

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 11**



**CORRELACION BIOQUIMICA ENTRE EL FILTRADO GLOMERULAR Y
MICROALBUMINURIA EN ESTADIOS TEMPRANOS EN EL PACIENTE
DIABETICO TIPO 2**

**DR. FRANCISCO RICARDO RIOS RIVERA
RESIDENTE DE PRIMER AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**ASESOR
DR. NATALAEEL MARQUEZ**

JALAPA, VER; ENERO DEL 2014

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
3. DELIMITACION DEL OBJETO DE ESTUDIO	3
4. JUSTIFICACION	4
5. OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	5
6. HIPOTESIS	6
7. DESCRIPCION DE VARIABLES (DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES)	7
8. MARCO TEORICO	8
8.1 INTRODUCCION	8
8.2 CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD RENAL	10
8.3 FISIOPATOLOGIA DE LA NEFROPATIA DIABETICA	10
8.4 HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATIA DIABETICA	15
8.5 ALBUMINURIA Y PROGRESION DE LA LESION RENAL	15
8.6 PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA	21
9. DISEÑO Y METODOLOGIA	24
9.1 POBLACION DE ESTUDIO	24
9.2 UNIDAD DE OBSERVACION	24
9.3 TIEMPO DE LA INVESTIGACION	24
9.4 CRITERIOS DE INCLUSION	24
9.5 CRITERIOS DE EXCLUSION	24
9.6 TECNICAS DE INVESTIGACION	24
9.7 ENFOQUE DE INVESTIGACION	24
9.8 PRECEDIMIENTO E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION	26
10. CRONOGRAMA	27
11. BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus tipo 2 es la enfermedad endocrina más frecuente, siendo esta una enfermedad crónica no trasmisible que cobra cada vez mayor importancia tanto por su morbilidad y mortalidad a nivel mundial, como sus efectos discapacidades que influye la calidad de vida de quienes la padecen, así como entorno familiar.

Según estimaciones de la OMS y de la Federación Internacional de Diabetes, el número de personas con diabetes se está incrementando de manera epidémica en todo el mundo. Más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes, con previsiones que auguran unos 366 millones antes del 2030.

En la región de américa viven más de 57 millones de diabéticos, es aproximadamente más de la quinta parte del total de los casos a nivel del mundo, la cual será aumentada debido al estilo de vida que lleva la población general.

En la actualidad las consecuencias más importantes de la DM2 son las complicaciones vasculares y la glomeruloesclerosis, ya que después del descubrimiento de la insulina y el amplio uso de antibióticos, disminuyo en gran medida la muerte por coma diabético e infecciones.

Aunque en nuestro país existen las mismas medidas, debido a un efecto socio cultural, disminución de recursos económicos y el impedimento para llegar a lugares donde la atención primaria es la mayor dificultad la atención de estos pacientes.

La detección temprana del daño renal y su utilidad clínica ya ha sido confirmada. En la actualidad, la detección de microalbuminuria es un examen de rutina, mas no en nuestro medio, debe realizarse a todos los pacientes con diabetes mellitus con el fin de actuar oportunamente, ya que el 45% del total de ellos presentaran nefropatía y de estos dos terceras partes evolucionaran de manera lenta pero progresiva hacia la insuficiencia renal crónica en los siguientes 20 años.

Son múltiples los factores de riesgo que predisponen a la aparición o agravamiento de la nefropatía, dentro de los más destacados se encuentran al sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, la presencia de dislipidemias, deshidratación, infecciones el uso de tóxicos renales en forma de medicamentos o contraste radiológicos entre otros.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Nefropatía Diabética conlleva un incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con DM2 así se considera la causa individual más importante para el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en el occidente.

Según las recomendaciones de la ADA, la determinación de la microalbuminuria en pacientes con DM2 debería realizarse cuando se diagnostica la enfermedad y en caso de que la detección sea negativa, repetirla anualmente.

Existen estudios reportados por la ADA en los cuales se han encontrado que un porcentaje importante de adultos con DM2 presentan una tasa de Filtración Glomerular (TFG) alterada aunque no aumente la excreción urinaria de albumina.

Estos demuestran que pueden tener un deterioro significativo de la TFG sin aumento urinario de albumina, por lo tanto la evidencia de la utilización únicamente de la microalbuminuria como diagnóstico de ERC no es confiable y solo es posible detectar a partir del estadio 3 o mayores de ERC por este único método.

Por tal motivo y por la necesidad social, cultural, económica y de salud en nuestro país es indispensable identificar tempranamente la nefropatía diabética en los pacientes con DM2 estableciendo una relación directa entre la tasa de filtrado glomerular y la afectación renal al momento.

