr/24hr. La duración de tratamiento inmunosupresor en este grupo fue Md 3.5 (2 – 5) meses.

En el grupo tratado con esteroide la duración del tratamiento inmunosupresor fue Md 3.75 (1 – 9) meses. En este grupo se registraron los niveles basales más bajos de creatinina Md 1.3 (0.78 – 1.87) mg/dl manteniéndose constantes con una Md de 1.6 (0.82 – 2.21) mg/dl a los 6 meses de seguimiento. Se destaca en este grupo de tratamiento el mayor descenso en el grado de proteinuria con una basal Md 10.3 (6.9 – 14.2) gr/24hr y descenso a Md 4.9 (4.39 – 5.96) gr/24hr a los 6 meses. Sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo tratado con Micofenolato de Mofetilo se aprecia una creatinina basal Md 1.4 (0.9 – 2.11) mg/dl y a los 6 meses de 1.98 (0.99 – 2.97) mg/dl. La proteinuria basal registrada fue Md 11.9 (10.58-13.35) gr/24hr con descenso a los 6 meses a una proteinuria media de 8.6 (7.44 – 9.88) gr/24hr. La duración de tratamiento con una Md de 3.6 (3 – 5) meses. (ver ANEXO 6)

En el grupo de tratamiento combinado los niveles basales de creatinina más bajos se encontraron en el grupo tratado con ciclosporina/prednisona los más elevados en el grupo de CFM/prednisona (1.67 mg/dl Vs 2.2 mg/dl). Al término de seguimiento a 6 meses los niveles más altos de proteinuria se ubicaron en el grupo de MTX/MMF/prednisona con una PU de 15 gr/24hr. En los pacientes bajo tratamiento con MFm/prednisona y CFM/prednisona se observó reducción discreta de la proteinuria con respecto a la basal, en el resto de los grupos se evidenció incremento de la misma al seguimiento a 6 meses.

VI. DISCUSIÓN

La DM constituye una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo occidental (3-6% de la población general y hasta un 20-30% en mayores de 65 años) y su incidencia sigue en aumento.

De todas las complicaciones que puede ocasionar la diabetes, la nefropatía diabética destaca por la elevada morbimortalidad que conlleva, dicha patología es hoy en día la principal causa de la enfermedad renal crónica terminal.⁽³¹⁾

El tratamiento establecido de la diabetes incluye el estricto control de la glucemia, la dislipidemia y la presión arterial. Esta estrategia suele ser efectiva en las fases iniciales de la nefropatía diabética, pero no impide que un número considerable de pacientes lleguen a insuficiencia renal terminal y sufran complicaciones vasculares y neurológicas. Estudios recientes han demostrado que la inflamación renal es crucial para promover el desarrollo y la progresión de la enfermedad.⁽²⁰⁾ Los abordajes terapéuticos que podrían controlar potencialmente diversas moléculas implicadas en la génesis y progresión de la nefropatía diabética sólo se han utilizado en nefropatía diabética experimental y otros están en fases iniciales de desarrollo clínico.^(9.27)

A esta Unidad Médica de Alta Especialidad son referidos una gran cantidad de pacientes que ante evolución clínica y cuadro de presentación se envían con sospecha de nefropatía no diabética siendo sometidos a diversos esquemas de tratamientos que han incluido manejo inmunosupresor, ante las perspectivas que indican que la activación de la inmunidad innata y la inflamación son factores importantes en la patogénesis de la nefropatía diabética es fundamental conocer cuál fue la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor previo a reporte histopatológico de nefropatía diabética.

En la literatura se reporta que el tiempo promedio de evolución de la diabetes para el desarrollo de nefropatía manifiesta es de 15 años, sin embargo en el presente

estudio encontramos periodos de latencia más cortos con una media de 11.7 años, sin embargo debemos considerar el diagnóstico tardío de DM en nuestro medio.

En relación a los parámetros bioquímicos relacionados y contribuyentes al deterioro de la función renal (descontrol glucémico, hiperuricemia, dislipidemia) no encontramos en el presente estudio asociación con la evolución a enfermedad renal crónica.

En el seguimiento a 6 meses posterior a la exposición a tratamiento inmunosupresor se corrobora un decremento en los niveles de proteinuria medida en orina de 24hr así como mejoría parcial de los niveles de albúmina sérica sin embargo es notable la persistencia del deterioro de la función renal con una caída de la TFG y elevación persistente en niveles de azoados.

