

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**“DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON
DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA
INCIPIENTE”**

MARÍA MAGDALENA GARCÍA LÓPEZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna

Enero 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: María Magdalena García López

Carné Universitario No.: 100023007

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **“DETENCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE”**

Que fue asesorado: Dr. Erwin González Maza MSc.


Y revisado por: Dr. Edwin Castillo Narváez

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 12 de noviembre de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs



La Antigua Guatemala, 22 de Septiembre de 2014.

Doctor Erwin González Maza
Coordinador Específico de Programas de postgrados
Hospital Nacional Pedro de Bethancourt
La Antigua Guatemala, Sacatepéquez.

Estimado Doctor González Maza:

Esperando tenga éxitos en sus labores diarias, por este medio le informo que asesoré y analicé el contenido del informe Final de Tesis con el título: **DETECCION DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA**, de la Doctora María Magdalena Garcia López, el cual llena los requisitos solicitados por el área de Investigación de Escuela de Estudios de postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted, muy atentamente:

Atentamente,


Dr. Erwin González Maza MSc
Asesor de Tesis





La Antigua Guatemala, 29 de julio de 2015.

Doctor. Erwin González Maza
Coordinador Específico de Programas de postgrados
Hospital Departamental Pedro de Bethancourt
La Antigua Guatemala, Sacatepéquez.

Estimado Dr. Erwin González Maza:

Esperando tenga éxitos en sus labores diarias, por este medio le informo que revisé y analicé el contenido del informe Final de Tesis con el título: **DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE**, de la Doctora María Magdalena García López, el cual llena los requisitos solicitados por el área de Investigación de Escuela de Estudios de postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted, muy atentamente:

Atentamente,

Dr. Edwin R. Castillo Narváez
Especialista en Medicina Interna
Colegiado No. B.172

Revisor de Tesis
Dr. Edwin Castillo Narváez

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis primos

Francisca y Gerardo quienes han sido un apoyo moral para lograr éste fin.

A mi asesor de tesis Dr. Erwin González Maza por sus conocimientos, apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y elaboración de esta tesis. Al Dr. Edwin Castillo Narváez, Dra. Rosa Julia Chiroy como asesor de tesis y docente de investigación por su apoyo, orientaciones y correcciones durante el desarrollo de la tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1 Definición de diabetes mellitus	4
2.2 Clasificación de diabetes mellitus	4
2.3 Epidemiología diabetes mellitus tipo 1 y 2	5
2.4 Complicaciones microvasculares de diabetes mellitus tipo 1 y 2	6
2.5 Etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabética	8
2.6 Epidemiología de la nefropatía diabética	14
2.7 Historia natural y evolución de le enfermedad renal crónica	15
2.8 Diagnostico y cribado de le enfermedad renal crónica	17
2.9 Determinación de microalbuminuria con Micral-Test	19
III. OBJETIVOS	22
3.1 General	22
3.2 Específicos	22
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	23
4.1 Tipo y diseño de estudio	23
4.2 Población	23
4.3 Sujeto de estudio	23
4.4 Calculo de muestra	23
4.5 Criterios de inclusión y exclusión	24
4.6 Materiales y reactivos	24
4.7 Procedimiento	24
4.8 Operacionalización de variables	26
4.9 Técnica de recolección de datos	29
4.10 Aspectos Éticos de la investigación	29
V RESULTADOS	30
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	37
6.1 CONCLUSIONES	40
6.2 RECOMENDACIONES	41
VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	42
VIII. ANEXOS	44

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	30
TABLA 2	33

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA No.1	31
GRÁFICA No. 2	32
GRÁFICA No. 3	34
GRÁFICA No. 4	35
GRÁFICA No. 5	36

RESUMEN

La Diabetes Mellitus ha alcanzado proporciones epidémicas, afectando a 5.1% de los individuos de 20 a 79 años de edad a nivel mundial. La prevalencia global de Diabetes Mellitus se espera un aumento de 4% en 1995 al 5.4% en el año 2025. Una de las complicaciones de Diabetes Mellitus es la nefropatía diabética. **OBJETIVO:** Determinar la presencia de microalbuminuria en pacientes con Diabetes Mellitus en consulta externa del Hospital Departamental Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala en el periodo comprendido de 1 de Septiembre del 2013 al 31 de Agosto de 2014. **MÉTODO:** estudio descriptivo transversal con 57 pacientes en consulta externa del Hospital Departamental Pedro de Bethancourt, para determinar la presencia de microalbuminuria en primera orina de pacientes con diabetes mellitus e interpretación con tira reactiva Micralt-Test. Estudio no se pudo realizar con la primera orina de la mañana ya que los pacientes para llegar a su cita salen de madrugada de su hogar, pero una muestra de orina al azar para medir microalbuminuria en pacientes con diabetes es técnicamente más fácil, pero menos sensible que realizarla en la primera orina de la mañana. **RESULTADOS:** de los 57 pacientes con Diabetes Mellitus 42 fueron del género femenino con 73.7%, detectándose microalbuminuria positiva en un 86%, la concentración de 20 mg/L fue el de mayor porcentaje (45.6%) siguiendo 50 mg/L (22.8%) y por último 100 mg/L, (17%). La tasa de filtración glomerular (TFG) con la ecuación de Crockoff-Gault mostró a 28 (49.1%) pacientes en estadio 1, 17 (30%) en estadio 2 y 12 (21%) en estadio 3. O sea que (51%) ya presentaba falla renal según TFG. **CONCLUSIÓN:** se detecto microalbuminuria en orina de los pacientes en estudio por medio de tira reactiva de Micral-Test en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayor de 20 mg/L en el 86% de los estudiados, lo cual indica que estos pacientes ya inician con nefropatía diabética como consecuencia de mantener los niveles de glicemia elevados. La lectura del Micral-Test como predictor más temprano de nefropatía en relación a TFG.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, nefropatía diabética, microalbuminuria

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica multiorgánica caracterizada por un estado de hiperglucemia mantenida, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes mellitus se asocia con el daño a largo plazo, la disfunción y la falla orgánica, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes mellitus, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina hasta las anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina. (1)(2)(3)

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 aumenta a escala mundial, pero la diabetes tipo 2 lo hace con mucha mayor rapidez, debido al incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de los niveles de actividad física con la industrialización progresiva, ello sucede en casi todas las naciones.(1)

Los cálculos más recientes de la federación internacional de la diabetes indican que el 8,3% de los adultos, 382 millones de personas tienen diabetes, y el número de personas con la enfermedad se incrementará en más de 592 millones para el año 2035.(4)

Se estima que en Latinoamérica el número de diabéticos tipo 2 en el año 2000 fue de 35 millones, y que esta cifra subirá a 64 millones en el año 2025, aumento que estará presente en todas las edades, pero principalmente en el grupo de 45 a 64 años de edad, en la cual la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 será el doble de la que se observará en los individuos de 20-44 años y en los mayores de 65 años.(5)

En cuanto a la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Centroamérica se estima que en menores de 15 años, esta oscila desde 1.1 por 10 mil personas en Panamá hasta 0.4 por 10 mil personas en Guatemala. (6)

En población del occidente del país, el estudio de Guzmán et al., en el año 2002 evidenció en el área de Sololá en población de raza indígena una prevalencia del 7%. Otro dato importante a resaltar en este estudio fue la frecuencia de obesidad: el 46% de las mujeres y el 28% de los hombres que se incluyeron para el análisis eran obesos.(6)

Dentro de los factores de riesgo asociados a un aumento de riesgo de Diabetes Mellitus en población de Chimaltenango, el estudio de Berganza et al., en el año 2012 demostró que 74% de los pacientes presentaban obesidad central (el tipo que se asocia de forma más marcada a resistencia a la insulina).(6)

Las repercusiones de la diabetes mellitus sobre la salud de la población se basan en una elevada prevalencia, que implica un coste socioeconómico alto por la aparición a lo largo del tiempo de numerosas complicaciones micro y macrovasculares conforme avanza la historia natural de la enfermedad. Todo ello acarreará una tremenda comorbilidad que desembocará en tasas de mortalidad muy elevadas en dicha población.(7)

Los sujetos con diabetes mellitus tienen un riesgo de desarrollar enfermedad nefrocardiovascular superior al observado en la población general, que puede ser de dos a cuatro veces más en la diabetes mellitus tipo 2 e incluso multiplicarse por diez si se padece diabetes mellitus tipo 1. En la actualidad las evidencias clínicas apoyan que la diabetes sea considerada una situación de alto riesgo nefrocardiovascular, sobre todo si hablamos de diabetes mellitus tipo 2 y si se asocia a otros factores de riesgo, algo que afecta a la mayoría de los diabéticos con más de diez años de evolución. Si además se acompaña de complicaciones macro o microvasculares, lo que implica algo más de tiempo desde el diagnóstico, estaremos hablando de riesgo nefrovascular muy elevado. Factores de riesgo acompañantes como la hipertensión arterial, la dislipemia, la propia hiperglucemia y el tiempo de evolución se han postulado para la progresión de la enfermedad nefrovascular.(8)

La aparición de complicaciones microvasculares crónicas y en especial de la nefropatía asociada a la diabetes mellitus (nefropatía diabética), es baja durante los primeros 10-15 años de evolución, para producirse entonces un pico en su aparición alrededor de los 18 años desde el inicio. Como la diabetes mellitus puede no ser diagnosticada hasta que pasan varios años desde el comienzo de la enfermedad, también puede haber una prevalencia aumentada de nefropatía diabética al tiempo del diagnóstico.(8)

Entre el 25-40% de los pacientes diabéticos presentarán algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución, prevalencia que dependerá de numerosos factores implicados en su patogenia (genéticos, grado de control de la glucemia, aparición de microalbuminuria o progresión hacia proteinuria), lo que marcará la evolución hacia la nefropatía establecida.(7)

La prevalencia media de microalbuminuria, proteinuria y disminución del filtrado glomerular en los distintos estudios en pacientes diabéticos puede ser del 36%, el 8% y el 22%, respectivamente. En una cohorte de 24.151 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de diversos países, la prevalencia de microalbuminuria y proteinuria fue del 39% y el 10%, respectivamente. El estudio NEFRON realizado en Australia, con 3.893 diabéticos tipo 2, mostró que la prevalencia de microalbuminuria fue del 27,3% y la de proteinuria del 7,3%. El 22% presentaba una disminución del FG < 60 ml/min/1,73 m². En un estudio realizado en España, este porcentaje también es del 22%. En Estados Unidos la prevalencia de microalbuminuria en la diabetes mellitus es del 43%, mientras que la de proteinuria es del 8%.(7)

En el Hospital Departamental Pedro de Bethancourt no se tenían estudios ni un protocolo para los paciente con diabetes mellitus para poder detectar nefropatía diabética de forma temprana por lo que se realizo este estudio para la detección de microalbuminuria en paciente adultos con diabetes mellitus como predictor de nefropatía diabética incipiente en muestra de orina la primera de mañana, sin embargo esto no se logró realizar por la distancia donde viven los pacientes ya que se inicia a atender a los pacientes a las 7:00 horas y ellos salen de su hogar en horas de la madrugada por lo que se tomó una muestra de orina al azar. Se tomó como muestra a 57 pacientes de un total de población de 998 pacientes atendidos durante un año, ya que uno de los criterios de inclusión del estudio fue que las personas no deben de tener ninguna otra comorbilidad y no estar en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para poder evitar resultados falsos negativos. Para poder llegar a la muestra del estudio se hizo revisión bibliografía del porcentaje de paciente únicamente con diabetes mellitus sin embargo lo único que se encontró fue un estudio de la revista cubana de Endocrinología del 2009 en donde se reportó que el 70% de los pacientes con diabetes mellitus tenían hipertensión arterial y el 30% restante únicamente tenían diabetes mellitus por lo que al calcular la muestra se tomó el 30% del total de la población del Hospital Departamental Pedro de Bethancourt.

