



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

**PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FUNCIÓN RENAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES
DIABÉTICOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA COMPARADA CON NEFROPATÍA NO
DIABÉTICA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA**

PRESENTA

FERNANDO RODRÍGUEZ SÁMANO

TUTORES DE TESIS

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA

DR. VICTOR HUGO GOMEZ SUÁREZ

MORELIA, MICHOACÁN, JUNIO 2018



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.



PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FUNCIÓN RENAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA COMPARADA CON NEFROPATÍA NO DIABÉTICA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. FERNANDO RODRÍGUEZ SÁMANO

TUTORES DE TESIS:

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA

DR. VICTOR HUGO GOMEZ SUÁREZ



AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Raúl Leal Cantú
Director Hospital General "Dr. Miguel Silva"
raulcantu63@live.com
Teléfono: 443 3763961

Dr. Carlos Arturo Arean Martínez
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
calidad_hgms@hotmail.com
Teléfono: 443 3180993

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Tutor de Tesis
Profesor Titular del Curso de Nefrología
Maestro en Ciencias Médicas
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
mariscalmd@yahoo.com.mx
Teléfono: 443 3059090

Dr. Israel David Campos González
Asesor Metodológico
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
Israel.campos@gmx.com
Teléfono: 443 2277134

Dr. Jesús Arellano Martínez
Tutor de Tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
drarellanomtz@hotmail.com
Teléfono: 443 3120102

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Tutora de Tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
bcmnefropato@hotmail.com
Teléfono: 443 311 3696

Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez
Tutor de Tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
varolio79@yahoo.com.mx
Teléfono: 443 311 3697

Dr. Fernando Rodríguez Sámano
Sustentante
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
frsyregp@hotmail.com
Teléfono: 7225051554



ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	2
2. MARCO TEÓRICO	3
3. PROBLEMA	8
4. OBJETIVO GENERAL	9
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
6. JUSTIFICACIÓN	10
7. MATERIAL Y MÉTODOS	11
8. ASPECTOS ÉTICOS	17
9. RESULTADOS	19
10. DISCUSIÓN	28
11. CONCLUSIONES	32
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
13. ANEXOS	35



1.- RESUMEN

Antecedentes: La Nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM). Se manifiesta con proteinuria, alteraciones de la función renal con deterioro en la tasa de filtrado glomerular, que puede progresar a estadios avanzados de enfermedad renal crónica. Sin embargo, una buena proporción de los pacientes diabéticos pueden presentar otro tipo de afección renal (Nefropatía no diabética), distinta a ND. Esta puede o no estar conjunta con ND. Su curso y tratamiento es diferente a la ND y tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: Comparar la presentación clínica y la función renal en el seguimiento de pacientes diabéticos con nefropatía diabética comparada con nefropatía no diabética.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal y analítico que incluyó pacientes diabéticos sometidos a biopsia renal, en el periodo de Enero del 2011 a Enero del 2018. Se analizó la presentación clínica y las características histológicas entre los pacientes con nefropatía diabética aislada y nefropatía no diabética (NND) o nefropatía mixta (NM). Se hizo análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier para el desenlace mejoría en filtrado glomerular del 30%, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) y un compuesto con deterioro del filtrado glomerular del 30% o necesidad de TRR.

Resultados: Se identificaron 70 pacientes con DM sometidos a biopsia renal en el periodo de estudio, 4 de ellos fueron eliminados. El 42% (n=28) de los pacientes tuvieron ND, 48% (n=32) tuvieron NND y 10% (n=6) NM, estos últimos se agruparon con NND para su análisis. La principal indicación de biopsia fue la presencia de proteinuria sin diferencias entre los grupos, mientras que la hematuria glomerular o síndrome nefrítico fue significativamente más común en el grupo con NND (p=0.04). No se encontró diferencia significativa al final del seguimiento en función renal, mejoría del filtrado glomerular del 30% (Log-rank=0.9), inicio de TRR (Log-rank=0.2), o desenlace compuesto (Log-rank=0.1) entre los grupos de ND y NND. Los pacientes con NND que recibieron tratamiento específico mostraron una sobrevida libre de evento compuesto mejor en comparación a los pacientes con NND que no fueron tratados (Log-rank= 0.05).

Conclusión: Existe una elevada frecuencia de NND en nuestra población de estudio (58%), la principal indicación de biopsia renal fue la presencia de proteinuria. La clase histológica de la nefropatía diabética se asocia a la sobrevida renal. No hay diferencias entre los pacientes con ND y NND a lo largo del seguimiento; sin embargo, dar tratamiento específico a pacientes con NND podría mejorar la sobrevida renal.



2.- MARCO TEORICO

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud a nivel mundial, el cual ha precisado un incremento en la atención médica en los pasados 10 años¹. La Diabetes mellitus (DM) es la principal causa de enfermedad renal crónica a nivel mundial^{1,2}.

En la enfermedad renal asociada a Diabetes mellitus, la disminución de la TFG puede ser secundaria a múltiples causas, incluyendo nefroesclerosis hipertensiva así como episodios de lesión renal aguda. El término de nefropatía diabética engloba un conjunto de cambios patológicos estructurales así como cambios funcionales observados en los riñones de pacientes con DM².

Por lo tanto este término se utiliza para describir una condición renal específica, que clínicamente se caracteriza, en un inicio por hiperfiltración, albuminuria, posteriormente deterioro progresivo de la tasa de filtrado glomerular (TFG) e hipertensión arterial sistémica, todo esto asociado con un incremento en la morbimortalidad cardiovascular^{1,3,4}.

A nivel mundial se ha estimado que la prevalencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos es del 39%.⁵ Estudios en otros países, como Australia han estimado una incidencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos de 3.1% por año.⁵ En el estudio EURODIAB 14% de los pacientes con microalbuminuria desarrollaron microalbuminuria alrededor de 7.3 años de seguimiento. En la cohorte DCCT/EDIC la incidencia de microalbuminuria acumulada a 10 años fue de 28%. En dicha cohorte también se reportó que los pacientes con microalbuminuria tenían pérdida de la TFG de 5.7% por año, y una incidencia acumulada de alteraciones en la TFG del 32%. Y aquellos con microalbuminuria la pérdida de la TFG fue de 1.2% por año, y la incidencia acumulada de alteraciones en la TFG a 10 años del 15%⁶.

Mientras que en México, un estudio pequeño en población de pacientes con diabetes mellitus de por lo menos 5 años de diagnóstico, encontró una prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) estadio I y II del 65%, mientras que el 34.41% presentaba estadios más avanzados de ERC (Estadios III 28.4%, IV 5% y V 0.4%)⁷.

Otro estudio en población Mexicana realizado en el Estado de Michoacán, encontró que los pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica (HAS), tenían una prevalencia de albuminuria del 12.5%, siendo esta menor en aquellos pacientes que solo tenían DM del 6.3%. En los pacientes con TFG <60ml/min, el 25% tuvo diagnóstico de DM y en aquellos con una TFG <15ml/min el 40% tuvieron diagnóstico de DM⁸.

Cabe señalar que el riesgo de desarrollar ND tiene un componente poligenético, por lo que la prevalencia de ND varía entre las diferentes razas y grupos étnicos.

Los pacientes con familiares de primer grado con DM tipo 1 y 2 y ND han mostrado un mayor riesgo para desarrollar ND que aquellos sin familiares afectados por dichas alteraciones².

Manifestaciones clínicas



La Nefropatía Diabética generalmente se desarrolla después de 10 años de evolución en Diabetes Mellitus tipo 1, sin embargo para Diabetes mellitus 2 la cronología de esta evolución es variable⁴.

Las manifestaciones clínicas dependerán del estadio ND en que se encuentre el paciente, desde un punto de vista clásico la historia natural de la ND descrita por Mogensen, basada principalmente en estudios de pacientes con DM tipo 1, comienza con Hiperfiltración, el segundo estadio llamado Nefropatía silente se caracteriza por ausencia de albuminuria o episodios intermitentes de albuminuria. El tercer estadio "Nefropatía Insipiente" caracterizado por microalbuminuria persistente, seguido por el cuarto estadio "Nefropatía Manifiesta" caracterizada por microalbuminuria, disminución en la TFG y elevación de las cifras de presión arterial. Finalmente el quinto estadio caracterizado por disminución de la TFG con pérdida variable hasta llegar a la enfermedad renal terminal. La microalbuminuria incrementa generalmente de forma paralela con la progresión de la retinopatía⁹.

Recientemente se ha observado un cambio en el curso natural de la ND, lo cual incluso pudiera estar relacionado a modificaciones debidas al tratamiento. Pudiendo presentarse incluso remisión o regresión de la microalbuminuria tanto en DM tipo 1 y 2. Además se ha observado una pérdida de la TFG que ocurre independiente de la albuminuria o incluso en ausencia de esta.

