

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE MEDICINA

**“MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DETECCIÓN TEMPRANA Y
PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL EN POBLACIÓN CON FACTORES DE
RIESGO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO ISSSTEP DURANTE EL
PERIODO ENERO 2020 – SEPTIEMBRE 2022.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LLUVIA MIXLITZIN ALVARADO ROBLES

CVU 1313827

FECHA DE PRESENTACIÓN 03/2023

ASESORES

• **ASESORA DE TESIS:**



**DRA. JUANA MORALES
MONTERROSAS.**
NEFRÓLOGA PEDIATRA.
COORDINADORA DE
TRASPLANTES DEL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO.
ISSSTEP.



**DR. MIGUEL ANGEL
MARTINEZ ROMERO**
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
EPIDEMIOLOGÍA DEL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO.
ISSSTEP.

• **ASESOR METODOLÓGICO:**

ÍNDICE

I.	Resumen	3
II.	Introducción	3
III.	Objetivos.....	4
IV.	Hipótesis.....	4
V.	Material y Métodos.....	4
VI.	Conclusiones	5
VII.	Antecedentes Generales	6
VIII.	Prevalencia	8
IX.	Fisiopatología	9
X.	Diagnóstico	11
XI.	Indicadores Bioquímicos	12
XII.	Tratamiento	13
XIII.	Justificación	14
XIV.	Hipótesis	14
XV.	Objetivos General y Específicos	14
XVI.	Material y Métodos	15
	a. Población de estudio	
	b. Criterios de inclusión y exclusión	
	c. Clasificación de microalbuminuria (KDIGO 2012)	
	d. Seguimiento y división en grupos	
XVII.	Resultados	16
XVIII.	Discusión	32
XIX.	Conclusiones	32
XX.	Bibliografía	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El concepto de microalbuminuria se acuñó en el año de 1982 y fue utilizado como un marcador biológico precoz que indicaba alta mortalidad en paciente con diagnóstico de nefropatía diabética, encontrando una asociación estrecha con el riesgo cardiovascular por lo que se consideró un indicador de mortalidad y disfunción endotelial y/o alteración vascular en la hipertensión arterial sistémica.

Si bien la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 es variable de acuerdo a la situación geográfica, asociación con Hipertensión Arterial Sistémica o bien la raza, se ha encontrado un aumento del riesgo de presentar cifras elevadas de microalbuminuria en pacientes con asociación de ambas comorbilidades tales como Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus tipo 2, aumentado así el riesgo de Nefropatía Diabética. Se estima que entre el 20-30% de los pacientes con descontrol metabólico tendrá presencia de albuminuria al momento del diagnóstico de los cuales aproximadamente un 75% presentará datos de albuminuria grado A2 y el 25% restante con presencia de albuminuria grado A3, conforme la evolución natural de la enfermedad; dicho lo anterior se estima que aproximadamente el 30% de la población portadora de Diabetes Mellitus tipo 2 desarrollarán Nefropatía Diabética a los 10 años del tamizaje, de los cuales un 20% progresará a Enfermedad Renal crónica terminal ameritando terapia de reemplazo renal.

Con respecto a Hipertensión Arterial Sistémica se recomienda la detección de albuminuria como método de estratificación de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes portadores de larga evolución misma que oscila en un amplio intervalo que va desde el 5% al 30%, dicho margen se atribuye a las diferencias étnicas y exposición a factores de riesgo, así como su asociación o no con Diabetes Mellitus tipo 2.

JUSTIFICACIÓN

La importancia del Cribado Inicial y el Seguimiento mediante métodos accesibles y económicos permite el identificar de manera inicial el Daño Renal y su progresión en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica en descontrol, con el objetivo de incidir en etapas tempranas para limitar el daño Microvascular y en un futuro impactar positivamente evitando las Terapias de Reemplazo Renal.

La detección del Cribado Inicial mediante la Tira Reactiva de Orina es un método asequible para Detección de Albuminuria; no obstante, es necesario solicitarlo bajo condiciones específicas para descartar falsos positivos y evitar sobre o subdiagnóstico de la patología renal en estadios iniciales o de progresión.

OBJETIVOS

- 1.- Detección de Microalbuminuria en pacientes con factores de riesgo vascular como Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica como Marcador Inicial de Daño Renal.
- 2.- Demostrar que la Microalbuminuria es un biomarcador útil, económico y accesible para detección temprana de Nefropatía Incipiente.
- 3.- Establecer un parámetro cuantitativo como valor pronóstico en la progresión de Daño Renal.
- 4.- Determinar la Respuesta al Tratamiento como seguimiento de la Microalbuminuria en pacientes con control de enfermedades crónico-degenerativas.

HIPÓTESIS

Los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica de más de 5 años de Evolución presentan algún grado de Albuminuria, mismo que puede ser útil como Marcador de Daño Temprano a nivel renal, así como marcador de seguimiento para la progresión o remisión del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Análisis de una población total de 122 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica de más de 5 años de diagnóstico realizando screening para detección de Proteinuria en rango subnefrótico o nefrótico durante el mes de noviembre del año 2019 mediante tira reactiva de orina.
- b) Se solicita Proteinuria en Orina de 24 horas para corroborar resultado de tira reactiva y continuar con Protocolo.
- c) Se realiza la clasificación de Microalbuminuria de acuerdo con las Guías KDIGO 2012 de acuerdo a las siguientes categorías: A1 Normal a Ligeramente Elevada (Menor 30 mg/g), A2 Moderadamente Elevada (30-300 mg/g) y A3 Gravemente Elevada (Mayor a 300 mg/g) para determinar el grado de Albuminuria, como marcador inicial y de seguimiento.
- d) Se excluye a pacientes sin comorbilidades y ausencia de albuminuria en el primer cribado, pacientes no derechohabientes, defunciones durante el estudio y limitación del seguimiento por pandemia, resultando un total de 106 pacientes de enero de 2020 hasta Marzo 2022.
- e) Se realiza la división en dos grupos; el primero con Rangos de Albuminuria A1 Normal a Ligeramente Elevada (Menor 30 mg/g) y A2 Moderadamente Elevada (30-300 mg/g) dando seguimiento de comorbilidades por parte de Clínica de Diabetes y Obesidad así como un segundo grupo con reporte de Albuminuria A3 Gravemente Elevada (Mayor a 300 mg/g) dando seguimiento por parte de Nefrología , recibiendo

tres consultas iniciales con diferencia de mes 0, mes 1, mes 6 y posteriormente seguimiento durante el año 2021 y año actual para determinar el impacto del control o descontrol en la progresión del daño renal durante su seguimiento.

- f) Se solicita nuevo control de Albuminuria para valorar la progresión o disminución de acuerdo a metas de control para Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, en este momento aún en espera de resultados para concluir estudio.

CONCLUSIONES

De manera prospectiva se analizaron los resultados del control inicial y el seguimiento de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica durante el periodo comprendido entre Enero 2020 y Septiembre de 2022 clasificando la presencia de albuminuria en Grado A1, A2 y A3 y su asociación con el control metabólico y/o antihipertensivo, el cual funciona como un parámetro bioquímico asequible para determinar el daño temprano y riesgo de progresión renal en ésta población.

Palabras Clave: Microalbuminuria, Detección Temprana de daño renal, Riesgo de Progresión, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica.

1.- Antecedentes Generales

La microalbuminuria es un marcador de disfunción vascular y por ende un marcador de daño temprano y predictor de riesgo cardiovascular en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica. La presencia de proteinuria en orina indica el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales que implican una lesión a nivel de la membrana basal glomerular comprometiendo así su función óptima, por lo que la detección de la misma en etapas tempranas de la enfermedad y su seguimiento es uno de los principales pilares en la evaluación en pacientes comórbidos para descartar, confirmar, prevenir o vigilar el daño renal asociado a enfermedades crónicas degenerativas y así evitar su progresión al fracaso de la función renal. Es importante considerar que el daño renal inicial es en muchas ocasiones una entidad asintomática durante su etapa subclínica que de acuerdo a su evolución genera alteraciones a nivel del endotelio vascular renal que al ser detectada en etapas tempranas pueden disminuir el riesgo cardiovascular y generar un impacto en la morbi-mortalidad.

La identificación temprana del riesgo cardiovascular atribuible a la albuminuria en pacientes con alto riesgo ha dirigido esfuerzos para el desarrollo de métodos no invasivos que permitan precisar el grado de lesión renal y su vigilancia, por lo que al ser considerada la microalbuminuria un biomarcador de lesión renal nos permite utilizar de manera primordial el recurso e iniciar las intervenciones pertinentes para la detección inicial y su seguimiento.

La hipertensión Arterial sistémica es considerada un marcador de riesgo cardiovascular ya que aumenta la presencia de aterosclerosis y por ende daño a órganos blanco de los cuáles el riñón se ve afectado de manera inversamente proporcional al descontrol hipertensivo, ya que existe una estrecha asociación entre la elevación de la presión arterial y el estrechamiento de las arteriolas por hialinización y esclerosis; dando como resultado una entidad patológica en aproximadamente el 30% de los casos, la nefrosclerosis que precisa ser una Enfermedad Renal Crónica con estrecho margen para requerir terapia de reemplazo renal, se cuenta con el antecedente del estudio HOPE, en donde se analizó una población de Pacientes Hipertensos bajo control mediante IECA versus Placebo durante un periodo de 4.5 años tomando como criterios de inclusión: edad mayor de 55 años, enfermedad cardiovascular previa o diabetes, sumados a un factor de riesgo cardiovascular, detectando una excreción urinaria de albúmina en el 97% de la población (9.043 individuos) detectando microalbuminuria en 1.140 (32,6%) de los pacientes diabéticos y en 823 (14,8%) pacientes sin diabetes, con aumento de la mortalidad asociada a daño macrovascular.

