



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TITULO  
ASOCIACION INDEPENDIENTE DE LA MICROANGIOPATIA  
TROMBOTICA EN LA PROGRESION DEL DAÑO RENAL DE  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. KRISCIA MARIELA HERNANDEZ  
ARTEAGA**

**TUTOR:  
DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ**

**MÉXICO, D.F.**

**ENERO DE 2016**



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.

## HOJA DE FIRMAS

---

**DR. LINO E. CARDIEL MARMOLEJO**  
**DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PEREZ**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

---

**DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA UNIDAD 105B**  
**(TUTOR DE TESIS)**

| <b>INDICE</b>  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| <b>1. Resumen</b>  | <b>5</b>      |
| <b>2. Marco Teórico</b>  | <b>7</b>      |
| 2.1 Diabetes Mellitus: aspectos epidemiológicos                        |               |
| 2.2 Nefropatía diabética: fisiopatología y clasificación histológica   |               |
| 2.3 Microangiopatía trombótica: definición y causas                    |               |
| 2.4 Asociación entre Nefropatía diabética y Microangiopatía trombótica |               |
| <b>3. Planteamiento del problema</b>                                   | <b>12</b>     |
| <b>4. Pregunta de investigación</b>                                    | <b>12</b>     |
| <b>5. Justificación</b>  | <b>12</b>     |
| <b>6. Hipótesis</b>  | <b>13</b>     |
| <b>7. Objetivos</b>  | <b>13</b>     |
| <b>8. Pacientes y Métodos</b>  | <b>14</b>     |
| <b>9. Análisis Estadístico</b>   | <b>15</b>     |
| <b>10. Descripción de variables</b>                                    | <b>16</b>     |
| <b>11. Resultados</b>  | <b>17</b>     |
| 11.1 Características basales generales y por grupo de estudio          |               |
| 11.2 Características clínicas iniciales                                |               |
| 11.3 Características bioquímicas                                       |               |
| 11.4 Progresión a ERC  |               |
| <b>12. Discusión</b>   | <b>24</b>     |
| <b>13. Conclusiones</b>  | <b>27</b>     |
| <b>14. Cronograma</b>  | <b>28</b>     |
| <b>15. Referencias</b>   | <b>29</b>     |
| <b>16. Anexos</b>  | <b>31</b>     |

## 1. RESUMEN

### **Asociación independiente de la microangiopatía trombótica en la progresión del daño renal de pacientes con diabetes mellitus.**

**ANTECEDENTES:** La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal en el mundo. La microangiopatía trombótica (MAT) es un hallazgo histológico caracterizado por un engrosamiento de las paredes de las arteriolas asociado con la presencia de trombos intraluminales de plaquetas y fibrina. Hace más de 10 años se documentó la primera evidencia de MAT en biopsias renales de pacientes diabéticos, sin embargo se desconoce el significado clínico que la asociación de MAT tendría en la progresión del daño renal de pacientes con diabetes mellitus.

**OBJETIVOS:** Evaluar la participación de la MAT en la progresión de daño renal en pacientes con diabetes mellitus (DM). Conocer las variables clínicas y bioquímicas asociadas con la progresión del daño renal y determinar la correlación de la MAT con la tasa de filtrado glomerular en pacientes con diabetes mellitus.

**METODOLOGIA:** Estudio retrospectivo de casos y controles, en el que se analizaron 36 biopsias renales de pacientes con DM del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, durante el periodo comprendido de enero del 2008 a diciembre del 2014. La variable dependiente fue una TFG < de 60ml/min/1.72 m<sup>2</sup>. Variables independientes: MAT, edad, género, tiempo de diagnóstico de DM, hemoglobina glucosilada, hipertensión arterial, retinopatía diabética, proteinuria, hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica. Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se realizó regresión logística para conocer los factores de riesgo independientes de progresión de daño renal. Se consideró un valor de *p* menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

**RESULTADOS:** Se analizaron 36 pacientes con DM sometidos a biopsia renal. Se documentaron 21 biopsias renales realizadas en pacientes con diabetes mellitus con diagnóstico histológico de MAT. La edad promedio de toda la población fue de 47.6 ± 9.3 años, con un promedio de haber sido diagnosticado con DM de 6.58 ± 4.1 años. El 63.9 % de los pacientes fueron mujeres. Se documentó hipertensión arterial en 23 pacientes (63.9 %). Al comparar el grupo MAT con el No MAT, se encontró que los pacientes con MAT tenían niveles mayores de proteinuria (6.73 ± 2.43 gr/día, IC: 95 %, *p*= 0.006). Así mismo,

el grupo con MAT se documentaron cifras más altas de presión arterial que el grupo No MAT (TAS de  $142.6 \pm 8.1$  vs. mmHg,  $p=0.014$ ; TAD de  $93.0 \pm 7.1$  vs. mmHg,  $p<0.001$ ). El control glucémico evaluado con niveles de HbA1C, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.263$ ). El análisis de supervivencia para determinar el tiempo en años desde el diagnóstico de DM hasta presentar enfermedad renal crónica (ERC) evidenció que el grupo de pacientes con MAT presentaron un mayor deterioro de la función renal evaluado por la tasa de filtrado glomerular en comparación con el grupo de pacientes No MAT ( $6.26 \pm 0.45$  años contra  $15.86 \pm 1.73$  años,  $p=0.004$ ). El análisis de regresión logística determinó que los pacientes que presentaron MAT tenían un riesgo independiente de progresión del daño renal respecto a otras variables.

**CONCLUSIONES:** Nuestros resultados muestran una asociación independiente de la microangiopatía trombótica en la progresión del daño renal de pacientes con diabetes mellitus. La MAT es un hallazgo histológico de daño vascular hasta ahora poco considerado en la fisiopatología de la nefropatía diabética, por lo anterior debemos con nuestros resultados, debemos considerarlo como un factor de riesgo independiente de progresión a ERC en pacientes con diabetes mellitus.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Diabetes Mellitus: aspectos epidemiológicos.**

Actualmente la Diabetes Mellitus (DM) a nivel mundial ha alcanzado estadísticas impactantes en cuanto a su prevalencia, tasas de mortalidad y costos. En el continente americano, México se encuentra en 3er lugar en cuanto a prevalencia.<sup>1,2,3</sup> (Anexos 1 y 2) El informe ENSANUT 2012, reportó una prevalencia de DM de 14 % en población mexicana.<sup>38</sup> De las manifestaciones avanzadas de esta enfermedad, la nefropatía diabética es la que más afecta la calidad de vida de estos pacientes.<sup>4</sup>

### **2.2 Nefropatía Diabética: fisiopatología y clasificación histológica**

De forma tradicional, la fisiopatología de la nefropatía diabética se vincula inicialmente a estados de hiperglicemia sostenida, que conlleva a activación de la proteína quinasa C que conlleva distintas alteraciones celulares estructurales y funcionales relacionadas con los mecanismos de transducción de señales y en la participación en la regulación de la expresiones de diversos genes, incluyendo a los que codifican la síntesis de proteínas de matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV), del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del factor de crecimiento-transformación b1 (TGF- b1) y su receptor. Así, entre otras alteraciones asociadas con la activación de la proteína quinasa C se encuentran la inducción de la expresión del gen del factor promotor de la permeabilidad (VEGF) en las células del músculo liso vascular, que produce un aumento de la permeabilidad vascular y promueve la angiogénesis. Así mismo la proteína quinasa C se ha visto que favorece la disminución de la actividad de la NOS endotelial y, como consecuencia, de la producción de óxido nítrico (ON), e incremento de la producción de la endotelina-1, lo cual provoca vasoconstricción e hipoxia tisular.

Esos estados de hiperglucemia sostenida promueven la producción de estrés oxidativo, el cual activa macrófagos y monocitos que inician cambios inflamatorios como activación de fibroblastos y mioblastos a nivel glomerular.<sup>4,5</sup> A esto se agrega la generación de productos de glucosilación dando lugar al primer cambio clave que es la acumulación de matriz extracelular y expansión mesangial y parten de ahí el resto de cambios histológicos ya conocidos.<sup>5</sup>

Otras vías fisiopatológicas de la nefropatía diabética se fundamentan en activación del sistema renina angiotensina aldosterona y en la vía del sorbitol.<sup>6,7</sup> Recientemente, la nefropatía diabética se está atribuyendo a alteración en factores de crecimiento vascular que producen vías anómalas de señalización intracelular resultando en el desbalance de las funciones normales del endotelio glomerular.<sup>8,9</sup>

Desde hace casi 15 años, expertos en patología han tratado de consolidar los hallazgos histológicos de la nefropatía diabética en una clasificación aceptada universalmente. Fue así que se planteó la clasificación tradicional de la ISN/RSP y es la que se usa actualmente.<sup>10,11</sup> En esta clasificación se incluyen lesiones clásicas en cada estadio como: engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial leve y severa, esclerosis nodular y glomeruloesclerosis avanzada.<sup>10</sup> (Anexo 3) Pero esta clasificación no incluye a la microangiopatía trombótica (MAT) dentro de sus lesiones básicas, y su presencia aún no constituye un parámetro histológico de daño avanzado en esta clasificación.

