

TRABAJO FINAL DE ESPECIALIZACIÓN

Título:

Descripción de características clínicas e histopatológicas renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico

Autora:

Yeny Sánchez Rico
Residente de Medicina Interna

Universidad De Caldas
Facultad de Ciencias para la salud
Especialización en Medicina Interna
Manizales, Colombia 2020

Título:

Descripción de características clínicas e histopatológicas renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico

Autora:

Yeny Sánchez Rico

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Director de Tesis:

César Augusto Restrepo
Nefrólogo

Codirector:

José Arnoby Chacón
MD, MSc, Esp. Microbiología Médica

Universidad De Caldas
Facultad de Ciencias para la salud
Especialización en Medicina Interna
Manizales, Colombia 2020

Tabla de contenido

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Justificación	14
2.2 Objetivo general	15
2.3 Objetivos específicos	15
2.4 Metodología	16
3. RESULTADOS	18
4. DISCUSIÓN.....	25
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	32
7. ANEXOS	34

1. RESUMEN

1.1 Objetivo

Describir las características clínicas e histopatológicas renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico en Colombia

1.2 Metodología

Se realizó un estudio descriptivo con toma de datos históricos, a partir de historias clínicas aportadas por nefrólogos colaboradores en diferentes ciudades de Colombia. Los pacientes fueron mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tanto tipo 1 como tipo 2 de cualquier tiempo de evolución que hubieran presentado proteinuria en 24 horas mayor a 3,5 g y se les haya realizado biopsia renal con microscopia de luz, electrónica e inmunofluorescencia. De la historia clínica se recolectaron datos demográficos, clínicos e histopatológicos renales, se registraron en el programa estadístico SPSS 22.0, realizando análisis de las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión, las variables cualitativas a través de tablas de frecuencia y adicionalmente, de forma exploratoria se realizaron comparaciones entre 3 grupos identificados de acuerdo a los hallazgos en la biopsia renal: nefropatía diabética únicamente, nefropatía no diabética y combinación de ambos tipos de lesiones.

1.3 Resultados

Se recolectaron en total 19 pacientes para el análisis, con una media de edad de 58,5 años, predominio del sexo masculino (73,7%), la mayoría procedentes de Manizales (68,4%), así como con un diagnóstico predominante de diabetes mellitus tipo 2 (94,7%), y un tiempo de evolución de la diabetes en promedio de 9,9 años. En relación a la función renal se encontró una media de creatinina de 2,08 mg/dL, Tasa de filtración glomerular (TFG) de 41,4 ml/min/1,73m² y de proteinuria en 24 horas de 4,1 gramos. Con respecto al control glucémico se encontró una media de glucemia en ayunas de 116,6 mg/dL y de hemoglobina glucosilada de 6,7%. La mayoría de pacientes (94,4%) presentó como comorbilidad la hipertensión arterial. En cuanto a los hallazgos en biopsia renal encontramos que el 26,3% tenían hallazgos de nefropatía diabética únicamente (grupo 1), el 31,6% de nefropatía no diabética (grupo 2) y el 42,1% hallazgos tanto de nefropatía diabética como no diabética (grupo 3). Las lesiones no diabéticas reportadas en el grupo 2 fueron: nefropatía por IgA (33,3%), nefritis intersticial crónica (16,6%), nefritis intersticial y enfermedad de cambios mínimos en un paciente (16,6%), glomerulopatía membranosa (16,6%) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (16,6%). Mientras que en el grupo 3 se reportó: nefropatía hipertensiva (75%), nefropatía por IgA (12,5%) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria (12,5%). Al realizar la comparación entre los tres grupos encontramos diferencia estadísticamente

significativa en relación al tiempo de diagnóstico de la diabetes al momento de la biopsia, siendo mayor en el grupo 1 (media de 16,4 vs 5 y 9,5 años en grupos 2 y 3).

1.4 Conclusiones

El presente estudio describe las características de pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico de nuestro medio, mostrando que existen lesiones diferentes a la nefropatía diabética en los hallazgos de biopsia renal como posible causa de la proteinuria. Además encontrando que los pacientes en quienes se reportó nefropatía diabética únicamente, tenían un tiempo de evolución de la diabetes mucho mayor.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, considerada una de las patologías con mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, por sus múltiples complicaciones macrovasculares y microvasculares. Dentro de las microvasculares se encuentra la enfermedad renal diabética, previamente denominada nefropatía diabética (esta último diagnóstico se refiere a los cambios patológicos específicos en biopsia renales)(1)(2), es considerada la causa principal de enfermedad renal crónica, tanto en países desarrollados y en vía de desarrollo como Colombia, en donde es considerada una patología de alto costo y con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.(2)(3) Inicialmente fue descrita en 1980 por Mogensen como una enfermedad progresiva que inicia con pérdida de pequeñas cantidades de albumina en la orina que posteriormente es detectable por tirillas estándar(4); más recientemente, la historia natural de la enfermedad renal diabética se describe como hiperfiltración glomerular en su etapa inicial, con posterior aparición de microalbuminuria, macroalbuminuria y finalmente enfermedad renal crónica (nefropatía establecida), don disminución de la tasa de filtración glomerular, y aumento progresivo de la albuminuria a rangos nefróticos.(5) Este fenómeno se ha logrado describir con mayor precisión en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Figura 1) en quienes el diagnóstico de la enfermedad es mucho más temprano, con aparición de enfermedad renal diabética años después, en comparación con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes la alteración de tasa de filtración glomerular y la presencia de albuminuria se puede presentar incluso desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, cualquier límite que se establezca entre las etapas de la enfermedad es artificial, pero la relación entre la excreción de albumina urinaria y los desenlaces adversos en salud (como progresión de enfermedad renal y eventos cardiovasculares) es directamente proporcional.(1)(4)

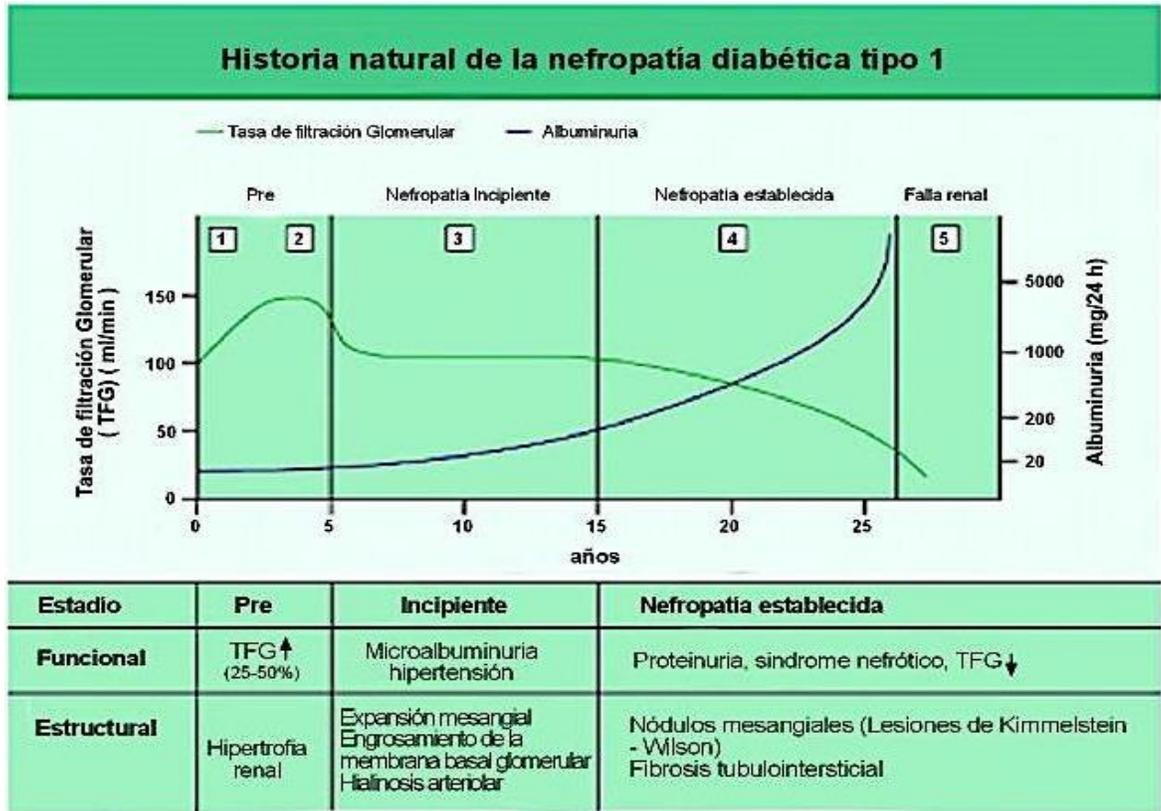


Figura 1. Evolución natural de Diabetes mellitus tipo 1 a nivel renal. *Tomado de libro Actualización nefrología básica 2, capítulo: Enfermedad renal diabética. Disponible: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap%C3%ADtulo-E2%80%93Nefropatía-Diabética.pdf>*