El presente trabajo pretende identificar estadio temprano de nefropatía en pacientes con DM2 en la Unidad de Alta Especialidad Adolfo López Mateos por medio de la medición de microalbuminuria en tiras reactivas (micral Test) y la estatificación MDRD -4, MDRD-6.

DELIMITACION DEL OBJETO DE ESTUDIO

AREA: Consulta externa y Pacientes Hospitalizados en la UMAE# 14 Veracruz, Veracruz

Grupo Etario: Pacientes Diabéticos tipo 2 de reciente diagnostico así como pacientes en control.

Aspecto: Delimitar la correlación bioquímica entre la tasa de filtrado glomerular, microalbuminuria y estatificación por MDRD -4, MDRD-6.

Tiempo: 1 de Abril al 1 de Octubre del 2014

JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus tipo 2 ya no es únicamente la enfermedad crónica degenerativa con mayor prevalencia en nuestro país, actualmente se considera una pandemia por el aumento en esta en la población, teniendo en cuenta que una de sus principales complicación es la nefropatía diabética, la cual en su estadio final conlleva a la necesidad del tratamiento sustitutivo ya sea por medio de la Diálisis Peritoneal o Hemodiálisis, es una necesidad en cuanto a la salud publica controlar y atender a toda esta población, siendo un principio fundamente e imprescindible su identificaron de manera temprana, para de esta manera evitar su rápida progresión a la falla renal terminal, determinada por una tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/dl.

Es necesario encontrar métodos, favorables, prácticos y que se encuentren a nuestro alcance para la detección de las complicaciones crónica en los pacientes diabéticos en este caso principalmente en cuanto a la nefropatía diabética.

Diversos estudio publicados por la ADA confirman que la albumina en orina es un indicador de daño renal, cardiovascular así como endotelial vascular de tal modo los pequeños incrementos de esta (microalbuminuria) constituye un diagnostico precoz del daño renal.

Por medio de la medición de microalbuminuria en orina así como de la estatificación por la fórmula de MDRD 4, MDRD 6 siendo esta última las más precisa, podremos determinar estadios renales tempranos y por este método hacer mayor énfasis en el control glucémico del paciente y protección renovascular siendo de esta manera una progresión más lenta al deterioro renal y alargando la necesidad de terapia sustitutiva renal.

El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de nefropatía que existe en los pacientes portadores de DM2 mediante la correlación de la tasa de filtrado glomerular, microalbuminuria y estatificación de lesión renal por medio de las fórmulas MDRD-4, MDRD 6 para de esta manera planificar una estrategia de

tratamiento para retrasar en la mayor parte posible la instauración de la falla renal terminal siendo necesaria la terapia sustitutiva de la función renal.

OBJETIVOS

GENERALES:

- 1) Determinar la correlación que existe en los pacientes portadores de DM2 y la tasa de filtrado glomerular/ microalbuminuria estadificando al paciente mediante la ecuación de MDRD -4, MDRD -6 para de esta realizar diagnostico precoz y evitar su rápida progresión a falla renal terminal.

ESPECIFICOS:

- 1) Instaurar un plan de tratamiento y control metabólico adecuado para evitar la progresión de lesión renal en pacientes portadores de esta en estadios tempranos.
- 2) Identificar de manera precoz la microalbuminuria dado que este es un indicador de lesión renal, cardiovascular y daño endotelial.
- 3) Determinar el valor predictivo de la microalbuminuria y la disminución del filtrado glomerular en la nefropatía diabética en pacientes de la UMAE Veracruz, Veracruz

HIPOTESIS

La tasa de filtrado glomerular y la microalbuminuria son marcadores precoces para el diagnóstico de nefropatía diabética en estadios iniciales, en los cuales las manifestaciones clínicas aún no se encuentran presentes.

VARIABLES

Variables Dependientes:

- 1) Nefropatía Diabética
- 2) Tasa de filtrado Glomerular (MDRD-4, MDRD-6)
- 3) Microalbuminuria

Variables Independientes

- 1) Tiempo de Evolución de DM2
- 2) Edad
- 3) Sexo
- 4) IMC
- 5) Dislipidemia
- 6) Antecedentes de cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial sistémica y otras crónico degenerativas

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años en todo el orbe.

En el año 2004, Wild et al.¹ hicieron una estimación respecto al número global de pacientes diabéticos en el mundo y calcularon que podrían llegar a 366 millones de personas en el año 2025, sobre todo a expensas de la DM tipo 2.

Curiosamente, entre los 10 países de máximo crecimiento de la DM figuran India, China, Indonesia, Pakistán o Bangladesh, al lado de países «desarrollados» como Estados Unidos, Italia y Japón.