### **2.3 Microangiopatía trombótica: definición y causas.**

La MAT es un hallazgo histológico caracterizado por engrosamiento de las paredes de las arteriolas asociado con la presencia de trombos intraluminales de plaquetas y fibrina.<sup>12</sup> (Anexo 4). La formación de microtrombos en los pequeños vasos lleva a consumo de plaquetas que lleva a trombocitopenia y fragmentación mecánica de eritrocitos que induce a anemia hemolítica, y la consecuente disfunción orgánica.<sup>13</sup> Las principales enfermedades que se manifiestan bajo la entidad de microangiopatía trombótica son las siguientes: Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), Síndrome hemolítico urémico clásico (SHU) y atípico (SHUa), drogas (quimioterapia, inhibidores de calcineurina, anticonceptivos orales, ticlopidina, clopidogrel), rechazos de injerto renal, coagulación intravascular diseminada, embarazo.<sup>14,15,16</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades o situaciones mencionadas se han estudiado a profundidad, existiendo actualmente fuertes bases de la asociación de éstas con microangiopatía trombótica. Por ejemplo, en la PTT ocurre que hay deficiencia de una metaloproteinasa llamada ADAMTS-13, que en condiciones normales se encarga de fragmentar al factor de von Willebrand. Este factor al no poder ser fragmentado

permanece como multímero, y por su tamaño induce adhesión, agregación plaquetaria, y el consiguiente daño microangiopático. El primer caso fue reportado en 1924 por Moschowitz.<sup>17</sup> Las principales manifestaciones clínicas que se observan en estos pacientes son trombocitopenia <50,000/mL, manifestaciones neurológicas periféricas y el deterioro de la función renal no es tan importante.<sup>13, 18, 19, 20, 21</sup>

Entre otras causas de MAT se encuentra el SHUa, que es una entidad clínica definida por la tríada: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.<sup>22</sup> Lo que ocurre aquí son mutaciones de la vía alterna del complemento en su porción proximal, manifestándose como una activación crónica no controlada del complemento sin un estímulo detonante.<sup>23, 24</sup> Lo anterior conlleva a daño endotelial, cambios protrombóticos y proinflamatorios. En estos casos es muy difícil determinar la mutación de base, ya que de un 30 a 50 % aun realizando todas las pruebas genéticas pertinentes no se logra identificar una mutación específica.<sup>25</sup> Los parámetros bioquímicos claves en el abordaje inicial de SHUa son: anemia <8g/dl, trombocitopenia severa <30,000/mL y DHL >500UI.<sup>26</sup> El cuadro clínico de SHUa se manifiesta por daño a múltiples órganos y suele ser un curso catastrófico, llegando en pocos días a oliguria/anuria, necesidad de inicio de terapia sustitutiva y manifestaciones extrarrenales importantes como: cardiovasculares, hematológicas, gastrointestinales, neurológicas y pulmonares.<sup>27</sup>

En cuanto al SHU clásico, El 90 % de los casos se producen debido una infección entérica por Shiga toxina a partir de alimentos contaminados. Esta toxina ejerce un efecto lesivo directo sobre el endotelio vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen al desarrollo de MAT. Clínicamente suele debutar con dolor abdominal y diarrea, desarrollándose a los 4-10 días falla renal aguda. El pronóstico suele ser bueno: la mortalidad es < 5 % y se obtiene la recuperación clínica completa en el 80 % de los pacientes.<sup>28</sup>

Recientemente se ha observado la ausencia de Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como causa de daño glomerular. En 2007 se realizó un estudio con 28 pacientes con nefropatía diabética y 22 controles sanos, en quienes se investigó la disminución de la expresión del VEGF y esta disminución histológicamente se asoció a podocitopatía, mas no se documentó MAT.<sup>8</sup>

Se encontró en los glomérulos de pacientes con nefropatía diabética una disminución significativa de los niveles de mRNA para VEGF de 2.5 veces comparado con los glomérulos de pacientes control ( $p < 0.01$ )<sup>8</sup> Después se comenzaron a observar en otro tipo de pacientes que la lesión característica de la ausencia de VEGF era la MAT. En condiciones normales el podocito produce VEGF, el cual se une a sus receptores presentes en la superficie endotelial, estimulando la proliferación y diferenciación celular endotelial, y la permeabilidad microvascular, preservando así la estabilidad del endotelio vascular glomerular.<sup>29</sup>

Al administrar bevacizumab -un anticuerpo monoclonal usado como agente antineoplásico- éste fármaco se une al VEGF, inhibiendo la unión de este factor con sus receptores y al impedir la actividad biológica de este factor disminuye la permeabilidad vascular, sobreviene la inflamación y se dan los cambios locales correspondientes a MAT. Lo mismo ocurre al reproducir en laboratorio este efecto en ratones knockout a quienes se les suprime el VEGF<sup>30, 31</sup>

En 2008, un estudio realizado en la Universidad de Columbia, dirigido por la Dra. D'Agati describió la relación entre enfermedad glomerular y terapia anti VEGF dirigida a diferentes entidades oncológicas, reportando un caso propio y citando 7 casos previos. Los hallazgos histológicos incluían 5 casos de microangiopatía trombótica, uno de éstos acompañado de glomerulopatía colapsante, un caso de glomerulonefritis crioglobulinémica, y el último con glomerulonefritis proliferativa asociada a complejos inmunes.<sup>32</sup>

Otros estudios que describen esta asociación de ausencia de VEGF y presencia de MAT. Uno de ellos dio seguimiento a 29 pacientes que recibieron este tratamiento, y todos ellos experimentaron proteinuria, hipertensión, y / o insuficiencia renal. Al revisar los resultados de biopsia renal, 13 pacientes presentaron microangiopatía trombótica.<sup>33</sup> Es de hacer notar que en ninguno de estos estudios se ha incluido a pacientes con nefropatía diabética.

Por lo anterior, resulta de gran interés indagar acerca de las alteraciones del VEGF como causa de daño microangiopático, en escenarios sin exposición a bevacizumab, por

ejemplo en la nefropatía diabética, lamentablemente es muy poco lo que se ha investigado hasta el momento, y se trata solo de la asociación de VEGF con DM específicamente en retinopatía y vasculopatía periférica. <sup>34, 35</sup>

## **2.4 Asociación MAT y nefropatía diabética**

Hace 10 años, Fogo y Col. Documentaron la primera evidencia de MAT en biopsias renales de 64 pacientes diabéticos. <sup>36</sup> Dividió en dos grupos a los pacientes según la presencia o ausencia de MAT (MAT 14 pacientes y No MAT 50 pacientes). Algunos datos relevantes fueron el hecho de que la mayoría de pacientes con MAT eran hombres (radio F/M 2.5). La edad del grupo MAT en ese estudio fue de  $60.4 \pm 9.8$  años y del grupo No MAT fue de  $57.6 \pm 13.3$  años, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. <sup>36</sup> Es importante hacer notar que en ese estudio no evaluaron el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM hasta el momento de la biopsia que encontró MAT, ni tampoco lo han determinado otros estudios. En cuanto a la proteinuria de los pacientes de ese estudio, los del grupo MAT presentaron niveles de  $9.9 \pm 13.6$  gr/24hr mientras que en el grupo No MAT se observó niveles de  $4.0 \pm 8$  gr/24 hr ( $p= 0.05$ ). <sup>36</sup> Fogo y Col. no describieron el comportamiento de la presión arterial en ninguno de los grupos, ni los hallazgos que la lesión microangiopática tenía a nivel extrarrenal, por ejemplo retinopatía diabética. La presencia de daño microangiopático en otros órganos ya está bien demostrado previamente en otros estudios. <sup>34, 35</sup> Tampoco se describieron el papel que el posible control glucémico tendrían en los pacientes de ambos grupos tenían <sup>36</sup>.