La enfermedad renal diabética usualmente se presenta después de 11-23 años del diagnóstico de diabetes tipo 1, mientras que en diabetes tipo 2 la cronología es variable, se considera que al momento del diagnóstico ya hay un aumento en el tamaño y peso renal de aproximadamente un 15%, con posterior disminución de la función renal, con engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión del mesangio.(2) Dichos hallazgos se pueden encontrar de manera variable de acuerdo al momento que se hizo el diagnóstico, el control metabólico dado por niveles de hemoglobina glucosilada y glucemia en ayunas, y la relación con retinopatía diabética previamente diagnosticada.(2)(6)

El término nefropatía diabética se utiliza para señalar lesiones renales originadas por lesión microangiopática o de los pequeños vasos que se da de manera crónica, secundaria a varios factores fisiopatológicos principalmente la presencia de productos avanzados de la glicosilación, los cuales afectan la estructura y función de la matriz extracelular en distintos tejidos, que a nivel renal son las células

endoteliales y mesangiales las principales dianas.(2) A nivel histopatológico, estos cambios se traducen en la producción de depósitos de matriz extracelular (especialmente en mesangio), engrosamiento de la membrana basal glomerular, atrofia tubular que finalmente llevan a fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis.(2) Se considera que la glomeruloesclerosis nodular intercapilar es la lesión patognomónica de la nefropatía diabética, donde los nódulos generalmente son acelulares, PAS (Ácido Peryódico de Schiff) positivos, en el área mesangial y centrolobular, sin embargo solo se presenta en el 10-50% de las biopsias, mientras que la glomeruloesclerosis difusa (aumento difuso de matriz mesangial en asas capilares con fibrosis periglomerular) es la lesión más frecuente, hasta en el 90% de pacientes con diabetes tipo 1 y en 50% de diabéticos tipo 2.(2)

Para la mejor interpretación de las lesiones se cuenta con la siguiente clasificación, la cual es la más utilizada actualmente en los reportes de biopsia renal:(7)

Lesiones Glomerulares:

- Clase I: Cambios leves o inespecíficos en la microscopia de luz y engrosamiento de la MBG (Membrana basal glomerular) demostrado por microscopía electrónica (ME).
- Clase IIa: Expansión mesangial leve.
- Clase IIb: Expansión mesangial severa.
- Clase III: Esclerosis nodular (lesión de Kimmelstiel– Wilson).
- Clase IV: Glomerulosclerosis diabética avanzada.

Además, las lesiones intersticiales y vasculares se clasifican de la siguiente manera:

- Fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA): 0: No IFTA; 1: <25%; 2: 25-50%, 3: >50%.
- Lesiones Vasculares: Hialinosis arteriolar: 0: ausente; 1: al menos un área con hialinosis arteriolar; 2: más de un área con hialinosis arteriolar.
- Arteriosclerosis presente en grandes vasos: 0: no hay engrosamiento intimal; 1: engrosamiento intimal menor del grosor de la media; 2: engrosamiento intimal mayor del grosor de la media.

Es común entre la comunidad médica considerar que la presencia de proteinuria en rango nefrótico en pacientes diabéticos es el resultado de la evolución de la misma a estadio 4 (nefropatía establecida) como se presentó en la figura 1, motivo por el cual la solicitud de biopsia renales se abandonó en este grupo de pacientes. Pero teniendo en cuenta la evolución natural de la enfermedad mencionada

anteriormente, la proporción de pacientes con proteinuria en rango nefrótico, es realmente menor, especialmente si se presenta en los primeros años de la enfermedad, en ausencia de retinopatía, rápida disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento rápido de proteinuria, hipertensión refractaria, presencia de sedimento urinario activo o pacientes con signos sugestivos de otra patología sistémica. Con base en las anteriores consideraciones, hay mayor probabilidad de encontrar una causa de lesión renal diferente al origen diabético, especialmente en pacientes con dichas características y duración de la enfermedad menor a 5 años, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, razón por la cual, esas situaciones son consideradas como escenarios en los cuales es razonable realizar biopsia renal.(6)(8)

En diferentes estudios relacionados a la búsqueda de lesiones asociadas y no asociadas a enfermedad renal diabética, se han planteado las indicaciones de biopsia renal como posibles factores predictores de lesiones que han sido denominadas en conjunto como “nefropatía no diabética”, además se han identificado tipos de lesiones que tienen un manejo y seguimiento específico adicional al control de la diabetes en sí mismo.

En India se realizó un estudio entre 1997 y 1999, donde tomaron 260 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal por criterio clínico, a quienes se les realizó biopsia renal, encontrando enfermedad renal diferente a nefropatía diabética en el 12.3% de los casos, entre los cuales la presentación de síndrome nefrótico fue del 15.6%, y con duración de la diabetes menor a 5 años en el 43.7%. Dentro de las lesiones “no diabéticas” encontradas estaban: glomerulopatía primaria aislada (37.5%), glomerulonefritis mesangioproliferativa superpuesta a glomeruloesclerosis diabética (9.3%), nefropatía tubulointersticial aguda (12.5%) y nefropatía tubulointersticial crónica (31.25%). En pacientes con lesiones diferentes a nefropatía diabética, la ausencia de retinopatía fue de 69%. Llamativamente documentaron la mejoría clínica o de la función renal en el 47% de pacientes con nefropatía no diabética, cuando se inició el tratamiento apropiado.(9)

En otro estudio realizado en China entre 1999 y 2009, donde recolectaron datos de 220 pacientes con diabetes tipo 2 llevados a biopsia renal para correlacionar los hallazgos patológicos con características clínicas y de laboratorio; encontraron enfermedad renal no diabética superpuesta a glomeruloesclerosis diabética en 100 pacientes (45.5%), quienes presentaban mayor nivel de proteinuria de 24 horas (promedio 4.95 g vs 2.72 g en pacientes únicamente con glomeruloesclerosis diabética) y hematuria, y menor frecuencia de retinopatía diabética. No se encontraron diferencias con respecto a edad, duración de la diabetes, presencia de

hipertensión, niveles de creatinina y tasa de filtración glomerular, en comparación con pacientes con nefropatía diabética únicamente. Dentro de la enfermedad renal no diabética encontrada la más frecuente fue la nefropatía por IgA (34%), seguida de nefropatía membranosa (22%), glomerulonefritis proliferativa mesangial (14%), glomerulonefritis asociada a hepatitis B (8%), enfermedad de cambios mínimos (4%), nefroesclerosis hipertensiva (4%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (4%) y glomerulonefritis lúpica (2%). Estos autores proponen que la presencia de proteinuria en 24 horas elevada, hematuria y la ausencia de retinopatía sugieren la presencia de nefropatía no diabética adicional a la glomeruloesclerosis diabética y recomiendan un abordaje individual de los pacientes para definir la realización de biopsia renal y así permitir la identificación de pacientes con lesiones tratables y mejorar los desenlaces renales.(10)

En ese mismo país, Zhou y col, publicaron en 2008 un estudio, donde realizaron biopsia renal a pacientes con proteinuria manifiesta sin falla renal severa, entre los años 1993 y 2003, con registro de 110 pacientes y posterior comparación de datos clínicos y de laboratorio entre pacientes con nefropatía diabética y no diabética, y de acuerdo a esto desarrollar un modelo diagnóstico y de predicción para ambos grupos. Dentro de los resultados encontraron que 46% tenían lesiones renales no diabéticas; cuando realizan la comparación encuentran diferencias significativas con mayor hematuria en el grupo de nefropatía no diabética, mayor porcentaje de síndrome nefrótico, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en los pacientes con nefropatía diabética. Sin embargo por medio de un modelo de regresión logística encontraron que el tiempo de evolución de la diabetes, la presión arterial sistólica, el nivel de hemoglobina glucosilada, la presencia de hematuria y retinopatía tuvieron significancia estadística para predecir la presencia de nefropatía diabética, creando una ecuación, que con un resultado igual o mayor a 0.5 se consideraba mayor riesgo de nefropatía diabética y cuando era menor de este había mayor riesgo de nefropatía no diabética, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 92%. En relación a la presencia de proteinuria, como se mencionó anteriormente, encontraron mayores niveles de proteínas en orina de 24 horas en pacientes en quienes se documentó nefropatía diabética (4.1 g vs 3.06 g en nefropatía no diabética), sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. Finalmente dentro de las lesiones de nefropatía no diabética las más frecuentemente encontradas fueron nefropatía por IgA (34%) y nefropatía membranosa (22%).(11)

Posteriormente, otro estudio, también realizado en China en 2013, evaluó la utilidad de la biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y la relación entre parámetros clínicos e histopatológicos en diferentes grupos etarios.