Las repercusiones de la DM 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 acarrearía una tremenda comorbilidad que desembocara en tasas de mortalidad muy elevadas en dicha población.

En 2003 McKinlay et al.¹⁰ hablaban de la DM como de una auténtica «epidemia». Posteriormente, Lipscombe et al.¹¹ han comparado la evolución en la incidencia y prevalencia de la DM en el área de Ontario, Canadá, entre los años 1995 y 2005.

La incidencia se incrementó en un 69% y la prevalencia en el 27%, teniendo en cuenta que la mortalidad por diabetes disminuyó un 25%.

En mayo de 2008, The Lancet dedicó un número entero a la DM que explicaba en su editorial que el número de pacientes con DM1 se duplicaría en los siguientes 15 años, que el número de adultos diabéticos podía estimarse en aquel momento en 246 millones¹² y que la DM suponía el 6% de la mortalidad global, el 50% de ella de origen cardiovascular. Igualmente, se explicaba que individuos de origen anglosiático emigrados a Europa presentaban antes la DM, que la incidencia de DM1 estimada en Finlandia para el año 2010 ya se había constatado en el año 2000, que 22 millones de niños en todo el orbe presentaban en ese momento DM2, la

llamada diabetes *moody*, y que la DM gestacional se presentaba en un 5% de las gestantes, en otras palabras, en 2008 se informaba de que estábamos asistiendo a una «escalada» en el riesgo de DM.

CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD RENAL

Entre el 25-40% de los pacientes diabéticos presentaran 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, manejo adecuado o no de la presión arterial, dislipemia, tabaquismo, aparición de microalbuminuria o progresión hacia proteinuria), lo que marcará la evolución hacia la nefropatía establecida.

Aunque hasta fechas recientes se ha considerado que la nefropatía se desarrolla con mayor frecuencia en la DM1, dado que la prevalencia de la DM2 es 10 a 15 veces superior, el resultado es que el 90% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis son pacientes con DM2.

En estudios realizados en grandes poblaciones, la incidencia acumulativa de nefropatía aumenta a lo largo de los años.

A los 30 años, el 44% de los pacientes con DM2 presentaron nefropatía, mientras que en aquellos con DM1 el porcentaje es del 20,2%.

La prevalencia media de microalbuminuria, proteinuria y disminución del filtrado glomerular (FG) 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 DM2 de diversos países, la prevalencia de microalbuminuria y proteinuria fue del 39% y el 10%, respectivamente.

El estudio NEFRON realizado en Australia¹⁶, con 3.893 diabéticos tipo 2, mostro 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.

Datos de un registro de pacientes diabéticos en Minnesota mostraron que la duración media desde el inicio de la proteinuria hasta la insuficiencia renal terminal o el inicio de diálisis en pacientes con DM2 es de siete años¹⁹. En el mismo registro, la incidencia de pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica (ERC)

estadio 5 fue del 4,2% a los 5 años, del 10,7% a los 10 años y del 16,8% a los 15 años tras el diagnóstico de proteinuria.

La incidencia de la ERC estadio 5 se correlaciona con la duración de la diabetes, la duración e intensidad de la proteinuria, el control glucémico, el tipo de tratamiento de la hiperglucemia y la presencia de retinopatía.

La prevalencia de proteinuria se incrementa de forma significativa a partir de los 15 años del diagnóstico de la DM.

La aparición de ERC estadio 5 se incrementa de forma significativa a partir de los dos o tres años del inicio de la proteinuria.

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La presencia de hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y la fisiopatología de la nefropatía diabética (ND).

A pesar de ello, todavía no conocemos completamente los mecanismos íntimos responsables del desarrollo de la lesión renal por la hiperglucemia, aunque si sabemos que existen diversos procesos que participan en la patogénesis de la ND desde las fases iniciales, con cambios funcionales y estructurales tempranos que posteriormente conducirán a modificaciones hemodinámicas y a la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares, hasta el establecimiento definitivo de las alteraciones renales que caracterizan los estadios avanzados de la ND.

Vía enzimática del sorbitol

Esta vía enzimática tiene como primera enzima la aldosa-reductasa (AR), presente en diferentes órganos y tejidos, como el ojo, el riñón y los nervios periféricos, que es responsable de la reducción irreversible de la glucosa en sorbitol.

Esta vía, que se encuentra usualmente inactiva, en presencia de hiperglucemia y al aumentar los niveles de glucosa intracelular, se activa con la producción creciente de sorbitol, de modo que se inicia su propio proceso metabólico que interfiere con la vía glucolítica normal.

La activación de la AR produce daño celular *per se* y, además, incrementa el daño producido por otros mecanismos, como la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la glucosilación proteica¹.