Por lo anterior, no existen estudios en los cuales se haya reportado la correlación que la progresión del daño renal tendría en la presencia o ausencia de MAT. En la actualidad, no se ha descrito la posible asociación del apego a tratamiento antidiabético/ antihipertensivo en pacientes diabéticos con MAT, ni a comorbilidades como dislipidemia. En cuanto a la progresión a ERC, actualmente son muchos los factores que se han identificado como responsables de esta progresión, por ejemplo: descontrol glucémico, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y obesidad. <sup>37</sup> Pero hasta ahora se conoce poco sobre la participación que pudiera tener la MAT como factor de progresión independiente. La identificación oportuna de MAT en pacientes con diabetes mellitus permitiría establecer un pronóstico de progresión del daño renal y la tasa de insuficiencia renal crónica en población diabética.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con base en los estudios citados previamente, la presencia de MAT es una asociación en diabetes mellitus, sin embargo hasta ahora no se ha evaluado el posible papel que la presencia de MAT tendría en la progresión del daño renal en pacientes con diabetes mellitus. Se ha documentado de forma suficiente el posible papel que el daño macro y microangiopático tiene en las etapas avanzadas de la diabetes mellitus. Los campos de estudio por lo general han sido la retinopatía diabética y el daño vascular periférico. Pero a nivel glomerular, las clasificaciones histológicas se han limitado únicamente a incluir lesiones de membrana y mesangio. Tradicionalmente, los factores de riesgo más conocidos para progresión a Enfermedad Renal Crónica son: descontrol hipertensivo, proteinuria, obesidad, tabaquismo, edad, descontrol glucémico y dislipidemia. Pero la presencia de MAT en diabéticos aún no se ha estudiado como posible factor de progresión, así como tampoco la posible asociación que este daño vascular podría tener con otras variables clínicas.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la participación de la microangiopatía trombótica en la progresión del daño renal de pacientes con diabetes mellitus?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

En México, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un problema de salud pública. A nivel mundial la primera causa es la Diabetes Mellitus, y nuestro país tiene una incidencia de 14% en la población general (ENSANUT 2012). En el Hospital General de México la Nefropatía Diabética es la primera causa de consulta del servicio de Nefrología. Son diferentes las vías fisiopatológicas implicadas en el desarrollo de la nefropatía diabética. Las presentaciones histológicas son muy variadas, pero entre ellas no se incluye a la Microangiopatía Trombótica. Tampoco se ha estudiado esta entidad histológica como factor de progresión a ERC, ni la asociación con los hallazgos clínicos y bioquímicos de estos pacientes. La identificación oportuna de MAT en pacientes diabéticos permitiría sugerir una reclasificación diagnóstica, en pacientes con nefropatía diabética según la tendencia a presentar o no MAT. Por todo lo anterior, consideramos

necesario evaluar la presencia de MAT como factor de progresión a ERC y así poder establecer un pronóstico general de la evolución de estos pacientes.

## **6. HIPOTESIS**

La presencia de MAT en tejido renal de pacientes con diagnóstico de DM, se asocia a un mayor deterioro de la función renal en menos tiempo, independientemente de otras variables clínicas como: tiempo de diagnóstico de DM, control glucémico, descontrol hipertensivo, apego a tratamiento, proteinuria y comorbilidades. Entonces se espera que el grupo de pacientes diabéticos con MAT presenten progresión a ERC más temprano que aquellos pacientes diabéticos sin MAT.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 General**

Evaluar la participación de la Microangiopatía trombótica en la progresión de daño renal en pacientes con diabetes mellitus.

### **7.2 Específicos**

7.2.1 Conocer las variables clínicas y bioquímicas asociadas con la progresión del daño renal.

7.2.2 Establecer la asociación entre Microangiopatía trombótica y las demás variables clínicas y bioquímicas.

7.2.3 Determinar la correlación de disminución de tasa de filtrado glomerular en el grupo de pacientes con Microangiopatía Trombótica.

7.2.4 Determinar la correlación de disminución de tasa de filtrado glomerular en el grupo de pacientes sin Microangiopatía Trombótica.

## 8. PACIENTES Y MÉTODOS

### 8.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles con 36 pacientes diabéticos atendidos en la consulta externa del Hospital General de México.

Se analizaron dos grupos:

- 21 pacientes con Microangiopatía Trombótica: pacientes a quienes al realizarles biopsia renal el principal hallazgo histológico fue microangiopatía trombótica.
- 15 pacientes sin Microangiopatía Trombótica: pacientes con nefropatía diabética en quienes al realizarles biopsia renal el principal hallazgo histológico fue: glomerulopatía nodular diabética y no se describe microangiopatía trombótica.

### 8.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se dispuso de 36 expedientes clínicos completos de pacientes diabéticos, que presentaron síndrome nefrótico o deterioro repentino de la función renal de etiología desconocida y que se les realizó biopsia renal en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2014.

| GRUPO MAT    | GRUPO NO MAT |
|--------------|--------------|
| 21 pacientes | 15 pacientes |

### 8.3 POBLACION DE ESTUDIO

#### 8.3.1 Criterios de inclusión

-Pacientes mayores de 18 años

- Con diagnóstico inicial de Nefropatía diabética, independientemente del tiempo de diagnóstico de DM.
- Con proteinuria en rangos nefróticos no relacionado a nefropatía diabética.
- Con proteinuria en rangos subnefróticos pero con deterioro repentino de la función renal.

### **8.3.2 Criterios de exclusión**

- Otras enfermedades o situaciones que inducen a Microangiopatía trombótica (PTT, SHU, Embarazo, administración de antineoplásicos, CID)
- Lesión renal aguda de otra etiología diferente a glomerulopatías
- Diabéticos más otras glomerulopatías
- Uso de antiagregantes plaquetarios, anticoagulación, discrasias sanguíneas

### **8.3.2 Criterios de eliminación**

- Pacientes que en el reporte patológico describen tejido insuficiente para la valoración
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Para ver diferencia entre grupos se aplicó prueba t de Student y prueba U de Mann Whitney. Se calcularon promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuantiles para las variables continuas. Se realizó un modelo multivariado de Cox para conocer los factores de riesgo independientes de progresión de daño renal. Se estableció un valor de  $p \leq 0.05$  bimarital como estadísticamente significativo. Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 21.0.10.

## 10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

| Variable                               | Definición   | Definición operacional   | Tipo                   | Unidades                   | Prueba estadística                 |
|--|--|--------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>        |  |                          |                        |                            |                                    |
| <b>Edad</b>                            | Tiempo que ha vivido una persona, ciertos animales o vegetales   | Expediente clínico       | Cuantitativa discreta  | Años                       | t de Student                       |
| <b>Sexo</b>                            | Condición orgánica de los animales ó vegetales   | Expediente clínico       | Cualitativa dicotómica | -Mujer<br>-Hombre          | t de Student                       |
| <b>Tiempo de diagnóstico DM</b>        | Años de diagnóstico de DM al inicio del estudio  | Expediente clínico       | Cuantitativa discreta  | Años                       | t de Student                       |
| <b>Hemoglobina glucosilada</b>         | Heteroproteína resultante de la unión de hemoglobina con glúcidos. Prueba de laboratorio para valorar control glucémico            | Expediente clínico       | Cuantitativa continua  | porcentajes                | t de Student/<br>U de Mann Whitney |
| <b>Hipertensión Arterial Sistémica</b> | Incremento de cifras de presión arterial sanguínea en las arterias.  | Expediente clínico       | Cuantitativa discreta  | MmHg                       | t de Student/<br>U de Mann Whitney |
| <b>Proteinuria</b>                     | Presencia de proteínas en la orina superior a 150mg/24 horas   | Expediente clínico       | Cuantitativa continua  | Gr/ 24 horas               | t de Student/<br>U de Mann Whitney |
| <b>Retinopatía diabética</b>           | Deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina como complicación a largo plazo de la DM                                   | Valoración oftalmológica | Cualitativa dicotómica | Presente/<br>ausente       | t de Student                       |
| <b>Microangiopatía Trombótica</b>      | Engrosamiento de las paredes de las arteriolas asociado con la presencia de trombos intraluminales de plaquetas y fibrina          | Microscopía de luz       | Cualitativa dicotómica | Presente/<br>ausente       | t de Student                       |
| <b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>            |  |                          |                        |                            |                                    |
| <b>Tasa de filtrado glomerular</b>     | Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman | Expediente clínico       | Cuantitativa continua  | ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | t de Student                       |

## 11. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles, en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 (DM2) de la consulta externa del Hospital General de México, que presentaban indicación para biopsia renal, durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2014.

Se analizó un total de 36 pacientes divididos en dos grupos, el primero con 21 pacientes que de acuerdo a los resultados de la biopsia renal presentaron Microangiopatía Trombótica (MAT), y el segundo grupo integrado por 15 pacientes que únicamente presentaron glomeruloesclerosis nodular diabética sin microangiopatía trombótica (no MAT).

Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Durante el desarrollo de la investigación se excluyeron las muestras de tejido renal insuficiente y los expedientes clínicos incompletos, así como los pacientes que presentaban otra glomerulopatía concomitante.