Recolectaron datos de 216 biopsias renales de pacientes diabéticos, encontrando una prevalencia de nefropatía diabética del 6.5%, nefropatía no diabética en el 82.9% y ambas en el 10.7%; en pacientes entre los 17 y 59 años el síndrome nefrítico crónico fue la manifestación clínica más frecuente, y en pacientes mayores de 60 años se encontró mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica (34.3%) y síndrome nefrítico (28.6%); adicionalmente, entre los 17 y 59 años el principal hallazgo de nefropatía no diabética fue la nefropatía por IgA mientras que en los mayores de 60 años fue la nefropatía membranosa (25.7%) y lesiones tubulointersticiales (14.3%). Sin embargo, la única variable estadísticamente significativa entre los 3 grupos etarios fue la duración de la diabetes (mayor duración de la enfermedad en pacientes mayores de 60 años). Concluyen que las manifestaciones y los hallazgos patológicos renales en pacientes diabéticos tipo 2 varían de acuerdo al grupo de edad, y enfatizan en la importancia de la biopsia renal para determinar dicho patrón de daño, sin embargo aclaran que en el centro donde fue realizado el estudio tienen como criterios para biopsia renal el hecho de presentar microalbuminuria en los primeros 5 años de diagnóstico, microalbuminuria sin retinopatía, hematuria, enfermedad renal rápidamente progresiva, proteinuria >3.5g o sospecha de otra enfermedad sistémica, por lo cual estos criterios podrían ser un sesgo en la selección de pacientes con mucha mayor probabilidad de tener una nefropatía no diabética, y que sea la razón por la cual el porcentaje de dicho hallazgo sea mayor al encontrado en otras publicaciones.(12)

En Estados Unidos, Sharma y col, publicaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los hallazgos clínico-patológicos de pacientes diabéticos a quienes les hubieran realizado biopsia renal en el año 2011. Encontraron que de 2642 biopsias realizadas en el centro de estudio, el 23,5% fueron de pacientes diabéticos, de las cuales 37% tenían nefropatía diabética únicamente, 36% se encontró nefropatía no diabética solamente y 27% tenían hallazgos de ambos tipos de nefropatía. En el grupo de nefropatía no diabética encontraron las siguientes lesiones: glomeruloesclerosis focal y segmentaria (22%), nefroesclerosis hipertensiva (18%), necrosis tubular aguda (17%), nefropatía por IgA (11%), glomerulopatía membranosa (8%) y glomerulonefritis pauci-inmune (7%), mientras que en el grupo donde se encontró combinación de lesiones, las más frecuentes asociadas a nefropatía diabética fueron: necrosis tubular aguda (43%), nefroesclerosis hipertensiva (19%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (13%) y nefropatía por IgA (7%). En relación con el valor de proteinuria, describieron mayores valores en los grupos en los cuales se encontró nefropatía diabética, ya sea sola o en combinación con otra lesión (5 g/d vs 2,9 g/d en el grupo de nefropatía no diabética aislada), siendo estadísticamente significativa dicha diferencia. Realizaron un análisis multivariado en el cual encontraron que sólo el

tiempo de evolución de la diabetes se asoció a mayor probabilidad de hallar nefropatía diabética en la biopsia renal, donde en el grupo de nefropatía no diabética la mediana de años de diagnóstico fue de 5 años, mientras que en el grupo de nefropatía diabética fue de 13 años.(13)

En España, Bermejo y col publicaron en 2016 un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se evaluaron 110 biopsias renales de pacientes diabéticos tipo 2 entre 1990 y 2013. Encontraron nefropatía diabética en un 34.5%, nefropatía no diabética en el 61.8% y la combinación de ambas en un 3.6%. Dentro de la nefropatía no diabética, la lesión más frecuente encontrada fue la nefropatía por IgA, nefroangioesclerosis, glomerulonefritis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, nefritis intersticial crónica, nefropatía de cambios mínimos entre otros. Adicionalmente en el análisis multivariado, las variables asociadas independientemente a lesiones no diabéticas fueron la edad, menor duración de la diabetes, mayores niveles de creatinina, menor nivel de proteinuria en 24 horas y ausencia de retinopatía diabética. También se encontró que pacientes con nefropatía diabética y proteinuria en rango nefrótico presentaban mayor expansión mesangial y peor pronóstico renal. Se resalta en el estudio que los motivos más frecuentes de biopsia fueron deterioro de la función renal sin causa aparente, presencia de microhematuria, aumento de proteinuria en ausencia de retinopatía diabética, presencia de síndrome nefrótico y nefrítico y aumento de proteinuria con evolución de la diabetes menor a 5 años, los cuales son similares a los ya conocidos y publicados en la literatura. Finalmente resaltan la importancia de detectar pacientes con nefropatía no diabética, ya que son un porcentaje importante de pacientes con diabetes y tienen un pronóstico diferente de la enfermedad que podrían beneficiarse de diferentes estrategias terapéuticas.(14)

Recientemente, también en España, García y col. Realizaron un estudio observacional, transversal y retrospectivo con biopsias renales de pacientes diabéticos tipo 2 entre el año 2000 y 2018, con el objetivo de determinar los predictores clínicos y analíticos predictores de nefropatía diabética y no diabética; incluyeron 207 pacientes, encontrando nefropatía diabética en el 61% de pacientes y nefropatía no diabética en el 39%, dentro de este último grupo la histología hallada fue: glomerulopatías primarias (nefropatía IgA (21%), membranoproliferativa (11%), hialinosis segmentaria y focal (10%), membranosa (7%) y cambios mínimos (2%)), nefroangioesclerosis (16%), nefritis intersticial inmunoalérgica (15%) y vasculitis (8.5%). Dentro de los predictores independientes para nefropatía diabética encontraron los siguientes: presencia de retinopatía, isquemia crónica de miembros inferiores, insulino terapia, evolución de la diabetes ≥ 10 años y la proteinuria nefrótica (61.9% vs 40.7%); mientras que para la

nefropatía no diabética fueron la microhematuria y el sobrepeso. Con base en estos hallazgos y los resultados del análisis multivariado, elaboraron un modelo predictivo para nefropatía diabética, en el cual el rango de puntuación estaba entre -6 a 8 puntos, donde todos los pacientes con puntaje mayor a 3 tenían nefropatía diabética, siendo el criterio de mayor valor la presencia de retinopatía; y el 94% de casos con puntaje ≤ 1 tenían nefropatía no diabética, donde el criterio de mayor valor fue la presencia de microhematuria. Dentro de las conclusiones resaltan que un sistema de puntuación facilitaría la toma de decisiones al momento de solicitar biopsia renal en pacientes diabéticos.(15)

En Colombia, hasta la fecha, no se han publicado datos específicos de biopsias renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico, en busca de lesiones de nefropatía no diabética o diabética como tal, sin embargo se encontró un estudio publicado por Parra y col, en 2006, de tipo observacional, retrospectivo, donde analizaron las biopsias renales procesadas en el laboratorio de patología de la Fundación Santa Fe de Bogotá remitidas para estudio de síndrome nefrótico y proteinuria en rango no nefrótico, con el objetivo describir la correlación clínico-patológica en 526 biopsias renales de pacientes pediátricos y adultos; dentro del subgrupo de pacientes con proteinuria en rango nefrótico (el cual es el grupo de interés de la presente investigación) se encontró que la lesión más frecuente encontrada fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tanto de manera general como al estratificar por edad (mayores de 15 años), y de forma llamativa se encontró que la nefropatía diabética sólo se encontraba presente en el 0.59% del grupo entre los 15 y 59 años y en ningún paciente mayor a 60 años.(16)

Adicionalmente, también en Colombia, Aristizábal y col. en 2017 publicaron un estudio con 67 pacientes, donde el objetivo fue documentar la etiología del deterioro renal en pacientes diabéticos no macroalbuminúricos, ya fuera por imágenes o por biopsia renal, esta última realizada al 58,2% de los pacientes, encontrando que el 28% de los casos tenían una nefropatía diabética aislada, 28% nefroesclerosis hipertensiva, 20% nefritis intersticial crónica, 18% nefropatía mixta (diabética e hipertensiva) y 5% nefropatía por IgA. Además realizan una descripción de los pacientes con albuminuria moderadamente incrementada (A2 de acuerdo a clasificación KDIGO) y biopsia renal, en quienes la nefropatía diabética se presentó en el 31,2%, la nefropatía hipertensiva, mixta y nefritis intersticial en el 18,7% para cada una de ellas y nefropatía por IgA en el 12,5%. Resaltan la importancia de considerar siempre la posibilidad de entidades diferentes a la nefropatía diabética, en pacientes con diabetes mellitus proteinúricos, independientemente de la edad, realizando un abordaje diagnóstico

de menor a mayor complejidad como lo es la biopsia renal, que permita impactar en el tratamiento y pronóstico de los pacientes.(17)

Al tener en cuenta los datos anteriores, se observa que se han encontrado gran variedad de lesiones a nivel renal en pacientes diabéticos (predominantemente con diabetes mellitus tipo 2) diferentes o sobrepuestas a la nefropatía diabética propiamente dicha, donde uno de los factores a tener en cuenta es la proteinuria en 24 horas, en algunos de ellos se menciona como una de las indicaciones de biopsia renal, en otros como factor predictor para lesiones diferentes a nefropatía diabética o a mayor severidad de lesiones características de nefropatía diabética, sin embargo se debe tener en cuenta que también se han encontrado estudios en los cuales no se logra demostrar asociación de este hallazgo con las lesiones histopatológicas encontradas. (13)(14)(15) No obstante a la fecha no se encontraron estudios publicados en los que se pretenda describir o relacionar directamente la proteinuria en 24 horas como principal indicación de biopsia renal con las lesiones histopatológicas encontradas en los pacientes diabéticos, lo cual ha sido una de las motivaciones que ha impulsado a realizar este proyecto de investigación, inicialmente de tipo descriptivo pero que puede servir como base para futuras investigaciones.