El sorbitol, que difunde difícilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento del estrés osmótico intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular.

Además, se ha sugerido que la oxidación del sorbitol conduce, por una parte, a un aumento en la formación de metilglicoxal, un precursor de los productos avanzados de la glucosilación (AGE) que activa la PKC, mientras que, por otra parte, resulta en un aumento de los niveles de NADH (nicotinamida adenin dinucleotido reducido), que favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en el daño renal y retiniano pero no en el neuronal. Finalmente, existe una reducción de NADPH, lo cual favorece el estrés oxidativo, acelera los procesos de glucosilación y aumenta la actividad de la vía de las pentosas, y resulta a su vez en la activación de la PKC.

Proteína quinasa C

Esta enzima fosforila diversas proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares y participa en la regulación de diversas funciones vasculares, como la contractilidad, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. Las alteraciones atribuidas a la activación de la PKC son variadas y dependen de la función de esta enzima en las vías de transducción de señales y en su participación en la regulación de la expresión de diversos genes, incluidos fibronectina, colágeno tipo IV, inhibidor del activador del plasminogeno-1 y factor de crecimiento transformante (TGF) y su receptor.

En el contexto de la ND, la isoforma PKC- α 2 es la de mayor interés, dado que en el medio hipoglucémico aumenta su actividad en las células endoteliales, proceso mediado por el aumento en la síntesis de DAG.

La PKC- α 2 también activa la fosfolipasa A2 y aumenta la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano-A2, factores que alteran la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, fenómenos trascendentes en la génesis del daño renal en la diabetes mellitus (DM)

Productos avanzados de la glucosilacion

La formación de AGE se produce por reordenamientos moleculares subsiguientes a la unión de azúcares reductores como la glucosa con diversas moléculas como proteínas.

La formación de estos productos aumenta en una proporción mayor a la esperable en función de los niveles de glucemia, lo que sugiere que incluso elevaciones moderadas resultarían en la acumulación sustancial de AGE.

Las proteínas modificadas por los AGE pueden encontrarse en diferentes niveles, como el plasma, el compartimento intracelular y en la matriz extracelular; especialmente en la pared arterial, el mesangio, las membranas basales glomerulares, los capilares sanguíneos, la vasculatura retiniana, el cristalino, el perineurium y las fibras nerviosas.

La afectación derivada de los AGE se produce por la alteración de la estructura y la función de las proteínas a las que se unen los azúcares, pero también se debe a la unión a receptores específicos que se expresan en diferentes localizaciones, como en podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.

La unión a estos receptores resulta en la generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B, la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o la interleucina (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), y la proliferación de diversas células, como macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso arterial.

Estrés oxidativo

La situación en la que existe un exceso de moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante se denomina estrés oxidativo.

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo a través de diferentes mecanismos, como las alteraciones del metabolismo mitocondrial o la estimulación de la vía de la NADPH oxidasa.

Por otra parte, la elevada actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de estas moléculas, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido.

Esta situación se ha relacionado con fenómenos de peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, e inducción de apoptosis.

En la ND se ha demostrado una relación directa entre la gravedad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo.

Así, el daño oxidativo del ADN en pacientes con ND establecida es mayor que el observado en pacientes con microalbuminuria, mientras que los niveles de peroxidación lipídica es mayor en aquellos individuos con un incremento en la excreción urinaria de albumina (EUA) respecto a los normoalbuminúricos.

Por otra parte, se ha constatado la presencia de productos de glucooxidación y lipooxidación en la matriz mesangial y en las lesiones nodulares glomerulares de pacientes diabéticos.

Finalmente, en pacientes con ND se ha evidenciado una reducción de la actividad enzimática de superóxido dismutasa, uno de los principales sistemas de defensa antioxidante⁸.

Inducido por hipoxia ¹, son el mecanismo esencial en la regulación transcripcional del VEGF.

En el contexto de la DM, diversos elementos, como los AGE, el factor de crecimiento similar a la insulina, el TGF- β , la IL-1 y la IL-6, representan un estímulo para la producción de VEGF.

Estudios en biopsias renales de pacientes con ND han demostrado que en las áreas de glomeruloesclerosis existe una disminución de las células que expresan VEGF.

Sin embargo, el daño en las células del epitelio visceral va a producir un aumento de la expresión de VEGF local, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y una alteración del funcionamiento de la célula endotelial.

Factor de crecimiento del tejido conectivo

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) 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 CTGF 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.

La atenuación de la expresión del CTGF se asocia en modelos animales a una reducción de la expansión de la matriz mesangial y de la glomeruloesclerosis y la fibrosis intersticial¹¹.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es, posiblemente, el sistema biológico más importante en la patogenia y la fisiopatología de la ND, la 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 de la presión de filtración.