Estratificados por grupo de tratamiento inmunosupresor, se observó el mayor descenso de niveles de proteinuria en aquellos pacientes sometidos a manejo con prednisona, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente por el número reducido de pacientes.

Con lo anterior la teoría inflamatoria apoyaría la buena respuesta a esteroides, por lo que requeriremos estudios prospectivos controlados con mayor número de pacientes con estos o con algún otro fármaco anti inflamatorio.

VII. CONCLUSIONES

En el seguimiento a 6 meses se encontró una respuesta global al tratamiento inmunosupresor en relación a la reducción en la proteinuria de 24hr con una media basal de 8.5 gr/24hr y una media al final de 6 meses de 6.5 gr/24hr

Dicha mejoría se asocio con incremento de albúmina.

La mejor respuesta fue al tratamiento con esteroide,

No se observó impacto del tratamiento inmunosupresor sobre la función renal, observándose descenso progresivo de la TFG y elevación de niveles de creatinina en el seguimiento a 6 meses.

En 11.7% de los pacientes se documentaron efectos adversos asociados al empleo de inmunosupresor a expensas de toxicidad hepática (5.8%) y toxicidad hepática/mielotoxicidad (5.8%), ambos eventos asociados a empleo de metotrexate.

Requerimos de ensayos clínicos para demostrar la eficacia del tratamiento sobre la proteinuria y la función renal. Sin embargo debido a los efectos colaterales de los mismos habrá que considerar el riesgo beneficio.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Reutens A. Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2013; 97:1–18
2. DIABETES ATLAS DE LA FID Federación internacional de diabetes. 5ª edición. 2012.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
4. Instituto Nacional de Salud Pública. *ENSANUT 2012*.
5. Gross J. Azevedo M. Silveiro S. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes care* 2005; 28:176-188
6. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T., et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4:10-17
7. Federación Mexicana de Diabetes. *Diabetes en números*. Disponible en web: http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/diabetes_numeros.php
8. Zelmanovitz T., Gercman F., Balthazar A., et al. Diabetic nephropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2009; 1:10-25.
9. Turgut F. Bolton W. Potential New Therapeutic Agents for Diabetic Kidney Disease *American Journal of Kidney Diseases* 2010; 55(5):928-940
10. González Loro Maria Belen. *Nefropatía diabética. Intervención desde atención primaria*. Tesis doctoral inédita. Universidad las palmas de gran Canaria. Departamento de morfología. 2008.
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886.
12. National Kidney Foundation. *KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)
13. Floege J., Jhonson R., Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4ed. Elsevier 2010. ISBN: 978-0-323-05876-6
14. Macias M. Martinez-Castelao A. Gorriz J. et al Fisiopatología de la nefropatía diabética *nefro Plus* 2008; 1(1)28-3

15. Forbes J., Fukami K., Cooper E. Diabetic Nephropathy: Where Hemodynamics Meets Metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 00:1 – 1
16. Wada J., Makikno H. Historical chronology of basic and clinical research in diabetic nephropathy and contributions of Japanes *Clin Exp Nephrol* 2009; 13:405–414
17. Elmarakby A. Sullivan J. Relationship between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines *Cardiovascular Therapeutics* 2012;30:49–59
18. Cooper M. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44:1957-1972
19. Ichinose K., Kwasaki E. Eguchi K. Recent Advancement of Understanding Pathogenesis of Type 1 Diabetes and Potential Relevance to Diabetic Nephropathy *Am J Nephrol* 2007;27:554–564
20. Lee F, Cao Z, Long D. Interactions between Angiotensin II and NF- κ B-Dependent Pathways in Modulating Macrophage Infiltration in Experimental Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2139–2151
21. River A. Mora C. Muros M. et al Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy *Clinical Science* (2009) 116, 479–492
22. Lim A., Tesch G. Inflammation in Diabetic Nephropathy Hindawi Publishing Corporation 2012; 1-12.
23. Navarro J., Mora C. Diabetes, inflammation, proinflammatory cytokines, and diabetic nephropathy. *The Scientific World Journal*. 2006; 6: 908–917.
24. Yosai K., Shikata K., Sasaki M., et al Methotrexate Prevents Renal Injury in Experimental Diabetic Rats *via* Anti-Inflammatory Actions *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3326–3338
25. Brosius F, Khoury C, Buller C Abnormalities in signaling pathways in diabetic nephropathy *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5(1): 51–64.
26. Ninichuk V., Khandoga A., Segerer S., et al The Role of Interstitial Macrophages in Nephropathy of Type 2 Diabetic db/db Mice *AJP* 2007; 170 (4): 1267-1277.