Los resultados obtenidos: el 73.7% (42) fueron pacientes del sexo femenino, detectándose microalbuminuria posita en un 86% con una concentración mayor de 20 mg/L un 45.6% un 22.8% para 50 mg/L y un 17% para 100 mg/L. Para la tasa de filtración glomerular se uso la ecuación de Crockoff-Gault donde se obtuvo 28 (49.1%) pacientes en estadio 1, 17 (30%) es estadio 2 y 12 (21.1%) en estadio 3.

Entre las limitantes encontradas en el estudio uno fue la no obtención de la primera orina de la mañana por la larga distancia que queda el hospital del hogar de los pacientes, otra fue la mayor cantidad de pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y muy pocos pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Además la mayoría de los pacientes con diabetes también tiene hipertensión arterial y ya con tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.

II ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica multiorgánica caracterizada por un estado de hiperglucemia mantenida, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes mellitus, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina hasta las anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina. (1)(3)

2.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación de la diabetes incluye cuatro tipologías clínicas:

- 1. Diabetes tipo 1:** causada por la destrucción de las células β , que suele provocar una deficiencia absoluta de insulina representa el 5-10% de las personas con diabetes insulino dependiente, diabetes tipo 1 o diabetes de comienzo juvenil, resulta de la destrucción autoinmune de las células del páncreas. Los marcadores de destrucción son los autoanticuerpos contra las células de los islotes, la insulina, el autoanticuerpo antiglutamato decarboxilasa (GAD65) y el de la tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2. Uno y usualmente más de estos autoanticuerpos están presentes del 85 al 90% de los individuos con hiperglucemia en ayunas. (9)(3)
- 2. Diabetes tipo 2:** resulta de un déficit progresivo de la secreción de insulina, que se superpone a una situación basal de resistencia a la insulina. En la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 se conjugan varios defectos para determinar finalmente la hiperglicemia. El primero de ellos es la insulinoresistencia a nivel de hígado, músculo liso y tejido adiposo; se habla de resistencia periférica a la insulina a la que se produce en el músculo estriado, donde disminuye la captación y metabolismo de la glucosa; y de resistencia central a la insulina a la que se desarrolla en el hígado, donde aumenta la producción de glucosa determinando la hiperglicemia de ayuno. Lo anterior estimula la producción de insulina en las células beta, pero cuando éstas no pueden producir la cantidad de hormona suficiente para contrarrestar esta insulinoresistencia aparece la hiperglicemia, que siempre indica a presencia de una falla, que puede ser relativa, en la secreción de insulina. Cuando la hiperglicemia se mantiene, aunque sea en nivel moderado, se produce glicolipototoxicidad sobre la célula beta, lo que altera la secreción de insulina y aumenta la resistencia a esta hormona a nivel hepático y muscular; por lo tanto la falta de tratamiento apropiado favorece la evolución progresiva de la diabetes.(9)(2)

3. **Diabetes mellitus gestacional:** diagnosticada durante el embarazo; no llega a ser diabetes claramente manifiesta. Es una intolerancia a la glucosa de distintos grados de gravedad que se detecta por primera vez durante el embarazo. La definición se aplica independientemente de si se utiliza insulina en su tratamiento o de si la afección persiste después el embarazo. La mayoría de los casos de diabetes mellitus se encuentra dentro de las dos grandes categorías; DM tipo 1 y DM tipo 2. En la DM tipo 1 los individuos que tienen más riesgo de desarrollar este tipo de diabetes mellitus pueden ser identificados por hallazgos serológicos de autoanticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos. La DM tipo 2, categoría más prevalente (90- 95%), es un combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora de insulina compensadora inadecuada.(9)(1)
4. Otros tipos específicos de diabetes por otras causas, como alteraciones genéticas en la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y diabetes inducida por fármacos o productos químicos (como en el tratamiento del VIH/sida o después de un trasplante de órganos).(9)

2.3 EPIDEMIOLOGÍA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2

Es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos, y hay pruebas sustanciales de que es una epidemia en muchos países en vías de desarrollo económico y recientemente industrializado. (1)

La Federación Internacional de Diabetes, en 2009, estimó para la región de Centro y Suramérica que el 20% de la población tendrá más de 50 años en 2010, con una proyección de 28% en 2030. Se estima que unos 18 millones de personas, o sea el 6,3% de la población adulta de la región, tienen diabetes mellitus en 2010. En los siguientes 20 años, el número de personas con diabetes mellitus aumentará en más del 60%, hasta acercarse a los 30 millones. (1)

La incidencia de la diabetes tipo 1 varía hasta 100 veces entre los diferentes países. Las incidencias más altas se encuentran en los países del norte, particularmente en Finlandia, 52,6 x 100.000 habitantes, y las más bajas se registran en los países de Asia (ej. China 0,7 x 100.000 habitantes) y América del Sur (ej. Perú: 0,5 x 100.000 habitantes)

La incidencia está aumentando en forma exponencial en todo el mundo, con un incremento promedio de 3,0% anual. Se proyecta que la incidencia de diabetes tipo 1 en 2020 será el doble que la del año 2000.(10)

Se estima que alrededor de 250 millones de personas viven actualmente con diabetes mellitus tipo 2, y se espera que este número se incremente

aproximadamente a 380 millones en el año 2025. La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en la principal causa de enfermedad y muerte temprana en la mayoría de los países del mundo, principalmente por aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Se estima que en Latinoamérica el número de diabéticos tipo 2 en el año 2000 fue de 35 millones, y que esta cifra subirá a 64 millones en el año 2025, aumento que estará presente en todas las edades, pero principalmente en el grupo de 45 a 64 años de edad, en la cual la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 será el doble de la que se observará en los individuos de 20-44 años y en los mayores de 65 años.(5)

El incremento del número de diabéticos no diagnosticados y de los individuos con intolerancia a los hidratos de carbono, si se atiende a los datos del estudio Second National Health and Nutrition Examination Survey II (NHANES II) obtenidos tras el cribado mediante test de sobrecarga oral de glucosa con 75 g de glucosa, es muy preocupante, con resultados que revelaron una prevalencia de diabetes mellitus no diagnosticada del 9,3% entre los 65 y los 74 años, prácticamente idéntica a la de casos diagnosticados, y del 22,7% de intolerancia a la glucosa.

Las consecuencias de la diabetes mellitus son con demasiada frecuencia devastadoras, debido conjuntamente a sus complicaciones cardiovasculares, renales, oculares y neurológicas, con un oscuro pronóstico vital para muchos de estos sujetos.(11)

2.4 COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 y 2

La diabetes mellitus provoca un deterioro del sistema vascular que termina siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes que la presentan. Este deterioro vascular engloba la alteración de los lechos capilares, causante de las complicaciones microvasculares, y la aceleración del proceso aterotrombótico, que ocasiona las complicaciones macrovasculares. Las principales manifestaciones de las alteraciones microvasculares relacionadas con la diabetes mellitus son la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. (11)(12)

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares.

La hiperglucemia es la causante de la microangiopatía diabética, y su duración y gravedad son el principal condicionante del riesgo de desarrollarla. La hipertensión arterial es el factor que más contribuye al riesgo; la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo se consideran factores de riesgo con menor peso. Hay determinantes genéticos que predisponen a su desarrollo, como señalan su mayor incidencia en determinadas etnias y en los pacientes que tienen antecedentes familiares de haberla presentado.(11)

Patogenia

En los tejidos hay una acumulación de moléculas producidas en exceso en situaciones de hiperglucemia mantenida, como sorbitol y los productos glucosilados. Además, hay una alteración en los mecanismos de regulación de la microcirculación que provoca isquemia y, como una respuesta reactiva, la formación de nuevos vasos sanguíneos que tienen una permeabilidad aumentada, lo que favorece la exudación y el desarrollo de fibrosis en los tejidos. En la aparición de neovascularización y fibrosis tisular contribuyen los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial o el factor de crecimiento similar a insulina I.(11)

- A. **Retinopatía diabética:** que puede ya estar presente en el momento del diagnóstico de la DM2, tiene una prevalencia que aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad (alcanzando el 60% tras 20 años de evolución) y es la complicación microvascular más frecuente.

Se distinguen dos formas, no proliferativa y proliferativa, según la ausencia o la presencia de neovascularización en la retina. Los hallazgos que suelen aparecer en la forma no proliferativa son: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, manchas algodinosas, anomalías microvasculares intrarretinianas y/o arrosamiento de las vénulas. La forma proliferativa se caracteriza por la presencia de nuevos vasos y la proliferación del tejido fibroso que les sirve de soporte. La retinopatía diabética se manifiesta con un deterioro de la agudeza visual. La alta prevalencia de la diabetes mellitus y la frecuencia con que los diabéticos desarrollan retinopatía diabética hacen de ésta la principal causa de ceguera en los adultos de las áreas industrializadas.(11)

- B. **Neuropatía diabética:** es un grupo heterogéneo de alteraciones del sistema nervioso periférico que puede expresarse en cualquier localización corporal con alteraciones sensitivas, motoras, autonómicas o mixtas. Puede tener una distribución de polineuropatía o de mononeuropatía, focal o multifocal. (ver anexo 3) A su vez, puede tener un curso agudo o crónico. Según se combinen los criterios anteriores, se han propuesto diferentes clasificaciones. La mononeuropatía puede implicar a algún nervio craneal, el par III es el más frecuentemente afectado. Las formas más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora crónica distal de extremidades inferiores y la disfunción autonómica.

La afectación sensitiva tiene síntomas deficitarios, como la hiporreflexia o la hipostesia; esta última puede suponer la pérdida de la sensación protectora, lo que aumenta el riesgo de desarrollar lesiones en los pies. Además, es frecuente la presencia de disestesias o dolor de predominio nocturno y que, en ocasiones, puede resultar discapacitante. Según el territorio implicado, la disfunción autonómica puede tener una expresión muy variada. Los

trastornos más característicos son las alteraciones en el tránsito gastrointestinal (gastroparesia, diarrea o estreñimiento), disfunción eréctil, disfunción vesical, alteraciones pupilares, alteraciones en la sudación, hipotensión ortostática o la presencia de una frecuencia cardíaca inadecuada.(11)

C. Nefropatía diabética: La nefropatía diabética es una glomerulonefropatía caracterizada por cambios estructurales y funcionales progresivos (hiperfiltración glomerular, microalbuminuria, hipertensión arterial, proteinuria, insuficiencia renal).(13)

Se define clásicamente como un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente (>300 mg/24 hrs) disminución de la tasa de filtración glomerular, presión arterial elevada y elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se trata de una de las complicaciones más invalidantes de la diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2. En el plano individual se relaciona con proteinuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal y un elevado riesgo cardiovascular. En el plano social, el número de pacientes diabéticos en tratamiento de diálisis aumenta en forma considerable y su tratamiento ocasiona elevados gastos tanto de los pacientes como de la sociedad entera.(14)