### 11.1 Características clínicas generales y por grupo de estudio

Se analizaron 36 pacientes, 13 hombres (36.1 %) y 23 mujeres (63.9 %). El promedio de edad de la población fue de  $47.6 \pm 9.3$  años. En cuanto a comorbilidades de la población, se observó que 23 pacientes (63.9 %) tenían diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), 10 pacientes (27.8 %) tenían Dislipidemia y 25 pacientes (69.4 %) con Retinopatía diabética. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM2 hasta la fecha de hospitalización fue de  $6.58 \pm 4.1$  años. En lo referente al tratamiento para DM2 que recibían estos pacientes, se observó que 12 (33.3 %) recibían hipoglucemiantes orales, 19 (52.8 %) insulina, y 5 (13.9 %) no recibían ningún tratamiento. En lo que respecta al tratamiento empleado para la HAS, 11 pacientes (30.6 %) recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 13 (36.1 %) antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), 4 (11.1 %) calcioantagonistas y 8 (22.2 %) no recibían ningún tipo de tratamiento antihipertensivo. Tabla 1.

El grupo con MAT estuvo integrado por 15 (71.4 %) mujeres y 6 (28.6 %) hombres, con una edad media de  $45.05 \pm 8.1$  años. Las comorbilidades que presentaron fueron: HAS 16 pacientes (76.2 %), Dislipidemia en 6 pacientes (28.6 %), y retinopatía diabética 18 (85.7 %). El tiempo desde el diagnóstico de DM2 hasta la fecha de hospitalización fue de  $4.7 \pm$

2.2 años. En cuanto al tratamiento para DM2 que recibían estos pacientes, 4 (19 %) recibían hipoglucemiantes orales, 12 (57.1 %) recibían insulina (sin significancia estadística), y 5 (23.8 %) no recibían ningún tratamiento. Como tratamiento de la HAS, 8 pacientes (38.1 %) recibían Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 8 pacientes (38.1 %) recibían antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), 2 pacientes (9.5 %) recibían calcioantagonistas y 3 pacientes (14.3 %) no recibían ningún tipo de tratamiento antihipertensivo. Tabla 1.

El grupo no MAT estuvo integrado por 15 pacientes, de los cuales 7 eran hombres (46.7 %) y 8 mujeres (53.3 %). La edad promedio fue de  $51.3 \pm 9.9$  años. Las comorbilidades que presentaron este grupo fueron: 7 pacientes (46.7 %) con HAS, 4 pacientes (26.7 %) con Dislipidemia y 7 pacientes (46.7 %) con retinopatía diabética. El tiempo desde el diagnóstico de DM2 hasta la fecha de hospitalización fue de  $9.2 \pm 4.7$  años. Todos los pacientes recibían tratamiento para DM2, 8 (53.3 %) con hipoglucemiantes orales y 7 (46.7 %) insulina. Como tratamiento de la HAS, 3 pacientes (20 %) recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 5 (33.3 %) antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), 2 (13.3 %) calcioantagonistas y 5 pacientes (33.3 %) no recibían ningún tipo de tratamiento antihipertensivo. Tabla 1.

Se observó que los pacientes que integraban el grupo MAT eran más jóvenes que los del grupo No MAT, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.04$ ). También se observó mayor frecuencia de mujeres en el grupo MAT, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.374$ ).

En cuanto a comorbilidades, en el grupo MAT hubo evidencia de mayor daño microangiopático corroborado en otros órganos, lo cual resultó estadísticamente significativo (HAS  $p=0.072$  y retinopatía  $p=0.011$ ). Otro hallazgo observado fue que en el grupo con MAT, había una menor frecuencia de ingesta de tratamiento para DM2, en comparación con el grupo No MAT, alcanzando importante significancia estadística ( $p=0.043$ ). En las variables de tratamiento antihipertensivo también se utilizó la U de Mann Withney, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas.

| <b>Tabla 1</b>  |                       |                     |                        |              |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|--------------|
| <b>Características basales de la población en estudio</b> |                       |                     |                        |              |
| <b>VARIABLE</b>   | <b>TOTAL<br/>n=36</b> | <b>MAT<br/>n=21</b> | <b>NO MAT<br/>n=15</b> | <b>p*</b>    |
| <b>GÉNERO ( %)</b>  |                       |                     |                        |              |
| HOMBRE  | 13 (36.1)             | 6 (28.6)            | 7 (46.7)               | 0.374        |
| MUJER   | 23 (63.9)             | 15 (71.4)           | 8 (53.3)               |              |
| <b>EDAD AÑOS (X±DE)</b>                                   | <b>47.6 ± 9.3</b>     | <b>45.05 ± 8.1</b>  | <b>51.3 ± 9.9</b>      | <b>0.04</b>  |
| <b>COMORBILIDAD ( %)</b>                                  |                       |                     |                        |              |
| DIABETES  | 36 (100)              | 21(100)             | 15(100)                | 1.00         |
| HAS   | 23(63.9)              | 16(76.2)            | 7(46.7)                | <b>0.072</b> |
| DISLIPIDEMIA  | 10 (27.8)             | 6(28.6)             | 4(26.7)                | 0.903        |
| RETINOPATÍA   | 25(69.4)              | 18(85.7)            | 7(46.7)                | <b>0.011</b> |
| <b>TIEMPO DE DIAGNÓSTICO<br/>DM2 AÑOS(X±DE)</b>           | <b>6.58±4.1</b>       | <b>4.7±2.2</b>      | <b>9.2±4.7</b>         | <b>0.001</b> |
| <b>TRATAMIENTO DM2</b>                                    |                       |                     |                        |              |
| HGO   | 12 (33.3)             | 4 (19)              | 8 (53.3)               | <b>0.032</b> |
| INSULINA  | 19 (52.8)             | 12(57.1)            | 7 (46.7)               | 0.548        |
| NINGUNO   | 5 (13.9)              | 5 (23.8)            | 0 (0)                  | <b>0.043</b> |
| <b>TRATAMIENTO HAS</b>                                    |                       |                     |                        |              |
| IECA  | 11 (30.6)             | 8 (38.1)            | 3 (20)                 | 0.258        |
| ARA   | 13 (36.1)             | 8 (38.1)            | 5 (33.3)               | 0.777        |
| CALCIOANTAGONISTAS  | 4 (11.1)              | 2 (9.5)             | 2 (13.3)               | 0.729        |
| NINGUNO   | 8 (22.2)              | 3 (14.3)            | 5 (33.3)               | 0.185        |

**HAS:** hipertensión arterial sistémica, **DM2:** diabetes mellitus 2, **HGO:** hipoglucemiantes orales, **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, **ARA:** antagonistas de receptores de angiotensina.

\*t de student con  $p < 0.05$  con IC al 95 %.

## 11.2 Presentación clínica general y por grupo de estudio

Al momento de la hospitalización los pacientes presentaron los siguientes hallazgos clínicos: tasa de filtrado glomerular (TFG) de  $36.6 \pm 10.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, cifras medias de tensión arterial sistólica (TAS) de  $139.4 \pm 9.3$  mmHg, tensión arterial diastólica (TAD) de  $87.7 \pm 9.4$  mmHg, proteinuria de  $5.87 \pm 2.27$  gr/gr y hemoglobina glucosilada (HbA1C) de  $7.64 \pm 0.839$  %.

De forma específica, el grupo con MAT presentó: TFG de  $32.4 \pm 9.6$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>, cifras medias de TAS de  $142.6 \pm 8.1$ mmHg, TAD de  $93.0 \pm 7.1$ mmHg, proteinuria de  $6.73 \pm 2.43$  gr/gr y HbA1C de  $7.5 \pm 0.805$  %. Figuras 1-5.

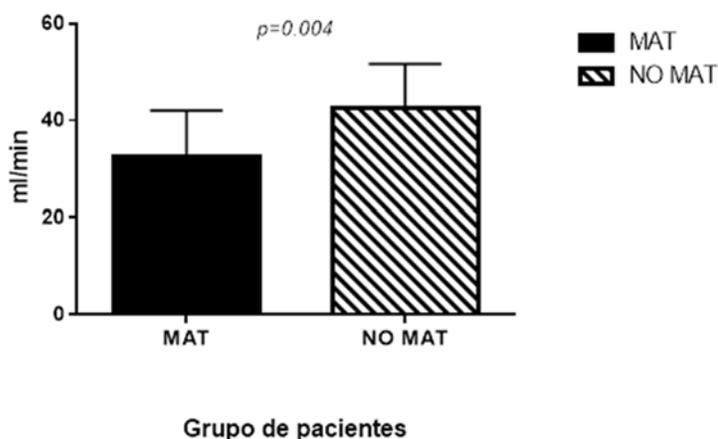
El grupo no MAT, presentó un promedio de TFG de  $42.4 \pm 9.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, TAS de  $135 \pm 9.4$  mmHg, TAD de  $80.0 \pm 6.9$  mmHg, proteinuria de  $4.67 \pm 1.35$  gr/gr y HbA1C de  $7.83 \pm 0.878$  %. Figuras 1-5.