El reporte de casos de enfermedad renal que requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis en aquellos portadores de Hipertensión Arterial Sistémica ha aumentado en los últimos años como resultado del aumento en la esperanza de vida y el déficit control hipertensivo, en muchas ocasiones resultado de un mal apego de parte del paciente al tratamiento establecido, o bien por desconocimiento del impacto renal por parte del médico en aquellos

pacientes con riesgo cardiovascular, por lo que revisiones de Cochrane señalan que la Hipertensión Arterial Sistémica constituye la principal causa de Enfermedad Renal crónica.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es uno de los factores de riesgo renovascular, estimándose de acuerdo a la Organización Panamericana de la salud un incremento de aproximadamente 83% en la próxima década, y aquellos portadores que cursen sin una intervención específica aproximadamente un 40% de ellos progresarán a nefropatía diabética, y en el continuo renal se podrá observar el aumento de la albuminuria detectada evolucionando a una enfermedad renal terminal, por lo que la presencia de proteínas en orina es considerada una señal predictiva de daño renal que amerita un manejo terapéutico adecuado en nuestra práctica médica. Lo anterior va de la mano con el aumento del riesgo cardiovascular, ya que se ha observado una relación directa entre la excreción de proteínas e infarto agudo al miocardio o accidente cerebro-vascular, en pacientes diabéticos o no diabéticos, sin embargo, se van sumando factores al mismo.

El rol predictivo de la albuminuria es un indicador precoz de daño renal y se puede definir como la presencia de excreción urinaria de albúmina mayor a 30 mg/gr, o excreción de albúmina mayor a 300 mg en una recolección de orina de 24 horas, que de acuerdo a la Asociación Canadiense de diabetes luego de 2 o 3 muestras alteradas en un periodo menor a 6 meses podemos considerar la presencia de albuminuria patológica.

El objetivo de detectar de manera temprana la albuminuria patológica nos proporciona una gran ventana de oportunidad para evitar la progresión del daño renal una vez establecido el diagnóstico de una enfermedad crónico-degenerativa ya que su expresión clínica va de la mano con fracasos terapéuticos o requerimientos de alto costo, por lo que el manejo primordial de estas patologías permitirá ofrecer un horizonte terapéutico más amplio a nuestros pacientes, quienes de acuerdo a las cifras reportadas en la bibliografía desarrollarán en al menos 50% de ellos una nefropatía diabética establecida en los primeros 10 años posterior al cribado inicial, y de éstos aproximadamente un 30% serán considerados como portadores de enfermedad renal terminal.

Varias guías de manejo han recomendado a lo largo de los años la identificación y cuantificación de proteinuria usando la Relación albúmina/creatinina sobre la relación proteína/creatinina como marcadores de daño renal, haciendo énfasis en la repetición de la relación albúmina/creatinina para evitar el sobrediagnóstico por los cambios transitorios en la albuminuria dependientes de otros factores como procesos infecciosos, ingesta de fármacos, etc.

La albuminuria puede progresar en un 10-20% de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica a una enfermedad renal terminal requiriendo terapia sustitutiva de la función renal o en su defecto, trasplante renal, aumentando así también la mortalidad.

2.- Prevalencia

La enfermedad renal crónica afecta aproximadamente 20% de la población mundial debido a la influencia de múltiples factores que generan lesión progresiva y en muchas ocasiones irreversible que requerirá uso de tratamiento sustitutivo de la función renal, de los cuales podemos comentar que la hemodiálisis ha sido la más utilizada por facilidad de asegurar un acceso para su inicio precoz y disminuir el riesgo de mortalidad en las urgencias dialíticas.

En el año 2017 se reportó en México por parte del Instituto de Salud Pública la prevalencia del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100,000 habitantes. De igual manera se ha generado un gran impacto en las finanzas institucionales y la economía familiar. Se calcula que para el año 2014 el gasto de salud anual medio por persona portadora de Enfermedad Renal crónica fue de aproximadamente 8,966 dólares estadounidenses en la Secretaría de Salud, en tanto que el Instituto Mexicano del Seguro social destino más de 9,091 dólares estadounidenses.

Tanto la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad renal crónica representa una prevalencia alta en nuestro país, el reconocimiento de dichas entidades que se relacionan entre sí generando un aumento del riesgo cardiovascular ha permitido a las ciencias nefrológicas trascender ante un agravante problema de salud pública que pone en entre dicho las estrategias de prevención en la mortalidad prematura, que afectan directamente a la población con implicaciones sociales, laborales, económicas y de impacto psicológico en los que la padecen directamente e indirectamente como los cuidadores principales. Lo anterior apremia tanto al diagnóstico precoz como al manejo oportuno de las entidades nefrológicas, por lo que es importante acceder a métodos de detección eficaces y económicos que permitan establecer un manejo multidisciplinar en médicos de primer contacto hasta tercer nivel.

De los problemas detectados para la progresión de la patología renal se encuentran mayoritariamente el diagnóstico tardío, la falta de conciencia de la enfermedad por parte del paciente y del personal de salud ajeno al área de la nefrología, la referencia a un siguiente nivel de atención para seguimiento multidisciplinario, el escepticismo sobre la existencia de entidades prevenibles, la falta de capacitación para uso de insumos de detección temprana, la negación de la utilidad de fármacos para control de comorbilidades, entre otros. Se han observado fuentes recopiladas que muestran la relevancia de la albuminuria en la patogenia de la Enfermedad Renal Crónica como un continuo que permite visualizar el pronóstico y la mortalidad renal en diversas poblaciones junto a otros factores de riesgo cardiovasculares.

Es de conocimiento que una vez determinada la presencia de albuminuria en rangos nefróticos (mayor a 300 mg/gr o mayor a 30 mg/mmol se observa una notable disminución de la tasa de filtrado glomerular acelerada a un ritmo de 11 ml/min/año llegando en ciertos

pacientes a ser hasta de 20 ml/min/año; lo que se traduce a un riesgo acelerado de progresión renal, derivando la necesidad de terapia de reemplazo renal en menos de 7 a 8 años a partir de su detección si no se realizan intervenciones estratégicas.

La enfermedad renal impacta pronunciadamente al estilo y la calidad de vida de manera global, si bien irreversible, tanto en el ámbito familiar, económico, psicológico, físico y emocional, ya que el procedimiento sustitutivo de la función renal suele ser invasivo y genera resistencia para el inicio temprano u oportuno en gran parte de la población.

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la salud ha promovido en los últimos años el uso rutinario de pruebas para detectar albuminuria en personas con alto riesgo vascular renal asociado a comorbilidades metabólicas e hipertensivas, con el fin de evitar progresión de la enfermedad renal crónica que derive al uso de recursos de alto costo hospitalario para la salud pública, así como generar conciencia en la población para iniciar un control adecuado de las enfermedades crónico-degenerativas y el apego monitorizado de los fármacos establecidos por los médicos de primer contacto.

3.- Fisiopatología

La barrera de filtración glomerular está formada por tres capas: 1) Endotelio Fenestrado cubierto por glucocálix con carga negativa, 2) Membrana basal que contiene laminina, nidogen, colágeno tipo IV y glicosaminoglucanos cargados negativamente y 3) Podocitos [Células epiteliales especializadas con prolongaciones que se interdigitan entre sí con estructura a modo de diafragma que limita el tamaño de las moléculas filtradas], dicha estructura confiere la baja permeabilidad de proteínas hacia el espacio urinario, debido a su constitución, tamaño y carga, por lo que su alteración de alguna de estas capas de la barrera de filtración glomerular, resulta en un aumento de la presencia de proteínas en la orina y hacerse visibles clínicamente de acuerdo al grado de albuminuria presente.

Bajo condiciones óptimas existe una selectividad al tamaño y a la carga, por lo que no es posible la filtración mediante la membrana basal glomerular de proteínas con alto peso molecular tales como las inmunoglobulinas, por otro lado existen proteínas de peso molecular intermedio, de aproximadamente 69kDa como la albúmina y la transferrina las cuales suelen filtrarse en pequeña proporción, sin embargo existen aquellas proteínas con bajo peso molecular, aproximadamente menores a los 30 KDa como la Beta 2 micro albumina, lisozima y alfa 1 microglobulina que se filtran libremente y son reabsorbidas en un 95% a nivel tubular. Por lo que podemos concluir que el contenido proteico urinario esperado en un paciente sano consiste en un 40% albúmina, 15% inmunoglobulinas y 5% proteínas plasmáticas, 50% proteínas tisulares del sistema urinario.

La proteinuria es indicador de un aumento en la permeabilidad de la membrana basal glomerular para la albúmina y otras proteínas, por lo un reporte de proteinuria de 24 horas mayor a 150 mg se considera patológico. Existen varios tipos de proteinuria de acuerdo al origen, y ésta puede ser de origen glomerular, tubular, por sobreflujo, asociada a

infecciones, asociada a posprandio y inducida por ejercicio, de las cuales la proteinuria glomerular es el más común en un 90% de los casos y tiene como característica la pérdida de proteínas de peso molecular intermedio como la albúmina, y es considerada como parte de un ente nosológico de la enfermedad renal crónica. Por otro lado, la proteinuria tubular se define como la presencia de proteínas de bajo peso molecular en la orina que son filtradas por el déficit de reabsorción a nivel de los túbulos. Con relación a la proteinuria por sobreflujo, ésta es una producción de proteínas aumentada que ocasiona que la cantidad filtrada exceda la capacidad tubular de reabsorción, y puede observarse en el caso de mieloma múltiple por aumento en la producción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. En el caso de la proteinuria inducida por ejercicio es benigna y transitoria, alcanzando su pico máximo a los 30 minutos y logrando valores normales hasta las 48 horas. La proteinuria posprandial es fisiológica y transitoria sin impacto clínico. La proteinuria asociada a infecciones es una respuesta fisiológica que remite con el adecuado control de la misma.