27. Egido M., Ruiz-Ortega E., González-Parra et al Tratamiento de la nefropatía diabética: más allá del bloqueo del sistema renina-angiotensina *J. Nefrología Sup Ext* 2011;2(5):77-84
28. Utimura R. Fujihara C., Mattar A. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney International* 2003;63:209–216
29. Rodríguez-Iturbe B., Quiroz B., Shahkarami A., et al Mycophenolate mofetil ameliorates nephropathy in the obese Zucker rat *Kidney International* 2005;68:1041–1047
30. Zhang Y., Chen B., Hou X., et al Effects of mycophenolate mofetil, valsartan and their combined therapy on preventing podocyte loss in early stage of diabetic nephropathy in rats. *Chin Med J* 2007;120(11):988-995
31. Tesch G., Lim A. Recent insights into diabetic renal injury from the *db/db* mouse model of type 2 diabetic nephropathy *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300: F301–F310
32. Pérez Maraver Manuel. *Nefropatía diabética incipiente en una población mediterránea: análisis de riesgo cardiovascular y estudio de la intervención farmacológica sobre la progresión de la nefropatía avanzada*. Tesis doctoral inédita. Universidad de Barcelona. 2005
33. Bakris G. Recognition, Pathogenesis, and Treatment of Different Stages of Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus *Mayo clinic* 2011;86(5):444-456
34. Shena F., Gesualdo L., Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S30–S33
35. Ravera M., Ratto E.m Vettoretti S., et al Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy: The Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation *J Am Soc Nephrol* 2005;16: S48–S52
36. Bengni A., Zoja C., Corna D. Add-On Anti-TGF- β Antibody to ACE Inhibitor Arrests Progressive Diabetic Nephropathy in the Rat. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1816–1824

37. Standards of Medical Care in Diabetes 2013 *DIABETES CARE* 2013;36(1):S11-S66.
38. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2001;60:729–735
39. Montecinos M. Desai A. Delano D. Adenosine A2A or A3 Receptors Are Required for Inhibition of Inflammation by Methotrexate and Its Analog MX-68. *Arthritis & rheumatism* 2003; 48(1): 240–247
40. Toms T. Panoulas V., John H., et al Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study *Arthritis Research & Therapy* 2009;11(4):1-10
41. Phillips D. Woollard K. Gri H. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species *British Journal of Pharmacology* 2003; 138: 501- 511

IX. ANEXOS:

ANEXO I

Características	N=17
Femenino	10 (58.8 %)
Masculino	7 (41.1 %)
Edad (años)	Md 41.1 (28-66)
Edad promedio en mujeres	Md 40.2 (28-66)
Edad promedio en hombres	Md 42.2 (31-57)
Diabetes <u>Mellitus</u> tipo 1	5 (29.4%)
Diabetes <u>Mellitus</u> tipo 2	12 (70.5%)
Tiempo de evolución de Diabetes	Md 11.7 (1 – 23)