Al comparar la TFG entre los grupos, se observó que el grupo MAT presentó una menor TFG en comparación con el grupo No MAT, con diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.004$ ). Figura 1

De igual manera se observó una mayor frecuencia de HAS en el grupo MAT, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (TAS  $p=0.014$  y TAD  $p<0.001$ ). Figuras 2 y 3.

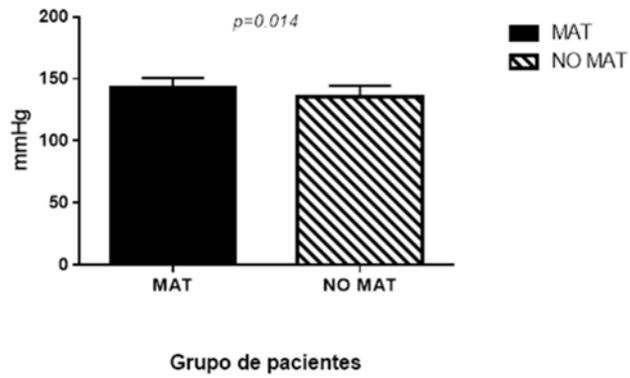
En cuanto a la presencia de proteinuria, el grupo MAT presentó niveles de proteinuria más altos que el grupo No MAT, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ). Figura 4. El control glucémico evaluado con niveles de HbA1C, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.263$ ). Figura 5.

Figura 1. Tasa de filtrado glomerular en ambos grupos



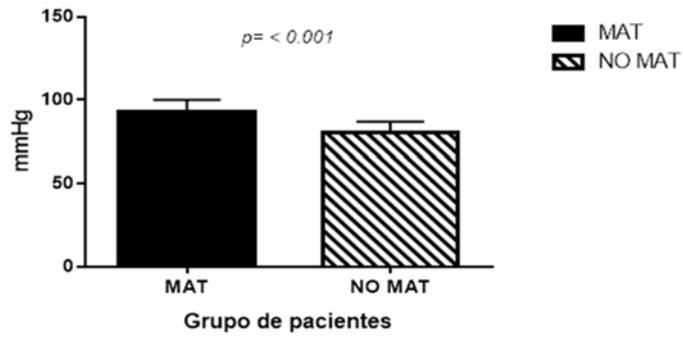
$p<0.05$  con IC al 95 %

Figura 2. Tensión arterial sistólica en ambos grupos



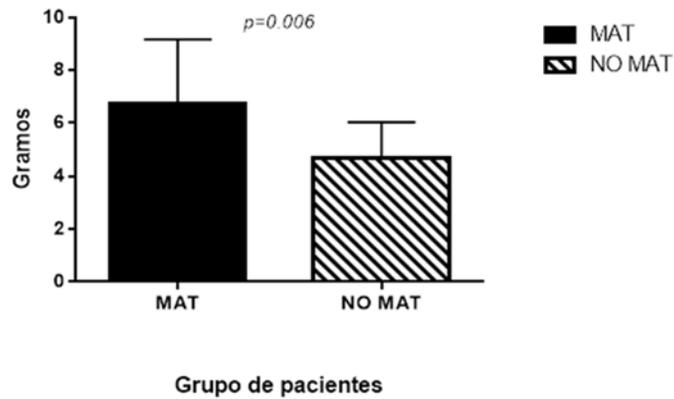
$p < 0.05$  con IC al 95%

Figura 3. Tensión arterial diastólica en ambos grupos



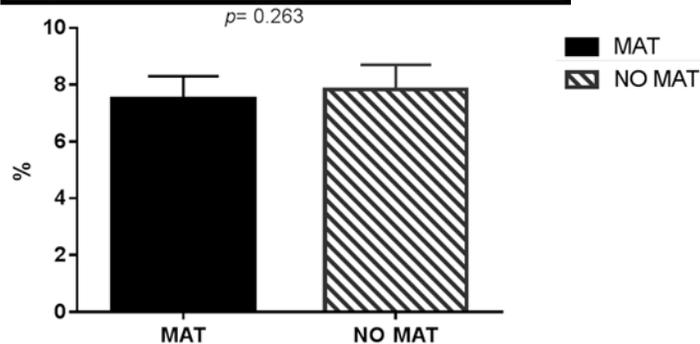
$p < 0.05$  con IC al 95%

Figura 4. Niveles de proteinuria en ambos grupos



$p < 0.05$  con IC al 95 %

Figura 5. Niveles de HbA1C entre grupos



$p < 0.05$  con IC al 95 %

### 11.3 Características bioquímicas generales y por grupo

La medición de los parámetros bioquímicos al momento de la hospitalización de todos los pacientes se muestra en la tabla 2. Presentándose los siguientes resultados: leucocitos  $7.20 \times 10^3 \pm 1.87 \times 10^3$ , neutrófilos  $5.7 \times 10^3 \pm 1.87 \times 10^3$ , linfocitos  $1.14 \times 10^3 \pm 0.45$ , monocitos  $0.3 \times 10^3 \pm 0.14 \times 10^3$ , hemoglobina  $12.09 \text{ gr/dl} \pm 1.57$ , plaquetas  $231.13 \pm 84.84$  y deshidrogenasa láctica (DHL) de  $238.47 \pm 78.18$ .

El grupo MAT presentó los siguientes niveles: leucocitos  $6.88 \times 10^3 \pm 1.94 \times 10^3$ , neutrófilos  $5.3 \times 10^3 \pm 1.98 \times 10^3$ , linfocitos  $1.15 \times 10^3 \pm 0.41$ , monocitos  $0.31 \times 10^3 \pm 0.12 \times 10^3$ , hemoglobina  $11.24 \text{ gr/dl} \pm 1.41$ , plaquetas  $190 \pm 67.3$  y DHL de  $257 \pm 83.8$ . Tabla 2.

Mientras que el grupo no MAT, los hallazgos bioquímicos fueron: leucocitos  $7.6 \times 10^3 \pm 1.74 \times 10^3$ , neutrófilos  $6.2 \times 10^3 \pm 1.63 \times 10^3$ , linfocitos  $1.12 \times 10^3 \pm 0.52$ , monocitos  $0.28 \times 10^3 \pm 0.16 \times 10^3$ , hemoglobina  $13.28 \text{ gr/dl} \pm 0.85$ , plaquetas  $288.73 \pm 72.82$  y DHL de  $191.83 \pm 33.4$ . Tabla 2.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros bioquímicos de ambos grupos, a excepción de los niveles de hemoglobina y plaquetas que resultaron más bajos en el grupo MAT ( $p < 0.001$ ). Tabla 2.

| Tabla 2. Parámetros bioquímicos al ingreso hospitalario |                |              |                |        |
|---|----------------|--------------|----------------|--------|
| VARIABLES   | TOTAL<br>n=36  | MAT<br>n=21  | NO MAT<br>n=15 | p*     |
| Leucocitos  | 7.20 ± 1.87    | 6.88 ± 1.94  | 7.6 ± 1.74     | 0.224  |
| Neutrófilos   | 5.7 ± 1.87     | 5.3 ± 1.98   | 6.2 ± 1.63     | 0.154  |
| Linfocitos  | 1.14 ± 0.45    | 1.15 ± 0.41  | 1.12 ± 0.52    | 0.830  |
| Monocitos   | 0.3 ± 0.14     | 0.31 ± 0.12  | 0.28 ± 0.16    | 0.487  |
| Hemoglobina   | 12.09 ± 1.57   | 11.24 ± 1.41 | 13.28 ± 0.85   | <0.001 |
| Plaquetas   | 231.13 ± 84.84 | 190 ± 67.3   | 288.73 ± 72.82 | <0.001 |
| DHL   | 238.47 ± 78.18 | 257 ± 83.8   | 191.83 ± 33.4  | 0.083  |