La presencia de albuminuria refleja patología glomerular mientras tanto la patología túbulo intersticial se caracteriza por proteínas de bajo peso molecular filtradas. Y en caso de presentar ambas entidades refleja disfunción tanto glomerular como tubular.

Por otro lado, existen múltiples factores que pueden repercutir de manera directa la estructura de la membrana basal glomerular y por ende su alteración en la función de filtrado evidenciando la presencia de albuminuria, entre ellos podemos mencionar la presencia de mutaciones en proteínas de colágeno tipo IV, laminina, nefrina, NPHS3, HEPH1, TRPC6, WT1, PLCE 1, etc.

En el caso de la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2, se ha observado la afección directa al endotelio glomerular por pérdida de las cargas negativas del glucocálix como primer evento, generando pérdida de la selectividad, exponiendo de manera indiscriminada a los podocitos al efecto deletéreo de macromoléculas. En la diabetes mellitus tipo 2 existe una nitración y glicación de la albúmina originando cambios tanto funcionales como estructurales, conocida como albúmina glicada, misma que también ejerce su efecto perjudicial a la superficie podocitaria y aumentando el continuo de alteración en la permeabilidad vascular por modificación estructural que impacta directamente a la composición glomerular.

La albúmina glicada contiene productos de glicación avanzada conocidos como AGEs (advanced glycation end products) que contribuyen a la apoptosis podocitaria, ya que son compuestos heterogéneos derivados de proteínas oxidadas y por lo tanto glicadas mediante el proceso de reacción de Maillard, que da inicio a una reacción química entre el grupo carbonilo del azúcar reductor y el grupo amino libre de una proteínas, lípido o ácido nucleico teniendo como resultado la formación de una Base de Schiff inestable, dicha reacción es reversible, pero al continuar con el proceso después de varias semanas se origina un producto más estable conocido como Amadori, los cuales durante el evolutivo de meses o años van sufriendo reacciones de oxidación, deshidratación y degradación irreversibles originando los AGEs que son compuestos con mayor estabilidad, el acúmulo de éstos a nivel renal contribuyen de manera progresiva a la alteración de la arquitectura renal asociado a disminución de la función renal mediante la glicación de los componentes de membrana basal glomerular de filtrado y activación de vías intracelulares por interacción de receptores RAGE y los AGEs; lo anterior como resultado de la glicación del colágeno tipo IV y de la laminina que reducen su capacidad de interacción con proteoglicanos generando un aumento de la permeabilidad vascular y la glicación de las proteínas de la matriz, que contribuye a la expansión mesangial y engrosamiento de la membrana basal del glomérulo.

La unión de los AGEs a sus receptores (RAGE) generan la activación de la enzima NADPH-oxidasa generando un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando un aumento en el estrés oxidativo, éstos son citotóxicos y activan la vía MAP cinasas, NF-Kb y proteínas fosfo-cinasas C (CPK) en las células tubulo-intersticiales y mesangiales que generan reacciones fibrogénicas mediante el aumento de la producción de factores como VEGF, CTGF, TGF-beta, etc., es importante mencionar que el factor de crecimiento transformado tipo Beta (TGF-b) inhibe la degradación de la síntesis de matriz dando como resultado la esclerosis glomerular. De igual forma la interacción RAGE-AGE induce al factor quimiotáctico de monocitos tipo 1 (MCP-1) generando una reacción inflamatoria crónica a nivel renal por infiltrado mononuclear que promueve la inducción de apoptosis de las células del mesangio y contribuye al aumento de la filtración del glomérulo fuera de rangos permitidos.

Dentro de la misma patogenia se observa la presencia de proteinuria por una desregulación del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), ya que es bien conocido la angiotensina II produce radicales libres que generan daño podocitario por lo que la inhibición de este sistema se asocia directamente a la reducción de la albuminuria.

Tanto la Diabetes Mellitus tipo 2 que genera hiperglucemia como la hipertensión arterial sistémica con la actividad aumentada del sistema renina angiotensina aldosterona inducen a hipertensión glomerular generando un estrés mecánico sobre la estructura glomerular que genera un aumento de la filtración glomerular.

4.- Diagnóstico

La microalbuminuria son marcadores directos de la función del glomérulo y por lo tanto nos indican estabilidad o daño renal. El estándar de oro para la determinación de la proteinuria es la medición de la excreción de proteínas en una muestra de orina durante la recolección en un periodo de 24 horas, sin embargo, se sugieren varios inconvenientes, ya que se requiere de un día completo para su recolección con la preservación del contenido intacto para su correcta interpretación, por lo que al ser un proceso amplio en margen de tiempo trae consigo margen de error, por lo que en ocasiones se decide la toma de una muestra de orina matutina, con el fin de reducir factores que generen proteinuria sin asociación directa con alguna patología glomerular o tubular.

La proteinuria se cuantifica como la totalidad de las proteínas excretadas en un periodo de tiempo determinado (Proteinuria total) o bien la detección de la presencia de albúmina excretada (albuminuria), por lo que actualmente se ha preferido medir la relación de albúmina/creatinina excretada en la primera muestra de orina matutina reduciendo así el margen de error al momento de los reportes, convirtiéndose en una muestra asequible de obtener, accesible económicamente, rápida de obtener y con adecuada asociación a la orina de 24 horas con respecto a los valores de albúmina y proteína. Dicha relación hace una asociación entre la excreción urinaria de albúmina y la presencia de la excreción urinaria de creatinina.

Existen varios consensos y guías internacionales para el manejo de los pacientes con daño renal, de las cuales citaremos algunas en este estudio, como KDIGO, KDOQUI, NICE, NKDEP, las cuales recomiendan la cuantificación de la albuminuria mediante el uso de la Relación proteína total / creatinina (RPC), sin embargo, se prefiere la RAC- Relación albúmina/creatinina por accesibilidad y facilidad de obtención.

Se recomienda realizar tres veces la medición de RAC, un diagnóstico positivo de albuminuria por arriba del valor normal (es decir, mayor a 30 mg/gr) en dos muestras de las tres determinaciones es equivalente a una excreción urinaria de 24 horas mayor a 30 mg, lo anterior durante un periodo menor a 30 días entre cada muestra adquirida.

De acuerdo a las guías internaciones KDOQI se recomienda el tamizaje precoz en adultos con riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, así como marcador de progresión renal no tan solo en pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica ni Diabetes Mellitus tipo 2 , si no en aquellas personas que cumplen criterios para intolerancia a la glucosa

5.- Indicadores Bioquímicos

En el año 1963 se inicio el estudio de la albuminuria mediante pruebas específicas usando radioinmunoanálisis, no fue si no hasta años más tarde que se inició el método de ELISA (Enzyme lynked immuno sorbent assay), hasta llegar a nuestros días las tiras reactivas para la detección de albuminuria a costo más accesible y de fácil uso.

La detección temprana de albuminuria clase A2 (rango 30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol) en pacientes con comorbilidades tales como Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus tipo 2 es de gran utilidad como marcador de daño inicial incipiente, su detección rutinaria debe ser empleada en aquellos portadores de enfermedades crónico-degenerativas con el fin de detectar oportunamente y disminuir la progresión de dicha nefropatía, de los cuales una quinta parte podría precisar reemplazo de la función renal.

Definir la albuminuria etimológicamente es simple, la presencia de albúmina excretada en un volumen urinario por unidad de tiempo, sin embargo podría no ser detectada con métodos convencionales de diagnóstico, se considera positiva cuando se reporta un rango de 30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol, y aquellos valores por arriba de 300 mg/gr o 30 mg/mmol en 24 horas es considerada rango nefrótico.

Es de gran utilidad la detección temprana de albuminuria ante pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 ya que nos permite realizar una intervención terapéutica temprana para evitar la progresión de la misma, su seguimiento es de vital importancia por lo menos una vez al año, ya que se ha correlacionado de manera directa con una mortalidad en caso de perpetuar los valores o tener un aumento en el nivel de la albuminuria reportada.

Mogensen registró la cifra de mortalidad de pacientes con diabetes mellitus con base a los valores de proteinuria, encontrando que aquellos con presencia de 14 g/ml la mortalidad es de 37% a 9.5 años, mientras que su aumento de 16-29 g/ml aumentó a 76% a los 9.5 años,

por lo que se concluye que la detección es vital para la prevención de la progresión y la mortalidad.

Aproximadamente el 10-25% de los pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica presentan algún grado de albuminuria la cual disminuye o remite al iniciar manejo antihipertensivo, se ha evidenciado que el mal control hipertensivo genera hipertrofia del ventrículo izquierdo asociado a la presencia de albuminuria por lo que se detección permite ampliar el horizonte de salud cardiovascular.

6.- Tratamiento

Es justificable el uso de fármacos nefroprotectores para la reducción de la proteinuria para evitar el aumento del riesgo cardiovascular antes mencionado, así como evitar la pérdida progresiva de la función renal.