Por lo cual se puede hablar de 2 fenotipos relacionados con la pérdida de la función renal: Fenotipo sin albuminuria y fenotipo con albuminuria; en el primero las alteraciones en la función renal pueden ser secundarias a microangiopatía o ser consecuencia de episodios repetidos de lesión renal aguda (LRA). En el Fenotipo con albuminuria parece que la progresión a ERC está relacionada con un incremento en la proteinuria, sin embargo no está claro cuando el tratamiento de la proteinuria pudiera revertir las alteraciones en la TFG⁹.

Diagnóstico de nefropatía diabética.

El abordaje de los pacientes con DM y evidencia de enfermedad renal (albuminuria, hematuria o disminución de la TFG) debe centrarse en la determinación de cuando la enfermedad renal es secundaria a nefropatía diabética o a otra patología a nivel renal. La historia natural de la ND, puede ayudar al clínico en determinar la probabilidad de que las alteraciones a nivel renal sean secundarias a ND en pacientes con DM1. El desarrollo de albuminuria antes de los 5 años o después de los 25 años de duración de la DM1 disminuye la probabilidad de ND. Adicionalmente el 95% de los pacientes con DM1 y ND tienen retinopatía diabética (RD), por lo que la ausencia de retinopatía puede sugerir un diagnóstico diferente a ND. Los pacientes con DM2 representan un reto diagnóstico más complicado, debido a que estas pistas diagnósticas son menos útiles. En este escenario la RD se presenta conjuntamente con ND



solo en 60 a 65% de los casos, por lo que su ausencia no genera un valor predictivo negativo importante, al momento de descartar el diagnostico de ND. Debido a que el momento de la presentación de la DM2 generalmente es desconocido, no se puede utilizar de forma confiable la historia natural para apoyar el diagnostico de ND².

Es importante para el clínico determinar cuándo hay alguna otra causa de patología renal distinta a ND. Esta evaluación requiere una adecuada anamnesis y exploración física, que en conjunto con estudios de laboratorio y de imagen, apoyarán en la toma de decisión de realizar una biopsia renal cuando sea conveniente².

No hay guías formales de cuando realizar una biopsia renal en pacientes con DM.

Los estudios prospectivos de biopsias renales en pacientes diabéticos han mostrado que si el paciente con DM tiene RD, presentación de proteinuria en tiempo similar a la historia natural, además de ausencia de evidencia de otra enfermedad, un diagnostico diferente a ND es poco probable. Por lo que no sorprende el hecho de que los pacientes con DM y alteraciones en la función renal no sean sometidos a biopsia renal².

Biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus.

La utilidad de la biopsia renal en pacientes con DM ha sido motivo de debate, la opinión general es que los pacientes con DM que presenten proteinuria y alguna otra complicación microvascular, como retinopatía, es muy probable que presenten ND por lo que la biopsia renal aportara poca información para el manejo clínico. Sin embargo existe un porcentaje de pacientes con DM que pueden tener nefropatía no diabética (NND), la cual puede presentarse de forma aislada o en conjunto con ND (nefropatía Mixta-NM). El diagnostico de ND va de 6.5% a 94%, NND 3% a 82.9%, NM 4%-45%¹⁰.

La NND más frecuentemente reportada ha sido, nefropatía por IgA con una prevalencia de 3% a 59%, nefropatía membranosa de 7% a 35%, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) del 6% al 37% y nefritis Intersticial aguda (NIA) 18% al 48%.¹⁰.

Como ya se ha comentado no existen criterios estandarizados para la realización de biopsia renal en pacientes con DM, por lo cual la decisión de realizar o no la biopsia depende del médico^{11,12}.

Algunas de las indicaciones tomadas en cuenta para la realización de la biopsia renal son:^{11,12}

- Presentación rápida de la proteinuria
- Síndrome Nefrótico
- Ausencia de retinopatía
- Sedimento urinario activo
- Progresión rápida de la falla renal
- Falla renal no explicada al momento de la presentación en ausencia de retinopatía



Nefropatía no diabética

Una vez establecida la ND, ésta es progresiva, con opciones terapéuticas limitadas al momento, no existe un tratamiento específico. Existe evidencia creciente la cual indica que muchos pacientes con DM han sido etiquetados de forma errónea como formas progresivas de ND, y no como Nefropatía No Diabética (NND) o una condición mixta (ND+NND).¹³

Al momento de realizar una biopsia renal a un paciente con diabetes mellitus permite agrupar a los pacientes en uno de 3 grupos de dependiendo del resultado: Nefropatía diabética, Nefropatía no diabética o Nefropatía Mixta.

A diferencia de la ND la NND incluye una mezcla heterogénea de alteraciones glomerulares y no glomerulares. Este grupo de alteraciones pueden incluir condiciones macrovasculares, glomerulares, no glomerulares, tubulares, papilares e incluso patología obstructiva. Por lo que se ha propuesto una clasificación para la NND^{4,14}.

- Enfermedad glomerular diferente a ND: Nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFyS), nefropatía membranosa, glomerulonefritis (GMN) membranoproliferativa y nefritis lúpica.
- Enfermedad renal no glomerular: Enfermedad renovascular, lesión renal Aguda (NTA, NIA), nefropatía isquémica, pielonefritis aguda o crónica.
- Alteraciones del tracto urinario: infecciones del tracto urinario, disfunción vesical, necrosis papilar, uropatía obstructiva⁴.

Como ya se ha comentado, la prevalencia reportada de NND o mixta en pacientes con DM, varía ampliamente dependiendo del estudio, de 18.1%-82.9% para NND aislada (Pavkov 2012, Byun 2013, Sharma 2013, Zhuo 2013, Horvatic 2014, Zwi 2014, Klessens 2016, Laranjinha 2016, Liu 2016, Jian 2016) y 7.8%-48.9% para la forma mixta (Oh et al., 2012; Pavkov et al., 2012, Byun et al. 2013; Zhuo et al., 2013, Horvatic et al., 2014, Zwi et al., 2014, Klessens et al., 2016, Laranjinha et al., 2016, Liu et al, 2016)¹. En un estudio reciente donde se estudió un total de 1,604 pacientes diabéticos, de los cuales 61 tenían DM1, se encontró que el 44.7% de los pacientes tenían diagnóstico de ND aislada, 41.9% NND y 6.2% nefropatía mixta, la indicación más frecuente para la realización de biopsia renal fue síndrome nefrótico, siendo la nefropatía membranosa el diagnóstico principal, seguido por nefropatía por IgA¹.

Pocos estudios han explorado el pronóstico de los pacientes con NND, así como su tratamiento^{15,16}.

En Corea se realizó un estudio con 75 pacientes diabéticos que fueron sometidos a biopsia renal, donde encontraron que el 13.3% presento ND, y 72% NND el 14.7% restante presentaba nefropatía mixta. Se observó que los desenlaces renales fueron peores para el



grupo con nefropatía mixta, teniendo mejores desenlaces renales el grupo con nefropatía no diabética aislada.¹⁵

En este mismo estudio dentro del grupo de NND, se administró tratamiento inmunosupresor a 31 pacientes, indicándose manejo conservador a 34 pacientes. De los 31 pacientes con manejo inmunosupresor 22 (70.9%) alcanzaron mejoría en la función renal y la proteinuria, de aquellos con manejo conservador 13 (38.2%) presentaron mejoría en la función renal. Sin embargo la sobrevida renal a largo plazo no mostro diferencia estadística ($P=0.931$).¹⁵



3.- Problema

La elevada prevalencia e incidencia de la enfermedad renal crónica, en pacientes diabéticos, nos obliga a normar conductas específicas para su tratamiento. En la gran mayoría de los casos, estos pacientes presentan nefropatía diabética como causa de enfermedad renal; sin embargo, existe un grupo de pacientes diabéticos, con nefropatía no diabética como causa de enfermedad renal, que puede estar o no asociada con nefropatía diabética.

A pesar de que se han descrito, indicaciones de biopsia renal, en pacientes diabéticos, que presentan un curso diferente al de, la historia natural de la nefropatía diabética, no existe aún, un consenso entre los distintos centros de atención nefrológica, en cuanto a la realización de biopsia renal en pacientes diabéticos. Debido a esto la decisión sobre la toma de biopsia en estos pacientes, depende del clínico.

En general se ha asumido, que la presencia de alteraciones en la función renal, en pacientes diabéticos, son secundarias a nefropatía diabética; lo cual no es correcto en todos los casos, ya que estos pacientes pueden presentar nefropatía no diabética como causa de enfermedad renal.

Dado que, el manejo es diferente para ambas entidades, el diagnóstico correcto y tratamiento oportuno, de nefropatía no diabética, puede tener implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.

Debido a que, en la actualidad, aún existe controversia, sobre la realización de biopsia renal en pacientes diabéticos; además de una limitada cantidad, de información, en nuestro medio. Consideramos que es importante identificar la forma de presentación clínica, así como el diagnóstico histológico de los pacientes diabéticos que fueron sometidos a biopsia renal. Además de evaluar la función renal en el seguimiento, de estos pacientes.