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 profibroticas.

Finalmente, la Angiotensina II estimula la producción de aldosterona, la cual contribuye a los efectos deletéreos sobre el riñón en el paciente diabético.

Inflamación

Son diversos los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la inflamación que intervienen en la patogenia de la ND.

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 EUA esta 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 ND.

Modelos experimentales de ND 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 ND. 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 citocinas pueden ser un predictor de disfunción renal temprana en pacientes diabéticos normoalbuminúricos¹⁵. 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.

En modelos experimentales de DM, los niveles renales de TNF- α se encuentran aumentados, lo que se relaciona con la hipertrofia renal y la hiperfiltración, alteraciones iniciales en el desarrollo de la ND. Asimismo, los niveles de expresión y la excreción urinaria de TNF- α se asocian con la EUA, con un incremento significativo de los niveles de esta citocinas en la orina y en el fluido intersticial renal que precede al aumento de la EUA. Finalmente, el TNF- se relaciona de forma directa e independiente con marcadores de daño glomerular y túbulo-intersticial.

HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATIA DIABETICA

La ND 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.

El estudio de la DM tipo 1, dado que en este tipo es posible determinar el inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la ND.

Sin embargo, en la DM tipo 2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la ND establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de DM, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad.

La incidencia máxima de esta complicación se observa a partir de los 10-14 años del diagnóstico de la DM, 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 desarrollara 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 presentara microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico. Finalmente, es importante resaltar que la evolución de la ND se ve afectada por diversos factores que influyen en el desarrollo y progresión de esta complicación, como son los factores raciales y genéticos, el control metabólico y de la presión arterial, el tabaquismo o los cuidados básicos iniciales que haya recibido el paciente.

El curso evolutivo de la ND puede dividirse en cinco estadios:

Estadio 1.

Hipertrofia renal-hiperperfiltración.

Un porcentaje significativo de los pacientes presenta, tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, un aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular, factor este último que se ha demostrado como un predictor independiente del desarrollo futuro de micro- 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.

II. 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 EUA es normal, aunque en relación con el ejercicio físico o un mal control metabólico puede observarse microalbuminuria intermitente.

III. 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 ND, que establece la presencia de ND 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.

Desde un punto de vista clínico, suele iniciarse la elevación, de la tensión arterial, que en los casos de DM tipo 2 suele ser una situación establecida, sin observarse reducción del filtrado glomerular por debajo de los límites normales.

IV. Estadio 4.

Nefropatía diabética establecida.

Esta etapa define la ND propiamente dicha, que viene determinada por la presencia de proteinuria (excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/24 horas) o macroalbuminuria (EUA superior a 300 mg/día o cociente albumina/creatinina urinaria mayor de 300 mg/g), que en ocasiones puede ser de rango nefrótico.

Se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes con microalbuminuria progresaran 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.

Estructuralmente se describen de forma clásica cuatro tipos de lesiones Glomerulares:

- 1) Glomeruloesclerosis nodular, la lesión histológica más característica, descrita por Kimmesltiel y Wilson. Se caracteriza por la presencia de nódulos de un material amorfo, hialino, acelular, ocasionalmente con aspecto lamelar, que pueden observarse aislados o agrupados en un mismo glomérulo, y confluir y llegar a producir la oclusión de los capilares, suele afectar al glomérulo de forma segmentaria.

- 2) Glomeruloesclerosis difusa, que acompaña generalmente a la forma nodular y es la lesión más frecuente. Se caracteriza por el depósito intercapilar y mesangial de material hialino en la mayoría de los glomérulos y afecta al glomérulo como un todo, a diferencia de la forma nodular, donde la afectación es segmentaria.
- 3) Gota capsular, lesión muy sugerente de ND que corresponde al depósito homogéneo y localizado de material hialino eosinófilo en la vertiente parietal de la capsula de Bowman, entre la membrana basal y la célula epitelial.
- 4) Fibrin-cap (gorro hialino o gorro de fibrina), lesión resultante de la extravasación de componentes plasmáticos que se acumulan en segmentos periféricos del penacho capilar.

Además del daño glomerular, también existe afectación tubulointersticial y vascular. Las lesiones túbulo-intersticiales se caracterizan por fibrosis intersticial y atrofia tubular, con un engrosamiento desproporcionado de las membranas basales tubulares respecto a otras causas de atrofia tubular.

El cambio vascular más característico es la hialinosis arteriolar, que afecta tanto a la arteriola aferente como a la eferente.

La afectación de esta última es virtualmente patognomónica de ND.