Los agentes antihipertensivos que tienen como mecanismo de acción principal la inhibición del sistema renina-angiotensina IECA y los antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA II) han demostrado un papel relevante en el efecto anti proteinúrico con un impacto notable en la reducción de las cifras tensionales a diferencia de otros fármacos antihipertensivos, obteniendo un doble beneficio debido al impacto importante tras la disminución del filtrado glomerular por disminución de la presión arterial, y modificación de factores hemodinámicos que generan una disminución de la presión intra-glomerular, otros mecanismos menos conocidos pero de gran trascendencia se encuentra la disminución de la formación de colágeno y la sobreexpresión de proteínas de la matriz extracelular por bloqueo de la expresión del factor de crecimiento transformante beta por parte de la angiotensina, impactando secundariamente al glomérulo y al túbulo.

Viberti y cols., realizaron un estudio en donde demostraron que el uso de IECA (Captopril) versus placebo durante dos años de seguimiento, se redujo un 50% la presencia de albuminuria, así como el adecuado control de la presión arterial. Por otro lado, Ravid y cols., estudiaron la asociación de IECA (Enalapril) versus placebo y tras 5 años de tratamiento se observó que el uso de IECA no tuvieron incremento en los niveles de albuminuria con respecto a la basal, mientras que los pacientes bajo esquema "placebo" desarrollaron proteinuria clínica durante esos años de seguimiento. Lewis y cols estudiaron la relación existente entre ARA II (Ibesartán) frente a Calcio-antagonista (Amlodipino) y placebo en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 normotensos con diagnóstico de nefropatía diabética de 2 años de diagnóstico, encontrando que el ibesartán disminuye el riesgo de progresión de daño renal en mayor medida con respecto al calcio antagonista de manera independiente del impacto en la reducción de las cifras tensionales. Brenner y cols., estudiaron un grupo de pacientes con tratamiento bajo ARA II (Losartán) como monoterapia y asociado a diuréticos, beta bloqueadores, alfa bloqueadores, antagonista de calcio, agentes de acción central etc., frente a placebo en portadores de diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía, evidenciando una vez más el efecto nefro protector de los IECA y ARA II.

7.- Justificación

La importancia del Cribado Inicial y el Seguimiento mediante métodos accesibles y económicos permite el identificar de manera inicial el Daño Renal y su progresión en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica en descontrol, con el objetivo de incidir en etapas tempranas para limitar el daño Microvascular y en un futuro impactar positivamente evitando las Terapias de Reemplazo Renal.

La detección del Cribado Inicial mediante la Tira Reactiva de Orina es un método asequible para Detección de Albuminuria; no obstante, es necesario solicitarlo bajo condiciones específicas para descartar falsos positivos y evitar sobre o subdiagnóstico de la patología renal en estadios iniciales o de progresión.

8.- Hipótesis

Los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica de más de 5 años de Evolución presentan algún grado de Albuminuria, mismo que puede ser útil como Marcador de Daño Temprano a nivel renal, así como marcador de seguimiento para la progresión o remisión del mismo.

4.- Objetivos General y Específicos

- 1.- Detección de Microalbuminuria en pacientes con factores de riesgo vascular como Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica como Marcador Inicial de Daño Renal.
- 2.- Demostrar que la Microalbuminuria es un biomarcador útil, económico y accesible para detección temprana de Nefropatía Incipiente.
- 3.- Establecer un parámetro cuantitativo como valor pronóstico en la progresión de Daño Renal.
- 4.- Determinar la Respuesta al Tratamiento como seguimiento de la Microalbuminuria en pacientes con control de enfermedades crónico-degenerativas.

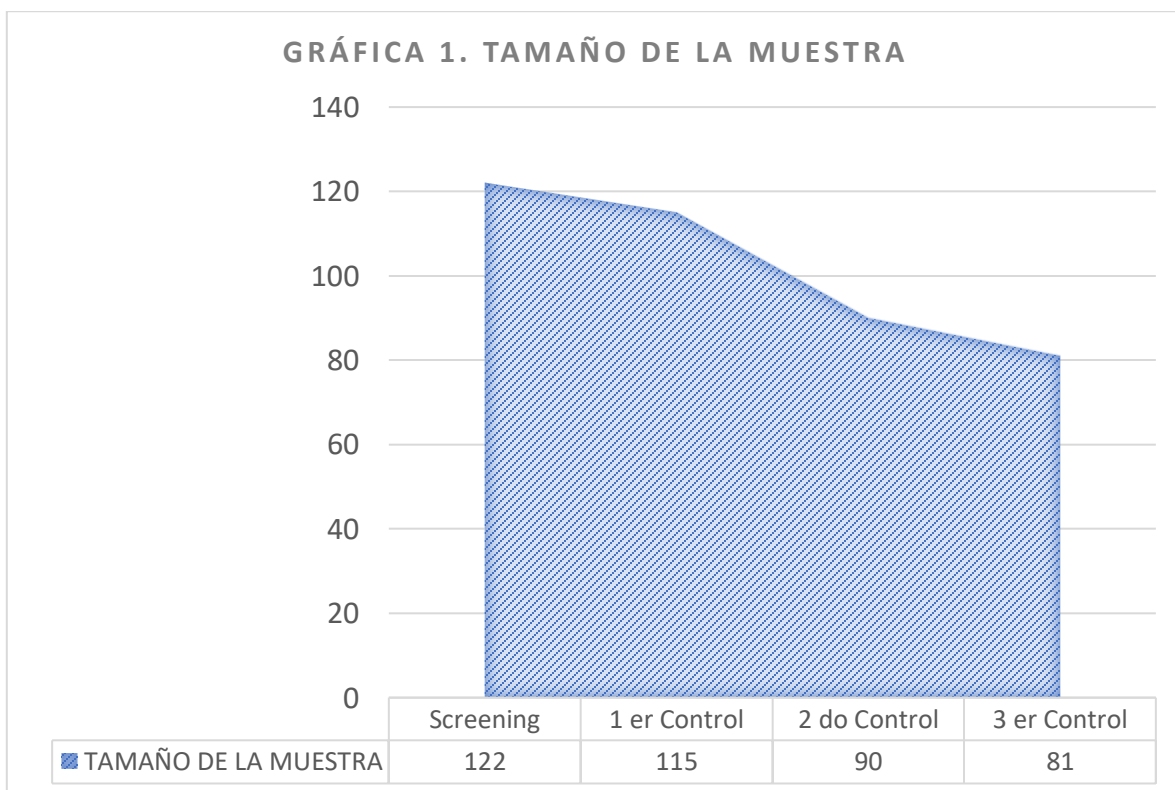
9.- Material y Métodos

- a) Análisis de una población total de 122 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica de más de 5 años de diagnóstico realizando screening para detección de Proteinuria en rango subnefrótico o nefrótico durante el mes de noviembre del año 2019 mediante tira reactiva de orina.
- b) Se solicita Proteinuria en Orina de 24 horas para corroborar resultado de tira reactiva y continuar con Protocolo.
- c) Se realiza la clasificación de Microalbuminuria de acuerdo con las Guías KDIGO 2012 de acuerdo a las siguientes categorías: A1 Normal a Ligeramente Elevada (Menor 30 mg/g), A2 Moderadamente Elevada (30-300 mg/g) y A3 Gravemente Elevada (Mayor a 300 mg/g) para determinar el grado de Albuminuria, como marcador inicial y de seguimiento.
- d) Se excluye a pacientes sin comorbilidades y ausencia de albuminuria en el primer cribado, pacientes no derechohabientes, defunciones durante el estudio y limitación del seguimiento por pandemia, resultando un total de 106 pacientes de enero de 2020 hasta Marzo 2022.
- e) Se realiza la división en dos grupos; el primero con Rangos de Albuminuria A1 Normal a Ligeramente Elevada (Menor 30 mg/g) y A2 Moderadamente Elevada (30-300 mg/g) dando seguimiento de comorbilidades por parte de Clínica de Diabetes y Obesidad así como un segundo grupo con reporte de Albuminuria A3 Gravemente Elevada (Mayor a 300 mg/g) dando seguimiento por parte de Nefrología, recibiendo tres consultas iniciales con diferencia de mes 0, mes 1, mes 6 y posteriormente seguimiento durante el año 2021 y año actual para determinar el impacto del control o descontrol en la progresión del daño renal durante su seguimiento.
- f) Se solicita nuevo control de Albuminuria para valorar la progresión o disminución de acuerdo a metas de control para Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, en este momento aún en espera de resultados para concluir estudio.



10.-Resultados

La muestra inicial del screening fue de 122 participantes los cuales al momento de evaluación se detectó la presencia de microalbuminuria detectada por tira reactiva, de los cuales por causas como defunción debido a la pandemia por la COVID-19 (3 participantes), baja de afiliación en el sistema hospitalario (12 participantes) y falta de seguimiento por parte del paciente en las consultas subsecuentes por causas ajenas al Instituto y al servicio médico (25 participantes) se obtuvo una muestra total de 81 pacientes quienes cumplían los criterios de inclusión. **Gráfica 1**



Gráfica 1. Se muestra un control inicial de 122 pacientes, muestra que disminuyó a lo largo del estudio obteniendo una muestra final de 81 participantes para seguimiento.

La edad promedio de los participantes fue de 62 años de edad en donde se registraron 49 paciente de género femenino correspondiente a un 60%, así como 32 pacientes del género masculino correspondiente al 40%. Se observa en el **gráfico 2** la inclusión de 15 pacientes en un rango de edad de 40-50 años siendo nuestro grupo etario más joven con presencia de proteinuria, seguido de 21 pacientes con intervalo de edad de 51-60 años, 22 participantes en el intervalo etario entre 61-70 años, así como 18 pacientes entre la edad de 71-80 años y un registro de 5 pacientes mayores a 81 años predominando el género femenino.