4.- Objetivo general:

- Comparar la presentación clínica y la función renal en el seguimiento de pacientes diabéticos con nefropatía diabética comparada con nefropatía no diabética.

5.- Objetivos específicos:

- Identificar las características demográficas y presentación clínica de los pacientes diabéticos con nefropatía diabética y nefropatía no diabética.
- Evaluar a 12 meses los parámetros bioquímicos de los pacientes diabéticos con nefropatía diabética y nefropatía no diabética.
- Evaluar índices histológicos de mal pronóstico de pacientes diabéticos con nefropatía diabética y nefropatía no diabética.
- Identificar el tratamiento específico administrado a pacientes diabéticos con nefropatía no diabética.



6.- Justificación

El hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" es un centro de referencia estatal para la atención de enfermedades renales dentro del sistema de salud pública. La prevalencia e incidencia de pacientes con diabetes mellitus es elevada a nivel nacional; en este hospital, de acuerdo a la lista de espera, para hemodiálisis se tiene registrada a esta como la primera causa.

En cuanto a la atención nefrológica, el promedio diario de consultas oscila alrededor de 30, de las cuales, se estima que el 40% de los pacientes son diabéticos y de ellos, una proporción alta se ve afectada por nefropatía diabética.

En este hospital se propone la realización de biopsia renal a los pacientes que presentan una evolución diferente a la historia natural de la nefropatía diabética, para descartar la presencia de nefropatía no diabética, asociada o no a nefropatía diabética.

Lo cual es de gran utilidad para normar una conducta terapéutica adecuada, en este grupo de pacientes.

Al contar con el registro de las biopsias renales realizadas a estos pacientes desde el año 2011, se puede realizar una base de datos con la información clínica e histológica necesaria para este estudio.

El conocer la forma de presentación, características clínicas y evolución de la función renal, en pacientes con nefropatía diabética y nefropatía no diabética, nos ayudara a evaluar la conducta terapéutica más apropiada en nuestra población.

Además, este estudio podría servir como referencia para futuros trabajos, ya que existe escasa información, al respecto en nuestro medio.



7.- Material y Métodos

Tipo y clasificación del estudio

- Retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal y analítico

Universo o población

- Todos los pacientes diabéticos sometidos a biopsia renal en el Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Muestra

- Pacientes diabéticos sometidos a biopsia renal en el periodo Enero 2011 a Enero 2018.

Definición de las unidades de observación:

- La información se obtuvo de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de DM que fueron sometidos a biopsia renal en el periodo Enero 2011 a Enero 2018

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pacientes sometidos a biopsia renal entre Enero 2011 y Enero 2018, quienes se indicó la biopsia en base a una evolución clínica no explicada por nefropatía diabética aislada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con trasplante renal
- Enfermedad glomerular previa al diagnóstico de diabetes mellitus
- Muestra inadecuada en biopsia renal para establecer un diagnóstico

Criterios de eliminación:

- Expediente no encontrado
- Expediente incompleto
- Pacientes que durante el seguimiento presenten algún evento de deterioro agudo de la función.

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Definición Operacional	Clasificación de variable	Unidades de medida
Presentación y características Clínicas				
	Edad	Número de años cumplidos reportado en el expediente al momento de la BR	Cuantitativa Discreta	Años
	Genero	Genero	Cualitativa	Masculino/Femenino



		especificado en el Expediente		
	Peso	Peso Registrado en el Expediente al momento de la Biopsia	Cuantitativa Continua	Kg
	IMC	IMC especificado en el expediente como resultado del cálculo (Kg/m ²) al momento de la biopsia renal	Cuantitativa Discreta	Kg/m ²
	Tiempo de Diagnostico Diabetes mellitus al momento de la Biopsia renal	Tiempo de diagnóstico de DM especificado en el expediente, al momento de la biopsia renal	Cuantitativa Discreta	En meses
	Nivel BUN	Valor de BUN reportado en estudios de laboratorio al momento de la biopsia renal	Cuantitativa Discreta	Mg/dl
	Nivel Cr sérica	Valor de la Cr reportado en estudios de laboratorio tomados del expediente al momento de la biopsia renal	Cuantitativa Continua	Mg/dl
	TFG	TFG estimada por formula de CKD-EPI y MDRD al momento de la biopsia	Cuantitativa Discreta	MI/min
	HbA1C	Valor de la HbA1C reportado en estudios de laboratorio del expediente al momento de la Biopsia Renal	Cuantitativa Discreta	%
	Ácido Úrico	Valor de Ácido Úrico sérico reportado en	Cuantitativa Discreta	Mg/dl



		Expediente al momento de la biopsia renal		
	Proteinuria	Cantidad de Proteínas reportadas en la recolección de orina de 24hr, al momento de la biopsia renal	Cuantitativa Discreta	gr en 24hr
	Retinopatía Diabética	Reporte de la valoración del fondo de ojo realizada por oftalmología recopilada del expediente clínico al momento de la biopsia renal	Nominal	0=Ausencia de Retinopatía Diabetica 1=Retinopatía Diabetica No Proliferativa 2=Retinopatía Diabética Proliferativa
	Indicación de la Biopsia renal	Motivo especificado en el expediente, por el cual se indicó la Biopsia renal	Nominal	-Proteinuria en rango Nefrótico (>3.5gr en orina de 24hr) - Proteinuria masiva (>6g en orina de 24hr) -Deterioro acelerado de la función renal (Perdida de la TFG mas de 3ml/min en 1 año), sin otra causa explicable -Hematuria Glomerular (Presencia de acantocitos >5% por campo o >40% de eritrocitos dismorficos por campo en el sedimento urinario) -Poco tiempo del diagnóstico DM (menos de 10 años del diagnóstico de DM)
Evaluar a 12 meses, parámetros bioquímicos				



de los pacientes diabéticos sometidos a biopsia renal				
	TFG	TFG estimada por formula de CKD-EPI, reportada en el expediente, a los 12 meses del seguimiento	Cuantitativa Discreta	<p>MI/min</p> <p>Se considerara deterioro de la función renal, cuando la TFG haya descendido más del 50% de la basal al momento de la Bx renal</p> <p>Respuesta al Tratamiento se considerara, como una disminución de la proteinuria menor a 3.5gr o al menos una disminución del 50% y que no haya deterioro de la TFG en más del 25% de la basal o que presente una mejoría de la TFG >30% de la basal</p>
	Ácido Úrico	Valor de Ácido Úrico sérico reportado en Expediente a los 12 meses del seguimiento	Cuantitativa Discreta	Mg/dl
	HbA1C	Valor de HbA1C reportado en Expediente a los 12 meses del seguimiento	Cuantitativa Discreta	%
	Proteinuria	Cantidad de proteínas en recolección de orina de 24hr reportadas en el expediente a los 12 meses del seguimiento	Continua Discreta	Mg en 24hr gr/gr
Evaluar diagnostico				



Histológico de los pacientes diabéticos con biopsia renal				
	Clasificación Nefropatía Diabética	Se utilizara la clasificación de nefropatía diabética sugerida por el comité de patología renal en 2006 y revisada en Leiden 2008. Reportada en el resultado de la biopsia renal tomada de los expedientes	Nominal	I Ausencia cambios en la Microscopia de Luz No cumple criterios para las otras clases IIb Expansión Mesangial Leve III Expansion Mesangial Severa IV Glomeruloesclerosis Avanzada
	IFTA	Grado de Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular reportado en la biopsia renal	Nominal	Ausencia 0 1= <25% 2= 25 a 50% 3= >50%
	Índice Vascular Intersticial	Grado de daño tisular a nivel vascular e intersticial, de pacientes diabéticos, otorgándose un puntaje que se tomara del reporte de la biopsia renal	Cuantitativa Continua	Valores de 0 a 9
	Diagnostico Histológico	Distintos diagnósticos histológicos reportados en la biopsia renal de los pacientes diabéticos	Nominal	GSFyS GN Membranoproliferativa Nefropatia IgM Nefropatia IgA Nefritis Tubulointersticial Nefritis Lúpica Otras



Tratamiento Especifico				
	Inmunosupresor	Medicamento inmunosupresor administrado en caso necesario de acuerdo al diagnóstico histológico de la biopsia renal; o la combinación de inmunosupresores.	Nominal	PDN= 1 IC= 2 AMM= 3 CFM= 4 PF= 5 Combinación = 6
	Tratamiento Antidiabético	Medicamentos antidiabéticos administrados en el seguimiento a 12 meses, registrados en el expediente	Nominal	1=Insulina 2=Glibenclamida 3=Metformina 4=Sitagliptina 5=Otros
	Bloqueo del sistema renina angiotensina	Medicamentos con actividad a nivel del sistema renina angiotensina, administrados en el seguimiento a 12 meses, registrados en el expediente	Nominal	1= IECA 2= ARA2 3= Espironolactona 4= Combinación
	Otros Medicamentos	Diversos medicamentos utilizados en el control metabólico y antiproteinurico del paciente con diabetes mellitus en el seguimiento a 12 meses	Nominal	Alopurinol= 1 Estatinas= 2 Bezafibrato= 3 Calcitriol= 4 Pentoxifilina= 5



Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Se evaluaron los expedientes clínicos, de los pacientes con diagnóstico de DM que fueron sometidos a biopsia renal en el periodo de Enero 2011 a Enero 2018, incluyendo historial clínico, estudios de laboratorio de las consultas de seguimiento y resultado de biopsias renal

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Las variables nominales se presentan como proporción y las cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según distribución. Los casos fueron divididos de dos maneras en 2 (ND y NND) y 3 (ND, NND y NM) grupos en base al diagnóstico histológico. Para la comparación entre grupos de variables nominales se utilizó Chi² cuadrada y para variables cuantitativas con distribución normal T de Student entre dos grupos y ANOVA entre más de 2 grupos, y para no paramétricas U de Mann-Whitney entre dos grupos y Kruskal- Wallis para más de 2 grupos. Se generaron curvas de sobrevida considerando los siguientes desenlaces, incremento en la TFG del 30% con respecto al valor basal, pérdida de la TFG mayor al 30% con respecto al valor basal, o desenlace compuesto (Duplicación de la Cr sérica o necesidad de terapia de remplazo renal), al final del seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo una ($p = <0.05$).

8.- Aspectos éticos:

El estudio tiene carácter de ser retrospectivo y no incluye ninguna intervención con los pacientes, por lo cual es de mínimo riesgo para los pacientes. Además se apega a la Ley de Investigación Clínica de la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki y el código de Núremberg.

Reglamento de la Ley General de Salud:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.



5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

Declaración de Helsinki:

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.



9.- RESULTADOS

En el periodo de Enero 2011 a Enero 2018 se identificaron un total de 70 casos de pacientes con biopsia renal y diagnóstico clínico de diabetes mellitus, 3 de ellos fueron eliminados por no encontrarse registro de la biopsia y 1 por muestra insuficiente.

Los pacientes fueron sometidos a biopsia renal cuando presentaban una evolución clínica no explicada por nefropatía diabética aislada, acorde a los siguientes criterios:

- Proteinuria masiva o en rango nefrótico que no disminuye con la mejoría del control metabólico y con el uso de fármacos antiproteinúricos.
- Proteinuria subnefrótica persistente a pesar de tratamiento antiproteinúrico y de control metabólico.
- Deterioro acelerado de la función renal no explicado por causas farmacológicas o hemodinámicas.
- Síndrome nefrítico.

El análisis final incluyo a 66 pacientes con una media de edad de 50.5 ± 13.2 años, 34 (51.5%) de los cuales fueron del género femenino.

La nefropatía diabética aislada (ND) se observó en 28 (42%) casos, la nefropatía no diabética (NND) en 6 (10%) casos y nefropatía no diabética asociada a nefropatía diabética (NM) en 32 (48%) casos. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas al momento de la biopsia por diagnóstico histológico. Los pacientes con NND mostraron significativamente un mejor nivel de albúmina sérica en comparación con los de ND y NM (4 [3.7, 4.1], 2.6 [2.2, 3.4] y 3 [2.8, 3.7] g/dL, respectivamente $p= 0.01$). No se observaron diferencias significativas entre ND, NND y NM en el tiempo de diagnóstico de la DM-2 (150 [93, 204], 84 [48, 180] y 138 [54, 180] meses, $p= 0.46$), control glucémico en el año previo, IMC, función renal al momento de la biopsia renal, proteinuria ni otras variables.



TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES POR GRUPOS

Variables	ND n= 28	NND n= 6	NM n= 32	p
Género Femenino n (%)	16 (57%)	4 (67%)	14 (43%)	NS
Edad (años)	55 [45, 59]	57 [49, 64]	62 [37, 58]	NS
Tiempo del diagnóstico de DM (meses)	150 [93, 242]	84 [48, 180]	138 [54, 180]	NS
Peso (Kg)	79 [72, 86]	73 [64, 82]	68 [60, 81]	NS
IMC (Kg/m ²)	30 [28, 34]	27 [26, 29]	26 [25, 31]	NS
Hemoglobina (g/dL)	10.6 [9.8, 11.6]	11.9 [10.8, 13]	11.5 [10.3, 12.2]	
Cr (mg/dL)	2.4 [1.5, 3.6]	1.05 [1, 1.6]	2.7 [1.5, 4.5]	NS
BUN (mg/dL)	35 [25, 53]	39 [28, 51]	36 [24, 49]	NS
TFG (ml/kg/1.73m ²)	25 [12, 43]	57 [37, 77]	21 [11, 55]	NS
HbA1C al momento de la biopsia (%)	7.6 [6.2, 8.8]	9.4 [8.4, 10]	8.1 [7.1, 8.5]	NS
HbA1C promedio 1 año previo a la biopsia (%)	8 [6, 8.8]	5.8 [5.8, 5.8]	8.6 [6, 9.6]	NS
Glucosa (mg/dL)	110 [86, 158]	392 [308, 476]	103 [87, 122]	NS
Proteinuria (g/24hr)	5 [1.6, 8.4]	2 [1, 3]	5 [5, 6.3]	NS
(g/g)	7 [3, 10]	3 [2, 6]	5 [3, 8]	NS
Albumina Sérica (g/dL)	2.6 [2.2, 3.4]	4 [3.7, 4.1]	3 [2.8, 3.7]	0.01
Colesterol (mg/dL)	206 [159, 248]	177 [168, 287]	204 [175, 241]	NS
Triglicéridos (mg/dL)	194 [155, 259]	311 [184, 338]	152 [110, 176]	NS

ND Nefropatía Diabética, NND Nefropatía no diabética, DM Diabetes mellitus, Cr Creatinina sérica, TFG Tasa de filtrado glomerular estimada por formula CKD-EPI, HbA1C Hemoglobina glucosilada, NS No significativo. Los valores son expresados como mediana y rango intercuartil.

Con fines del estudio, debido al escaso número de pacientes con nefropatía no diabética aislada, estos casos fueron agrupados junto a los pacientes con nefropatía mixta, en un grupo de NND (n=38 [58%]). Se realizaron comparaciones de este nuevo grupo de pacientes con aquellos que presentaban diabetes mellitus. Las características basales de este nuevo grupo se muestran en la tabla 2.

El nivel de albumina sérica fue significativamente menor en los pacientes con ND (2.6 [2.2, 3.3] vs 3.5 [2.9, 3.9] g/dL, p=0.007), mientras que el peso (79.5 [71.5, 85.2] vs 68 [59.3, 81.2] Kg, p=0.04) e IMC (30 [28.2, 34.3] vs 26.2 [24.4, 30.6], p=0.05) fueron mayor en este grupo con ND. No se observaron diferencias entre ambos grupos en el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus, control glucémico, función renal al momento de la biopsia, proteinuria u otras variables.



TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES POR GRUPOS (NM+NND)

VARIABLES	ND n= 28	NND n= 38	p
Género Femenino n (%)	16 (47%)	18 (52.9%)	NS
Edad (años)	55 [45, 59]	53 [39, 60]	NS
Tiempo del diagnóstico de DM	150 [93, 240]	132 [48, 180]	NS
Peso (Kg)	79.5 [71.5, 85.2]	68 [59.3, 81.2]	0.04
IMC (Kg/m ²)	30.1 [28.2, 34.3]	26.2 [24.4, 30.6]	0.05
Hemoglobina (g/dL)	10.6 [9.8, 11.6]	11.9 [10.8, 13]	NS
Cr (mg/dL)	2.4 [1.5, 3.6]	2.7 [1.2, 4.2]	NS
BUN (mg/dL)	35 [25, 51]	37 [23, 49]	NS
TFG (ml/kg/1.73m ²)	24.6 [12.2, 38.5]	21.4 [12.5, 58]	NS
HbA1C al momento de la biopsia (%)	8 [6.5, 9.1]	8.1 [7.3, 8.5]	NS
HbA1C promedio 1 año previo a la biopsia (%)	7.6 [5.8, 9]	6.7 [6, 9.6]	NS
Glucosa (mg/dL)	110 [86, 139]	110 [87, 177]	NS
Proteinuria (g/24hr)	5 [1.5, 8.4]	3.7 [2, 5.3]	NS
(g/g)	7.2 [2.7, 10.1]	4.7 [3, 7]	NS
Albumina Sérica (g/dL)	2.8 [2.4, 3.4]	3.5 [3, 4]	0.007
Colesterol (mg/dL)	206 [160, 248]	199 [113, 224]	NS
Triglicéridos (mg/dL)	194 [155, 368]	167 [113, 224]	NS

ND Nefropatía Diabética, NND Nefropatía no diabética, DM Diabetes mellitus, Cr Creatinina sérica, TFG Tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula CKD-EPI, HbA1C Hemoglobina glucosilada, NS No significativo. Los valores son expresados como mediana y rango intercuartil.