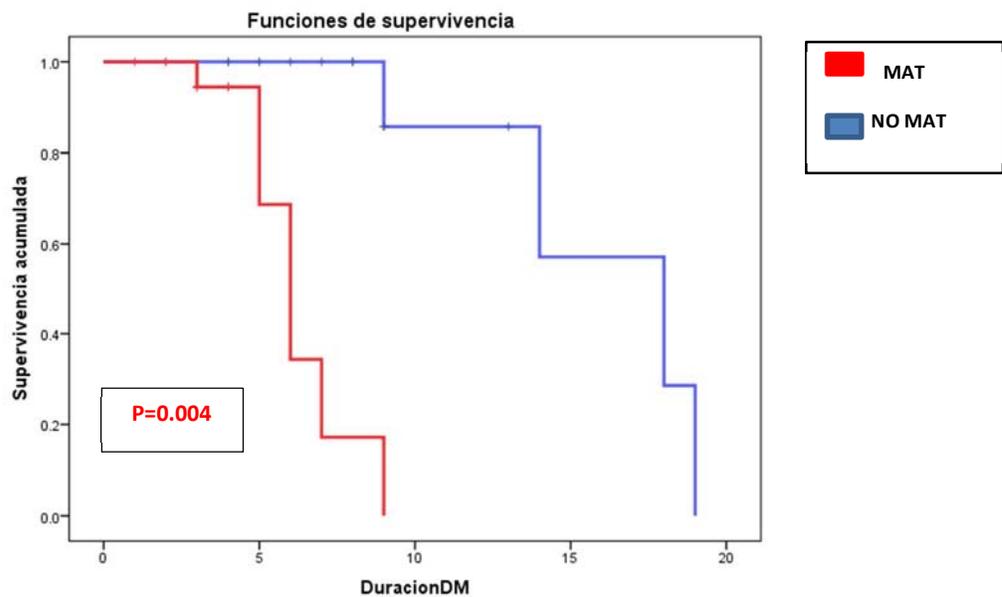
\* $p < 0.05$  con IC al 95 %. DHL: deshidrogenasa láctica

#### 11.4 Riesgo de progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Se determinó el tiempo de supervivencia en años sin progresión a ERC en ambos grupos, mediante curvas de Kaplan-Meier, observándose que los pacientes con MAT tardaron en promedio  $6.26 \pm 0.45$  años en desarrollar ERC, mientras que en el grupo no MAT el tiempo promedio de progresión a ERC fue de  $15.86 \pm 1.73$  años, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p = 0.004$ ). De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede observar que durante los primeros 4.5 años posteriores al diagnóstico de DM2, ambos grupos permanecieron sin ERC, siendo a partir de los 4.5

años, que el el grupo MAT comienza a presentar una reducción del 5 % de la TFG, mientras que el grupo No MAT sigue sin deterioro de la función renal en este periodo. A los 5 años, nuevamente se presenta otro deterioro adicional de un 5 % en el grupo MAT, y el grupo No MAT sigue sin iniciar deterioro. Es hasta los 10 años de diagnóstico, que el grupo no MAT comienza a disminuir su TFG en un 18 %. La tendencia entre ambos grupos se mantiene a lo largo del periodo de seguimiento. Gráfica 6.

**Gráfica 6. Riesgo de progresión para enfermedad renal crónica según tasa de filtrado glomerular en ambos grupos**



$p < 0.05$  con IC al 95 %

### 11.5 La microangiopatía trombótica es un factor independiente de progresión del daño renal en pacientes con diabetes mellitus

Para conocer el posible papel de la microangiopatía trombótica en la progresión del daño renal, se seleccionaron las variables: tiempo de diagnóstico con diabetes, edad, descontrol hipertensivo, proteinuria y hemoglobina glucosilada y mediante regresión logística se evaluó su asociación con una menor tasa de filtrado glomerular (TFG < 40ml/min). El resultado reveló que presentar microangiopatía trombótica se asoció a un OR 5.1 IC95% 1.2-21,  $p=0.021$ .

## 12. DISCUSIÓN

Actualmente la Diabetes Mellitus 2 (DM2) a nivel mundial ha alcanzado estadísticas impactantes en cuanto a su prevalencia, tasas de mortalidad y costos <sup>1,2,3</sup> Anexo 1. De las manifestaciones avanzadas de esta enfermedad, la nefropatía diabética es la que más afecta la calidad de vida de los pacientes. <sup>4</sup>

De forma tradicional, la fisiopatología de la nefropatía diabética se vincula inicialmente a estados de hiperglicemia sostenida, lo que conlleva a activación de la vía Proteincinasa C. A la vez la hipertensión glomerular activa la vía tirosincinasa.<sup>5</sup> además de incrementarse la producción de estrés oxidativo, el cual activa macrófagos y monocitos que inician cambios inflamatorios como activación de fibroblastos y mioblastos a nivel glomerular. <sup>4,5</sup> A esto se agrega la generación de productos de glucosilación dando lugar al primer cambio clave que es la acumulación de matriz extracelular y expansión mesangial y parten de ahí el resto de cambios histológicos ya conocidos. <sup>5</sup>

Otras vías fisiopatológicas de la nefropatía diabética se fundamentan en activación del sistema renina angiotensina aldosterona y en la vía del sorbitol. <sup>6,7</sup>

Recientemente, la nefropatía diabética se está atribuyendo a alteración en factores de crecimiento vascular que producen vías anómalas de señalización intracelular resultando en el desbalance de las funciones normales del endotelio glomerular. <sup>8,9</sup>

Desde hace casi 15 años, los nefropatólogos han tratado de consolidar los hallazgos histológicos de la nefropatía diabética en una clasificación aceptada universalmente. Fue así que se planteó la clasificación tradicional de la ISN/RSP. <sup>10,11</sup> En esta clasificación se incluyen lesiones clásicas en cada estadio como: engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial leve y severa, esclerosis nodular y glomerulosclerosis avanzada. <sup>10</sup> (Anexo 2) Pero esta clasificación no incluye a la microangiopatía trombótica (MAT) dentro de sus lesiones básicas, y su presencia aún no constituye un parámetro histológico de daño avanzado en esta clasificación.

La MAT es un hallazgo histológico caracterizado por engrosamiento de las paredes de las arteriolas asociado con la presencia de trombos intraluminales de plaquetas y fibrina. <sup>12</sup> La formación de microtrombos en los pequeños vasos lleva a consumo de plaquetas que lleva a trombocitopenia y fragmentación mecánica de eritrocitos que induce a anemia hemolítica, y la consecuente disfunción orgánica. <sup>13</sup> Las principales enfermedades que se

manifiestan bajo la entidad de microangiopatía trombótica son las siguientes: Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), Síndrome hemolítico urémico clásico (SHU) y atípico (SHUa), drogas (quimioterapia, inhibidores de calcineurina, anticonceptivos orales, ticlopidina, clopidogrel), rechazos de injerto renal, coagulación intravascular diseminada, embarazo.<sup>14,15,16</sup>

Para el caso de la PTTT, las principales manifestaciones clínicas que se observan en estos pacientes son trombocitopenia  $<150,000/\text{mL}$ , manifestaciones neurológicas periféricas y el deterioro de la función renal no es tan importante.<sup>13, 18- 21</sup>, considerando lo anterior, podemos mencionar que los pacientes incluidos en nuestro estudio no cumplían con los criterios para esta patología, debido a que no presentaban trombocitopenia importante (grupo MAT:  $190,000 \pm 67.3/\text{mL}$  y grupo No MAT  $288,000 \pm 72.82/\text{mL}$ ,  $p < 0.001$ ). Tampoco tenían manifestaciones neurológicas, y a diferencia de la PTT, presentaban un continuo deterioro de la función renal con TFG de  $32.4 \pm 9.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en el grupo MAT y de  $42.4 \pm 9.2 \text{ ml/min/1.72m}^2$  en el grupo No MAT ( $p = 0.04$ ).

Entre otras causas de MAT se encuentra el SHUa, que es una entidad clínica definida por la tríada: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.<sup>22</sup> Lo que ocurre aquí son mutaciones de la vía alterna del complemento en su porción proximal, manifestándose como una activación crónica no controlada del complemento sin un estímulo detonante.<sup>23, 24</sup> Lo anterior conlleva a daño endotelial, cambios protrombóticos y proinflamatorios. Los parámetros bioquímicos claves en el abordaje inicial de SHUa son anemia  $<8\text{g/dl}$ , trombocitopenia severa  $<30,000/\text{mL}$  y DHL  $>500\text{UI}$ <sup>26</sup>; estos parámetros difieren mucho de los encontrados en nuestros pacientes diabéticos en quienes se observó niveles de hemoglobina de  $11.24 \pm 1.41\text{g/dl}$  en el grupo MAT, y  $13.28 \pm 0.85\text{g/dl}$  en el grupo No MAT ( $p < 0.001$ ). El cuadro clínico se manifiesta por daño a múltiples órganos y suele ser un curso catastrófico, llegando en pocos días a oliguria/anuria, necesidad de inicio de terapia sustitutiva y manifestaciones extrarrenales importantes como: cardiovasculares, hematológicas, gastrointestinales, neurológicas y pulmonares.<sup>27</sup> En los pacientes del presente estudio no se observó este compromiso multiorgánico.