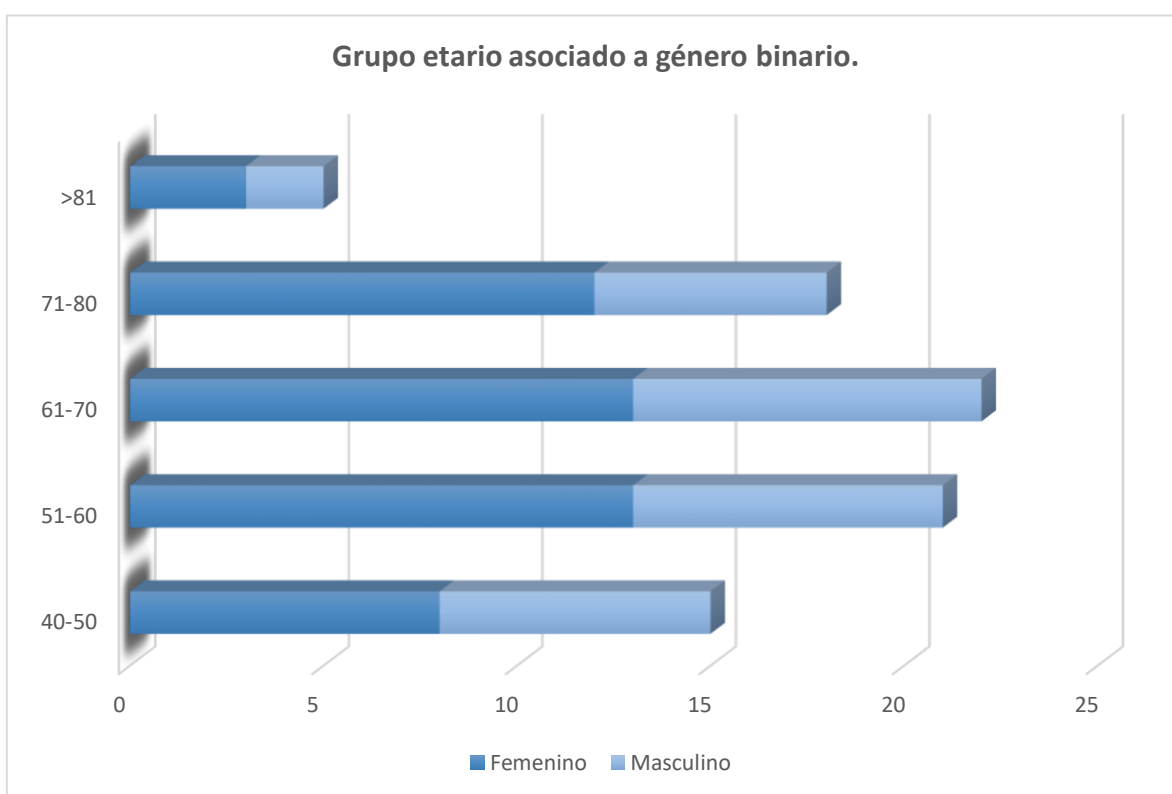


Gráfico 2. De los 81 pacientes estudiados se registró una edad promedio de 62 años, de los cuales el 60% se identificaron con el género femenino (gama oscura) y 40% género masculino (gama clara) en una denominación binaria.

Los principales factores de riesgo asociados la progresión de daño renal se seleccionaron 81 pacientes que contaran con diagnóstico de más de cinco años de evolución con Diabetes Mellitus tipo 2 en un total de 20 participantes de los cuales 5 se encontraban bajo control y 15 sin control metabólico, con relación a la Hipertensión Arterial Sistémica se observó un total de 17 pacientes como única morbilidad de los cuáles 2 se encontraban bajo control y 15 sin control hipertensivo; se registraron 42 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 asociada a Hipertensión Arterial sistémica encontrando a 3 participantes bajo control y 39 pacientes sin control tanto metabólico como hipertensivo, los cuales se realizó su seguimiento a lo largo de 2 años **(Gráfica 3)**.

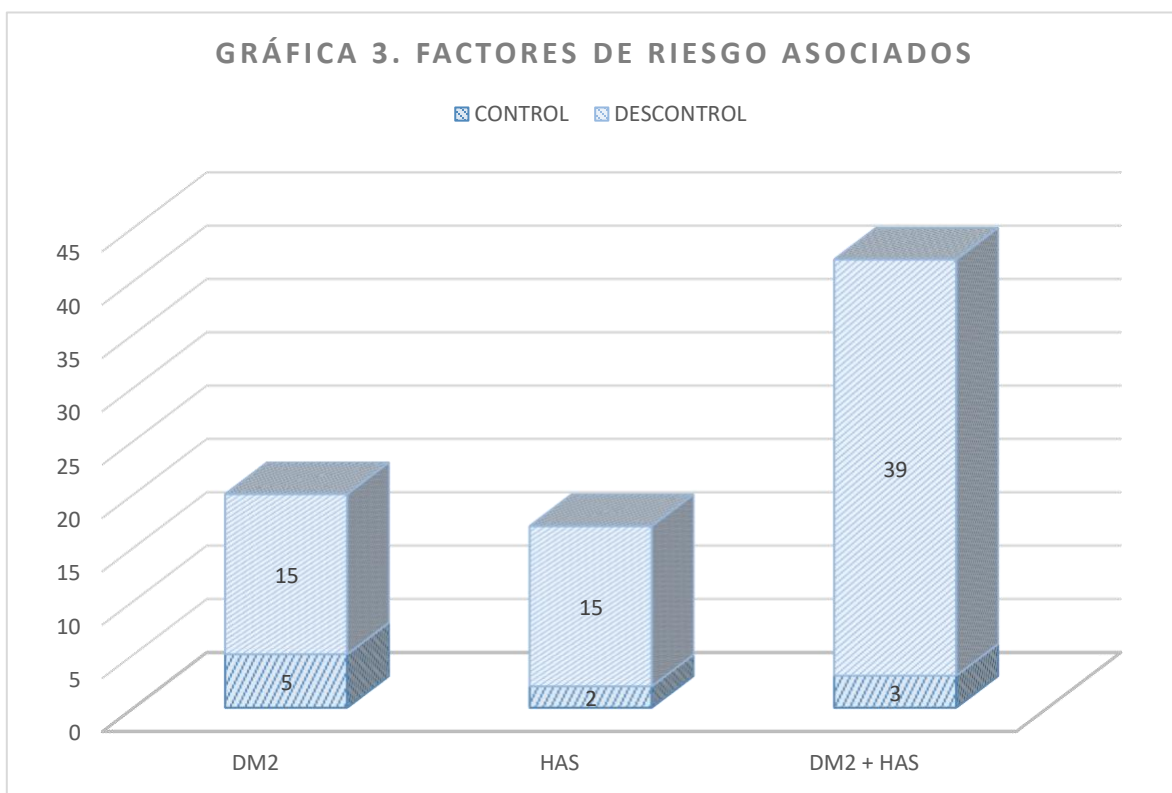
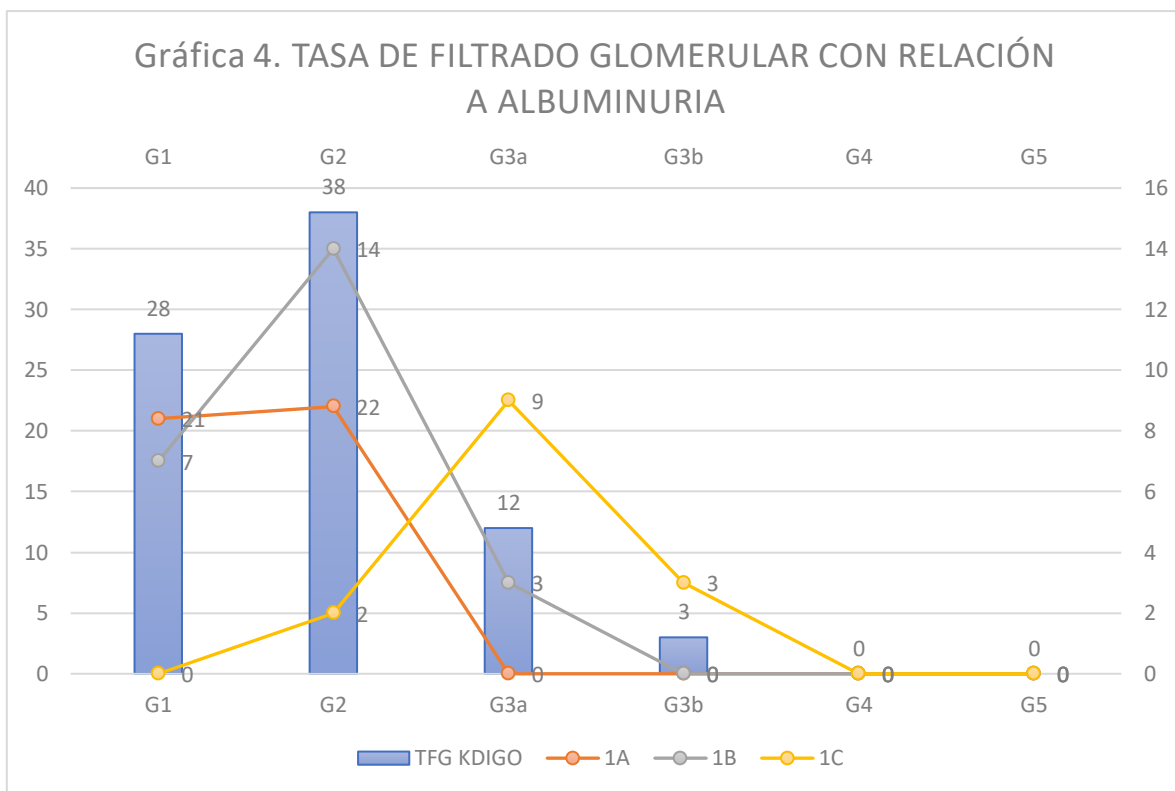