Respecto a la inmunofluorescencia, la presencia de los depósitos lineales de IgG y albumina en las paredes de los capilares glomerulares, así como en las membranas basales de túbulos y capsula de Bowman, representan los cambios más característicos.

V. 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 determinara la aparición de sintomatología urémica y el desarrollo de complicaciones asociadas, y determinara la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

ALBUMINURIA Y PROGRESION DE LA LESION RENAL

La asociación entre proteinuria y el desarrollo de insuficiencia renal es bien conocida desde hace varias décadas⁴. Una vez aparece macroalbuminuria, la caída del filtrado glomerular se acelera a un ritmo de unos 11 ml/min/año, aunque puede llegar a ser tan pronunciada como 20 ml/min/año.

En un paciente con función renal normal, esto significa la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en menos de 7-8 años.

Aunque en la observación a corto-medio plazo no se aprecia esta progresión acelerada en pacientes con microalbuminuria, hace unos 30 años los popularmente conocidos como los «tres mosqueteros» de la nefropatía diabética, Mogensen, Parving y Viberti, establecieron esta condición como un claro factor de riesgo para el desarrollo de futura macroalbuminuria e insuficiencia renal.

En aquellas primeras series, el 80% de los pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria pasaron a macroalbuminuria en los siguientes diez años, en contraposición al 0% de los pacientes normoalbuminuricos.

Cuando esta misma observación se trasladó a los pacientes con diabetes tipo 2, la relación siguió siendo muy importante, fundamentalmente en el valor predictivo negativo: solo el 6% de los pacientes normoalbuminuricos progresaba a macroalbuminuria.

La relación como predictor positivo, aun siendo importante (22% de pacientes con microalbuminuria progresaban), no era tan fuerte como en los diabéticos tipo 1, traduciendo la posible etiología multifactorial de la albuminuria (edad, hipertensión arterial, hiperglucemia) en los pacientes con diabetes tipo 2.

Integrando albuminuria y filtrado glomerular en la evaluación de la nefropatía diabética

La albuminuria y tasa de filtrado glomerular, son variables continuas relacionadas con el pronóstico renal y cardiovascular.

Para categorizar mejor el riesgo de los pacientes, y con el conocimiento ya mencionado que no todos los pacientes diabéticos con filtrado glomerular reducido presentan albuminuria, los investigadores del estudio ADVANCE analizaron el valor predictivo de integrar ambos parámetros.

Con los datos del estudio observaron que ambas variables tenían una relación independiente con los eventos y que el peor pronóstico lo presentaba el grupo con filtrado glomerular reducido ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y macroalbuminuria ($> 300 \text{ mg/g}$), que tenía un riesgo 3,2 veces mayor de eventos cardiovasculares, 5,9 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y 22,2 mayor riesgo de eventos renales en comparación al grupo normoalbuminurico con filtrado $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 33.

La observación de este fenómeno en otros estudios realizados en pacientes con afectación renal por múltiples etiologías y también en población general ha acabado ejerciendo una notable influencia en las guías de practica clínica de la enfermedad renal crónica, que han incluido en sus recomendaciones la utilización integrada de ambos parámetros tanto para el estadiaje como para la evaluación del riesgo renal y cardiovascular de los pacientes.

Se debe determinar la albuminuria, evaluar el filtrado glomerular y actuar en consecuencia.

En pacientes con nefropatía diabética, con el objetivo de conseguir mejores resultados clínicos, los datos sugieren que las estrategias terapéuticas que se asocian a una mayor reducción de la albuminuria podrían ser más cardio- y vasculoprotectoras, además de su beneficio en enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA

Beneficios del control glucémico

Existe evidencia de que un control estricto de la glucemia es efectivo en el manejo de la ND.

El United Kingdom Propective Diabetes Study (UKPDS) mostro inicialmente que disminuir los niveles de glucosa reducía el riesgo de complicaciones en los pacientes con DM tipo 2 inicial, si se comparaba el tratamiento convencional frente al intensivo, durante diez años en los que hubo diferencias en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) de 7,9% frente a 7,0%.

De esta forma, un control glucémico temprano se asoció a reducciones en el riesgo del daño macrovascular, microalbuminuria, proteinuria y elevación de creatinina plasmática.

En la extensión de este estudio durante diez años más, el control glucémico intensivo logro una reducción continuada en el riesgo de complicaciones microvasculares.

Estudios más recientes han generado controversia acerca de los beneficios del control glucémico intensivo sobre las complicaciones macrovasculares en la DM tipo 2, en los que el exceso de hipoglucemias y la ganancia de peso, en términos generales, hicieron que no se redujera el riesgo de eventos como era esperado cuando se alcanzaba un objetivo de HbA1C quizás demasiado bajo en pacientes de riesgo alto.