En cuanto al SHU clásico, el 90 % de los casos son causados por una infección entérica por Shiga toxina, por el consumo de alimentos contaminados. Esta toxina ejerce un efecto

lesivo directo sobre el endotelio vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen al desarrollo de MAT. Clínicamente suele debutar con dolor abdominal y diarrea, desarrollándose a los 4-10 días falla renal aguda. El pronóstico suele ser bueno: la mortalidad es <5 % y se obtiene la recuperación clínica completa en el 80 % de los pacientes.<sup>28</sup> Este cuadro clínico no es compatible con el que presentaron nuestros pacientes con nefropatía diabética, además de que ninguno tenía el antecedente de exposición a alimentos posiblemente contaminados previo al cuadro clínico. A pesar de lo anterior hubiera sido interesante determinar niveles de Shiga toxina.

Recientemente se ha estudiado la ausencia de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) como causa de MAT, observando que en condiciones normales el podocito produce este factor, el cual se une a sus receptores presentes en la superficie endotelial, estimulando la proliferación y diferenciación celular endotelial, y la permeabilidad microvascular, preservando así la estabilidad del endotelio vascular glomerular.<sup>29</sup> Pero se ha observado que el bevacizumab, (anticuerpo monoclonal usado como agente antineoplásico), se une al VEGF, inhibiendo la unión de este factor con sus receptores, disminuyendo la permeabilidad vascular, lo cual favorece la inflamación y la presencia de los cambios locales correspondientes a MAT. Lo mismo ocurre al reproducir en laboratorio este efecto en ratones knockout a quienes se les suprime el VEGF<sup>30, 31</sup>

La literatura ha descrito ampliamente la ausencia de VEGF y presencia de MAT<sup>32</sup>, como el estudio donde se dio seguimiento a 29 pacientes que recibieron este tratamiento, y todos ellos experimentaron proteinuria, hipertensión, y/o insuficiencia renal. Al revisar los resultados de biopsia renal, 13 pacientes presentaron microangiopatía trombótica.<sup>33</sup> Es de hacer notar que ninguno de los pacientes de este estudio ni de los anteriores eran diabéticos y que nuestros pacientes con nefropatía diabética en estudio nunca estuvieron expuestos a este anticuerpo monoclonal.

Por lo anterior, resulta de gran interés indagar acerca de las alteraciones del VEGF como causa de daño microangiopático, en escenarios sin exposición a bevacizumab, por ejemplo en la nefropatía diabética, lamentablemente es muy poco lo que se ha investigado hasta el momento, y se trata solo de la asociación de VEGF con DM específicamente en retinopatía y vasculopatía periférica.<sup>34- 35</sup>

Hace 10 años, la Dra. Fogo documentó la primera evidencia de MAT en biopsias renales de 64 pacientes diabéticos.<sup>36</sup> Dividió en dos grupos a los pacientes según la presencia o

ausencia de MAT (MAT 14 pacientes y No MAT 50 pacientes), y algunos datos relevantes fueron que la mayoría de pacientes con MAT eran hombres (razón F/M 2.5), con una edad promedio de  $60.4 \pm 9.8$  años, lo cual se contrapone a lo observado en nuestro estudio donde se observó una mayor frecuencia de mujeres en el grupo MAT 15 (71 %) vs 8 (53.3 %) del grupo No MAT ( $p= 0.374$ ), con una edad promedio de  $45.05 \pm 8.1$  años vs  $51.3 \pm 9.9$  años respectivamente ( $p= 0.04$ ). Otra diferencia importante es que nosotros observamos que no se requiere de tanto tiempo desde el diagnóstico de DM2 para presentar MAT (grupo MAT  $4.7 \pm 2.2$  años contra grupo No MAT  $9.2 \pm 4.7$  años,  $p= 0.001$ ), lo cual es un hallazgo importante debido a que no existen otros estudios que hayan determinado esta temporalidad

En cuanto a la presencia de proteinuria de acuerdo a lo reportado por Fogo y Col<sup>36</sup>, los pacientes del grupo MAT presentaron niveles más elevados en comparación con el grupo no MAT ( $9.9 \pm 13.6$  gr/24hr vs  $4.0 \pm 8$  gr/24 hr,  $p= 0.05$ ). Lo cual ha sido corroborado en nuestro estudio, (grupo MAT  $6.73 \pm 2.43$  gr/24 hr vs grupo No MAT  $4.67 \pm 1.35$  gr/24hr,  $p= 0.006$ ). Con respecto a la presencia de Hipertensión arterial, en el estudio de Fogo y cols. no se describen los niveles encontrados en ambos grupos, pero en el presente estudio se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos los grupos ( $p<0.001$ ), resultando más hipertensos los del grupo MAT. Dicho hallazgo es atribuible a que la presencia de daño vascular en la nefropatía diabética no está ocurriendo únicamente a nivel renal, por lo que es esperado que esta disfunción endotelial se traduzca posteriormente en cambios fibróticos de los vasos sanguíneos dando como resultado Hipertensión arterial sistémica.

Por otro lado, hasta el momento no había estudios que analizaran la asociación de MAT con otras comorbilidades, como dislipidemia, en nuestro estudio encontramos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para esta variable (grupo MAT 28.6 % vs. grupo No MAT 26.7 %,  $p= 0.903$ ).

En lo que respecta a la presencia de retinopatía en MAT de la nefropatía diabética sí existe evidencia suficiente de la estrecha relación.<sup>34, 35</sup> Así lo pudimos corroborar con nuestros resultados en donde el grupo MAT presentó retinopatía en un 85.7 % contra el grupo No MAT 46.7 % ( $p= 0.011$ ), lo que demuestra la presencia de importante daño microangiopático en otros órganos.

Tampoco se ha descrito el comportamiento del control glucémico en este tipo de población y no existen otros estudios que lo hayan reportado correlacionándolo con la presencia o no de MAT. Nosotros evaluamos esta asociación por medio de la evaluación de HbA1C, sin que encontráramos asociación directa de estos niveles con presencia de MAT (MAT  $7.50 \pm 0.805$  % vs. No MAT  $7.83 \pm 0.878$  %,  $p= 0.263$ )

Otra de las variables que consideramos importante evaluar fue la posible asociación del tratamiento antidiabético/ antihipertensivo en pacientes diabéticos con MAT, sin que encontráramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tratamiento antihipertensivo, pero en lo referente al tratamiento para DM2, se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, encontrando que el grupo MAT había permanecido con menos tratamiento desde el diagnóstico de la DM2 en comparación con el grupo No MAT ( $p= 0.043$ ), lo que pudiera plantear una posible explicación etiológica condicionante del desarrollo de MAT en estos pacientes. Sería interesante comprobar lo anterior, aunque para ello se requiere de estudios de tipo prospectivos y con una muestra mayor.

En cuanto a la progresión a ERC, actualmente son muchos los factores que se han identificado como responsables de esta progresión, por ejemplo: descontrol glucémico, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y obesidad.<sup>37</sup> Pero hasta ahora se conoce poco sobre la participación que pudiera tener la MAT como factor de progresión independiente. En nuestro estudio se observó que en los primeros 4.5 años de diagnóstico de DM2, ambos grupos permanecieron sin ERC, pero en ese año el grupo MAT comienza a presentar una reducción del 5 % de la TFG, mientras que el grupo No MAT sigue sin deterioro de la función renal en este periodo. A los 5 años, nuevamente se presentó otro deterioro adicional de un 5 % en el grupo MAT, y el grupo No MAT sigue sin iniciar deterioro. Es hasta los 10 años de diagnóstico, que el grupo no MAT comienza a disminuir su TFG en un 18 %, y en ese mismo periodo la mayoría de pacientes del grupo MAT ya presentan disminución de su TFG de hasta 80 %. Este resultado fue estadísticamente significativo ( $p= 0.04$ ) y propone a la presencia de MAT en la nefropatía diabética como un fuerte factor de progresión de ERC.

La identificación oportuna de MAT en pacientes con diabetes mellitus permitiría establecer un pronóstico de progresión del daño renal y la tasa de insuficiencia renal crónica en población diabética

### 13. CONCLUSIONES

La MAT es una entidad histológica que se observa en pacientes con diagnóstico relativamente reciente de DM2. Existe una asociación independiente de la microangiopatía trombótica a una rápida progresión del daño renal de pacientes con diabetes mellitus.

Este hallazgo histológico se asocia a una tendencia de no apego al tratamiento con hipoglucemiantes orales, no así con insulina. El daño microangiopático que se observa a nivel glomerular, se corrobora también en otros órganos como retina.