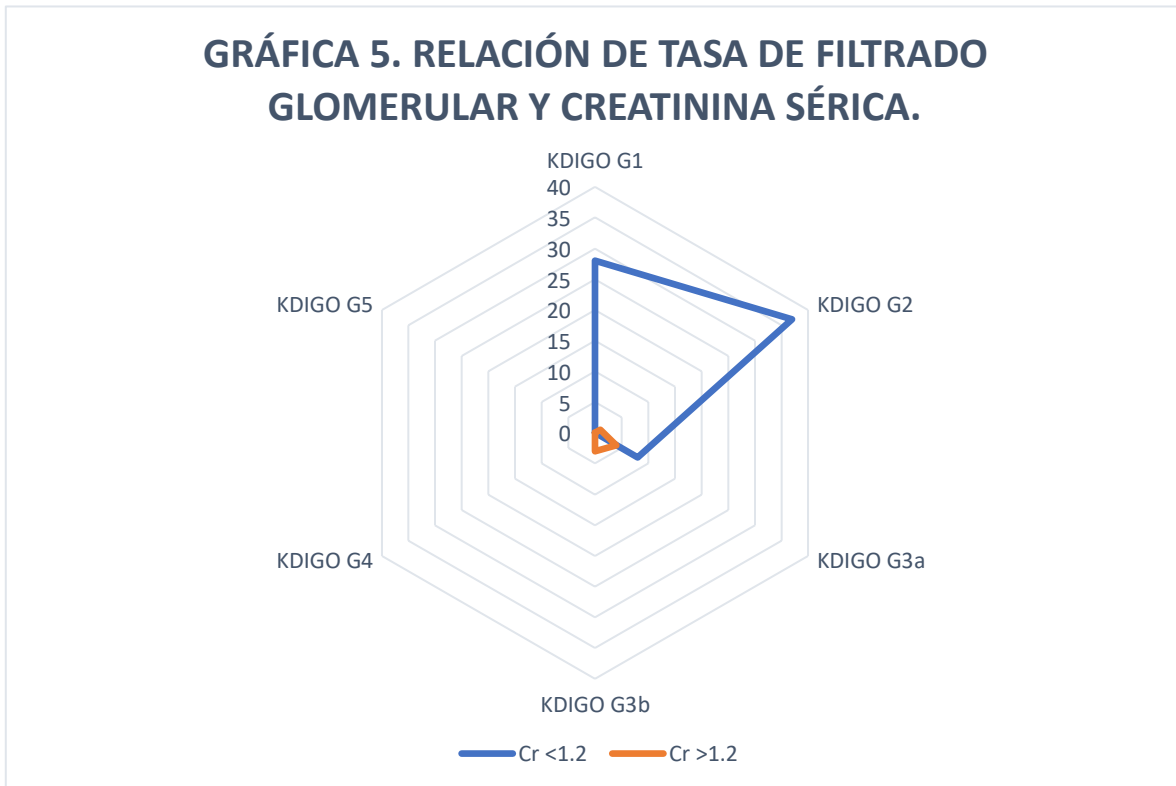
Gráfico 3. Relación de factores de riesgo tales como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica o la coexistencia de ambas patologías controladas y no controladas durante el tamizaje del estudio.

Durante la detección inicial de albuminuria se consideraron los criterios de las guías KDIGO para clasificar la presencia de proteínas en orina mediante una tira reactiva determinando el valor de 1A cuando se reportaba presencia de proteinuria menor a 30 mg/gr o menor a 3 mg/mmol, 2A si el resultado era coincidente con 30 – 300 mg/g o 3-30 mg/mmol, y 3A en los que presentaron albuminuria mayor a 300 mg/gr o 3 mg/mmol y se relacionó con la tasa de filtrado glomerular de acuerdo a la clasificación de KDIGO denominando los grados 1,2,3a,3b,4 y 5 según correspondieran, obteniendo en nuestra población 28 pacientes con tasa de filtrado glomerular mayor a 90 mL/min/1.73m² (Grado 1) los cuales un 75% reportaron albuminuria en rango 1^a y el 25% en rango 1B. Se seleccionaron 38 pacientes con filtración glomerular de 60 – 89 mL/min/1.73m² (Grado 2) presentando albuminuria del 57% en rango 1^a, el 37% en rango 2A y 6% en rango 3A; un total de 12 pacientes con tasa de filtrado glomerular de 45-59 mL/min/1.73m² (Grado 3a) observándose un 25% con presencia de albuminuria en rango 2A y 75% en rango 3A. Se registraron 3 paciente con tasa de filtrado glomerular entre 30-44 mL/min/1.73m² (Grado 3b) con presencia de albuminuria en rango 3A en su 100%. No se registraron al inicio pacientes con tasa de filtrado glomerular menor a 29 mL/min/1.73m² correspondiente a los Grado 4 y 5 de la Clasificación de KDIGO. **Gráfica 4.**



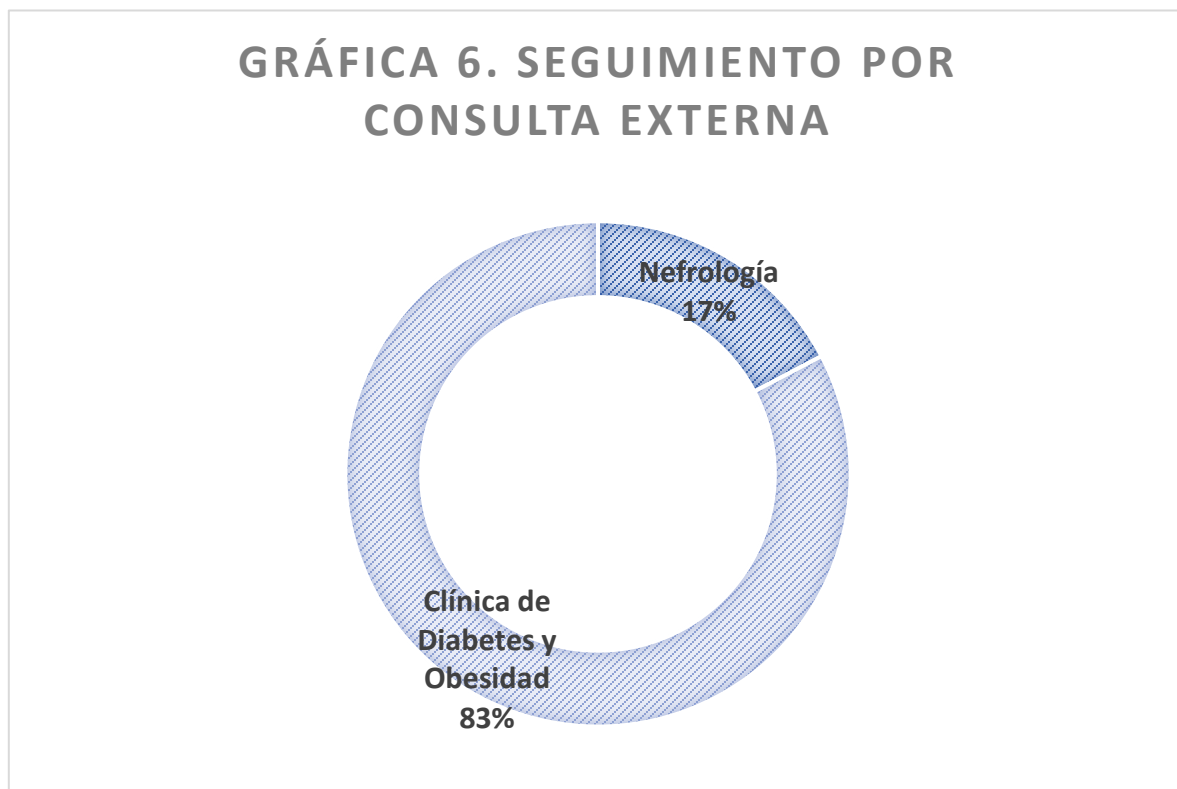
Gráfica 4. La gráfica muestra la relación de la tasa de filtrado glomerular asociada a la presencia de albuminuria de acuerdo a las guías KDIGO en donde la clasificación 1A se refiere a albuminuria menor a 30 mg/g, 2A de 30-299 mg/g y 3A cuando la albuminuria es mayor a 300 mg/g.

Se puede observar en la **gráfica 5** la asociación de la tasa de filtrado glomerular con relación a la creatinina sérica basal de los participantes, tomando en cuenta el valor de corte en su límite superior de 1.2 mg/dL de acuerdo a los estándares de laboratorio institucional, los cuales al ser clasificados de acuerdo a las guías internacionales de KDIGO en Grado I (mayor a 90 mL/min/1.73m²) se reportaron 28 participantes con creatinina sérica dentro de los parámetros, así como los que se registraron como KDIGO Grado 2 (60 – 89 mL/min/1.73m²) se observaron 37 pacientes dentro de rango y 1 paciente con creatinina sérica mayor al límite establecido, de los pacientes registrados bajo KDIGO Grado 3^a (45-59 mL/min/1.73m²) se reportaron 8 con creatinina dentro del parámetro y 4 con creatinina fuera de rango, los catalogados como KDIGO Grado 3b (30-44 mL/min/1.73m²) se reportaron 3 con creatinina mayor a 1.2 mg/dL. No se detectaron de manera inicial pacientes con estadio 4 y 5 de acuerdo a KDIGO.