2.1 Justificación

La enfermedad renal diabética es una complicación de la diabetes mellitus con alto impacto en morbilidad, mortalidad y costos a nivel mundial, sin embargo como se ha revisado a lo largo del texto, esta no ha sido la única anomalía encontrada en pacientes diabéticos, ya que puede haber sobreposición de hallazgos clínicos entre nefropatía diabética y otras condiciones renales, o encontrarse incluso otra nefropatía distinta a la diabética.(18)(19) Es frecuente en la práctica clínica la tendencia a atribuir siempre la proteinuria y deterioro de la función renal únicamente a la enfermedad renal diabética, disminuyendo la oportunidad de tratar otra posible causa reversible o con tratamiento específico que pueda cambiar e incluso mejorar el curso clínico de la enfermedad. (9)(18)(19)

En Colombia hasta el momento no se encontraron estudios publicados que permitan identificar factores predictores o indicaciones de biopsia renal en pacientes con sospecha de nefropatía diabética, ni tampoco estudios en los cuales se identifiquen o caractericen lesiones renales a nivel histopatológico en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y/o tipo 2 que presenten proteinuria en 24 horas en rango nefrótico (mayor a 3,5 gramos/día).

Es importante realizar un proyecto de investigación nacional que se centre en la descripción de lesiones histopatológicas en la población de pacientes diabéticos, ya que así se podrá conocer la proporción de nefropatía diabética y no diabética en este subgrupo, que permita sensibilizar al clínico hacia la búsqueda de patologías o condiciones en las cuales la intervención temprana pueda tener impacto positivo en la función renal, mortalidad y en calidad de vida de los pacientes. Además, el estudio permitirá el conocimiento de las características sociodemográficas y clínicas relevantes y su correlación histopatológica renal, lo cual en futuras investigaciones podría ser la base para la búsqueda de factores predictores de nefropatía diabética y no diabética.

La Diabetes y en especial la enfermedad renal diabética son consideradas causa principal de enfermedad renal crónica tanto en Colombia como en el mundo,(3) por lo cual es importante la caracterización de las diferentes presentaciones renales tanto clínicas como histopatológicas, especialmente en manifestaciones menos frecuentes como lo es la proteinuria en rango nefrótico; lo anterior se desconoce en nuestro medio y ha sido poco estudiado en otras latitudes, lo que ha sido motivación para este proyecto de investigación. Además de contribuir a conocer la epidemiología local y nacional.

2.2 Objetivo general

Describir las características clínicas e histopatológicas de biopsias renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico en Colombia

2.3 Objetivos específicos

- Describir características clínicas y demográficas de pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico
- Caracterizar las lesiones histopatológicas propias de la nefropatía diabética en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico
- Describir las lesiones histopatológicas diferentes a nefropatía diabética en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico
- Establecer el tiempo de evolución de la diabetes desde su diagnóstico hasta el reporte de la biopsia renal

2.4 Metodología

Se realizó un estudio descriptivo con toma de datos históricos de historias clínicas correspondientes a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2, con cualquier tiempo de evolución de la enfermedad, que durante el seguimiento por parte de nefrólogos en diferentes ciudades de Colombia, hayan presentado proteinuria mayor a 3,5 g en 24 horas y se les haya realizado biopsia renal por dicho hallazgo. Se aceptaron biopsias con al menos 10 glomérulos para el estudio, con microscopia de luz, electrónica e inmunofluorescencia. El único criterio de exclusión que se consideró fue el diagnóstico de enfermedad glomerular (Nefropatía lúpica, nefrosclerosis hipertensiva, glomerulonefritis membranosa, nefropatía por IgA), previa a la aparición de proteinuria nefrótica. Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia teniendo en cuenta la esperada escasa cantidad de pacientes con los criterios de inclusión establecidos.

El proyecto inicialmente fue presentado al colectivo docente de la especialización en Medicina Interna de la Universidad de Caldas donde fue aprobado, y posteriormente al comité de bioética de la misma universidad en Enero del 2019, donde, bajo el consecutivo CBCS-002, fue considerada una investigación con riesgo mínimo de acuerdo a Resolución 8430 del Ministerio de Salud, teniendo en cuenta el carácter descriptivo del estudio, donde la toma de muestras para la biopsia renal fueron indicadas de acuerdo al criterio del nefrólogo tratante, como parte del proceso de atención en salud, sin los investigadores intervenir en dicho proceso.

La recolección de los datos estuvo disponible entre Febrero de 2019 y Noviembre de 2020, para recepción por parte de los diferentes nefrólogos, a quienes se presentó el anteproyecto en Agosto de 2018 en el marco del Simposio Internacional de Nefrología y trasplante en Santa Marta, y como poster en el Simposio Nacional de Nefrología en Marzo de 2019 en Valledupar; posteriormente se realizó difusión del proyecto a través de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial, y envió de formato para recolección de datos para los nefrólogos que se encontraban fuera de la ciudad de Manizales (ver anexo 1); sin embargo el último dato recolectado fue en Julio del 2020. De dichas historias clínicas fueron extraídos y posteriormente registradas en una base de datos diseñada y diligenciada por los investigadores en Excel 2010 variables sociodemográficas (edad, sexo, procedencia y etnia) y clínicas (peso, talla, tipo de diabetes, años de diagnóstico, creatinina, examen de orina, valor de proteína en orina de 24 horas, glucemia, hemoglobina glucosilada, presencia de HTA y resultado de la biopsia renal, incluyendo estadio de nefropatía diabética en los casos que aplicara) de importancia, al momento de realizarse la biopsia renal.

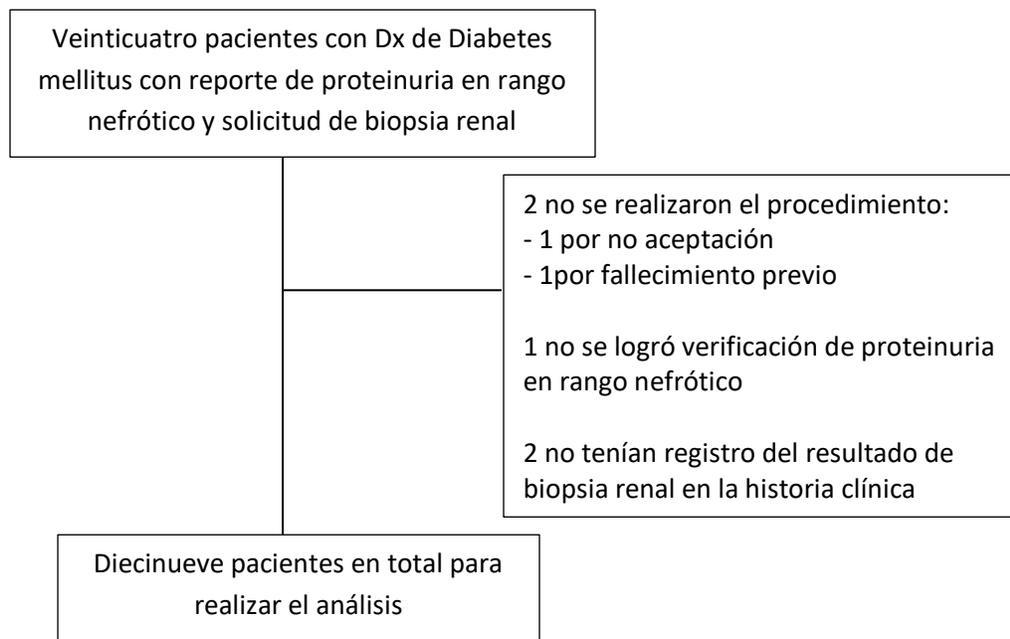
Posteriormente dicha base de datos se trasladó al programa estadístico SPSS 22.0 para realizar el análisis de los datos. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para definir la presencia de distribución normal o no normal, teniendo en cuenta que se recolectaron menos de 50 datos; se realizó el análisis usando medidas de tendencia central y dispersión, como la media y desviación estándar (DE) para aquellas variables con distribución normal, mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas variables con distribución diferente a la normal. Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó segmentación de la base de datos de acuerdo a los siguientes grupos: 1. Pacientes con reporte de nefropatía diabética únicamente, 2. Pacientes con reporte de otras lesiones diferentes a nefropatía diabética y 3. Pacientes con reporte de lesiones tanto de nefropatía diabética como otras diferentes. De forma exploratoria, se realizaron comparaciones tanto de las variables cualitativas como cuantitativas entre los tres grupos previamente mencionados. Para las variables cualitativas se utilizó el estadístico Chi cuadrado de homogeneidad, para las variables cuantitativas se realizó comparación de medias de más de dos grupos, usando el estadístico ANOVA de un factor para las variables con distribución normal, y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables con distribución diferente a la normal. Se tuvo en cuenta el valor de p menor a 0,05 para considerarse estadísticamente significativo.