2.5 ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA NEFROPATIA DIABETICA

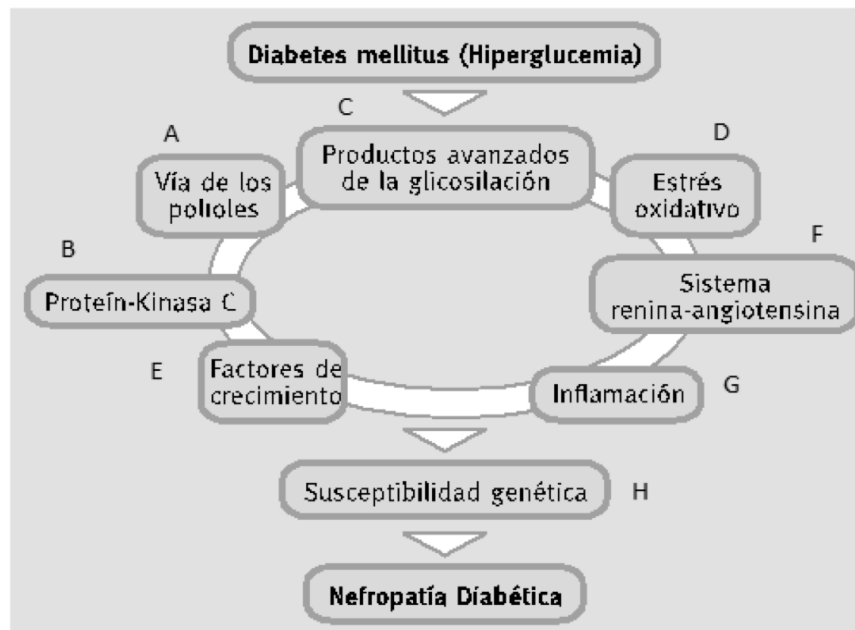
La hiperglucemia es el hecho central en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes, habiendo mejorado nuestro conocimiento acerca de los mecanismos íntimos que conducen a la lesión renal. Así, hoy en día conocemos que la hiperglucemia y el incremento de la glucosa intracelular resultan en la activación de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, con la participación determinante de elementos enzimáticos como la aldosa reductasa. del mismo modo, hemos sido capaces de identificar mensajeros intracelulares, como la proteína quinasa C, cuyo papel resulta crítico en el desarrollo de la nefropatía diabética.(15)

La Hiperglicemia como factor determinante de las complicaciones microvasculares de la diabetes

De manera característica, el hecho sin duda determinante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus lo constituye la presencia de una situación de hiperglucemia crónica, siendo evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente del desarrollo y progresión de la enfermedad renal asociada a la diabetes. A pesar del reconocimiento de la

hiperglucemia como condición necesaria y principal elemento determinante del desarrollo de la Nefropatía Diabética, seguimos sin conocer completamente los mecanismos íntimos por los cuales la hiperglucemia conduce a la lesión renal, aunque si tenemos certeza de la participación fundamental de diversos procesos que confluyen para iniciar los cambios funcionales y estructurales a nivel renal (ej, hipertrofia glomerular, proliferación mesangial), y que van a conducir a una modificación de la hemodinámica corpuscular y la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares.(15) (Figura 1)

Figura 1.



Fuente: Tema monográfico. Fisiopatología de la nefropatía diabética. Nefro plus 2008

A. La vía de los polioles y actividad de la aldosa-reductasa

La aldosa-reductasa es la primera enzima de la vía de los polioles, encargada de catalizar la reducción de una amplia variedad de compuestos carbonilo, incluyendo las hexosas. Se localiza a nivel citosólico y está presente en diferentes órganos y tejidos; así, la encontramos en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), en el riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y en los nervios periféricos (axones y células de Schwann). Esta enzima tiene muy baja afinidad por la glucosa, de forma que esta vía de metabolismo se encuentra usualmente inactiva, con una muy baja producción de sorbitol. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia, y al aumentar la glucosa intracelular, se activa la aldosa-reductasa con la producción creciente de sorbitol, lo que conlleva la consiguiente disminución de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), iniciándose su propio proceso metabólico interfiriendo con la vía glicolítica normal. Así, en situación de hiperglucemia, el metabolismo de glucosa por esta vía es

aproximadamente de un tercio del total. Posteriormente, el sorbitol, por acción de la sorbitol-deshidrogenasa, es metabolizado a fructosa. En todo este proceso tienen lugar cuatro fenómenos:

- I. Producción de sorbitol
- II. Producción de fructosa
- III. Disminución del NADPH
- IV. Aumento del nicotinamida adenín dinucleótido reducido (NADH).

El sorbitol, al no difundir fácilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento de la presión osmótica intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular, aunque este mecanismo está lejos de dar lugar a una alteración osmótica definitiva. Sin embargo, y de manera particular en las fibras nerviosas, el aumento del sorbitol bloquea el contra-transportador $\text{Na}^+/\text{Mioinositol}$, haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una depleción de diacilglicerol (DAG) y el subsiguiente freno en la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ , causando mayor edema axonal. La disminución del diacilglicerol ocurre únicamente en la neuropatía, pero no en la retinopatía ni la nefropatía asociada a la diabetes, donde se observa un aumento de este compuesto.

La hipótesis más reciente para explicar parte del daño que se produce sugiere que la oxidación del sorbitol aumenta la relación $\text{NADH}:\text{NAD}^+$, inhibiendo la actividad de la dehidrogenasa gliceraldehído trifosfato (GADPH) y aumentando la concentración de triosafosfato. Al elevarse las concentraciones de este compuesto se incrementa la formación de metilglioxal, un precursor de los productos avanzados de la glicosilación, y de diacilglicerol, que activa la proteína kinasa C. El aumento de NADH favorece la síntesis de DAG, lo que ocurre tanto en el daño renal como en el retiniano, pero no en la afectación neuronal.(16)(15)

B. La proteína kinasa C

La proteína kinasa C (PKC) es una enzima de la familia de las serina-treonina kinasas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares, y cuya consecuencia es la regulación de diversas funciones vasculares, que incluyen la contractilidad, el flujo, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. La isoforma PKC- β 2 aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón cuando éstas son expuestas a la hiperglucemia, debido al aumento en la síntesis de novo de diacilglicerol, un potente estimulador endógeno de esta enzima. Este aumento en la síntesis de diacilglicerol a partir de la hiperglucemia ocurre gracias a la activación de la vía de las pentosas y a una mayor oferta de dihidroxiacetonfosfato (DHAP). La PKC- β 2, a su vez, activa la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano-A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, cambios importantísimos en la génesis del daño renal presente en la diabetes. Las células vasculares de los

diabéticos muestran una activación de la PKC, cuyo papel se ha visto claramente implicado en el daño celular presente en la diabetes.(16)(15)

C. Productos avanzados de la glicosilación

La glicosilación avanzada es el proceso no enzimático por el cual se produce la unión de azúcares reductores como la glucosa, a diferentes moléculas como proteínas. Este proceso tiene lugar en etapas sucesivas, las primeras son rápidas y reversibles, mientras que las finales son lentas e irreversibles: 1) La asociación del azúcar con la proteína, que resulta de la adición del grupo carbonilo del azúcar al grupo amino de la proteína, formando la denominada base de Schiff, estable por un corto tiempo. 2) Reordenamiento de los enlaces químicos, dando lugar a un producto más estable denominado genéricamente producto de *Amadori*. (3) El compuesto de Amadori sufre una serie de transformaciones que conducen a la formación de los productos avanzados de la glicosilación.(16)(14)

Los productos avanzados de la glicosilación se han relacionados con diferentes efectos a nivel renal, como la modificación de componentes estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular. Además, se han descrito receptores para estas moléculas que se expresan en diferentes localizaciones renales, incluyendo podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares. La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsiguiente generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFkB), la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) o las interleukinas (IL) 1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), elementos todos ellos que han sido relacionados con la patogenia del desarrollo y progresión de la nefropatía diabética.(16)(14)

D. Estrés oxidativo

La alta actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de moléculas oxidantes, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Para su eliminación, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante formado por elementos enzimáticos (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa) y no enzimáticos (glutathione, ácido ascórbico, α -tocoferol). El estrés oxidativo, situación en la que existe un exceso de estas moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante, ha sido relacionado con importantes acciones deletéreas, como peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción como NFkB, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, o inducción de apoptosis.(16)

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo, tanto a través de vías enzimáticas como no enzimáticas. Dentro de estas últimas se encuentran la auto-oxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, las alteraciones del metabolismo mitocondrial, habiéndose sugerido que uno de los fenómenos iniciales en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes mellitus es la formación de especies reactiva de oxígeno (ROS) por las mitocondrias. En cuanto a las rutas enzimáticas, destaca la vía de la NADPH oxidasa, una importante ruta de producción de anión superóxido a nivel celular y vascular en pacientes diabéticos. Todas las estructuras renales son susceptibles de sufrir daño oxidativo.(16)

E. Factores de crecimiento

E.1 Factor de crecimiento transformante- β

El TGF- β es uno de los factores biológicos con mayor capacidad de generación de fibrosis. El papel patogénico de este factor en la nefropatía diabética se fundamenta en la inducción y el mantenimiento de la fibrosis intersticial gracias a su efecto regulador sobre la proliferación celular, así como sobre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular. En situación de hiperglucemia mantenida, la hiperinsulinemia y la activación de diferentes vías metabólicas son potenciales inductores de la sobreexpresión de TGF- β , que inicia los fenómenos moleculares que conducirán a la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular. (Ver anexo 4) (15)(16)

E.2 Factor de crecimiento del endotelio vascular

El factor de crecimiento del endotelio vascular es un potente mediador angiogénico, cuya función principal es la de mantener la integridad y la viabilidad del endotelio. Los cambios en la tensión de oxígeno, a través de la inducción del factor inducido por hipoxia 1, son el mecanismo esencial en la regulación transcripcional del factor de crecimiento del endotelio vascular.

En el contexto de la diabetes mellitus, diversos elementos, como los productos avanzados de glicosilación, el factor de crecimiento similar a la insulina, el TGF- β , la IL-1 y la IL-6, representan un estímulo para la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular. Estudios en biopsias renales de pacientes con nefropatía diabética han demostrado que en las áreas de glomeruloesclerosis existe una disminución de las células que expresan factor de crecimiento del endotelio vascular. Sin embargo, el daño en las células del epitelio visceral va a producir un aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular local, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y una alteración del funcionamiento de la célula endotelial.(15)(16)

E.3 Factor de crecimiento del tejido conectivo

El factor de crecimiento del tejido conectivo participa en la regulación de procesos de adhesión, migración, mitogénesis, diferenciación y supervivencia celular. Este factor actúa como mediador de muchos de los efectos del TGF- β , como por ejemplo la inducción de la síntesis de matriz extracelular. El factor de crecimiento del tejido conectivo favorece el daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto.(15)(16)

F. Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es, posiblemente, el sistema biológico más importante en la patogenia y la fisiopatología de la nefropatía diabética. La angiotensina II (AII) es el principal efector de este sistema. Su acción produce un efecto vasoconstrictor predominante sobre las arteriolas eferentes glomerulares, así como un aumento de la presión intraglomerular y como consecuencia, una mayor ultrafiltración de proteínas plasmáticas que contribuirá a la proteinuria, fenómeno importante en la aparición de y progresión del daño renal. Además de estas acciones hemodinámicas, la AII posee efectos no hemodinámicos, y favorece el crecimiento y la proliferación celular, la inflamación y la fibrosis. Las acciones de la AII se producen a través de la unión a sus receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 es la que media los efectos deletéreos, como son la vasoconstricción y las acciones proinflamatorias, proliferativas y profibróticas. Finalmente, la AII estimula la producción de aldosterona, la cual contribuye a los efectos deletéreos sobre el riñón en el paciente diabético.

G. Inflamación

Son diversos los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la inflamación que intervienen en la patogenia de la nefropatía diabética. Se ha descrito la relación independiente entre la proteína C reactiva (PCR) y la albuminuria en los pacientes diabéticos, así como el hecho de que el aumento de la excreción urinaria de albumina está significativa e independientemente asociado a los niveles de parámetros inflamatorios.