Gráfica 5. Se observa la relación entre la tasa de filtrado glomerular de acuerdo a la clasificación de las guías de KDIGO y la creatinina sérica con valor de corte de 1.2. mg/dL.

Se puede observar en la **gráfica 6** el seguimiento por parte de Clínica de Diabetes y Obesidad en un 83% correspondiente a 67 pacientes quienes contaban con presencia de albuminuria menor a 30 mg/gr ó menos de 3 mg/mmol clasificados como Albuminuria clase 1A y aquellos con valores entre 30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol clasificados como 2A. El resto de participantes con un total de 14 participantes correspondientes a un 17% a quienes se otorgó el seguimiento por parte de nefrología por contar con rangos de albuminuria en rango nefrótico con valor mayor a 300 mg/gr ó mayor de 30 mg/mmol catalogados como clase 3A.

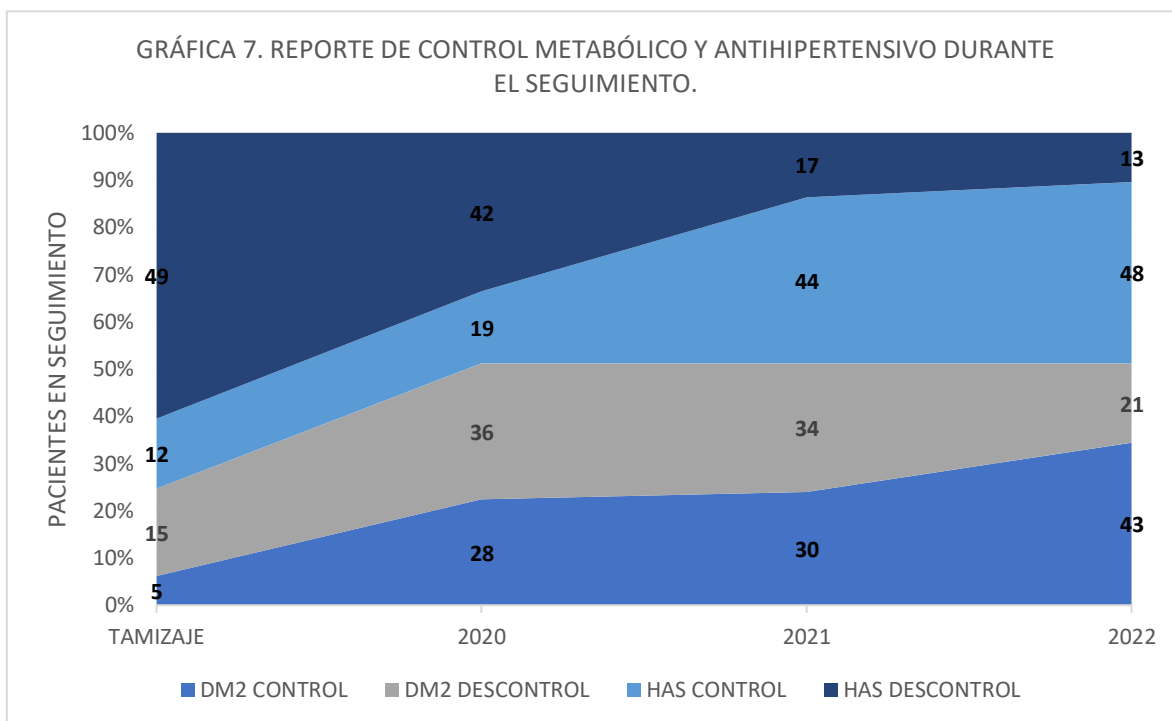


Gráfica 6. Se observan los dos grupos para seguimiento por consulta externa por parte de Nefrología y la Clínica de Diabetes y Obesidad con respecto a los criterios de selección.

En la **gráfica 7** se observa el aumento del control metabólico e hipertensivo de la población de estudio, con respecto a los portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 durante el cribado de

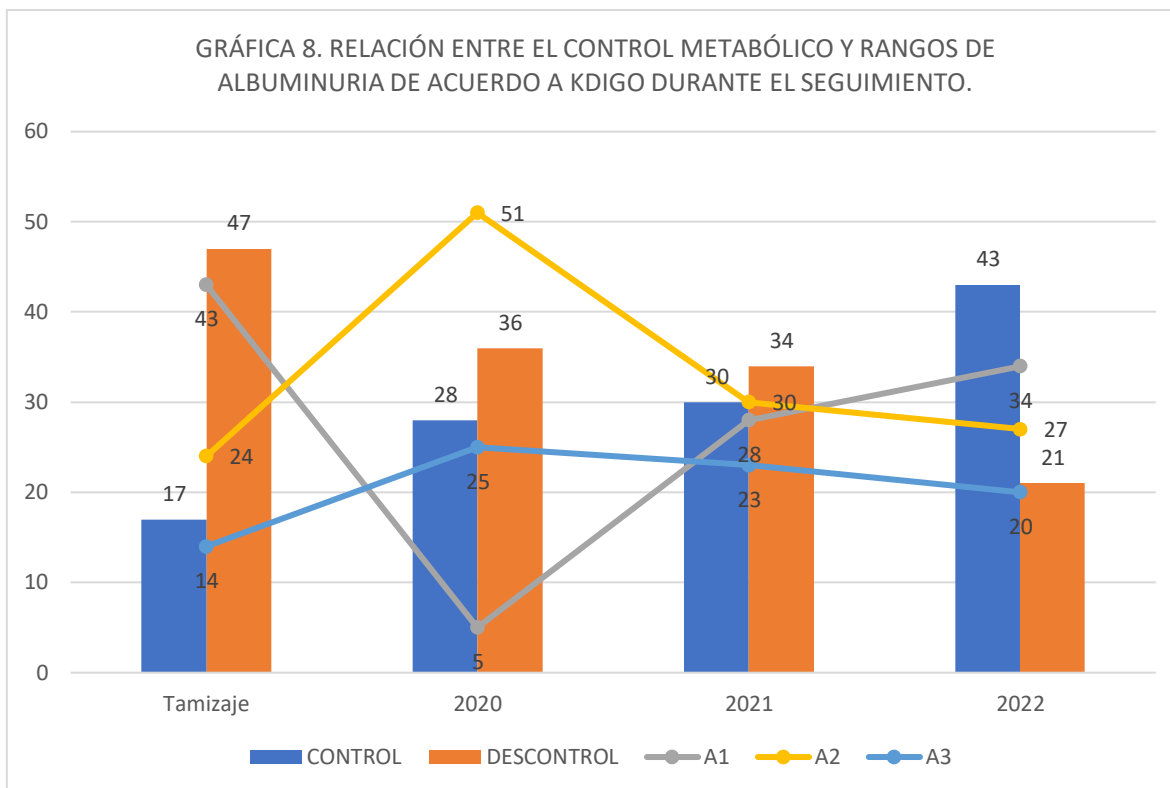
un total de 64 pacientes se registraron 17 pacientes controlados y 47 fuera de rango de control quienes durante su seguimiento en el año 2020 se registraron 28 pacientes controlados y 36 sin adecuado control, en el año 2021 se registraron 30 pacientes con control metabólico y 34 sin control metabólico, en el año 2022 se reportaron 43 pacientes bajo control glicémico y 21 sin control glicémico, representando el aumento del 41% en el control metabólico durante el protocolo de estudio, siendo éste reportado de manera inicial con un 26% de pacientes controlados y en el último corte de 67%.

Con respecto al control hipertensivo de registraron 61 participantes de los cuales únicamente 12 pacientes contaban con metas de control y 49 fuera del mismo, durante el 2022 se observó un aumento del control de 19 pacientes y 42 fuera de metas establecidas, en el año 2021 se observaron 44 pacientes controlados y 17 sin control de la presión arterial, realizando el último corte en el año 2022 se observó un aumento del 60% del control hipertensivo siendo éste un 78% con respecto al basal correspondiente a 48 pacientes, así como 13 pacientes sin cumplir metas antihipertensivas.



Gráfica 7. Se observa la progresión del control metabólico e hipertensivo con respecto al tamizaje inicial.