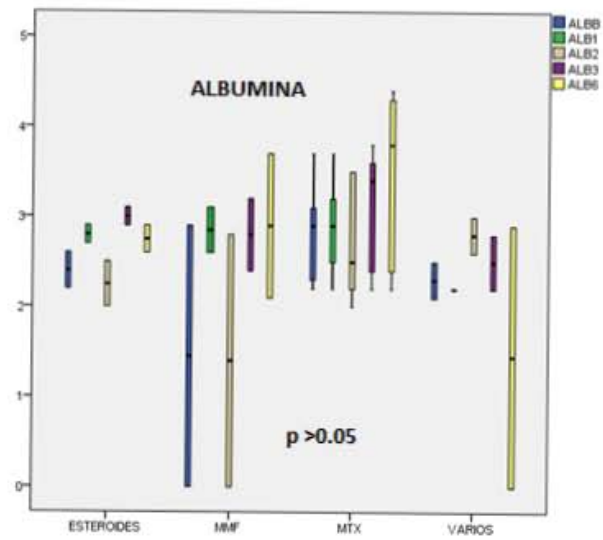
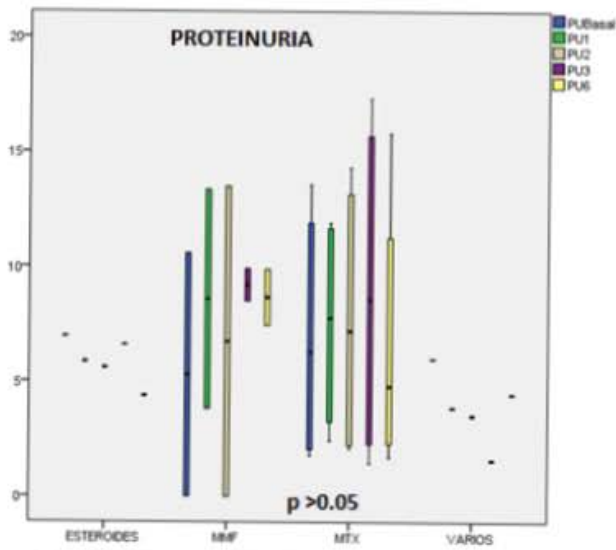
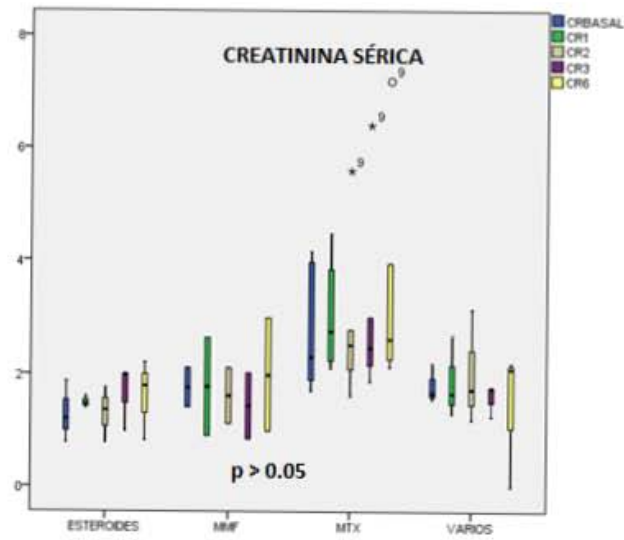
ANEXO 2

TABLA 2

	Creatinina (mg/dl)	Depuración (ml/min)	Proteinuria (gr/24hr)	Albúmina (gr/dl)
Basal	1.8(0.6 - 4.29)	53.1(24.2-134.6)	8.5 (2.36 – 14.2)	2.6 (2.1 – 3.7)
Mes 1	2.1(0.9 - 4.48)	39.5 (15.9 – 88.3)	7.3 (2.7 – 13.35)	2.7 (2.2 – 3.7)
Mes 2	1.9 (0.63 - 5.59)	48.3 (13.3 – 88.3)	7.6 (2.03 – 14.3)	2.1 (1.7 – 3.5)
Mes 3	2.1(0.88 - 6.4)	42.9 (13.04 – 77.8)	8.9 (1.43 -18.19)	2.9 (2.1 -3.8)
Mes 6	2.6 (0.88 - 7.19)	38.3 (11.04 – 90.4)	6.5 (1.7 – 15.8)	3.1 (2.1 – 4.4)