En los pacientes que presentan MAT, se observan niveles mayores de proteinuria y altas cifras de presión arterial que en los pacientes con nefropatía diabética sin daño microangiopático. No se plantea el descontrol glucémico como factor predisponente para presentar MAT. Tampoco hay evidencia de asociación con otras comorbilidades diferentes a DM2 y HAS.

No hay asociación entre la MAT de los pacientes diabéticos y sus niveles de DHL ni plaquetas, los cuales en otras etiologías de MAT son criterios bioquímicos fundamentales para el diagnóstico.

La identificación oportuna de MAT y las bases biomoleculares de su desarrollo, en pacientes con diabetes mellitus nos permitiría sugerir una reclasificación diagnóstica, en pacientes con nefropatía diabética según la tendencia a presentar o no MAT.

#### 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

|   | Septiembre-<br>Octubre 2014 | Noviembre-<br>Diciembre 2014 | Febrero 2015 | Marzo-Abril<br>2015 | Mayo 2015 | Junio 2015 | Julio 2015 |
|---|-----------------------------|------------------------------|--------------|---------------------|-----------|------------|------------|
| Revisión de la literatura                                   |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Elaboración del protocolo                                   |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Invitación al servicio de Patología                         |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Envío a comité de investigación, Hospital General de México |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Lista de chequeo de criterios de inclusión/Exclusión        |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Revisión de expedientes                                     |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Análisis de datos   |                             |                              |              |                     |           |            |            |
| Elaboración de manuscrito final                             |                             |                              |              |                     |           |            |            |

## 15. REFERENCIAS

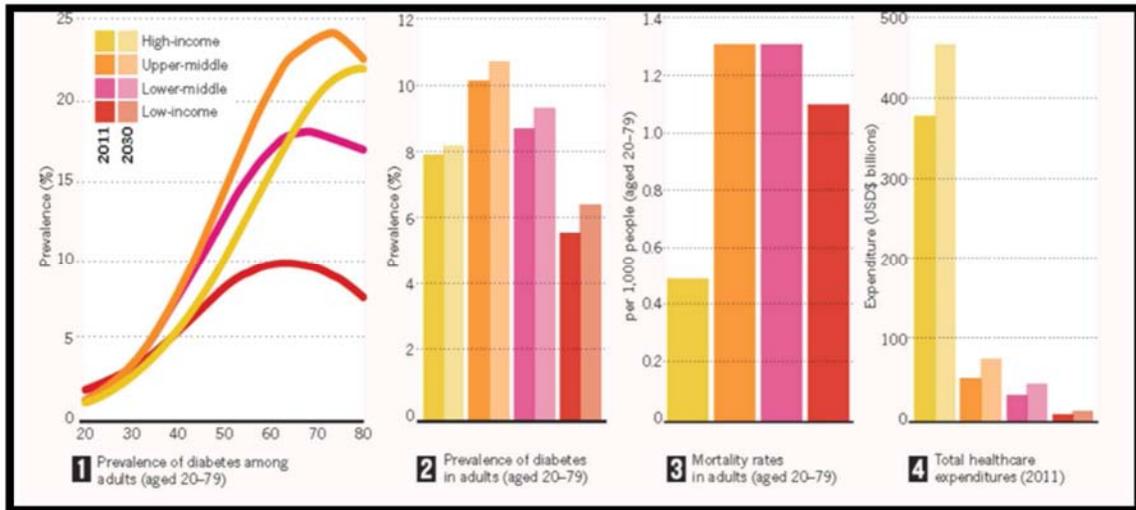
1. Scully T. Diabetes in numbers. *Nature* 485, S2–S3 17 May 2012
2. Jha V., García-García G., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
3. Guariguata, L. et al. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, 322—332 (2011)
4. Ahlqvist, E. et al. The genetics of diabetic complications. *Nat. Rev. Nephrol.* 11, 277–287 (2015).
5. Navarro-González J., Mora-Fernández C., et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 7, 327-340 (June 2011)
6. Ruggenenti P., Cravedi P., Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 6, 319-330 (June 2010)
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
8. HJ Baelde, M Eikmans, DWP Lappin, et al. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss. *Kidney Int* (2007) 71, 637–645.
9. Karalliedde J.,Gnudi L. Endothelial Factors and Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 2, May 2011
10. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21: 556–563, 2010.
11. Fioretto P. & Mauer M. Diabetic nephropathy: Diabetic nephropathy—challenges in pathologic classification. *Nature Reviews Nephrology* 6, 508-510 (September 2010)
12. George J. and Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654-666
13. Moake JL. «Thrombotic microangiopathies». *N. Engl J. Med.* (2002) 347 (8): 589–600.

14. Pisoni R, Ruggenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2001;24(7):491-501.
15. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70(3):423-31.
16. Sharif A. & Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nature Reviews Nephrology* 8, 34-42 (January 2012)
17. Moschcovitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arteriols and capillaries: An undescribed disease». *Arch Intern Med* 36: 89. 1925)
18. Moake JL. «Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura». *Semin. Hematol.* (2004) 41 (1): 4–14.
19. Moake JL. «Moschcowitz, multimers, and metalloprotease». *N. Engl. J. Med.* (1998). 339 (22): 1629–31.
20. Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. (1998). «Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome». *N. Engl. J. Med.* 339 (22): 1578–1584.
21. Tsai HM, Lian EC (1998). «Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura». *N. Engl. J. Med.* 339 (22): 1585–94.
22. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60
23. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-79.
24. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2195-202.
25. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010;74(1):17-26.
26. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2392-400

27. Sallee M, Daniel L, Piercecchi, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6):2028-32.
28. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, et al. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006; 117(5):1656-62.
29. Hayman S., Leung N., Grande J. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity. *Current Oncology Reports* August 2012, Volume 14, Issue 4, pp 285-294
30. Eremina V., Jefferson A., Barisoni L. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358:1129-36.
31. Alice L., Novae B. Simper, Champeaux A.L. Progressive bevacizumab-associated renal thrombotic microangiopathy. *NDT Plus* (2009) 2: 36–39
32. Stokes M.B., Erazo M.C. and D'Agati V. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney International* (2008) 74, 1487–1491.
33. Izzedine H., Mangier M., Ory V., et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney International* (2014) 85, 457–470
34. Aiello LP. Beyond VEGF: VEGF-independent molecular and genetic pathways and their implications for the treatment of diabetic eye disease. Program and abstracts of the 40th Annual Scientific Meeting of the Retina Society; September 27-30, 2007; Boston, Massachusetts.
35. P. Tesařov, V. Tesař. Proteinuria and Hypertension in Patients Treated with Inhibitors of the VEGF Signalling Pathway – Incidence, Mechanisms and Management. *Folia Biologica (Praha)* 59, 15-25 (2013)
36. Paueksakon P. Fogo A. Microangiopathic injury and augmented PAI-1 in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* Vol 61 (2002) pp 2142-2148
37. Kikkawa R., Koya D., and Haneda M. Progression of Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, Vol 41, No 3, Suppl 1, 2003: S19-S21
38. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. <http://www.ensanut.insp.mx>

## 16. ANEXOS

**ANEXO I:** Tasas de prevalencia, mortalidad y costos mundiales de la Diabetes Mellitus. (Tomado de Scully T. Diabetes in numbers. Nature 485, S2–S3 17 May 2012)



**ANEXO 2:** Prevalencias de DM en América. (Tomado de Scully T. Diabetes in numbers. Nature 485, S2–S3 17 May 2012)



**ANEXO 3:** Clasificación actual de la nefropatía diabética ISN/RSP. (Tomado de Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 21: 556–563, 2010).

| Class | Description   | Inclusion Criteria  |
|-------|---|---|
| I     | Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening | Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV<br>GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older <sup>a</sup> |
| IIa   | Mild mesangial expansion                                    | Biopsy does not meet criteria for class III or IV<br>Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium   |
| IIb   | Severe mesangial expansion                                  | Biopsy does not meet criteria for class III or IV<br>Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium   |
| III   | Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)               | Biopsy does not meet criteria for class IV<br>At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion   |
| IV    | Advanced diabetic glomerulosclerosis                        | Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli<br>Lesions from classes I through III  |

LM, light microscopy.  
<sup>a</sup>On the basis of direct measurement of GBM width by EM, these individual cutoff levels may be considered indicative when other GBM measurements are used.

**ANEXO 4:** Lesión clásica de microangiopatía trombótica en tinción de plata. La flecha única muestra mesangiólisis, flecha gruesa: edema endotelial prominente y dos flechas: señalan fragmentos eritrocitarios. En algunas asas capilares pueden observarse trombos. (Tomado de Eremina V. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. N. Engl J. Med. (2008) 358; 11.