Dentro de las moléculas que participan en este escenario, destacan las citocinas inflamatorias como elementos determinantes del daño renal en la nefropatía diabética. Modelos experimentales de nefropatía diabética han demostrado un aumento en la expresión renal de IL-1 que se ha asociado con un incremento en la expresión y síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión en las células endoteliales y mesangiales, así como con alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares y aumento de la permeabilidad endotelial. La IL-6 se ha relacionado con alteraciones en la permeabilidad endotelial, proliferación de las células mesangiales y aumento de la expresión de fibronectina. La expresión renal

de IL-6 se relaciona de forma directa con la hipertrofia renal y con la gravedad del daño glomerular y de las alteraciones estructurales en la nefropatía diabética.

Respecto a la IL-18, se ha relacionado con el incremento de albuminuria y con los cambios en este parámetro durante la evolución de la nefropatía, lo que sugiere que los niveles elevados de esta citocina pueden ser un predictor de disfunción renal temprana en pacientes diabéticos normoalbuminúricos. Finalmente, el TNF- α tiene actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético: citotoxicidad directa sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarrenal, aumento de la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo.(15)(16)

H. Susceptibilidad Genética

Sabemos que solamente un porcentaje de los pacientes diabéticos va a desarrollar nefropatía diabética, y que además, a pesar de una misma estrategia terapéutica, algunos presentarán una buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresarán hacia la insuficiencia renal. Todo ello sugiere la existencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética, así como con la respuesta al tratamiento.

Se ha observado que los pacientes portadores de la a-delección en el intrón 4 del gen de la oxido nítrico sintasa endotelial presentan una reducción en los metabolitos plasmáticos del oxido nítrico, lo cual se ha postulado como un elemento facilitador del desarrollo de disfunción endotelial, y que se ha relacionado con un incremento del riesgo de nefropatía diabética avanzada. Otros genes estudiados han sido los relacionados con el sistema renina angiotensina, por ejemplo, un polimorfismo en el gen de la enzima convertidora de angiotensina basado en la inserción-delección (I/D) de 287 pares de bases en el intrón 16, que condiciona que los individuos con genotipo DD presenten mayores niveles tisulares y circulantes de angiotensina II. Así, se ha postulado que los pacientes con el genotipo «desfavorable» (DD) tendrían más riesgo de desarrollar nefropatía diabética que el resto (ID/II), aunque la asociación entre nefropatía diabética y el genotipo DD en ambos tipos de diabetes es confusa y controvertida.(16)

2.6 Epidemiología de la Nefropatía Diabética

La nefropatía diabética tiene un gran impacto sobre la población mundial, ya que es la primera causa de insuficiencia renal crónica. Aparece entre el 20 y el 40% de los diabéticos, y es la primera causa de enfermedad renal terminal. Más del 80% de los diabéticos en programa de diálisis tiene DM tipo 2. En países desarrollados, la mayoría de los pacientes con nefropatía diabética mueren de complicaciones cardiovasculares o infecciosas antes de llegar a la insuficiencia renal, debido en

parte a la presencia y gravedad de la nefropatía diabética que empeora el pronóstico global.(13)

2.7 HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria.(15)

La incidencia máxima de esta complicación se observa a partir de los 10-14 años del diagnóstico de la diabetes mellitus, mientras que es muy infrecuente el inicio de nefropatía después de 30 años de evolución de la enfermedad. De forma global, aproximadamente un 40-50% de los pacientes con DM tipo 1 desarrollará nefropatía entre 15-30 años desde el inicio de la dolencia, y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal después de 8-10 años de la aparición de la proteinuria. Por su parte, en la DM tipo 2, casi la mitad de los casos presentará microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico.(15)

El curso evolutivo de la nefropatía diabética puede dividirse en cinco estadios

Estadio 1. Hipertrofia renal-hiperfiltración.

Un porcentaje significativo de los pacientes presenta, tras un corto período evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, un aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular, factor éste último que se ha demostrado como un predictor independiente del desarrollo futuro de microalbuminuria y macroalbuminuria. El aumento del flujo plasmático renal, determinado por diversos factores como la hiperglucemia per se, factores hormonales inductores de vasodilatación renal, cuerpos cetónicos, etc., es un elemento clave en esta situación de hiperfiltración.(15)

Estadio 2. Lesión renal sin evidencia clínica de enfermedad.

Histológicamente es posible observar un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y un incremento del volumen mesangial. Se ha señalado la presencia de diversos patrones histológicos en casos de DM tipo 2, incluidos la ausencia de lesiones, lesiones mínimas tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina, o las lesiones típicas de glomerulopatía diabética. En esta fase la excreción urinaria de albumina es

normal, aunque en relación con el ejercicio físico o un mal control metabólico puede observarse microalbuminuria intermitente.(15)

Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente.

El hecho más importante y característico de esta etapa es la aparición de microalbuminuria, el primer signo clínico de la nefropatía diabética, que establece la presencia de nefropatía diabética en fase incipiente. En este estadio se constatan en la mayoría de los pacientes cambios histológicos específicos, hipertrofia renal e hiperfiltración, aunque es posible observar una reducción del filtrado glomerular a valores normales. Esta etapa se desarrolla generalmente después de 5-10 años de evolución de la DM tipo 1, mientras que en la DM tipo 2 la microalbuminuria puede estar presente desde el diagnóstico de la enfermedad. La tasa anual de aparición de microalbuminuria es de un 2-3% aproximadamente, con una incidencia acumulativa de un 50% en la evolución de la enfermedad.(15)

Estadio 4. Nefropatía diabética establecida.

Esta etapa define la nefropatía diabética propiamente dicha, que viene determinada por la presencia de proteinuria (excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/24 horas) o macroalbuminuria (excreción urinaria de albumina superior a 300 mg/día) Se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes con microalbuminuria progresarán a una situación de nefropatía establecida. Este porcentaje es de aproximadamente un 20% en los casos de DM tipo 2, mientras que en los pacientes con DM tipo 1 llega hasta el 80%. Desde un punto de vista clínico, se constata hipertensión arterial en las tres cuartas partes de los casos y existe retinopatía en grado variable. En este estadio comienza el descenso del filtrado glomerular, cuya pérdida se estima en aproximadamente 1 ml/min/mes en la evolución espontánea de esta complicación.(15)

Estadio 5. Insuficiencia renal terminal.

Aproximadamente entre 15 y 30 años después del diagnóstico de la DM, y tras un tiempo variable caracterizado por la presencia de proteinuria persistente, la evolución de la enfermedad alcanza la situación de insuficiencia renal establecida. En este estadio se constata la presencia de retinopatía e hipertensión arterial de manera prácticamente universal y la afectación cardiovascular es muy frecuente. La reducción progresiva del filtrado glomerular determinará la aparición de sintomatología urémica y el desarrollo de complicaciones asociadas, y determinará la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.(15)

2.8 DIAGNÓSTICO, CRIBADO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA DIABETES MELLITUS

La presencia de cantidades variables, pero persistentes, de albúmina y otras proteínas en la orina constituye un signo de daño renal y supone una alteración en la barrera de filtración glomerular, y resulta un indicador de disfunción vascular generalizada. La albuminuria, junto con la estimación del FG, constituye la base de la evaluación de la nefropatía diabética. Significado pronóstico de la nefropatía diabética La albuminuria es el marcador más precoz de la afectación renal en la diabetes mellitus. En diabéticos tipo 1 y tipo 2, la albuminuria es un factor predictor de desarrollo de nefropatía.(15)

Métodos de determinación de la albuminuria

Cociente albúmina/creatinina Es el método de elección en la nefropatía diabética. Como la excreción de creatinina es constante a lo largo de las 24 horas, la utilización de un cociente en lugar de una concentración evita los errores derivados de una mayor o menor concentración de la orina, además de presentar una menor variabilidad intraindividual con el cociente. La mayoría de estudios que han analizado su influencia pronóstica se han realizado con el cociente albúmina/creatinina y se prefiere su utilización en la nefropatía diabética. Por ello, se define «albuminuria» como la excreción urinaria de albumina mayor de 30 mg/g en una muestra aislada de orina o 30 mg/24 horas, equivalente a 20 µg/min en una orina recogida en un período determinado de tiempo. Indica nefropatía diabética incipiente.(15)

Test semicuantitativos (tiras reactivas: Micral-Test®)

Presentan una sensibilidad y una especificidad alrededor del 80-97% y del 33-80%, respectivamente. El resultado de la prueba se lo obtiene al comparar la intensidad del color producido en la tira y la escala cromática impresa en el tubo que contiene las tirillas. La reacción de color es sensible desde 20mg/L de albumina lo cual es la concentración urinaria normal. (17)

Recogida de orina de 24 horas

La determinación de albuminuria en orina de 24 horas se ha asociado a importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina; por ello, no se debe utilizar como cribado. Factores que modifican la eliminación de la albuminuria. Limitaciones dada la variabilidad en la excreción de albuminuria, es necesario tener de dos a tres determinaciones positivas en un período de tres a seis meses para considerarla patológica. La determinación de albuminuria puede estar influida por otras condiciones clínicas que pueden modificar sus valores. Algunas situaciones elevan la cifra de albuminuria detectada: ejercicio físico intenso, infección activa, fiebre, descompensación hiperglucémica o insuficiencia

cardíaca. Otras situaciones producen elevaciones por «falsos positivos»: orina muy concentrada, hematuria o piuria.(15)

Estimación del filtrado glomerular

La filtración glomerular (FG) es la suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionantes, que son en total unos dos millones. La disminución del filtrado glomerular es indicativa de insuficiencia renal. El resultado se expresa como ml/min/1,73 m² ya corregido por superficie corporal. La función renal se puede medir de varias formas. La creatinina, además de no ser un marcador precoz de deterioro renal, no es el mejor indicador de la función renal, ya que su concentración está influida por diversos factores, como la masa muscular, la raza, el sexo y el tipo de alimentación. Por ello, para la estimación del filtrado glomerular se deben usar fórmulas derivadas de la creatinina, como MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) o Cockcroft-Gault, esta última para el aclaramiento de creatinina estimado. No se recomienda la utilización de orina de 24 para el cribado, ya que ésta da múltiples problemas de recogida adecuada, salvo en pacientes con pesos extremos (índice de masa corporal < 19 kg/m² o > 35 kg/m²) o con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis). La estimación del FG establece la estadificación de la enfermedad renal crónica. Para calcular la tasa de filtrado glomerular se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault. El cual es $140 - \text{edad} (\text{peso kg} / 72 (\text{creatinina}))$ si el paciente es mujer se multiplica por 0.85 y masculino de 60 años de edad. (15)

Estadios de la enfermedad renal crónica		
Estadio	Descripción	FGe (ml/min/1,73m ²)
1	Lesión renal persistente con FGe normal o aumentado	> 90
2	lesión renal persistente con disminución ligera de la FGe	60-89
3	Disminución moderada de la FGe	30-59
4	Disminución importante de la FGe	15-29
5	Insuficiencia renal terminal o en diálisis	< 15 o diálisis

FGe: filtrado glomerular estimado

^a Definición de lesión renal según la National Kidney Foundation: anomalías histopatológicas o marcadores de lesión renal, incluidas alteraciones analíticas en sangre y orina o pruebas de diagnóstico por la imagen

Fuente: Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética. Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. 2012

Microalbuminuria

La excreción urinaria de albumina en una población sana corresponde entre 1,5 a 20 µg/min, estando el percentil 90 en alrededor de 30 mg/24 hrs. El “dipstick” rutinario del examen de orina puede detectar concentraciones de albúmina en niveles superiores a 30 mg/dL, que corresponde a una excreción urinaria de albumina de 300 mg/24 hrs. Todo lo que se sitúe por sobre este nivel de excreción se denomina proteinuria. En cambio, microalbuminuria es definida como el rango intermedio entre lo normal y proteinuria, así microalbuminuria corresponde a una excreción urinaria de albumina entre 30 a 300 mg/24 hrs.(18)

Microalbuminuria

Descripción	Unidad de medida		
	mg/24 horas	µg/minuto	µg/mg de creatinina
Normal	< 30	< 20	< 30
Alta o microalbuminuria	30-300	20-200	30-300
Muy alta o macroalbuminuria	> 300	> 200	> 300

Tomada de *National Kidney Foundation*²².