Otro análisis realizado a ambos grupos fue, la presencia de retinopatía diabética, sin embargo no todos los pacientes contaban con evaluación por oftalmología, solo 24 casos tenían valoración de fondo de ojo (15 del grupo de ND aislada y 9 al grupo de NND). No hubo diferencias en la presencia de retinopatía diabética entre ambos grupos (12 [80%] vs 7 [77%], p= 0.89, en el grupo con ND y NND, respectivamente), ni en la variedad proliferativa (10 [83%] vs 3 [42%], en el grupo con ND y NND, p= 0.11, respectivamente).



TABLA 3. INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL POR GRUPOS.

Indicación de Biopsia	ND n=28	NND n=6	NM n=32	p
Proteinuria subnefrótica persistente n (%)	2 (7.1%)	0 (0%)	2 (6.2%)	NS
Proteinuria Rango Nefrótico n (%)	6 (21.4%)	3 (50%)	8 (25%)	NS
Proteinuria Masiva n (%)	9 (32.1%)	1 (16.6%)	8 (25%)	NS
Deterioro acelerado de la Función Renal n (%)	11 (39.2%)	2 (33.3%)	9 (28%)	NS
Hematuria Glomerular/Sx Nefrítico n (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (15.6%)	0.05

*ND Nefropatía diabética, NND Nefropatía No Diabética, NM Nefropatía Mixta, Sx Síndrome Nefrítico

Las principales indicaciones de biopsia renal identificadas fueron, proteinuria subnefrótica persistente (n=4), proteinuria en rango nefrótico (n=17), proteinuria masiva (n=18), deterioro acelerado de la función renal (n=22) y hematuria glomerular y/o Sx nefrítico (n=5). Cuando se realizó el análisis de las indicaciones de biopsia en base a los diagnósticos histológicos, solo se encontró diferencia significativa en la forma de presentación con hematuria glomerular y/o Sx nefrítico, ya que esta fue menos común en los pacientes con ND (0 vs 5 (15%) NM, p=0.05) en el análisis de 3 grupos y (0 vs 5 (13%) NND, p=0.04) en el análisis de 2 grupos. Tabla 3 y 4.

TABLA 4. INDICACIONES DE BIOPSIA POR GRUPOS (NM+NND).

Indicación de Biopsia	ND n=28	NND n=38	p
Proteinuria Subnefrótica n (%)	2 (7.1%)	2 (5.2%)	NS
Proteinuria Rango Nefrótico n (%)	6 (21.4%)	11 (28.9%)	NS
Proteinuria Masiva n (%)	9 (32.1%)	9 (23.6%)	NS
Deterioro acelerado de la Función n (%)	11 (39.2%)	11 (28.9%)	NS
Hematuria Glomerular/Sx Nefrítico n (%)	0 (0%)	5 (13.15%)	0.04

*ND=Nefropatía diabética, NND Nefropatía No Diabética, NM Nefropatía Mixta, Sx Síndrome

Dentro de los diagnósticos histológicos de los pacientes con NND, se encontró una mayor frecuencia para glomeruloesclerosis focal y segmentaria 14 casos (36.8%) y glomerulonefritis membranoproliferativa y mesangiocapilar con 4 casos (10.5%), el resto de los diagnósticos se describen en la Tabla 5.



TABLA 5. DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEFROPATÍA NO DIABÉTICA (NM+NND)

GSFyS n(%)	14 (36.8%)
Nefropatía Mesangial, IgA o IgM n(%)	3 (7.8%)
Enfermedad Cambios Mínimos n(%)	1 (2.6%)
Glomerulopatía Membranosa n(%)	1 (2.6%)
GMN Membranoproliferativa y Mesangiocapilar n(%)	4 (10.5%)
GMN Proliferación Extracapilar n(%)	3 (7.8%)
GMN Postinfecciosa n(%)	1 (2.6%)
Nefritis Lúpica n(%)	2 (5.2%)
Amiloidosis n(%)	3 (7.8%)
Nefropatía Isquémica n(%)	1 (2.6%)
NTI n(%)	3 (7.8%)
NTA n(%)	2 (5.2%)

*GSFyS= Glomeruloesclerosis Focal Y segmentaria, GMN=Glomerulonefritis, NTI= Nefritis Tubulointersticial, NTA= Necrosis Tubular Aguda

En los pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía diabética aislada y mixta, fue significativamente más frecuente la Clase III y IV en el grupo ND (50% vs 25%, $p=0.04$, para la clase III en el grupo con ND vs NM, respectivamente y 25% vs 6.2%, $p=0.04$, para la clase IV en el grupo con ND vs NM, respectivamente), Tabla 6.

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE LAS CLASES HISTOLÓGICAS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

Clase de Nefropatía Diabética	ND n= 28	NM n= 32	p
Clase I	1 (3.5%)	2 (6.2%)	NS
Clase II			
IIa	3 (10.7%)	10 (31.2%)	0.001
IIb	3(10.7%)	10 (31.2%)	0.001
Clase III	14 (50%)	8 (25%)	0.04
Clase IV	7 (25%)	2 (6.2%)	0.04

ND Nefropatía diabética, NM nefropatía mixta

No se encontraron diferencias en cambios histológicos de cronicidad como porcentaje de fibrosis intersticial-atrofia tubular (5.3 ± 1.3 vs 4.8 ± 1.6 , $p=NS$), el índice vascular intersticial (26.7 ± 12.7 vs 23.9 ± 13.5 , $p=NS$) ni el J Score (10.7 ± 2.5 vs 9.9 ± 2.9 , $p=NS$) en el grupo con ND y NM, Tabla 7.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

	ND n= 28	NM n= 32	p
IFTA (%)	5.3 ± 1.3	4.8 ± 1.6	NS
Índice Vascular Intersticial	26.7 ± 12.7	23.9 ± 13.5	NS
Puntaje J Score	10.7 ± 2.5	9.9 ± 2.9	NS

* IFTA Fibrosis intersticial y Atrofia Tubular, J Score sistema de puntuación de la Japan Renal Pathology Society



El análisis de sobrevida incluyó 37 pacientes que tuvieron al menos 6 meses de seguimiento posterior a la realización de la biopsia renal, de estos 17 (45%) pertenecían al grupo de ND y 20 (54%) al grupo de NND (NND aislada 2 y NM 18 casos, respectivamente).

En este subgrupo, 31 casos (57%) correspondían al género femenino, la mediana de edad fue de 53 años para ambos grupos, para el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus en ambos grupos la mediana fue de 156 y 168 meses respectivamente, sin haber diferencia significativa entre ambos grupos. En los pacientes con ND se observó un nivel de albumina inferior (2.8 vs 3.5g/dl, $p=0.03$), mayor IMC (31 vs 26 $p=0.02$) y tendencia a un mayor peso (80 vs 68kg, $p=0.05$), comparado con el grupo de NND. No se observó diferencia en control metabólico, nivel de proteinuria o función renal al momento de la biopsia entre los grupos. Tabla 8.

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL SUBGRUPO DE SOBREVIDA RENAL

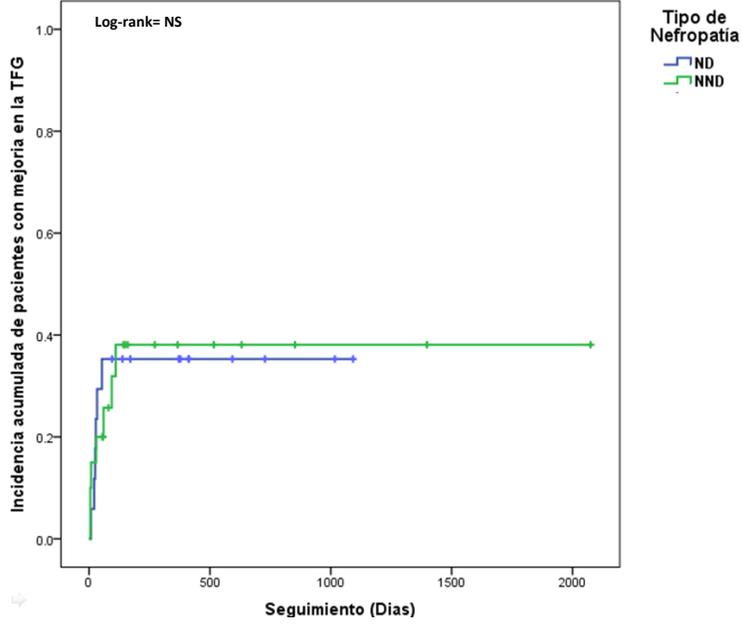
Variables	ND n= 17	NND n= 20	p
Género Femenino n (%)	12 (70%)	9 (45%)	NS
Edad (años)	53 [47, 58]	53.5 [41, 62]	NS
Tiempo de diagnóstico de la DM (meses)	156 [72, 228]	168 [54, 216]	NS
Peso (Kg)	80 [73.3, 86.2]	68 [59.3, 81.2]	0.05
IMC	31 [29.4, 35.2]	26 [24.4, 30.6]	0.02
Hemoglobina (g/dl)	10.6 [10.5, 11.7]	11.5 [10.2, 12.3]	NS
Cr (mg/dl)	2.2 [1.5, 3.7]	2.8 [1.3, 4.3]	NS
BUN (mg/dl)	34 [25, 47.8]	37 [22.6, 48.5]	NS
TFG (ml/min/1.73m ²)	24.6 [12.5, 43.2]	21.4 [12.5, 57.9]	NS
Acido Úrico	6.1 [5.1, 6.8]	5.8 [4.5, 7.2]	NS
HbA1C al momento de la biopsia (%)	8 [6.5, 9.1]	8.1 [7.3, 8.5]	NS
HbA1C promedio 1 año previo a la biopsia (%)	7.6 [5.8, 9.1]	6.7 [6, 9.6]	NS
Glucosa	122 [92, 158]	110 [87, 177]	NS
Proteinuria (g/24hr)	3000 [1599, 7410]	3752 [1937, 5348]	NS
(g/g)	6.8 [2.7, 10]	4.6 [3, 5.8]	NS
Albumina Sérica	2.8 [2.4, 3.4]	3.5 [2.9, 3.9]	0.03
Colesterol	206 [160, 248]	199 [164, 242]	NS
Triglicéridos	194 [169, 404]	167 [113, 224]	NS