Otro parámetro que se ha de tener en cuenta es la hiperglucemia postprandial, que se asocia con hiperinsulinemia posprandial y elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos, quilomicrones remanentes y concentraciones altas de ácidos grasos libres que pueden inducir disfunción endotelial, niveles reducidos del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), predominio de partículas pequeñas y densas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) e hipercoagulabilidad, lo que implica que se considere en la actualidad como un factor de riesgo vascular independiente.

También en la DM tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial/ Diabetic Complications Consortium [DCCT/EDIC]) el tratamiento intensivo con insulina que redujo la HbA1C de 9,1% a 7,0% fue capaz de disminuir significativamente el riesgo

de eventos cardiovasculares, albuminuria, y en seguimiento posterior a largo plazo reducir al menos un 50% el riesgo de enfermedad renal.

Desde el punto de vista estrictamente renal, se acaba de publicar una revisión sistemática y metaanálisis con el único objetivo de evaluar el efecto que el control estricto de la glucemia tiene sobre el desarrollo de eventos renales.

Se incluyeron siete ensayos con 28.065 pacientes seguidos entre 2 y 15 años. Comparado con el control convencional, el estricto redujo el riesgo de microalbuminuria (reducción del riesgo: 0,86 [intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,76- 0,96]) y macroalbuminuria (RR: 0,74 [0,65-0,85]), pero no para doblar la cifra de creatinina (RR: 1,06 [0,92-1,22]), no retraso la entrada en diálisis (RR: 0,69 [0,46-1,05]) ni hubo menos muertes de origen renal (RR: 0,99 [0,55-1,79]).

Los autores concluyen que el beneficio del control glucémico estricto es reducido para objetivos renales y no creen que esta falta de reducción del riesgo se deba a un control escaso, ya que hubo más de un 1% de diferencia entre las HbA1C y la mayor del grupo intensivo fue 7,1%.

La HbA1C es el primer objetivo para el manejo de la hiperglucemia, se relaciona claramente con el estado metabólico y el riesgo NCV, y además debe ser controlada sin inducir hipoglucemia. Existe un grado alto de consenso entre las guías de tratamiento.

La American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la National Kidney Foundation (NKF) y, en general, la mayoría de las guías nacionales e internacionales recomiendan alcanzar una HbA1C < 7%.

Sin embargo, la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) se mantienen alineadas con el DCCT y el objetivo de HbA1C < 6,5%, para intentar minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones.

Recientemente y de acuerdo con los escasos resultados sobre la modificación del riesgo en los estudios previamente descritos, y aunque el objetivo general es válido para la mayoría de los enfermos, la ADA-EASD ha considerado individualizarlo con el fin de ser más o menos estrictos en los valores de HbA1C que se han de alcanzar, siempre consensuados con el paciente y dependiendo de las condiciones que le rodean, de forma que un objetivo puede no ser apropiado para algunas personas

en las que el riesgo potencial de un control glucémico estricto sobrepasa los beneficios que brinda.

Beneficios del tratamiento antihipertensivo

La HTA se asocia con frecuencia a la DM hasta en un 70% y en la práctica totalidad de los enfermos con ND; además, puede ser responsable de tres cuartas partes del riesgo de estos pacientes.

Cuando coexisten HTA y DM, se duplica el riesgo de sufrir una complicación CV y, si es renal, se multiplica por cinco.

Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la reducción de las cifras de presión arterial (PA) que ofrece el tratamiento antihipertensivo a la hora de disminuir el riesgo NCV de los pacientes diabéticos.

Sin embargo, aún no existe cuerpo de evidencia suficiente para definir hasta donde bajar las cifras de PA y el único gran ensayo que consiguió alcanzar una PA sistólica < 120 mmHg (PA = 119/64 mmHg) en el grupo de tratamiento intensivo (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure [ACCORD-BP]) no fue capaz de reducir el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio, muerte CV e ictus no fatal.

Solo el ictus, como objetivo secundario, disminuyó de forma significativa en el brazo de tratamiento intensivo.

Incluso se ha llegado a proponer, en un análisis a posteriori del International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST), una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reducción de la PA sistólica, que podría estar entre 115-120 mmHg, solo se conseguiría incrementar el riesgo de sufrir eventos NCV en pacientes de alto riesgo.

En este mismo estudio también se evidenció un empeoramiento de la función renal en el grupo de tratamiento intensivo, evaluado como duplicidad de creatinina, comparado con el grupo de tratamiento estándar, si bien la albuminuria también se redujo significativamente.

DISEÑO Y METODOLOGIA

Se realizara investigación en forma prospectiva, observacional y analítica.