Patogenia de la microalbuminuria

La barrera de filtración glomerular, compuesta por células endoteliales, membrana basal y células podocitarias, impide que cantidades mayores a 2.000 mg de albúmina, pasen diariamente al espacio de Bowman. La mayor parte de ella (99%) es reabsorbida y degradada en los túbulos proximales, excretándose menos de 30 mg/día. Una pequeña cantidad de fragmentos de albúmina puede aparecer en la orina provenientes de la degradación tubular, pero éstos no son detectados con los métodos utilizados en clínica.(18)

2.9 DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA CON MICRAL-TEST

Características: Es la única prueba para Microalbuminuria que combina la especificidad y sensibilidad de una prueba inmunológica con las ventajas de rapidez y sencillez de una tira reactiva.

Especificidad: Detecta específicamente albúmina humana. No se han encontrado reacciones cruzadas con otras proteínas humanas, o con IgG, IgA, leucocitos o eritrocitos. Esta prueba tiene una especificidad del 92 al 95%.

Sensibilidad: La reacción de color, es sensible desde 20 mg/L de albúmina, lo cual es la concentración urinaria normal. La sensibilidad de esta prueba es mayor al 95%.(17)

Es sencillo de usar.

Da la respuesta en 1 minuto.

El paciente sólo tiene que llevar 50 ml de la primera orina de la mañana.

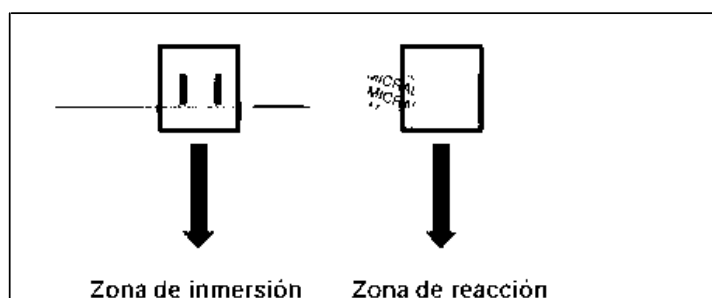
No necesita ninguna preparación especial.

Combina la especificidad y sensibilidad de una prueba inmunológica con las ventajas de rapidez y sencillez de una tira reactiva.

Permite una lectura fácil, confiable y simple de interpretar.

No necesita ninguna solución o aparato adicional.(17)

Estructura de tira reactiva



FUENTE: <http://www.accu-check.com.co/productos/otrasmedicaciones/micraltest.php>

Procedimiento

La prueba se realiza sumergiendo directamente la zona reactiva de la tira reactiva durante 5 segundos en una pequeña muestra de orina. El resultado es interpretado después de 1 minuto mediante la comparación visual del color obtenido en la tira y la escala impresa en el tubo.

Determinación de la muestra.

Usar la primera orina de la mañana, fresca. (La orina fresca se puede evaluar de inmediato, pero las muestras refrigeradas y/o congeladas, hasta que alcancen la temperatura ambiente.)

PASO 1: Sumergir 5 segundos, lavado de manos.

La tira se toma de la lámina de soporte.

Se sumerge en la orina hasta que el nivel del líquido se encuentre entre las dos barras negras

PASO 2: Secado 1 minuto, esperar 1 minuto, colocando la tira en posición horizontal en una superficie no absorbente.

PASO 3: Interpretar. Comparar visualmente la coloración obtenida en la zona de reacción, la cual está situada por encima de la inscripción MICRAL con la escala cromática de la etiqueta del envase.(17)

Al interpretar la tira de Micral-Test se compara el color que aparece en la zona de reacción al ser negativa la zona reactiva de color blanco no cambia, cuando hay microalbuminuria con un valor de 20 mg/L aparece un color crema, cuando el valor es de 50 mg/L aparece un color rosado pálido y cuando el valor de microalbuminuria es de 100 mg/L el color es rosado fuerte.

III. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar la presencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus en clínica de diabéticos clínica 11 a las 7:00 de la mañana, en Hospital Departamental Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala en el periodo de comprendido de 1 de Septiembre del 2013 al 31 de Agosto de 2014.

3.2Objetivos Específicos

- 3.2.1 Identificar las características demográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 de los pacientes evaluados.
- 3.2.2 Comprobar la presencia de microalbuminuria en muestra de orina en paciente diabéticos mediante tiras reactivas de Micral-Test.
- 3.2.3 Evaluar las concentraciones de microalbuminuria por medio de tira reactiva de Micral-Tes en muestra de orina de pacientes, como método de predictor de nefropatía diabética.
- 3.2.4 Estimar la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus de la población estudiada.
- 3.2.5 Determinar la frecuencia de nefropatía diabética incipiente en pacientes según filtrado glomerular calculado mediante la ecuación de Cockroff-Gault.
- 3.2.6 Identificar si la nefropatía diabética incipiente es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2 en los pacientes incluidos en el estudio.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de Estudio
Estudio descriptivo transversal

4.2 Población
Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que asistieron a consulta de clínica de diabético, clínica 11 de consulta externa del Hospital Departamental Pedro de Bethancourt, la Antigua Guatemala, Sacatepéquez durante un año.

4.3 Sujetos de Estudio

Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que llegan a consulta a clínica de diabéticos clínica 11 de consulta externa, durante 1 de Septiembre del 2013 al 31 de Agosto de 2014.

4.4 Cálculo de Muestra

Se obtuvo el total pacientes atendidos en clínica de diabéticos del año 2011 y de esta población se calculó la muestra para el total de pacientes que se tomaron parte el estudio, en base a la siguiente fórmula: para una proporción donde:

n= total de muestra

Z_{1-α}= confiabilidad del 95%

p= prevalencia normal calculada con el 70%

q= 1-p es el resto de la población

d= margen de error del 10%

$$n = \frac{z(1-\alpha)^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96 (0.7 \times 0.3)}{0.01}$$

n= 57

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes con diabetes mellitus que acuden a su cita a clínicas de diabéticos clínica 11	Pacientes con diabetes mellitus y hipertensión arterial únicamente
Pacientes con diabetes mellitus de reciente diagnostico	pacientes con diabetes mellitus con nefropatía diabética diagnosticada
	Pacientes que consultan a la unidad de emergencia con diagnóstico de diabetes mellitus
	Pacientes con fiebre, infección activa Gestantes
	Pacientes con piuria y hematuria, ejercicio físico intenso, hiperglicemia.

4.6 Materiales y Reactivos

Material biológico

Muestra de orina de los pacientes diabéticos de consulta incluidos en el estudio

Material: El material utilizado para este estudio consistió en hojas de papel, lapicero, frascos de plástico para la recolección de muestra de orina, cronometro, calculadora, y computadora.

Reactivos

Tiras reactivas para la determinación de microalbuminuria de la casa Roche (Micral-Test). Con código 22042203 con fecha de vencimiento 07- 2014

4.7 Procedimiento

Para la determinación semicuantitativa inmuno-colorimétrica, de microalbuminuria luego de la autorización del comité de ética. Se pasa cuestionario a los pacientes, se llenan datos de la boleta de recolección de datos.

Se solicito muestra de orina a pacientes con diabetes mellitus, lo ideal seria que la orina fuera la primera de la mañana sin embargo muchos pacientes salen en la madrugada de sus hogares para poder llegar a su cita en el Hospital Pedro de Bethancourt pero una muestra de orina al azar es técnicamente más fácil pero menos sensible que al realizarla con la primera orina de la mañana esta fue una de las inconvenientes al realizar el estudio. Se solicitó aproximadamente de 50 ml de orina a cada paciente incluidos en el estudio.

Se sumergió la zona reactiva tira reactiva de Micral-Test en la muestra orina máximo durante 5 segundos hasta que el nivel del liquido quede entre las dos barras negras.

Se interpretó resultado después de 1 minuto en posición horizontal de tira reactiva de Micral-Test, luego comparación visual del color obtenido de la tira con la escala impresa en el tubo.

4.8 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Identificar las características demográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 para determinar el filtrado glomerular mediante la ecuación de cockcroff-Gault	Características demográficas	EDAD: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se expresa como un número entero de años o como número entero de años y meses	Cuantitativa	Razón
		SEXO: características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Se diferencian a los paciente en hombre y mujer	Cualitativa	Nominal
		PROCEDENCIA: origen de donde de nace o deriva	Se distinguirá en los departamentos de donde vienen	Cualitativa	Nominal
		ETNIA: conjunto de personas que comparten rasgos culturales, lengua, religión vestimenta	Se van a diferenciar entre ladino y no ladino	Cualitativa	Nominal
		PESO: unidad principal de masa. MASA: magnitud física que nos permite indicar la cantidad de materia que contiene el cuerpo.	La unidad de masa en el sistema internacional de unidades y medidas es el kilogramo (Kg)	Cuantitativa	Razón
		TASA DE FILTRADO GLOMERULAR CON FORMULA COCKCROFT Y GAULT: fórmula para determinar la depuración de creatinina.	Para la obtención de la ecuación se utiliza la concentración de creatinina, la edad y peso del paciente Estadio 1 > 90 Estadio 2 60-89 Estadio 3 30-59 Estadio 4 15-29 Estadio 5 < 15 o diálisis	Cuantitativa	Numérica continua

		CREATININA: compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina.	Valor de creatinina obtenido de una muestra de sangre después de ser procesada en el laboratorio	Cuantitativa	ordinal
Comprobar la presencia de microalbuminuria en muestra de orina en paciente con diabetes tipo 1 y 2 mediante tiras reactivas de Micral-Test.	PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA CON TIRA REACTIVA DE MICRAL-TEST	Tiras reactivas para la determinación semicuantitativa de microalbuminuria en un rango de 20 a 100 mg/L, mediante un método inmunológico	El test se realiza sumergiendo directamente la zona reactiva de la cinta durante 5 minutos en una muestra de orina de 30ml. Interpretación de resultado después de un minuto mediante la comparación visual del color obtenido en la cinta y la escala impresa en el envase. Negativo para microalbuminuria menor de 20 mg/L Positivo mayor de 20 mg/L	Cuantitativa	Ordinal
Evaluar las concentraciones de microalbuminuria en muestra de orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 como método de predictor de nefropatía diabética	MICROALBUMINURIA	Excreción urinaria persistente de albumina	Elevaciones de albúmina persistentes en la orina entre 30 y 300 mg/día. En tira reactiva de Micral-Test se mide en una muestra de orina obtenida por la mañana. < de 20 mg/ L = negativo > de 20 mg/L = positivo 50 mg/L 100 mg/ L	Cualitativa	Nominal
Determinar la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus	PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS	La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica multiorgánica caracterizada por un estado de hiperglucemia mantenida, resultante de la alteración de la secreción de insulina,	Número de casos de una entidad en un lugar y periodo determinado/ población en riesgo en ese mismo lugar y periodo X 100	Cuantitativa	Razón

		la acción de la insulina, o ambas			
Determinar la frecuencia de nefropatía diabética incipiente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2	NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE	Es una complicación microvascular posible en la evolución de las personas que padecen diabetes tanto de tipo 1 y tipo 2.	Es una complicación de larga evolución que se caracteriza por la presencia de proteínas en orina, que se mide con niveles de microalbuminuria en la orina	Cualitativa	Ordinal
Identificar si la nefropatía diabética es más frecuente en diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2.	TIPO DIABETES MELLITUS CON NEFROPATIA	Comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglicemia. El determinante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la diabetes mellitas lo constituye la presencia de una situación de hiperglucemia crónica	Diabetes tipo 1 y 2 (se excluye gestantes y MODY)	Cuantitativa	Nominal

4.9 Técnica de recolección de datos y análisis de datos

Se elaboro una ficha de recolección de datos se solicitaron los datos personales de cada paciente incluyendo peso. En cuanto a la determinación de microalbuminuria se colocaron los valores de microalbuminuria que están en el frasco de tiras reactivas de Micral-Test, que va de 20, 50 y 100 mg/L y se marcaron los resultados obtenidos después de introducir la tira reactiva en frasco de orina. Y por ultimo se coloco el valor de creatinina para poder hacer el cálculo de tasa de filtrado glomerular con ecuación de Cockcroft-Gault para estadio de nefropatía diabética.