3. RESULTADOS

Se identificaron un total de 24 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus con valores de proteinuria en 24 horas mayores a 3,5 gramos, a quienes se les había solicitado biopsia renal por dicho hallazgo, sin embargo 5 de ellos no fue posible obtener el resultado de la biopsia renal por diferentes motivos (1 paciente no dio consentimiento para la realización del procedimiento, 1 falleció previo a obtener la autorización para la biopsia, 1 no presentaba proteinuria en rango nefrótico al hacer la revisión de la historia clínica, y 2 pacientes no tenían registrado resultado de la biopsia renal en historia clínica y no se logró el contacto telefónico con dichos pacientes). Finalmente recolectaron datos de 19 pacientes para inclusión en el análisis (Ver Figura 2).

Figura 2. Diagrama con representación de la recolección de los datos



Al realizar la prueba de Shapiro-Wilk se encontró distribución normal para las siguientes variables cuantitativas: edad, peso, talla, IMC, años de diagnóstico de la diabetes, creatinina, glucemia y hemoglobina glucosilada; y distribución diferente a la normal: tasa de filtración glomerular (TFG), proteinuria ocasional y proteinuria en 24 horas.

Se encontró predominio del sexo masculino con un 73,7%, con una edad promedio de 58,5 años con una desviación estándar (DE) de 10,4 años, siendo la mínima de 38 y la máxima de 74 años. La etnia más frecuentemente reportada fue la mestiza con un 94,7%, y un solo paciente fue reportado como raza blanca, sin

representación de otras etnias. En relación con la procedencia de los pacientes, la mayoría fueron de la ciudad de Manizales (68,4%). Para las ciudades de Pereira y Cartagena el porcentaje fue igual con un 15.8% cada una (Ver Tabla 1).

La mayoría de pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (94,7%), y sólo un paciente con diabetes mellitus tipo 1, que representa el 5,3% del total. Respecto a los años de diagnóstico de la diabetes hasta el momento de la realización de la biopsia renal se encontró que el promedio fue de 9,9 años con una DE 7,3 años, siendo el valor mínimo 1 año y el máximo de 23 años.

En cuanto a las variables clínicas se encontró que el peso promedio fue de 78,5 Kg con DE de 11,3 Kg, siendo en mínimo de 59 y el máximo de 100 Kg, con media de índice de masa corporal (IMC) de 27,7 (DE de 2,89), es decir en rango de sobrepeso. La creatinina se encontró con una media de 2,08 mg/dL y una DE de 1 mg/dL, siendo el menor valor de 0,72 y el máximo de 3,82 mg/dL, con cálculo de TFG por la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study), con una mediana de 41,44 (RIC: 21,2-56,6), con un valor mínimo de 14 y un máximo de 107 ml/min/1,73m².

En relación con los hallazgos del examen de orina, se encontró la presencia de hematuria (teniendo en cuenta como punto de corte de 3 o más hematíes por campo de alto poder (CAP)) en el 50% de los pacientes, leucocituria (punto de corte de 5 o más leucocitos por CAP) en el 16,7% y la mediana del valor de proteinuria ocasional fue de 300 mg/dL con RIC de 100 - 350 mg/dL, siendo el valor mínimo de 30 y el máximo de 500 mg/dL. Para la variable de proteínas en orina de 24 horas se encontró una mediana de 4,1 gramos con RIC de 3,6-7,6, con un valor mínimo de 3,55 y máximo de 12,44 gramos.

Para el valor de glucemia se encontró una media de 125 mg/dL con DE de 20,66, siendo el valor mínimo de 105 y el máximo de 165 mg/dL, y para la hemoglobina glucosilada un promedio de 7,1% con DE de 0,71, con un valor mínimo de 6,4 y máximo de 8,4%. Adicionalmente el 94,4% de los pacientes tenían como comorbilidad la presencia de hipertensión arterial.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variable	n=19 (%)
Sexo	
Masculino, n (%)	14 (73,7)
Femenino, n (%)	5 (26,3)
Edad, media en años (DE)	58,5 (10,4)
Etnia	
Mestiza, n (%)	18 (94,7)
Blanca, n (%)	1 (5,3)
Procedencia	
Manizales, n (%)	13 (68,4)
Pereira, n (%)	3 (15,8)
Cartagena, n (%)	3 (15,8)
Tipo de Diabetes Mellitus	
Tipo 1, n (%)	1 (5,3)
Tipo 2, n (%)	18 (94,7)
Años de diagnóstico de DM, media (DE)*	9,9 (7,3)
Creatinina, media en mg/dL (DE) ⁺	2,08 (1,0)
Tasa de filtración glomerular por MDRD, mediana (RIC) ⁺	41,4 (21,2-56,6)
Presencia de hematuria, n (%) [°]	6 (50)
Presencia de Leucocituria, n (%) [°]	2 (16,7)
Proteinuria en muestra ocasional en mg/dL, mediana (RIC) [!]	300 (100-350)
Proteinuria de 24 horas en gramos, mediana (RIC)	4,1 (3,6-7,6)
Glucemia en ayunas en mg/dL, media (DE) [¡]	116,6 (27)
Hemoglobina glucosilada en %, media (DE) [#]	6,7 (0,7)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial, n (%) ⁺	17 (94,4%)

Abreviaciones: DE: Desviación estándar; DM: Diabetes mellitus; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study.

*Cálculo realizado con base a datos de 17 pacientes.

+Cálculo realizado con base a datos de 18 pacientes.

° Cálculo realizado con base a datos de 12 pacientes.

! Cálculo realizado con base a datos de 14 pacientes.

¡ Cálculo realizado con base a datos de 11 pacientes.

Cálculo realizado con base a datos de 15 pacientes.

Al evaluar los hallazgos en las biopsias renales encontramos que se reportó nefropatía diabética como único hallazgo (Grupo 1) en 5 pacientes, que corresponde al 26,3%, nefropatía diferente a la diabética (Grupo 2) en 6 pacientes (31,6%) y un tercer grupo en el cual se reportaron tanto lesiones compatibles con nefropatía diabética como con otra etiología (Grupo 3), en 8 pacientes, correspondiente al 42,1% del total.

En los pacientes en quienes sólo se reportó nefropatía diabética, 2 (40%) correspondían a clase IIA, 1 (20%) a clase IIB y 2 pacientes (40%) a clase III (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de nefropatía diabética en el grupo 1

Clase de la Nefropatía diabética	n=5
Clase I, n (%)	0
Clase IIA, n (%)	2 (40)
Clase IIB, n (%)	1 (20)
Clase III, n (%)	2 (40)
Clase IV, n (%)	0

En pacientes del grupo 3, en relación con la clasificación de la nefropatía diabética se encontró la siguiente distribución: 1 paciente (12,5%) en clase I, un paciente (12,5%) en clase IIA, 4 pacientes (50%) en clase IIB y dos pacientes (25%) en clase III (Ver tabla 3). Dentro de este mismo grupo se encontró que la lesión no diabética más frecuentemente encontrada fue la nefropatía hipertensiva en el 75%, seguida por nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria variante clásica, ambas con un 12,5%.

Tabla 3. Clasificación de nefropatía diabética en el grupo 3

Clase de la Nefropatía diabética	n=8
Clase I, n (%)	1 (12,5)
Clase IIA, n (%)	1 (12,5)
Clase IIB, n (%)	4 (50)
Clase III, n (%)	2 (25)
Clase IV, n (%)	0

En relación al grupo 2, correspondiente a los pacientes en quienes se identificó nefropatía diferente a la diabética, fueron variados los hallazgos: en 2 pacientes (33,3%) se reportó nefropatía por IgA, en un paciente (16,66%) se reportó nefritis intersticial crónica, en otro paciente (16,66%) se reportó nefritis intersticial asociada a enfermedad de cambios mínimos, otro paciente (16,66%) glomerulopatía membranosa y en otro 16,66% glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Al realizar la segmentación y posterior comparación de los diferentes grupos, se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación con la procedencia, siendo Manizales la ciudad de mayor porcentaje en los grupos 2 y 3, mientras que en el grupo 1, fueron más frecuentes los pacientes provenientes de la ciudad de Cartagena. La segunda variable en la cual se diferencia estadísticamente significativa fue los años de diagnóstico de la diabetes mellitus al momento de realizar la biopsia renal, siendo mucho mayor en el grupo 1 (Ver tabla

4); y al realizar la comparación entre grupos se encontró que dicha diferencia fue significativa únicamente entre el grupo 1 y 2 ($p=0,019$), mientras que no se encontró dicha significancia entre los grupos 1 y 3 ($p=0,178$) ni entre los grupos 2 y 3 ($p=0,422$).