ND Nefropatía Diabética, NND Nefropatía No Diabética DM Diabetes mellitus, Cr Creatinina Sérica, TFG Tasa de Filtrado Glomerular estimada por formula CKDEPI, HbA1C Hemoglobina Glucosilada

La sobrevida libre de evento para el desenlace incremento en un 30% de la TFG basal, necesidad de terapia de reemplazo renal y compuesto (duplicación de creatinina y necesidad de terapia de reemplazo renal) fue similar en ambos grupos (Log rank=0.9, 0.27 0.19 respectivamente). Gráfico 1, 2 y 3.

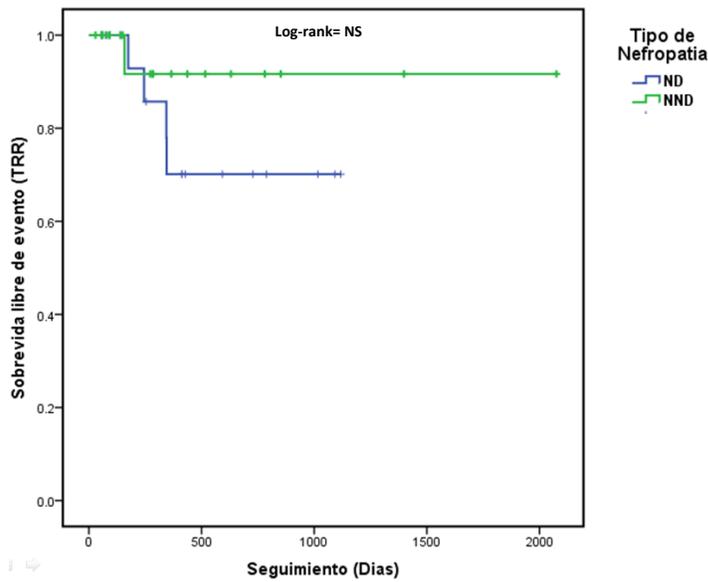


GRAFICO 1. INCIDENCIA ACUMULADA PARA MEJORIA EN LA TGF*



*Mejoría: Incremento en la TGF de un 30% en el seguimiento

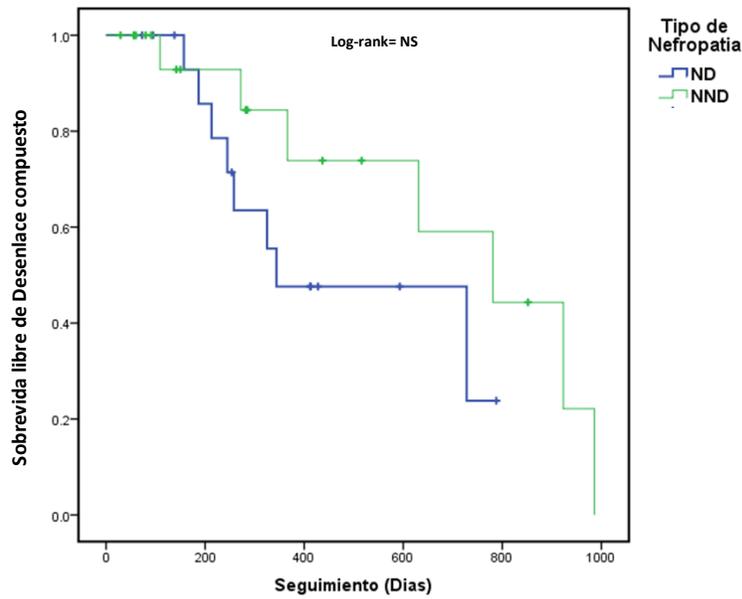
GRAFICO 2. SOBREVIDA LIBRE DE NECESIDAD DE TERAPIA DE REMPLAZO RENAL



*Evento: Necesidad de TRR



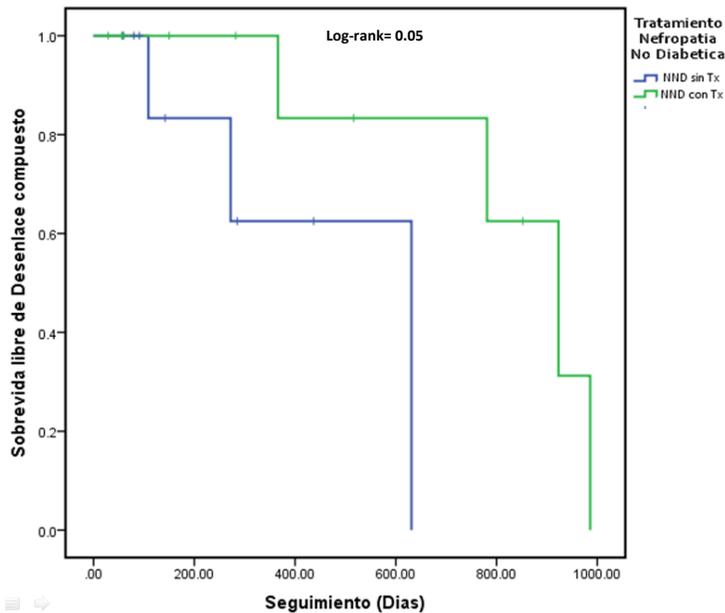
Grafica 3. Sobrevida de desenlace compuesto (Necesidad de TRR o Duplicación de la Cr₁)



* Desenlace compuesto: Necesidad de TRR o duplicación de Cr basal

Cuando se comparó la sobrevida renal mediante desenlace compuesto (duplicación de creatinina y necesidad de terapia de reemplazo renal), se encontró una tendencia para mejores desenlaces (Log-rank=0.05) en el subgrupo NND cuando se administraba tratamiento específico (tratamiento inmunosupresor) para la alteración diferente a ND. Grafica 4.