140 - edad (peso en kg)

72 (creatinina)

si la paciente es de sexo femenino se multiplica por 0.85. En cuanto al 140 y 72 con constantes en la formula, la edad en años y valor de ultima creatinina (reciente).

Después de obtener los datos mencionados se elaboro una base de datos en hoja electrónica de Excel donde se realizaron cálculos estadísticos por medio de formulas, y se realizaron las graficas en Epinfo 3.5.4 para su posterior análisis por medio de los porcentajes obtenidos de la población de estudio.

4.10 Aspectos éticos de la investigación

El estudio se clasifico como **categoría II** (con riesgo mínimo): Comprende estudios o el registros de datos por medio de procedimientos diagnósticos de rutina, en este caso se solicito una muestra de orina para su posterior análisis con tira reactiva de Mircral-Test, con lo cual no se manipulo la conducta de las personas, utilización de medicamentos o especialidades medicinales autorizadas, de empleo común y amplio margen terapéutico.

V. RESULTADOS

TABLA 1.

Para responder el objetivo No. 1 de identificar las características demográficas de la población en estudio de detección de microalbuminuria en pacientes adultos con diabetes mellitus como predictor de nefropatía diabética incipiente durante 1 año.

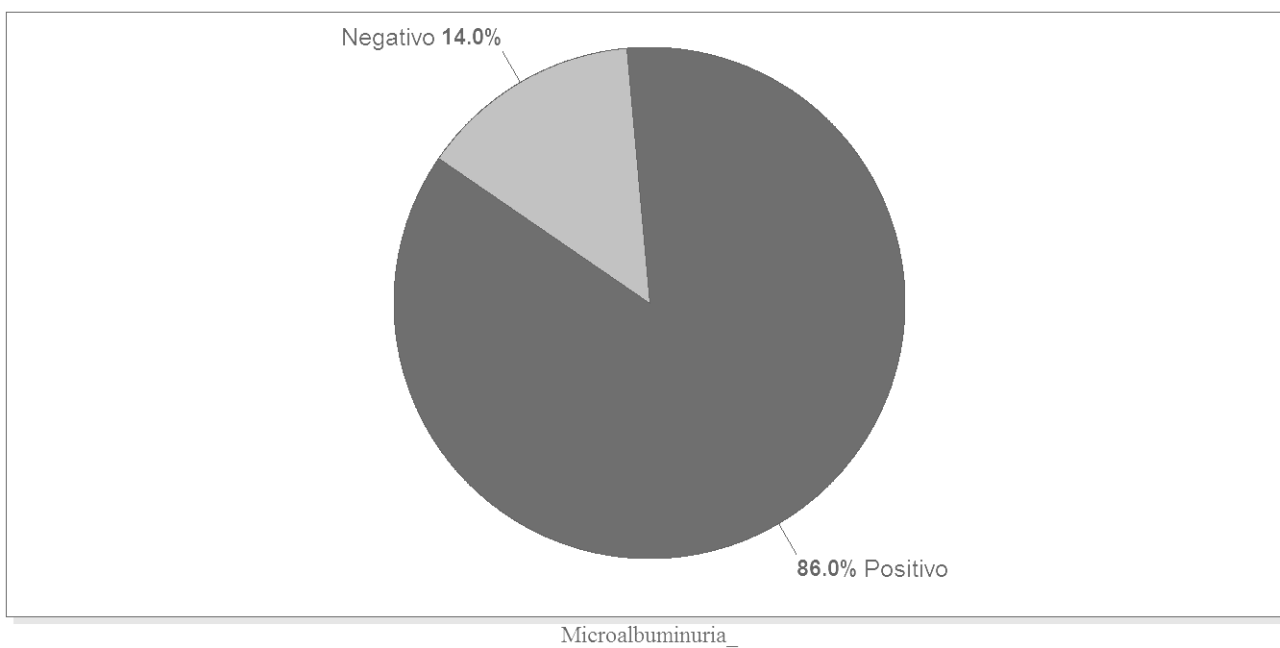
n= 57

	Características demográficas de la población		
Variable	Grupos	Frecuencia	Porcentaje
Grupo Etáreo	20 - 30	2	4
	31 - 40	9	16
	41 - 50	15	26
	51 - 60	20	35
	61 - 70	8	14
	71 - 80	3	5
	Género	Femenino	42
Masculino		15	26.3
Tipo de DM	Tipo 1	2	3.5
	Tipo 2	55	96.5
Procedencia	Sacatepéquez	40	70
	Chimaltenango	6	10.5
	Guatemala	6	10.5
	Escuintla	2	3.5
	Quetzaltenango	1	1.8
	Suchitepéquez	1	1.8
Etnia	Ladino	42	75.4
	No ladino	14	24.6
Escolaridad	Ninguno	11	19.3
	Primaria	39	68.4
	Básico	5	8.8
	Diversificado	1	1.8
	Universitario	1	1.8

Según el objetivo específico número 2

Comprobar la presencia de microalbuminuria en muestra de orina en paciente diabéticos mediante tiras reactivas de Micral-Test.

Gráfica 1. Presencia de microalbuminuria en muestra de orina

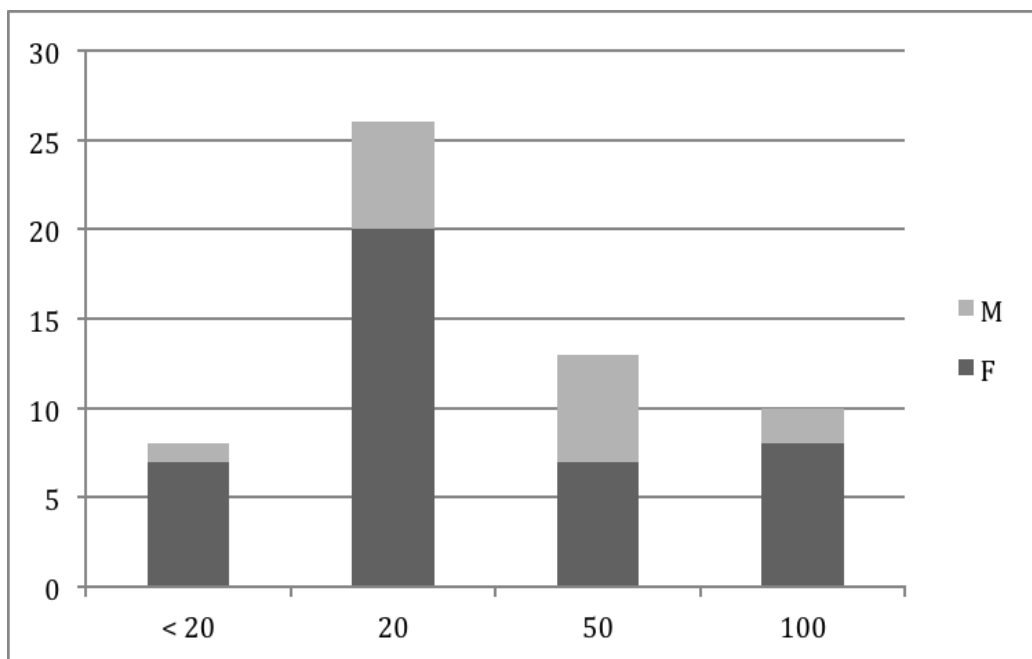


Durante el estudio se comprobó la presencia de microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, como se observa en la gráfica un 86% fue positivo con tira reactiva micral Test en orina.

Para responder el objetivo específico número 3

Evaluar las concentraciones de microalbuminuria por medio de tira reactiva de Micral-Test en muestra de orina de pacientes, como método de predictor de nefropatía diabética

Gráfica 2. Concentración de microalbuminuria en orina



En esta gráfica nos muestra que el mayor porcentaje de detección de microalbuminuria fue de 20mg/L, seguido por 100mg/L y 50mg/L. Lo cual indica que la mayoría de pacientes ya esta iniciando con daño renal.

Para responder el objetivo específico número 4

Estimar la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus

Tabla 2. Porcentaje de microalbuminuria en paciente diabéticos según concentración de microalbuminuria

Valor de microalbuminuria	Frecuencia	Porcentaje
<20	8	14.0
20	26	45.6
50	13	22.8
100	10	17.5
Total	57	100.0

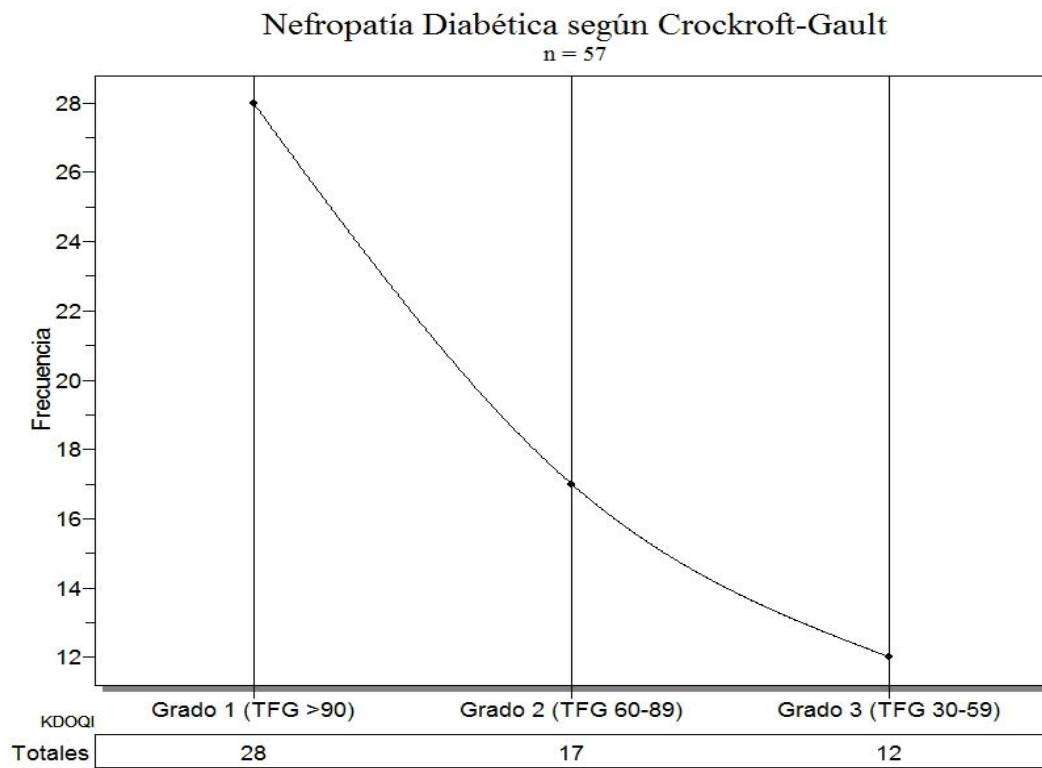
Se investigo el número de paciente que consultan en un año al Hospital Departamental Pedro de Bethacourt y sabiendo que el 30% sin hipertensión, se toma como población 299.