P>0.05

ANEXO 3



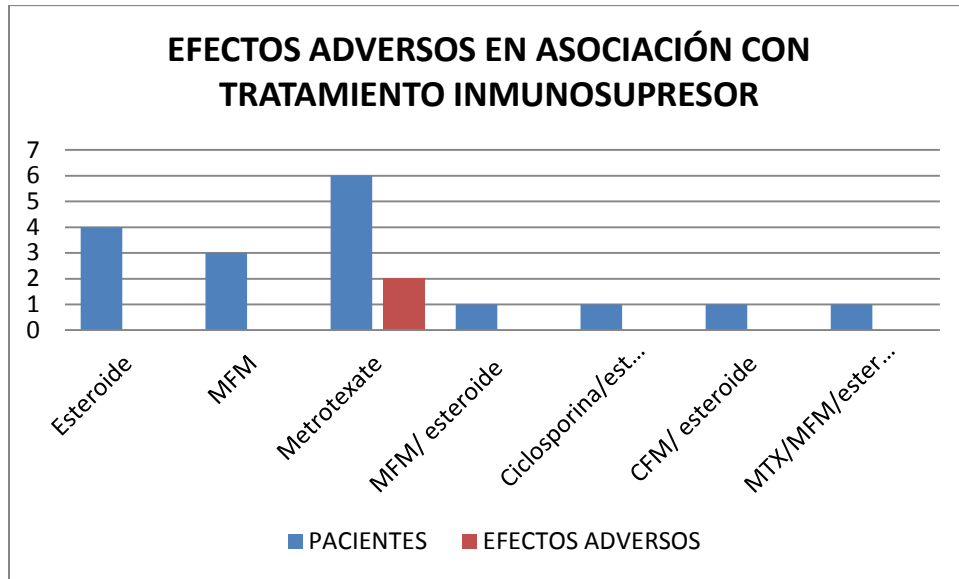
ANEXO 4

TABLA 3

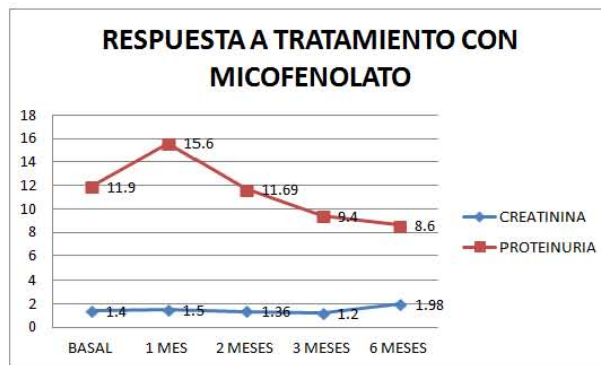
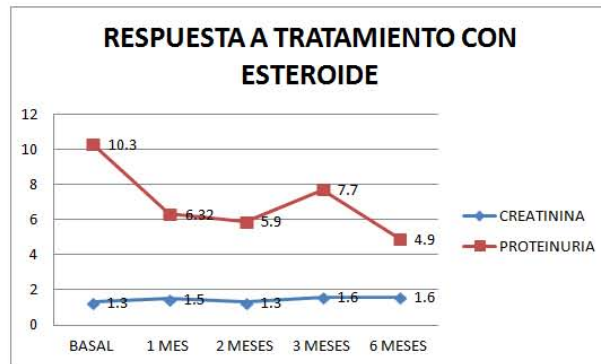
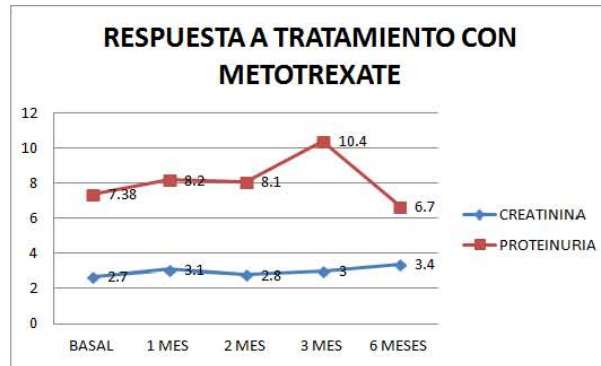
	BASAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 6
DEPURACION (ML / MIN)	53.1 (28.4 – 134.6)	39.5 (15.9 – 88.3)	48.3 (13.3 – 90.8)	42.9 (13.04 – 77.8)	38.3 (11.04 – 90.4)
GLUCOSA (MG/DL)	136.7 (60 – 304)	187.5 (52 – 709)	182.5 (31 – 623)	115.9 (64 – 212)	139.3 (70 – 309)
CT (mg/dl)	261.5 (193 – 442)	243.3 (160 – 385)	286.6 (139 – 451)	248.4 (203 – 409)	226 (143 – 306)
TG (mg/dl)	257 (101 – 353)	211.6 (133 – 313)	222.9 (127 – 414)	222 (116 – 502)	225.6 (112 – 392)
ACIDO ÚRICO (mg/dl)	6.8 (3.6 – 11.1)	7.1 (4.3 – 11)	6.6 (3.2 – 12.2)	7 (4.4 – 11.1)	6.8 (3.6 – 9.8)
HEMOGLOBIN A (gr/dl)	10.9 (8 – 14.6)	10.9 (7.6 – 14.6)	10.8 (8.3 – 16)	10.8 (7.8 – 16)	10.7 (9.1 – 14.8)

P >0.05

ANEXO 5



ANEXO 6



ANEXO 7. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del Paciente:

Número de seguridad social:

Edad:

Género:

Diabetes Mellitus 1 () 2 ()

Tratamiento inmunosupresor	Inicio de TX	Duración de tx semanas

Tratamiento y Evolución:

	Basal	1 mes	2 mes	3 mes	6 mes
Glucemia					
Creatinina					
Depuración creatinina					
Proteinuria en 24hr					
Albúmina sérica					
Hemoglobina					
Ácido Úrico					