Tabla 4. Comparación variables demográficas y clínicas entre los diferentes grupos

Variable	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=8)	Valor de p
Sexo				0,171
Masculino, n (%)	5 (100)	3 (50)	6 (75)	
Femenino, n (%)	0	3 (50)	2 (25)	
Edad, media en años (DE)	64,8 (9,2)	58,0 (8,9)	55,1 (11,5)	0,279
Etnia				0,228
Mestiza, n (%)	4 (80)	6 (100)	6 (100)	
Blanca, n (%)	1 (20)	0	0	
Procedencia				0,022
Manizales, n (%)	2 (40)	4 (66,7)	7 (87,5)	
Otras ciudades, n (%)	3 (60)	2 (33,3)	1 (12,5)	
Tipo de Diabetes Mellitus				0,484
Tipo 1, n (%)	0	0	1 (12,5)	
Tipo 2, n (%)	5 (100%)	6 (100%)	7 (87,5)	
Años de diagnóstico de DM, media (DE)*	16,4 (5,4)	5 (4,7)	9,5 (7,44)	0,024
Creatinina, media en mg/dL (DE) ⁺	2,28 (0,88)	2,08 (1,25)	1,95 (0,98)	0,865
TFG por MDRD, mediana (RIC) ⁺	28,2 (21,1-56,8)	46,33 (18,7-63,4)	38,7 (21,3-86,5)	0,87
Presencia de hematuria, n (%) [°]	2 (50)	2 (50)	2 (50)	1,0
Presencia de leucocituria, n (%) [°]	4 (80)	1 (25)	1 (25)	0,54
Proteinuria ocasional en mg/dL, mediana (RIC) [!]	300 (165-400)	300 (150-450)	300 (100-400)	0,926
Proteinuria de 24 horas en gramos, mediana (RIC)	10 (3,7-12,2)	4,55 (3,9-5,8)	3,7 (3,5-4,5)	0,14
Glucemia en ayunas en mg/dL, media (DE) ⁱ	126 (22,9)	94 (22,03)	122 (33,2)	0,274
Hemoglobina glucosilada en %, media (DE) [#]	7,18 (0,8)	6,58 (0,55)	6,54 (0,72)	0,321
Comorbilidad				0,252
Hipertensión arterial, n (%) ⁺	5 (100)	4 (80)	8 (100)	

Abreviaciones: DE: Desviación estándar; DM: Diabetes mellitus; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study.

*Cálculo realizado con base a datos de 17 pacientes.

+Cálculo realizado con base a datos de 18 pacientes.

° Cálculo realizado con base a datos de 12 pacientes.

! Cálculo realizado con base a datos de 14 pacientes.

¡ Cálculo realizado con base a datos de 11 pacientes.

Cálculo realizado con base a datos de 15 pacientes.

Adicionalmente llaman la atención algunos resultados hallados de las siguientes variables: en la edad y valor de creatinina se encontró que en el grupo 1 tenían un promedio mayor que en los otros dos grupos; al igual que en este mismo grupo tenían menor tasa de filtración glomerular. Una de las variables principales fue el valor de proteinuria de 24 horas donde se encontró una mediana mayor en el grupo 1, sin embargo sin significancia estadística.

En relación con las variables asociadas al control glucémico (glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada), se encontró que ambas tuvieron mayor valor en el grupo 1. No obstante no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta el hallazgo de la diferencia significativa entre los años de diagnóstico de la diabetes mellitus entre los grupos, se realizó un análisis adicional, con cálculo del porcentaje de pacientes con 5 años o más de diagnóstico, encontrando que el 100% de pacientes del grupo 1 y 66,7% del grupo 3 tenían 5 o más años de la enfermedad, mientras que en el grupo 2 el 83,3% tenían menos de 5 años de diagnóstico ($p: 0,018$). (Ver tabla 5)

Tabla 5. Comparación entre grupos de acuerdo a años de diagnóstico (5 años).

Años de Diagnóstico	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=6)
Cinco o menos años, n (%)	0	5 (83,3)	2 (33,3)
Más de 5 años, n (%)	5 (100)	1 (16,7)	4 (66,7)
Total (%)	5 (100)	6 (100)	6 (100)

Grupo1: Nefropatía diabética únicamente; Grupo 2: Nefropatía no diabética únicamente; Grupo 3: Hallazgos tanto de nefropatía diabética como no diabética.

Al realizar el análisis dividiendo el tiempo de diagnóstico de la diabetes en más o menos de 10 años, se encontró que en el grupo 1, el 80% tenían más de 10 años de evolución, mientras que en los grupos 2 y 3, el 83,3% tenían 10 años o menos de diagnóstico (Ver tabla 6). Al igual que en las comparaciones de más o menos 5 años de diagnóstico, estas diferencias también fueron estadísticamente significativas ($p=0,045$).

Tabla 6. Comparación entre grupos de acuerdo a años de diagnóstico (10 años).

Años de Diagnóstico	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=6)
Diez años o menos, n (%)	1 (20)	5 (83,3)	5 (83,3)
Más de 10 años, n (%)	4 (80)	1 (16,7)	1 (16,7)
Total (%)	5 (100)	6 (100)	6 (100)

Grupo1: Nefropatía diabética únicamente; Grupo 2: Nefropatía no diabética únicamente; Grupo 3: Hallazgos tanto de nefropatía diabética como no diabética.

4. DISCUSIÓN

La enfermedad renal diabética puede tener múltiples presentaciones y factores de riesgo diversos en cada paciente, y a pesar que se ha intentado clasificar de manera clínica para hacer correlación con el deterioro de la función renal y los hallazgos histológicos, ha sido difícil de lograr. (20)

En el presente estudio se realizó la descripción de características clínicas e histopatológicas en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico, en el cual encontramos que las características demográficas como la edad y el sexo fueron similares a otros estudios que incluyeron pacientes diabéticos llevados a biopsia renal, donde la edad varía entre los 49 y 65 años, con predominio del sexo masculino. (10)(13)(15). En cuanto a la etnia, la mayoría de pacientes fueron mestizos, la cual es predominante en nuestro país, esto por supuesto difiere de los estudios extranjeros, realizados en países como China, Estados Unidos o Europa, donde predominan otras razas como la Asiática o blanca. (10,13,15)

En relación con el tipo de diabetes mellitus, en nuestro estudio encontramos un predominio marcado del tipo 2 (94,7%), esto es similar a la mayoría de estudios donde incluso sólo son realizados con pacientes con dicho tipo de diabetes. Esto podría explicarse por el predominio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 frente a la tipo 1 a nivel mundial; Adicionalmente Prakash(21) plantea que la incidencia de nefropatía no diabética en los pacientes con diabetes tipo 1 es mucho menor que en la de tipo 2, Kumar y col (19) plantea además que en la diabetes tipo 1 el tiempo de aparición de la nefropatía diabética está más claro (alrededor de los 10 años), y se tiende a realizar biopsias en menor proporción, lo que también puede explicar el porqué de menor representación de dicho grupo en los diferentes estudios.

Al evaluar la distribución entre los grupos de nefropatía diabética únicamente, nefropatía no diabética y que tuvieran ambos tipos de nefropatías, encontramos un porcentaje en el grupo de nefropatía diabética similar al hallado por Aristizábal y col en Colombia con un 28% (17), Bermejo y col en España con un 34,5% (14) y Sharma y col en Estados Unidos (EEUU) con un 37% (13), sin embargo en otros reportes dicho porcentaje fue tan bajo como un 6,5% como en el caso de Zhuo L y col en China (12) o incluso tan alto como 87,7% reportado por Prakash y col en India. Para el grupo de nefropatía no diabética encontramos similitudes con los reportes de Sharma y col en EEUU con un 36% (13), de García-Martín y col en España con un 39% (15), mientras que hay mayor diferencia a lo encontrado por Prakash y col con un 12,3%, mucho menor que la del presente estudio y por Aristizábal y col en Col con un 71% (17) y Zhuo y col con un 82,9%, siendo mayores a los porcentajes presentados en este manuscrito (Ver tabla 7)

Hay una variedad de porcentajes diferentes que podría estar explicado por múltiples factores como los criterios utilizados en cada centro para la realización de biopsia renal en los pacientes diabéticos, incluso que dicha indicación haya sido por un alto índice de sospecha por parte de nefrólogos u otros expertos en centros especializados. Adicionalmente en varios estudios (9,11,15,17) no se incluyó la categoría de tener lesiones de ambos tipos de nefropatía, lo que hace variar la distribución porcentual y además los dos grupos reportados podrían corresponder a la nefropatía predominante únicamente, sin tener en cuenta posibles sobreposiciones.