El 7.6% de los pacientes con microalbuminuria se presentaron al Hospital Departamental Pedro de Bethancourt en 1 año que duró el estudio.

Para responder el objetivo específico número 5

Determinar la frecuencia de nefropatía diabética incipiente en pacientes según filtrado glomerular calculado mediante la ecuación de Cockroff-Gault

Gráfica 3. Estimación de filtrado glomerular según ecuación de Cockroff-Gault

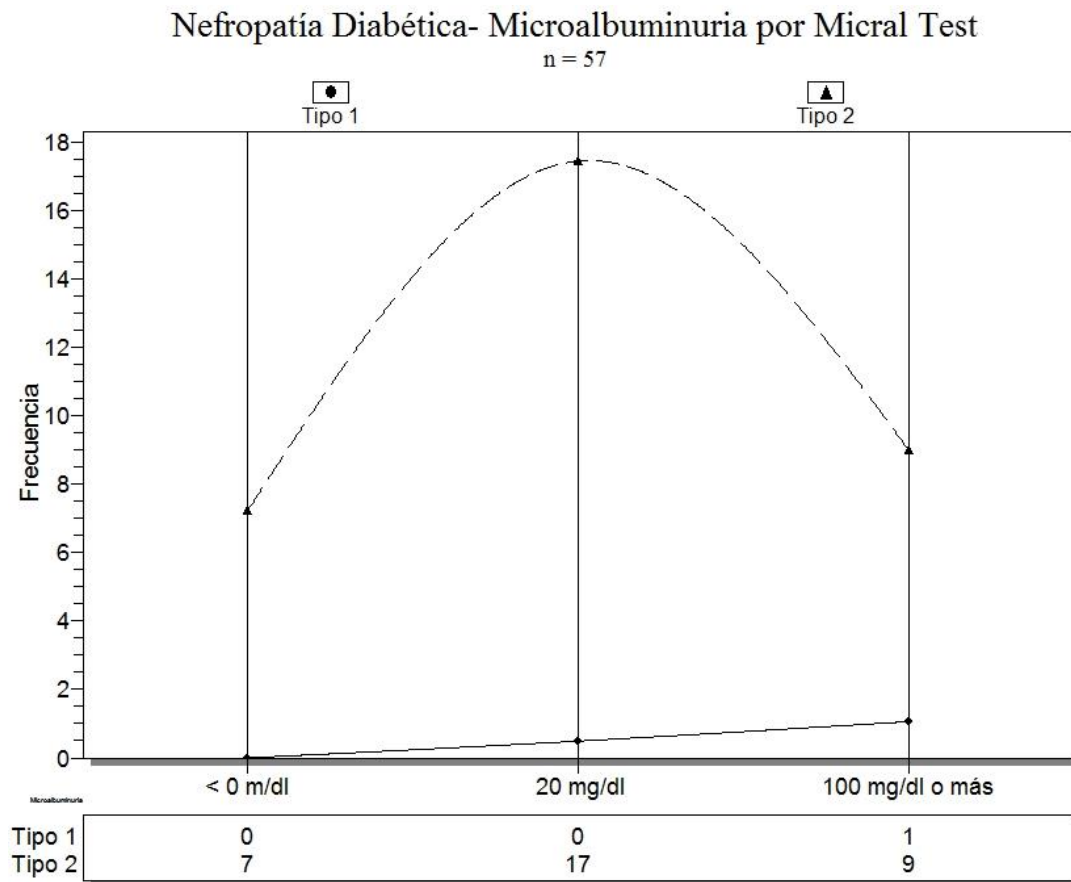


el 51% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 con microalbuminuria positiva ya tienen falla renal ya que se encuentran en estadio 2 y 3 según fórmula de Cockroff-Gault.

Para responder el objetivo específico número 6

Identificar si la nefropatía diabética incipiente es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2.

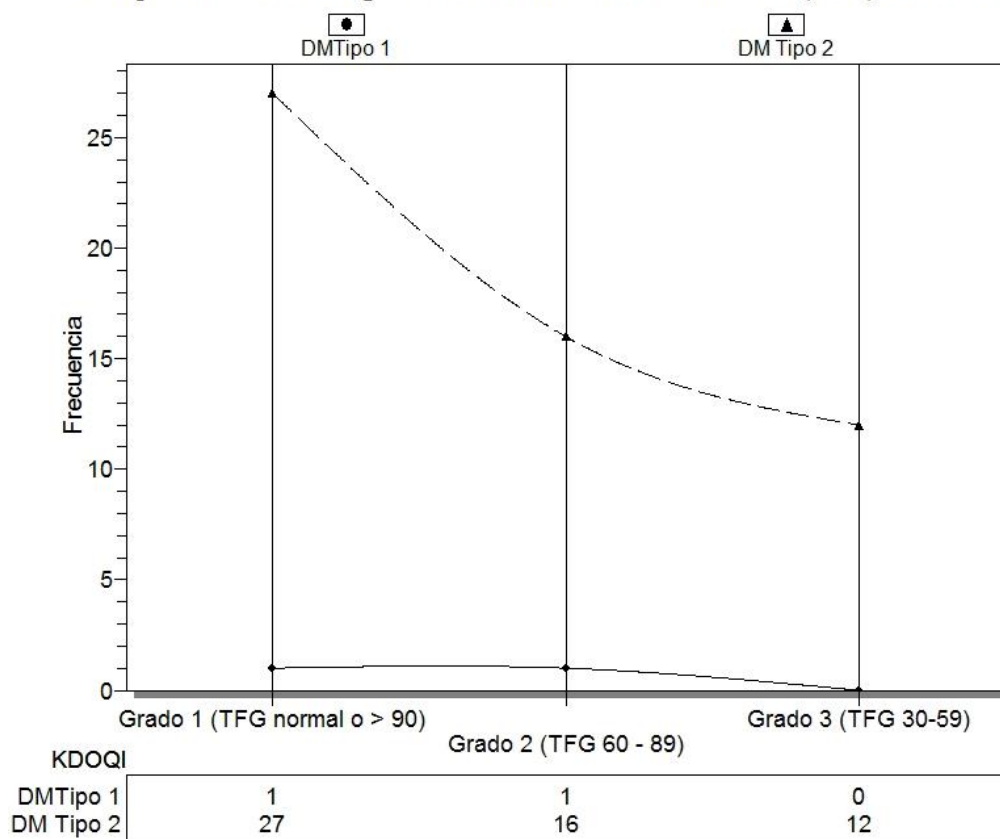
Gráfica 4



La nefropatía diabética detectada por medio de tira reactiva Micral-Test fue mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Gráfica 5

Nefropatía Diabética según Tasa de Filtración Glomerular (TFG) Crockroft Gault



La nefropatía diabética incipiente ya está establecida en la mayor parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, el cual lo correlaciones en el estadio 1 por medio de tasa de filtrado glomerular Crockoff-Gault, sin embargo el 51% de los pacientes que están entre el estadio 2 y 3 por tasa de filtrado glomerular ya tienen nefropatía diabética establecida por la disminución de la tasa de filtrado glomerular.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La nefropatía diabética constituye una de las complicaciones más invalidantes de la diabetes mellitus. Los principales factores de riesgo modificables para la aparición de nefropatía diabética son el mal control de la glicemia, la hipertensión arterial, la presencia de microalbuminuria.(14) El crecimiento mundial de la enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reportado reiteradamente en los últimos años, siendo su prevalencia estimada de más del 10% de la población adulta.(19) Por tal razón se realizó este estudio para detectar de manera temprana microalbuminuria en las personas con diabetes mellitus como predictor de manera temprana, nefropatía diabética incipiente estadio 3, para poder dar tratamiento con antihipertensivos como nefroprotector como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) a dosis bajas y así poder retrasar la aparición de la enfermedad renal crónica ya que tiene un elevado costo económico para salud pública.

De los 57 pacientes ingresados en el estudio, el 35% corresponde a las edades de 41 y 60 años de edad con una media de 52 IC 95% (51.3, 55.5) el 73.7% fueron mujeres, en donde se observó la mayoría son pacientes mujeres, similar al estudio de tesis de grado realizado en pacientes en Ecuador en 2012 donde el 77% fueron mujeres.(17)

Los pacientes con diabetes tipo 2 corresponde a la mayoría de los pacientes estudiados con un porcentaje de 96.5% en comparación con un 3.5% que fueron diabéticos tipo 1, el menor porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 coincide con estudios realizados en España en donde el porcentaje es del 0.3% (15) y además en Latinoamérica la estimación de personas con diabetes tipo 2 para el año 2000 fue de 35 millones y con estimaciones que para el año 2025 aumentaran a 64 millones.(5)

De los paciente estudiados el 70% corresponden al departamento de Sacatepéquez seguido del departamento de Chimaltenango y Guatemala con un 10.5%. Sacatepéquez tiene el mayor porcentaje ya que el Hospital Pedro de Bethancourt esta en dicho departamento y en cuanto a Chimaltenango y Guatemala esta relativamente cerca de Sacatepéquez. En cuanto a la etnia el mayor porcentaje (75.4%) corresponde a ladinos. La escolaridad predominante en los sujetos de estudio únicamente cursaron la primaria con un porcentaje del 68.4%.

En cuanto a la presencia de microalbuminuria en muestra de orina se comprobó que el 86% fue positivo y negativo en un 14%. El porcentaje de concentración de microalbuminuria, se obtuvo la concentración menor de 20 mg/L un 14%, en la concentración de 20 mg/L un 45%, en la concentración de 50 mg/L un 22% y en la concentración de 100 mg/L un 17%, esto indica que la mayoría de los pacientes

estudiados tienen microalbuminuria y por lo tanto se encuentra en el estadio 3 de la clasificación de nefropatía diabética en donde ya inicia la aparición de microalbuminuria como el primer signo clínico de la nefropatía diabética incipiente(15), en comparación con el estudio de tesis de grado realizado en Ecuador en 2012 los porcentajes son similares ya que ellos documentaron en concentración de 20 mg/L de 37%, en la concentración de 50 mg/L de 34% y en la concentración de 100 mg/L del 29%.(17)

De los estadios de nefropatía diabética calculado mediante tasa de filtrado glomerular con ecuación de Cockroff-Gault, los pacientes con estadio 1 fue 49.1%, del estadio 2 un 29.8% y estadio 3 el 21.1% la filtración glomerular es la suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionantes, que son en total unos dos millones. La disminución del filtrado glomerular es indicativa de insuficiencia renal. Esto indica que todos los pacientes ya tienen lesión renal pero la mayoría tiene aun un filtrado glomerular normal y un 21.1% ya tiene lesión moderada que pueden progresar al estadio 5 en donde ya esta establecida la insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis. (15)

La incidencia de nefropatía diabética incipiente en diabéticos tipo 2 es del 82% con concentración de microalbuminuria mayor de 20 mg/L y en diabéticos tipo1 un 4%. El porcentaje de pacientes con microalbuminuria mayor de 20 mg/L es similar al el estudio de tesis de grado realizado en Ecuador con porcentaje del 80% pacientes con microalbuminuria mayor de 20 mg/L. En cuanto a los cálculos de tasa de filtrado glomerular el mayor porcentaje se encuentran en los estadios 1 y 2 tanto en paciente con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

La nefropatía diabética detectado por medio de tira reactiva de Micral-Test en los sujetos de estudio en cuanto a porcentaje fue mayor en diabéticos tipo 2 pero la limitante del estudio fue que del total de 57 pacientes estudiados 55 fueron paciente con diabetes mellitus tipo 2 y del tipo 1 únicamente 2, por lo que seria bueno realizar el mismo estudio pero con una muestra de igual número de pacientes con DM tanto del tipo 1 y 2 para poder establecer en que tipo es mayor la nefropatía diabética.