POBLACION O UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes Diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico y en control por medio de la Consulta Externa de la Unidad Medida de Alta Especialidad #14 Veracruz, Veracruz

1. TIEMPO

El tiempo empleado será de 6 meses del 1 de abril del 2014 al 1 de septiembre del 2014, por medio del expediente clínico así como análisis bioquímicos de microalbuminuria y tasa de filtrado glomerular estadificado por medio de la formula MDRD -4, MDRD.6

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes Diabéticos Tipo 2 de reciente diagnóstico y en control por medio de la Consulta Externa y Hospitalización en el piso de MI entre los 30 y 70 años de edad en la UMAE #14 Veracruz, Veracruz.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- + Pacientes Diabéticos tipo 1
- + Pacientes Diabéticos tipo 2 menores de 30 años y mayores de 70 años
- + Pacientes con otra causa patológica de microalbuminuria

4. TAMAÑO DEL ESTUDIO Y MUESTRA

Muestra de 50 pacientes tomados de forma al azar, diabéticos tipo 2, derecho habientes al IMSS en UMAE #14 que se encuentro en control por medio de la CE de Medicina Interna así como Hospitalizado en el piso de MI.

5. TECNICAS DE INVESTIGACION

Documentales: Expedientes, historia clínica, resultados de laboratorio, proteínas y microalbuminuria en orina.

6. ENFOQUE DE LA INVESTIGACION

Este trabajo pretende demostrar la relación directamente proporcional que existe mediante la detección precoz de microalbuminuria con la detección temprana de daño renal glomerular secundario a nefropatía diabética y de este modo instaurar un mejor control metabólico así como seguimiento del paciente para evitar su evolución a falla renal terminal ameritando de este modo el tratamiento sustitutivo de la función renal, de esta manera existirá una mayor supervivencia para el paciente como una mayor calidad de vida y se realizara un menor gasto económico para la salud pública de nuestro país.

7. PRECEDIMIENTO E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION

Los pacientes serán evaluados mediante la determinación de creatinina plasmática así como medición de microalbuminuria en orina.

Recurso Institucional: Unidad Médica de Alta Especialidad Veracruz, Veracruz

CRONOGRAMA

MES	ACTIVIDAD
ABRIL	SELECCIÓN AL AZAR DE EXPEDIENTES DM2 QUE CUMPLAN CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION
MAYO	RECOPIACION DE DATOS
JUNIO	RECOPIACION DE DATOS
JULIO	RECOPIACION DE DATOS
AGOSTO	ANALISIS DE INFORMACION
SEPTIEMBRE	CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolucion de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en poblacion adulta espanola. *Med Clin (Barc)* 2007;129(18):716-7.
3. Rodriguez Panos B, Sanchis C, Garcia Gosalvez F, Divison JA, Artigao LM, Lopez Abril J, et al. The prevalence of diabetes mellitus and its association with other cardiovascular risk factors in the province of Albacete. The Vascular Disease Group of Albacete (GEVA). *Aten Primaria* 2000;25(3):166-71.
4. Castell C, Treserres R, Serra T, Goday A, Lloveras G, Sellares L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucosa tolerante test-based population study. *Diab Res Clin Metab* 1999;43(1):33-40.
5. Goday A. Epidemiologia de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2000;55:234-41.
6. De Pablos Velasco PL, Rodriguez-Perez F, Perez-Moreno JE, Ania-Lafuente B, Martinez Martin FJ, Aguilar JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en Santa Maria de Guia. Estudios sobre diabetes mellitus en Canarias. Serie epidemiologica. Servicio Canario de Salud; Las Palmas Gran Canaria 1999.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Diabet.es Study. *Diabetologia* 2011;DOI 10.1007/s00121-011-2336-9.
8. Informe Instituto Nacional de Estadistica, Madrid, 2000.
9. Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit* 2002;16:511-20.
10. McKinlay J, Marceasu L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000;356:757-61.
11. Lipscombe L, Hux JE. Trends in diabetes, prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369:750-6.
12. The global challenge of diabetes. *Lancet* 2008;371:1723.
13. Martinez-Castelao A, De Alvaro F, Gorriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S20-4.
14. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
15. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; for the DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006;69:2057-63.
16. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *MJA* 2006;185:140-4.
17. De Pablos PL, Ampudia FJ, Conos A, Bergonon S, Pedrianes P. Prevalencia estimada de insuficiencia renal cronica en Espana en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2010;134:340-5.
18. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):1-179.

- 19.** Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based Study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1989;111:788-96.
- 20.** Hasslacher CH, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
- 21.** Friedman EA, Friedman AL, Eggers P. End-stage renal disease in diabetic persons: is the pandemic subsiding? *Kidney Int Suppl* 2006;(104):S51-4.