Tabla 7. Comparación de frecuencias de los grupos en diferentes estudios.

Estudio: País, autor y referencia	Nefropatía diabética	Nefropatía no diabética	Ambas
India. Prakash y col. Ref 9	87,7%	12,3%	NR
China. Bi y col. Ref 10	54,5%	NR	45,5%
China. Zhou J y col. Ref 11	54%	46%	NR
China. Zhuo L y col. Ref 12	6,5%	82,9%	10,7%
EEUU. Sharma y col. Ref 13	37%	36%	27%
España. Bermejo y col. Ref 14	34,5%	61,8%	3,6%
España. García-Martín y col. Ref 15	61%	39%	NR
Colombia. Aristizábal y col. Ref 17	28%	71%	NR
Malasia. Chong y col. Ref (22)	62,7%	18,2%	19,1%
Presente estudio	26,3%	31,6%	42,1%

Abreviaciones: NR: No reportado.

Cuando evaluamos las lesiones de nefropatía no diabética, encontramos que la lesión sobrepuesta a la diabética fue la nefropatía hipertensiva, en un porcentaje mayor al encontrado por Aristizabal y col (18,7%)(17), García-Martín y col (16%)(15), Sharma y col (18%)(13). Dicho hallazgo puede estar en relación a la alta prevalencia de hipertensión arterial en el rango de edad que se encuentran los pacientes de los diferentes estudios, así como la frecuencia con la que se halla esa

comorbilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Incluso la razón puede ser más compleja por los mecanismos como la diabetes puede agravar la hipertensión como mayor retención de agua y sodio, activación de sistema renina-angiotensina-aldosterona, mayor activación simpática, disfunción de la célula endotelial, y posible relación hereditaria entre hipertensión arterial y diabetes mellitus. (11)(23)

En el grupo 2, es decir en quienes sólo se identificó lesiones diferentes a la nefropatía diabética, la más frecuentemente encontrada fue la mediada por IgA en un 33,3%, que llamativamente es similar a los porcentajes encontrados en los estudios asiáticos como los reportados por Zhou (11) y Zhuo (12), incluso en la revisión realizada por Kumar y col (19) donde realiza una comparativa de lesiones encontradas en los diferentes estudios, predomina la nefropatía por IgA en reportes de Korea, Hong Kong y China. No obstante, el porcentaje de dicha nefropatía es mayor a los descritos en estudios en Estados Unidos, España e incluso en Colombia (7%, 13,2%, 12,5% respectivamente). (13)(14)(17) Sin embargo en otro estudio realizado en Colombia por García y col (24), donde describieron la características clínicas e histológicas de 269 biopsias renales entre el 2002 y 2017, encontraron que la nefropatía por IgA fue la glomerulopatía primaria más frecuente, concluyen que a pesar de tratarse de un resultado similar a otras poblaciones en el mundo, si difiere de estudios previos en Latinoamérica.

En estudios descriptivos previos (10), se documentó el mayor valor de proteinuria en 24 horas de los pacientes en quienes encontraron predominio de lesiones no diabéticas en los estudios histopatológicos, incluso la proteinuria en rango nefrótico ha sido considerada como una de las indicaciones para biopsia renal (20), especialmente si se presenta súbitamente o con tiempo de evolución menor a 5 años. Sin embargo en estudios más recientes (13)(14)(15), donde adicional a realizar la descripción de la población, también proponen sistemas de puntuación o modelos predictivos para nefropatía diabética, han encontrado que a mayor proteinuria mayor probabilidad de encontrar lesiones por nefropatía diabética en la biopsia, incluso Bermejo y col identificaron que también se asociaba a mayor severidad de la nefropatía diabética(14). Dichos hallazgos se relacionan a los encontrados en el presente estudio, ya que se observó un mayor grado de proteinuria en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 y grupo 3 (mediana de 10 vs 4,55 vs 3,7 gramos respectivamente), sin embargo a pesar que numéricamente es marcadamente mayor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Este resultado puede ser secundario al bajo número de pacientes incluidos en la presente investigación.

Otro hallazgo de laboratorio y específicamente en el examen de orina que ha sido mencionado en múltiples estudios como posible predictor de nefropatía no diabética (10)(11)(15) es la presencia de hematuria, sin embargo en el presente estudio se encontró igual frecuencia de dicho hallazgo en los diferentes grupos, no obstante cabe recordar que esta variable fue descrita en menos pacientes (12 en

total) por falta de registro del resultado de examen de orina en varias historias clínicas

En la descripción de las variables relacionadas con el control glucémico, encontramos que tanto para el valor de glucemia en ayunas como para el de hemoglobina glucosilada, ambos fueron mayores en el grupo donde sólo se encontró nefropatía diabética en la biopsia renal. A pesar que la diferencia no fue estadísticamente significativa, es importante mencionar que probablemente el hecho de tener menor control en niveles de glucemia influye en la aparición de lesiones, ya que conlleva a mayor producción de productos finales de glicosilación avanzada, aumento de factores de crecimiento, mayores cambios hormonales y hemodinámicos que llevan a liberación de especies reactivas del oxígeno y mediadores inflamatorios, resultando dichos cambios en hipertensión y alteración de la composición glomerular que finalmente se presenta como cambios proliferativos, atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomerulosclerosis, que son las características que hacen parte de la clasificación actual de la nefropatía diabética.(2)(7)

Cuando realizamos comparaciones entre los grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas para la variable de procedencia, ya que para el grupo 2 y 3, la mayoría de pacientes prevenían de la ciudad de Manizales, esto debido a que los autores principales nos encontramos en dicha localización.

Otra variable en la cual encontramos diferencias significativas fue en los años de diagnóstico de la diabetes al momento de la biopsia renal, siendo mucho mayor en el grupo donde se identificó nefropatía diabética únicamente (media de 16,4 años), además cuando se realizó la comparación entre los grupos, se encontró que la diferencia marcada estaba entre el grupo 1 y 2, es decir los grupos de nefropatía diabética únicamente vs el de nefropatía no diabética únicamente. Incluso cuando realizamos la comparación entre si el tiempo de diagnóstico era mayor o menor de 5 años, dicha diferencia permaneció (p: 0,018), también cuando se realizó la comparación con más o menos de 10 años persistió la diferencia significativa (p: 0,045). Esto va en concordancia al estudio de García-Martín del 2020(15), donde encontraron que la duración de la diabetes de más de 10 años tenía un OR de 2,71 como predictor independiente para hallazgos histológicos de nefropatía diabética, incluso fue uno de los factores de riesgo incluidos en la propuesta de puntaje realizada por dichos autores para predecir la presencia de dicha nefropatía. Al igual que lo reportado por Bermejo y col en 2016(14) que al realizar un análisis multivariado encontraron que la menor duración de la diabetes fue una de las variables asociadas independientemente al hallazgo de lesiones no diabéticas en biopsias renales. Esto sugiere que en pacientes diabéticos en quienes se detecta proteinuria en rango nefrótico, con un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 5 e incluso 10 años, debe sospecharse que haya otra patología como causa de la proteinuria marcada. Recientemente la Sociedad Italiana de nefrología

publicó su posición frente a cuales deben ser las indicaciones de biopsia renal en pacientes con diabetes (25) donde se incluyen, entre otros, la duración de la diabetes menor de 5 años, especialmente sin son pacientes con diabetes tipo 1 y la rápida aparición y progresión de albuminuria o aparición súbita de síndrome nefrótico. Para resaltar, en esa misma publicación(25), mencionan que históricamente el uso de la biopsia renal en pacientes diabéticos era extremadamente limitada, ya que se asumía que las presentaciones clínicas en estos pacientes eran atribuibles a la nefropatía diabética, sin embargo con la evidencia de los últimos años donde se ha mostrado que hay un porcentaje de pacientes afectados por nefropatía no diabética (incluyendo el 51,7% reportado por esta misma sociedad en el Registro Italiano de biopsias renales), en quienes el retraso del diagnóstico por biopsia renal puede impactar en los desenlaces a largo plazo.(14)(25)

Nuestro estudio tiene múltiples limitaciones, dentro de ellas la más relevante es el bajo número de pacientes, en un tiempo de recolección de datos de un año y medio, aunque es importante anotar que el registro de biopsias renales se extendió durante muchos años, lo cual demuestra que la asociación de síndrome nefrótico con diabetes mellitus no es un evento frecuente. Sin embargo en investigaciones previamente mencionadas(10)(11)(14)(15), recolectaron datos de entre 10 y 23 años de realización de biopsias para tener una muestra mayor; esto debido al poco porcentaje de biopsias renales realizadas en pacientes diabéticos. Este hecho debe motivar a la continuación de recolección de la información, ya que esto permitiría realizar análisis adicionales como asociaciones e incluso correlaciones entre las diferentes variables en pacientes con enfermedad renal diabética y presentaciones menos frecuentes como el caso de proteinuria en rango nefrótico. Otra de las limitaciones importantes fue la presencia de historias clínicas con datos incompletos en relación a variables clínicas como hallazgos del examen de orina, además de la limitación y no inclusión de la presencia de retinopatía diabética que ha sido otro de los marcadores encontrados como predictor de nefropatía. Tampoco se incluyó el uso de medicamentos utilizados por los pacientes, tanto para el control glucémico como para comorbilidades, que pudieran influir en la progresión de la evolución natural de la enfermedad. Dichas limitaciones son inherentes a los estudios de tipo descriptivo con toma de datos históricos de historias clínicas, que se podrían subsanar al realizar una investigación de tipo prospectiva. Adicionalmente por tratarse de una muestra a conveniencia, los resultados no se deben generalizar a toda la población colombiana.