En cuanto a la validez interna del estudio se da porque la muestra es mayor de 30 pacientes, que según la ley de los grandes números hace que sea un estudio valido y se pueda generalizar a toda la población.

En cuanto a la nefropatía diabética detectada al realizar la ecuación de Cockcroff-Gault para la tasa de filtrado glomerular, tanto los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 se encuentran el los estadios 1 y 2. Encontrándose entre una tasa de filtrado glomerular mayor de 90 y 60 ml/min.

La incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus ha incrementado de forma creciente en los últimos años y de forma paralela a esta plaga el aumento de la DM como causa de enfermedad renal crónica en estadio 5 (K-DOQI) por esta razón es imperativo continuar con investigaciones de detección de microalbuminuria en paciente diabéticos con un mayor número de personas tanto con diabetes mellitus tipo 1 y 2 y poder realizarlo con la primera orina de la mañana. Al realizar más investigaciones para la detección de microalbuminuria se estará contribuyendo para poder retrasar de alguna forma que la nefropatía diabética progrese a insuficiencia renal crónica terminal. Por esta razón es crucial que se continúe con las tutorías dentro del departamento de medicina interna para continuar con las investigaciones.

Para la realización del estudio la primera limitación que se encontró fue la de no contar en el laboratorio del hospital con las tiras reactivas para la detección de microalbuminuria por lo que fue necesario comprarlas por mis medios. Otra limitante, fue la no obtención de la primera orina de la mañana por la larga distancia que queda el hospital del hogar de los pacientes, y que la mayor cantidad de pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y muy pocos pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Además la mayoría de los pacientes con diabetes también tienen hipertensión arterial y ya con tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina u antagonistas de los receptores de angiotensina II lo cual los dejó fuera de estudio.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Si es posible la detección de microalbuminuria en orina de pacientes con diabetes mellitus, sin hipertensión arterial o enfermos agudos.
- 6.1.2 Con las características demográficas de la población de estudio el mayor porcentaje de edad de pacientes con diabéticos mellitus se encuentra entre los 41 y 60 años. El sexo femenino fue el predominante con diabetes mellitus con un 73.7%. La procedencia de la mayoría de los pacientes fueron del departamento de Sacatepéquez y ladinos. Un 68.4% de los pacientes únicamente cursaron educación primaria.
- 6.1.3 La presencia de microalbuminuria en orina fue positiva en un 86% de los pacientes incluidos en el estudio
- 6.1.4 La concentración de microalbuminuria medida en orina de pacientes con diabetes mellitus tanto de tipo 1 y 2 el mayor porcentaje obtenido fue de 20mg/L siendo 45.6% seguido de concentración de 50 mg/L con un 22.8% y un 17.5% con concentración de 100 mg/L la más alta concentración de microalbuminuria.
- 6.1.5 El estadio 1 de la enfermedad renal terminal fue más frecuente con un 49.1% seguido del estadio 2 con un 29.8% y un 21.1% para el estadio 3
- 6.1.6 La incidencia de nefropatía diabética incipiente fue predominante en paciente con diabetes tipo 2 con un 82%.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 A todos los pacientes que son evaluados en clínica 11 (de diabéticos) se les debe de monitorizar la presencia de microalbuminuria para poder detectar tempranamente nefropatía diabética incipiente para iniciar medidas preventivas para evitar iniciar terapia de diálisis a edades tempranas, o a corta evolución de le enfermedad.

- 6.2.2 Dar pláticas sobre las complicaciones que se desarrollan en los diabéticos al no tener un control adecuado de la glicemia, tanto a los pacientes como a los familiares para tener apoyo tanto de las instituciones de salud como del entorno familiar.

- 6.2.3 Crear folletos con ilustración sobre la complicación irreversible a nivel renal de la diabetes mellitus no controlada, para mayor comprensión por parte del paciente de la gravedad de tener glicemias elevadas, por inadecuado control o tratamiento

- 6.2.4 Sería oportuno investigar si hay relación con un valor elevado (mayor de 6.5%) de hemoglobina glicosilada y la presencia de microalbuminuria.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Patiño Torres MJ, Hernández Maurice E. Diabetes Mellitus Perspectiva epidemiológica e implicaciones clínicas. Med Interna. 2011;27 (1):7–22.
2. López Stewart G. Diabetes Mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. Medwave, Fac Med Univ Chile, Santiago. 2009 Dec 1;9(12):1–6.
3. Pappone M (Traducción). Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus (I). Am Diabetes Assoc Diabetes Care. 2012;35(1).
4. Han Cho N, Whiting D, Guariguata L et al. Atlas de la Diabetes de la Federación internacional de la diabetes. Federación internacional de la Diabetes. 2013;9.
5. López-jaramillo P, José J, Gómez-arbeláez et al. Combatir la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en Latinoamérica : características especiales que demandan acciones innovadoras. Clin Invest Arter. 2011;112:2–3.
6. Pablo J, Díaz M. Artículo de Revisión: Diabetes mellitus en Guatemala: aspectos epidemiológicos. Rev Guatem Cardiol. 2014;24:534–8.
7. Martínez Castela A, Navarro González J, Górriz Teruel J. Concepto y epidemiología de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Serv Nefrol Hosp Univ Bellvitge. 2010;1–2.
8. Iglesias JN. Objetivos terapéuticos en el paciente con nefropatía diabética : glucemia , presión arterial , lípidos y antiagregación. Serv Nefrol Hosp Gen Univ Ciudad Real. 1.
9. Alexandria V, Oklander A (traducción). Estándares para la atención médica de la diabetes-2012. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2012;35:1.
10. Sandholzer H FT. Guía Clínica Diabetes mellitus tipo 1. Ser Guías Clínicas MINSAL Minist Salud Gob Chile. 2013;
11. Sánchez Fuenes D. complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. Serv Med Interna Complejo Asist Avila. 2010;

12. Almeida FK, Gross JL, Rodrigues TC. Artículo Original Complicaciones Microvasculares y Disfunción Autonómica Cardíaca en Pacientes con Diabetes Mellittus Tipo 1. Serv Endocrinol do Hosp de clínicas Porto Alegre, Univ Fed do Rio Gd do Sul, Porto Alegre Bras. 2011;6:484–9.
13. Rubio LL, Fernández JS, Moreno IH. Complicaciones microvasculares : nefropatía diabética. Serv Endocrinol y Nutr Complejo Hosp Albacete Albacete España. 2012;11(17).
14. Fierro C JA. Nefropatía Diabética : fisiopatología, diagnóstico, evolución clínica y epidemiología. Dep Med Interna, Unidad Nefrol Clínica las Condes. 2009;20(5):639–50.
15. Juan NG, Carmen MF, Górriz Teruel JL et al. Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética. Serv Nefrol y Unidad Investig Hosp Nuestra Señora Candelaria , St Cruz Tenerife. 2012;7–10.
16. Mora Fernández C, Macía Heras M, Martínez Castela A et al. Fisiopatología de la nefropatía diabética. Grup Español Estud la Nefropatía Diabética Hosp Univ Nuestra Señora Candelaria St Cruz Tenerife. 2008;1:28 – 36.
17. Torres Guadalupe PS. Determinacion de microalbuminura en pacientes diabeticos como ayuda en el diagnostico de nefropatia diabetica. Esc Super Politécnica Chimboraso Fac Ciencias Riobamba Ecuador. 2012;27–50.
18. Tagle R, González F, Acevedo M. Microalbuminuria y excreción urinaria de albúmina en la práctica clínica. Rev Med Chile. 2012;140:797–805.
19. Jurge R. Alegre, Alberto Alles MA. Documento de Consenso : Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. 30 Agosto de 2013. :1–22.

VIII. ANEXOS

No. 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA INSIPIENTE

Número de expediente _____ Fecha _____

Edad _____ Sexo _____ Etnia: ladino _____ No ladino _____ Peso _____

Procedencia _____ Escolaridad _____

Diabetes tipo 1 _____ tipo 2 _____

Nefropatía según KDOQUI

- 1 > 90 _____
- 2 60 – 89 _____
- 3 30 - 59 _____
- 4 15 – 29 _____
- 5 < 15 _____

Resultado de Tira reactiva Micralt-Test para microalbuminuria

Microalbuminuria negativa (menor de 20 mg /L)

Microalbuminuria positiva (20 – 300 mg/L)

20 mg/l _____

50 mg/l _____

100 mg/l _____

Resultado de creatinina sérica _____

No. 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE

Número _____

La siguiente ficha corresponde al trabajo de investigación “Detección de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus como predictor de nefropatía diabética en clínica de diabéticos de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt” a realizarse por la Dra. María Magdalena García López residente II del departamento de medicina interna de dicho Hospital durante el periodo comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2013

El propósito de dicha investigación es detectar microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus, mediante primera muestra de orina con tira reactiva de Micralt-Test como predictor de nefropatía diabética y correlacionarlo con resultados de creatinina sérica para poder estadificar en grado de nefropatía diabética

Los resultados obtenidos de esta investigación serán utilizados únicamente con fines académicos

Consiento que se me realice dicha prueba ya que el resultado obtenido de dicha prueba puede ser de utilidad y beneficioso y autorizo que se realizada exclusivamente con los fines antes mencionados

No. 3

Según la distribución	Según los síntomas
Mononeuropatía:	Sensitiva
• Periférica	Motora
• Craneal: III, IV,VI	Autonómica:
Polineuropatía	• Cardiovascular
Multineuropatía	• Digestiva
	• Disfunción eréctil
	• Disfunción de vejiga
	Mixta

Tabla 1. Acciones biológicas de los factores de crecimiento involucrados en la fisiopatología de la nefropatía diabética.

Factor de crecimiento transformante- β

- Estimula la transcripción de genes y la producción de colágeno, fibronectina, tenasoina, osteonectina, osteopondina, trombospondina y glicosaminglicanos de la matriz.
- Provoca el ensamblaje de fibras, fibronectina y proteoglicanos para producir el estroma intersticial.
- Inhibe la transcripción de colagenasa y de estromalina.
- Estimula la síntesis de metaloproteinasas.
- Acción inmunosupresora local (disminuye la actividad de los linfocitos T y la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, salvo la IgA).
- Induce la síntesis de endotelina.

Factor de crecimiento del endotelio vascular

- Mitogénesis de células endoteliales.
- Favorece la permeabilidad vascular.
- Favorece la expresión de colagenasas y de serina proteasas.
- Producción de óxido nítrico y vasodilatación.
- Estimula el transporte de las hexosas.

Factor de crecimiento del tejido conectivo

- Efecto supresor sobre vías protectoras:
 - WNT (facilita la regeneración y la supervivencia celular).
 - BMP (proteína morfogénica ósea: inhibe el depósito matriz extracelular y bloquea el efecto de TGF- β).
- Efecto estimulador sobre vías dañinas:
 - Factor de crecimiento transformante- β .
 - Receptores de neurotrofina.
 - Receptores tipo integrina.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS COMO PREDICTOR DE NEFROPATÍADIABETICA INSIPIENTE" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señale lo que conduzca a su producción o comercialización total o parcial.