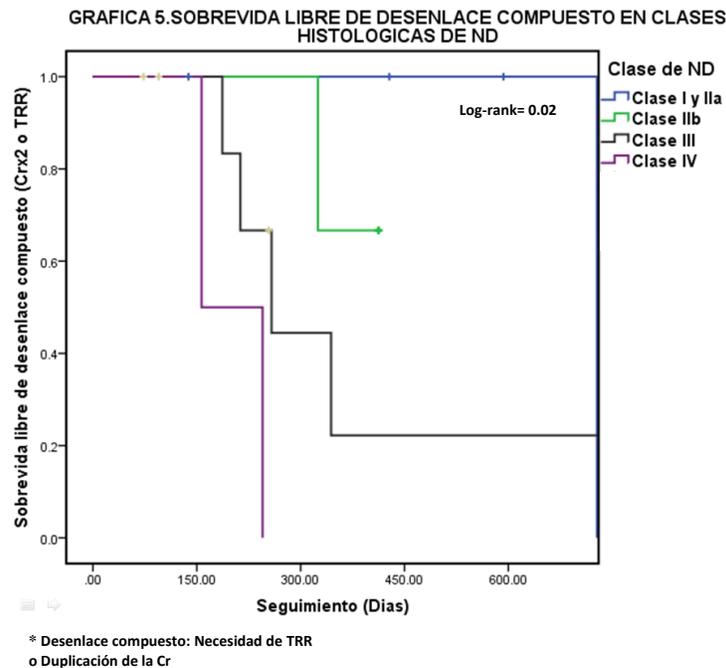
GRAFICA 4. SOBREVIDA LIBRE DE DESENLACE COMPUESTO EN NND



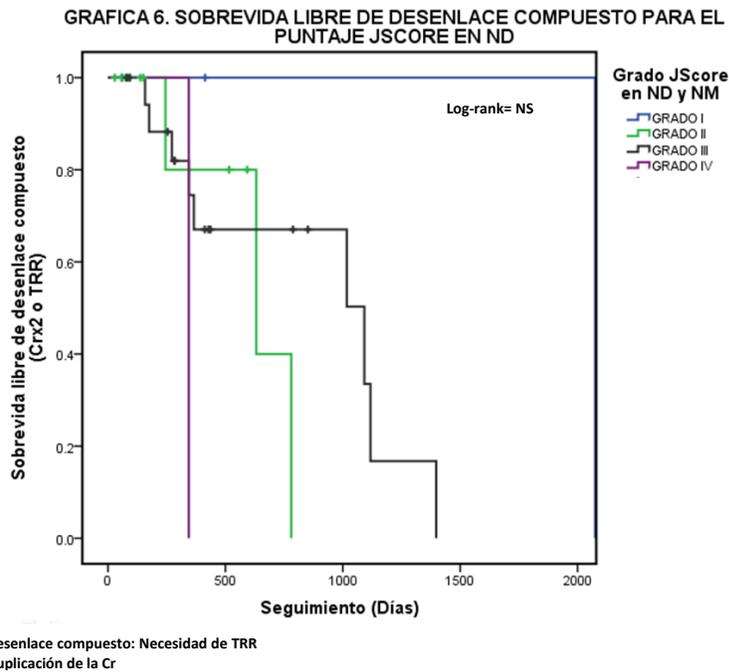
* Desenlace compuesto: Necesidad de TRR o duplicación de Cr basal



Se encontraron diferencias significativas en la sobrevida libre de desenlaces compuestos entre las clases histológicas de nefropatía diabética (Log Rank = 0.02). En este análisis se incluyeron a todos los pacientes con nefropatía diabética, independientemente de si se encontraban como nefropatía diabética aislada o nefropatía mixta. Las clases I y IIa se integraron en un subgrupo para efectos de este análisis (Grafica 5).



Mediante el puntaje JScore de la Sociedad Japonesa de Patología Renal se evaluaron los grados de daño histológico en biopsias con nefropatía diabética (grados I-IV). No se encontró diferencia en la sobrevida libre de desenlace compuesto entre los diferentes grados obtenidos con el puntaje JScore (Log-rank=0.09) de pacientes con nefropatía diabética aislada y nefropatía mixta (Grafica 6).



10.- DISCUSION

En la búsqueda de información realizada, no se encontró algún estudio en nuestro medio que comparara la forma de presentación, ni la evolución de la función renal en pacientes con diabetes mellitus sometidos a biopsia renal. Este es el primer estudio en nuestro hospital enfocado en el análisis de estas situaciones clínicas.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, en el análisis de 3 grupos (nefropatía diabética, nefropatía no diabética y nefropatía Mixta) encontramos que el 42% de las biopsias realizadas correspondían a nefropatía diabética aislada (ND), 9% a nefropatía no diabética aislada (NND) y 49% a nefropatía mixta (NM), por lo que casi un 60% de los casos tuvo algún otro diagnóstico histológico diferente al de nefropatía diabética. La frecuencia reportada en los distintos estudios, es muy variada, siendo del 18.1% al 82.9% para NND aislada y 7.8% al 48.9% para nefropatía mixta¹. Esto debido a que no existen indicaciones bien establecidas, al momento de elegir pacientes diabéticos candidatos a biopsia renal y la toma de decisión depende del criterio de cada centro. La frecuencia encontrada en nuestro estudio es similar a la reportada en estudios recientes como el de Sharma et al. en EUA donde la frecuencia fue de 37%, 36% y 27% para ND, NND Y NM, (63% entre las formas NND y NM) así como en el estudio de Diankun et al. en China, donde se encontró una frecuencia del 44.7% para ND, 49.1% NND y 6.2% NM, (55.3% entre las formas NND y NM) ^{1,17}.

Estudios previos llegaron a reportar frecuencias del 74 % Serra 2002, 68% Akimoto 2008, 73.2% Suzuki 2001¹³.



Las edades encontradas en los 3 grupos (ND, NND y NM) fueron de 55, 57 y 62 años respectivamente, y cuando se realizó el análisis en 2 grupos (ND y NND+NM) las edades fueron de 51 y 49 años respectivamente, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos en ambos análisis. Estas edades son similares a las reportadas en el estudio de Sharma et al. donde encuentran edad para ND, NND y NM de 59, 63 y 63 años, respectivamente. En el estudio de Diankun et al. se reporta edad para ND de 50.2, NND 52.11 y NM 53.8 años^{1,17}.

No encontramos diferencias en el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus entre los grupos, con 150 meses para los pacientes con nefropatía diabética aislada, 84 meses para nefropatía no diabética aislada, y 138 meses para nefropatía mixta. Estos datos son similares a los reportados en el estudio de Sharma et al. con ND 156 meses, NND 60 meses, NM 120 meses. Sin embargo, en este último estudio si se encontró diferencia estadística en los tiempos de diagnóstico de DM entre los 3 grupos esto muy probablemente debido al mayor número de casos totales incluidos en el estudio así como un número mayor de pacientes con NND aislada (788 vs 6 casos en nuestro estudio)¹⁷.

Encontramos diferencias significativas en el peso basal, el índice de masa corporal (IMC) y nivel de albumina sérica basal, de tal forma que los pacientes con ND tenían mayor peso, mayor IMC y menor nivel de albúmina sérica. Esta diferencia encontrada en el peso y el IMC, entre los grupos ND y NND podría ayudarnos en la toma de decisiones al momento de elegir pacientes diabéticos candidatos a biopsia renal.

En cuanto al nivel de albumina sérica, en algunos estudios revisados no se ha encontrado diferencia entre los grupos (ND, NND y NM)^{18,19}. Incluso en el estudio de Lee et al. no se encontró diferencia en los niveles de albumina sérica aun cuando los grupos se dividieron por grados de proteinuria (rango nefrótico vs no nefrótico)¹⁸. En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa en el nivel de proteinuria entre los grupos, lo que sugiere que la diferencia encontrada en el nivel de albumina sérica no está relacionada con el grado de proteinuria. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes con Diabetes mellitus se encuentran en un estado de inflamación crónica. En nuestro estudio encontramos una correlación negativa ($r^2=0.33$, $p=0.03$) entre el nivel de albumina sérica y el índice vascular intersticial (relacionado con la presencia de infiltrado inflamatorio intersticial), sin embargo no había diferencia en cuanto al índice vascular intersticial, entre los grupos de nuestro estudio, por lo que no se puede afirmar que la hipoalbuminemia esté condicionada por el grado de inflamación intersticial. En el estudio de An et al. se encontraron diferencias en el nivel de albumina sérica entre las clases histológicas de nefropatía diabética, a partir de la clase IIb, siendo similares y mucho menores para la clase III y IV (sin diferencia entre ellas), este hallazgo no se encontró relacionado con el grado de IFTA y no fue analizado para el grado de inflamación intersticial.² En nuestro estudio encontramos que la clase III fue la más



prevalente en los pacientes con ND aislada comparado con NM donde las clases IIa y IIb fueron más prevalentes, lo que podría explicar esta diferencia.

Para la NND aislada y NM, los diagnósticos histológicos (diferentes a ND), más frecuentes encontrados en este estudio fueron, en primer lugar Glomeruloesclerosis focal y segmentaria 36.8%, seguido de Glomerulonefritis Membranoproliferativa y Mesangiocapilar 10.5%, y en tercer lugar nefropatía mesangial (IgA e IgM), Glomerulonefritis con proliferación extracapilar y NTI. En contraste con otros estudios donde se ha reportado una mayor frecuencia para Nefropatía Membranosa e IgA 39% y 17% respectivamente en el estudio de Harada et al. se encontró en primer lugar Nefropatía por IgA y en segundo glomeruloesclerosis focal y segmentaria, Sharma et al. encontraron mayor frecuencia de NTA seguida por glomeruloesclerosis focal y segmentaria estas discretas diferencias, podrían ser debidas a que la indicación de biopsia debida a síndrome hematuria proteinuria, y lesión renal aguda, fue muy prevalente en estos estudios, mientras que en el nuestro la proteinuria fue la indicación más frecuentemente encontrada.^{17,19}

En cuanto a las clases histológicas de ND, en pacientes con diagnostico histológico de nefropatía diabética (casos con ND y NM), se encontró que en ND aislada, el 75% de las clases de ND, correspondían a clase III y IV (25% para esta última), mientras que para NM el 68.7% estuvo representado por las clases I y II. Frecuencia similar para ND aislada reportada en el estudio de An et al. donde la clase III de ND, represento el 42.4% de los casos estudiados²⁰. Esto podría explicarse debido a que la principal indicación de biopsia (>50%) en pacientes con ND aislada, en nuestro estudio estuvo representada por Proteinuria masiva y Proteinuria nefrótica, y son estos cambios histológicos a nivel glomerular, asociados a la evolución natural de la enfermedad y control glucémico los que originan mayor nivel de proteinuria, siendo poco probable con alteraciones glomerulares más leves (a nivel mesangial).