Finalmente, el presente estudio tiene como fortalezas el hecho de hacer una descripción inicial de una población específica como lo son los pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico y mostrar que en nuestro país también se han encontrado lesiones diferentes a la nefropatía diabética en biopsias renales, en un porcentaje similar al de otras latitudes. Adicionalmente aporta algunos datos

clínicos relevantes de nuestra población, como lo es el tiempo de diagnóstico de la diabetes al momento de presentar la proteinuria nefrótica como una herramienta útil para el clínico al momento de tomar la decisión de solicitar o no la biopsia renal al paciente diabético. Incluso lleva a reflexionar sobre la importancia del contexto clínico y el índice de sospecha del médico, más que un único parámetro para la toma de dichas decisiones.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio describió las características demográficas, clínicas e histopatológicas en una población de pacientes diabéticos con proteinuria de 24 horas en rango nefrótico; encontrando que las características demográficas fueron similares a otros estudios en otras latitudes. También se identificaron diferentes tipos de lesiones en la biopsia renal que se agruparon en 3 grupos de acuerdo a los hallazgos (nefropatía diabética únicamente, nefropatía no diabética únicamente o combinación de ambas), encontrando que el más frecuente fue el grupo 3, seguido del grupo 2, contrario a lo que se consideraba años atrás, en los que se ha considerado que la proteinuria de cualquier grado en un paciente diabético únicamente es consecuencia de la nefropatía diabética.

Adicionalmente al realizar comparaciones de manera exploratoria, entre dichos grupos, encontramos que el valor de proteinuria en 24 horas fue mucho mayor en el grupo que presentaba nefropatía diabética únicamente, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente por el bajo número de pacientes del presente estudio.

Una de las variables en la que encontramos diferencias estadísticamente significativas fue en el tiempo de diagnóstico al momento de la biopsia renal, siendo mayor en el grupo de nefropatía diabética aislada, similar a lo hallado en la literatura, esto indica que en pacientes con proteinuria en rango nefrótico con largo tiempo de evolución de la diabetes podría ser más probable encontrar nefropatía diabética como hallazgo en la biopsia renal.

Este es un estudio en el que pretendíamos mostrar y hacer un llamado de atención al personal médico que atiende pacientes diabéticos, que no todas las alteraciones renales que presenten dichos pacientes, serán secundarias únicamente a la nefropatía diabética, y que se debe estar atento a las manifestaciones atípicas y a las indicaciones de biopsia renal que permitan un diagnóstico temprano que pueda impactar sobre el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Consideramos que es necesario realizar investigaciones similares en nuestro medio, ampliando el tiempo de recolección de pacientes, que permitan obtener una muestra mayor, ya que permitiría mejor caracterización, realizar asociaciones e incluso realizar modelos predictivos similares a los propuestos en estudios previos, que se ajusten a las características de la población colombiana.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lin Y, Chang Y, Yang S, Wu K, Chu T. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(8):662–75.
2. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884–95.
3. Ministerio de la protección social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (adopción). Colombia; 2016.
4. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;(October):1–20.
5. Rico JE. Enfermedad Renal Diabética. In: *Nefrología básica 2* [Internet]. 2018. Available from: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Capítulo—Nefropatia-Diabetica.pdf>
6. Han SY. Non-diabetic nephropathy in diabetics. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33(1):68.
7. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556–63.
8. Rossing P, Persson F, Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther.* 2018;14:S31–7.
9. Prakash J, Sen D, Usha, Kumar NS. Non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 2001;49:415–20.
10. Bi H, Chen N, Ling G, Yuan S, Huang G, Liu R. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients: A review of our experience in 220 cases. *Ren Fail.* 2011;33(1):26–30.
11. Zhou J, Chen X, Xie Y, Li J, Yamanaka N, Tong X. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23(6):1940–5.
12. Zhuo L, Ren W, Li W, Zou G, Lu J. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(1):173–9.
13. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1718–24.
14. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, et al. Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy. *Nefrologia.* 2016;36(5):535–44.
15. García-martín F, González E, Hernández E, Bada T, Bustamante NE, Terente P. ¿Cuándo realizar biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? Modelo predictivo de enfermedad renal no diabética. *Nefrologia.* 2020;40(2):180–9.
16. Parra CE, Castillo JS, Lopez R del P, Andrade RE. Síndrome nefrótico y proteinuria: correlación clínico-patológica. Revisión de biopsias renales. *Rev Esp Patol.* 2006;39(4):229–34.

17. Aristizábal L, Restrepo CA, Aguirre V. Características clínicas de una población de diabéticos tipo 2 con alteración en la función renal no macroalbuminúricos. *Rev Colomb Nefrol.* 2017;4(2):149–58.
18. Jin Kim Y, Hyung Kim Y, Dae Kim K, Ryun Moon K, Ho Park J, Mi Park B, et al. Nondiabetic kidney diseases in type 2 diabetic patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2013;32(3):115–20.
19. Kumar J, Sahai G. Non-diabetic renal disease in diabetics. *Clin Queries Nephrol.* 2012;1(2):172–7.
20. Espinel E, Agraz I, Ibernón M, Ramos N, Fort J, Serón D. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med.* 2015;4:998–1009.
21. Prakash J. Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). *J Assoc Physicians India.* 2013;61(3):194–9.
22. Chong Y, Keng T, Tan L, Ng K, Kong W, Wong C, et al. Clinical Predictors of Non-diabetic Renal Disease and Role of Renal Biopsy in Diabetic Patients with Renal Involvement : A Single Centre Review. *Ren Fail.* 2012;34(3):323–8.
23. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolcwski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia.* 1996;39:940–5.
24. García HG, Restrepo CA, Buitrago CA. Características clínicas e histológicas de las enfermedades parenquimatosas renales en una muestra de biopsias renales obtenidas entre el año 2002 y el 2017 en el departamento de Caldas, Colombia. *Rev Colomb Nefrol.* 2018;5(2):107–17.
25. Di Paolo S, Fiorentino M, Nicola L De, Reboldi G, Gesualdo L, Barutta F, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes . Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(12):2123–32.

7. ANEXOS

Anexo 1: Instrumento utilizado en la recolección de los datos procedentes fuera de Manizales

Descripción de características clínicas e histopatológicas renales en pacientes diabéticos con proteinuria en rango nefrótico: Instrumento de recolección de datos

Sexo: 1. Hombre: ___ 2. Mujer: ___

Edad: _____ Ciudad: _____

Peso: _____ Talla: _____

Etnia: 1. Mestizo: ___ 2. Negro: ___ 3. Blanco: ___ 4. Indígena ___

Tipo de diabetes: 1. Tipo 1: ___ 2. Tipo 2: ___

Tiempo de diagnóstico de diabetes al momento de la biopsia renal:

Creatinina al momento de la biopsia renal:

TFG calculada por MDRD (si la tiene disponible)

Datos de último examen de orina reportado previo a la biopsia renal:

- pH:
- Proteinuria ocasional:
- Hematíes por campo:
- Leucocitos por campo:
- Cilindros encontrados:
- Cristales encontrados:

Proteinuria en 24 horas reportada previo a biopsia renal:

Última glucemia en ayunas reportada previo a biopsia renal:

Última hemoglobina glucosilada reportada previa a biopsia renal:

Antecedente de Hipertensión arterial: Si ___ No ___

Hallazgos en biopsia renal:

- Lesiones encontradas:
- Estadio de nefropatía diabética I: ___ IIa ___ IIb ___ III ___ IV ___ No Aplica: ___
- Numero de glomérulos estudiados en la biopsia:
- Se realizó microscopia de luz, electrónica e inmunofluorescencia: 1. Si: ___ 2: No: ___

Contacto: Yeny Sánchez Rico (Residente de Medicina interna): yeny_616@hotmail.com-
3155367055 ó Cesar Augusto Restrepo (Nefrólogo): caugustorv@une.net.co – 3156120003