La afirmación de que las lesiones nodulares determinan un peor pronóstico en la función renal permanece controversial. En el estudio de An et al.²⁰ encontraron que la severidad de la lesión glomerular fue un factor independiente de la progresión de la ERC y duplicación de Cr cuando se ajustaba a algunos otros factores clínicos. Los pacientes con clase III tenían peores desenlaces renales comparados con las clases I, IIa y IIb.

Se ha buscado una correlación entre la evolución clínica de los pacientes con nefropatía diabética y las características histológicas reportadas en las biopsias renales de aquellos pacientes que fueron sometidos a este procedimiento. Así pues, se han diseñado algunos sistemas de evaluación histológica, Tervaet et al.²¹ propusieron el sistema de clasificación histológica para nefropatía diabética en el 2010 y más recientemente la Sociedad Japonesa de Patología Renal (JRSP) propuso un sistema de puntuación (JScore) para esta clasificación



histológica cuya finalidad es ayudar a predecir desenlaces de la función renal en el tiempo, basado en criterios histológicos (cambios Intersticiales y glomerulares), dando un mayor peso a la presencia de mesangiolisis, dobles contornos de la membrana basal glomerular y vasculosis polar.²²

Si bien se ha descrito una correlación entre las clases histológicas de Nefropatía diabética y el nivel de proteinuria, así como una menor TFG. En este estudio se encontró diferencia significativa en la sobrevida renal, para el desenlace compuesto de función renal (Duplicación de la Cr sérica e inicio de TRR), entre las diferentes clases histológicas de ND (I-IIa, IIb, III y IV) (Log-rank= 0.02). Esta diferencia significativa no se encontró, al evaluar el Grado del puntaje JScore (Log-rank 0.09). Sin embargo, en el estudio de Hoshino et al. si se encontró una diferencia en la sobrevida renal (Log-rank= <0.001), entre los diferentes grados del puntaje J Score. Estas diferencias se pueden explicar debido a la diferencia en el número de casos entre ambos estudios (60 vs 493), además de que el total de casos en el último estudio correspondió a pacientes con ND pura y en el nuestro estudio solo 28 pacientes tenían ND aislada, sin embargo al realizar el análisis para los 28 pacientes con diagnóstico histológico de ND pura tampoco se encontró diferencia significativa (Log-rank= 0.8).²²

En cuanto al subgrupo evaluado para los desenlaces en la función renal, nuevamente se encontraron diferencias significativas basales en el IMC y el nivel de albumina sérica, entre los grupos de ND y NND.

En el desenlace de mejoría de la función renal (incremento de la TFG en un 30%), no se encontró diferencia entre ambos grupos (Log-rank= 0.99), tampoco para la sobrevida de la función renal en base a inicio de TRR (Log.rank=0.29), así como para el desenlace compuesto (Cr_{x2} o TRR) (Log-rank=0.19). Mientras que en el estudio de Byun et al. se encontró una mejor sobrevida en el grupo de pacientes con NND y NM comparado con el grupo de ND aislada, esto podría ser debido a la diferencia en el número de pacientes incluidos en dicho estudio a la cantidad de pacientes con NND que se recibieron tratamiento inmunosupresor, ya que en nuestro estudio se observó una tendencia para un mejor desenlace compuesto entre los pacientes con NND que se modificó vs los que no se modificó el tratamiento (Log-rank=0.05).¹⁶

En cuanto a los desenlaces renales en el subgrupo de pacientes con ND que se modificó tratamiento versus los que no (ya recibían tratamiento óptimo), no se observó diferencia estadística significativa (Log-rank= 0.75), esto podría explicarse en parte debido a que como ya se comentó previamente los pacientes en el grupo de ND aislada presentaban clases histológicas de ND más avanzadas (Clase III y IV), lo que limitaría la eficacia del tratamiento en la progresión de la enfermedad renal.



Los resultados del presente estudio se encuentran limitados por la naturaleza retrospectiva del mismo y por el número de pacientes evaluados. Es posible que, dada la tendencia en los desenlaces asociados a función renal en el grupo NND que recibió tratamiento específico, con un mayor número de pacientes se observen diferencias significativas, además de que el acceso al tratamiento inmunosupresor, se ve limitado en muchos pacientes debido a sus condiciones socioeconómicas.

11. CONCLUSIONES

La nefropatía no diabética es frecuente en pacientes diabéticos con indicación de biopsia. Los pacientes con Nefropatía Diabética aislada presentan mayor peso e IMC a nivel basal, y menor nivel de albúmina sérica, comparado con pacientes con Nefropatía No Diabética aislada o Nefropatía Mixta. Esto pudiera ayudar a discriminar pacientes candidatos a biopsia.

La indicación más frecuente de biopsia renal fue la presencia de proteinuria. La clase histológica de nefropatía diabética se asocia a la sobrevida renal, de tal forma que pacientes con mayor clase histológica presentan peores desenlaces en la función renal.

El diagnóstico histológico en los casos de nefropatía no diabética permite establecer tratamiento específico que podría mejorar los desenlaces renales de estos pacientes. Se requieren estudios con mayor número de casos para confirmar estos resultados.



12.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Diankun L, Ting H, Nan C, et al. The modern spectrum of biopsy proven renal disease in Chinese diabetic patients a retrospective descriptive study. *PeerJ* [Internet]. 2018 [Citado 27 Marzo 2018], 6:e4522: 1-14. Disponible en: <https://peerj.com/articles/4522/>
2. Kausik U, Julia BL. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):884-895
3. Parving HH. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int*. 2001 Nov;60(5):2041–55
4. Kumar J, Sahai G. Non-diabetic renal diseases in diabetics. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012 Abr;1(2):172–7
5. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of Diabetic Nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:1–7
6. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: World wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol*. 2016 Oct; 5(1):49–56
7. Calvo VI, Sánchez LO, Sosa YA. Prevalencia de enfermedad renal crónica no diagnosticada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria a la salud. *Med Int Mex*. 2015 Jan;31(1):41-49
8. Amato D, Alvarez C., Castañeda R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug; (97): S11–S17
9. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2014; Dec;51(6):905-15.
10. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal Biopsy in 2015-From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016 Jan;43(1):1-19
11. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy?. *World J Diabetes*. 2013 Dec;4(6):245-55
12. Caramori ML. Should all patients with diabetes have a kidney biopsy?. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan;32(1):3-5
13. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan; 32(1): 97–110
14. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Jun;14(6):361-377.
15. Jin Ky, Hyung KY, Dae KK, et al. Nondiabetic kidney diseases in type 2 diabetic patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2013 Sep;32(3):115–120
16. Byun JM, Lee CH, Lee SR, et al. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2013 Sep;28(5):565-72.



17. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct 7; 8(10): 1718–1724.
18. Lee YH, Kim KP, Moon JY, et al. Clinicopathological features of diabetic and nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients with nephrotic-range proteinuria. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e8047
19. Harada K, Akai Y, Sumida K, et al. Significance of renal biopsy in patients with presumed diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2013 Jan 29; 4(1): 88–93.
20. An Y, Xu F, Le W, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb;30(2):257-66
21. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathological classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):556-63
22. Hoshino J, Furuichi K, Yamanouchi M, et al. A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2018 Feb 6;13(2):e0190923



13.- ANEXOS



Gobierno del Estado
 de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
 Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 Oficina DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
 No. de oficio 5009/497/18
 Expediente
 Asunto: **AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR
 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

"2018, AÑO DEL CENTENARIO DE LA CONSTITUCION POLITICA DEL ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE MICHOACAN DE OCAMPO"

Morelia, Michoacán, 29 de junio del 2018.

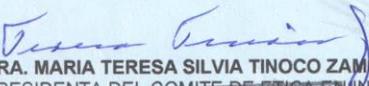
C. DR. FERNANDO RODRÍGUEZ SÁMANO
 INVESTIGADOR PRINCIPAL
 PRESENTE

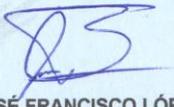
Por este conducto informo a usted, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 y el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva" **REVISO Y APROBO** el protocolo de investigación titulado: **"PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FUNCIÓN RENAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA COMPARADA CON NEFROPATÍA NO DIABÉTICA"**.

No omito mencionar que deberán presentar a estos comités el informe final de su proyecto de investigación para lo cual deberá solicitar los criterios específicos a la Unidad de investigación.

Sin más por el momento, le envié un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
 PRESIDENTA DEL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
 DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"


DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
 INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
 GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".



Michoacán #EstáenTi

Al contestar este oficio, calificar los datos contenidos en el cuadro de ángulo superior derecho