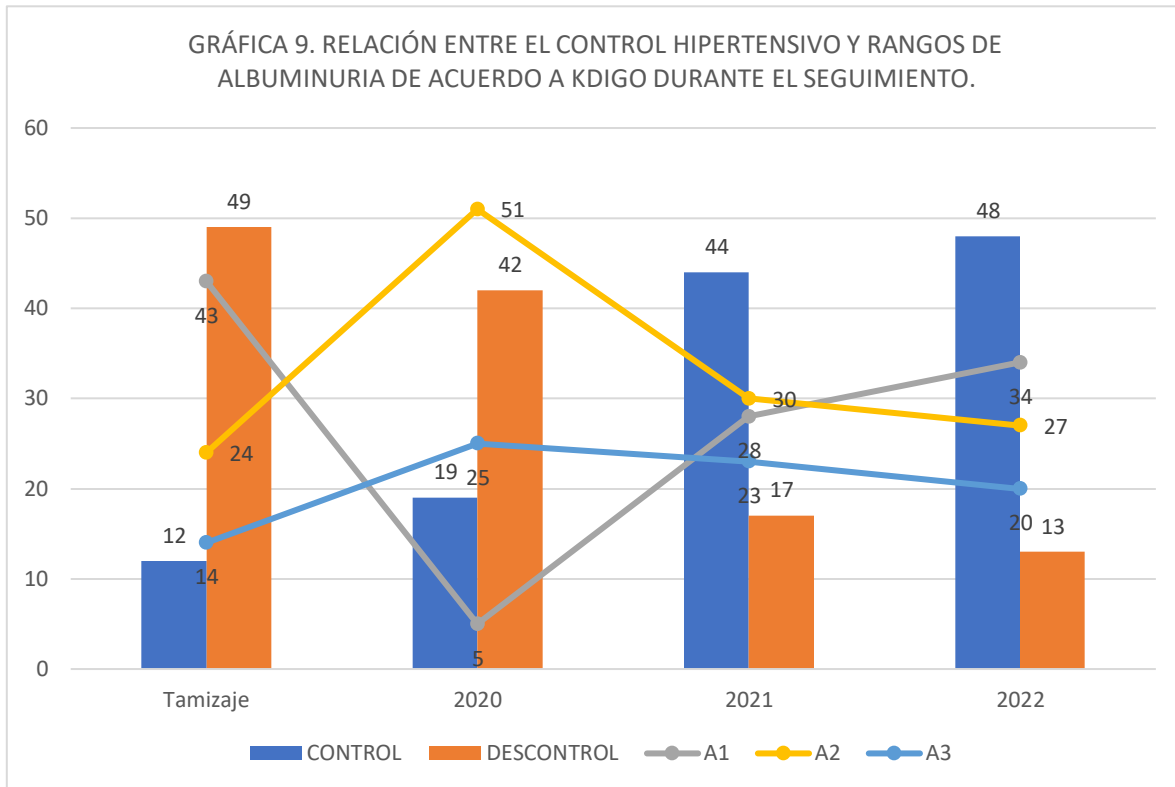
Durante el seguimiento se puede observar la relación entre el control de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 con respecto al reporte de albuminuria, observando una relación inversamente proporcional correspondiente a que entre mayor control metabólico, existe una disminución de la presencia del rango de albuminuria, en la **gráfica 8** se puede observar la primer columna con relación a la presencia del grupo sin control metabólico durante el tamizaje detectando presencia de albuminuria en rango nefrótico (mayor a 300 mg/gr o 3 mg/mmol) detectando 43 de 47 pacientes, mientras que los pacientes con control metabólico se reportaron con albuminuria por debajo de dicho rango. Con respecto al control realizado en el año 2020 se observó un discreto aumento del control metabólico asociado a presencia de albuminuria clase 2A en 51 pacientes, mientras que se observó un aumento en la presentación de la clase A3 (mayor a 300 mg/gr o 3 mg/mmol) con respecto al tamizaje inicial, lo anterior por perpetuar la falta de control sobre las comorbilidades estudiadas, en el corte realizado en el año 2021 se observa un aumento del control metabólico y disminución de los pacientes no controlados, mismo que se ve reflejado en la disminución de la presencia de proteinuria de clase A2 y A3 (30 a 300 mg/gr o 3 a 30 mg/mmol y mayor a 300 mg/gr o mayor a 30 mg/mmol respectivamente) con respecto a control previo, sin embargo se observa a con mayor énfasis en el último control realizado en el año 2022 en donde se reportaron 43 pacientes con control metabólico cumpliendo metas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA American Diabetes Association) así como 21 pacientes sin criterios para metas de control, de los cuales se observa un impacto considerable en la disminución de la albuminuria clase A3 de rango mayor a 300 mg/gr ó 30 mg/mmol inversamente proporcional a los reportados con albuminuria Clase 2A (30-300 mg/gr ó 3-30 mg/mmol) y Clase A1 (menor a 30 mg/gr o 3 mg/mmol) asociados al control metabólico.



Gráfica 8. Se observa la relación del control metabólico durante el seguimiento inversamente proporcional a la presencia de albuminuria, notando la disminución de la presentación de la clase A3 y A2, así como aumento en la presentación de la clase A1 con respecto al tamizaje.

Con respecto al control hipertensivo de acuerdo a las recomendaciones internacionales de la Asociación Americana del Corazón (AHA. American Heart Association) se observa en el tamizaje inicial 49 pacientes fuera de metas de control contrario a 12 pacientes con adecuado control hipertensivo, documentado presencia de 43 paciente con grado de albuminuria clase A1 (menor a 30 mg/gr ó menos de 3 mg/mmol), 24 pacientes con clase A2 (30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol) y 14 pacientes con albuminuria clase A3 (mayor a 300 mg/gr ó mayor de 30 mg/mmol), para el año 2020 se observa un discreto control pero no muy significativo sobre el control hipertensivo aumentando la población con albuminuria de clase A2 en 51 pacientes así como clase A3 en 25 pacientes, por lo que se implementa el control farmacológico evidenciando para el año 2021 una disminución de los pacientes no controlados a 17 con respecto a los 44 quienes cumplieron metas de control hipertensivo observándose así una disminución considerable en la presencia de albuminuria Clase A2 y A3, inversamente proporcional a los reportados con albuminuria clase 1A (menor a 30 mg/gr

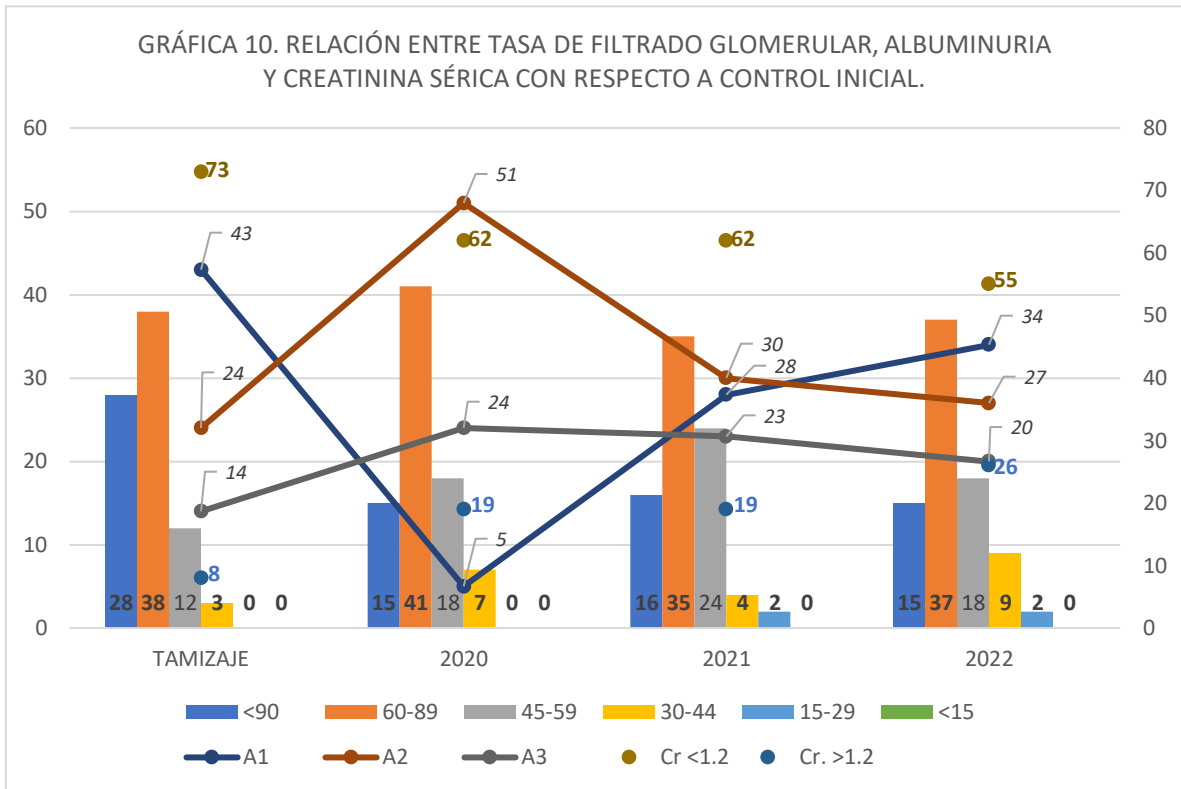
ó menos de 3 mg/mmol), durante el corte del año 2022 se reportaron 48 participantes con control hipertensivo asociado a una disminución del reporte de albuminuria, obteniendo 34 pacientes con clase 1A, 27 pacientes clasificados en clase 2A y 20 pacientes clasificados en clase 3A.



Gráfica 9. Se observa la relación del control hipertensivo durante el seguimiento inversamente proporcional a la presencia de albuminuria, notando la disminución de la presentación de la clase A3 y A2, así como aumento en la presentación de la clase A1 con respecto al control inicial.

En la **gráfica 10** podemos observar la relación existente entre la tasa de filtrado glomerular de acuerdo a la clasificación internacional de KDIGO asociado a la presentación de albuminuria tomando en cuenta la misma clasificación, dicho lo propio se evidenció que aquellos clasificados como Grado 1 con tasa de filtrado glomerular mayor a 90 mL/min/1.73m², el 75% (21 pacientes) presentaron una asociación de albuminuria clase 1A (menor a 30 mg/gr ó menos de 3 mg/mmol), el 25% (7 pacientes) con albuminuria clase 2A (30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol) sin presentación de proteinuria en rango nefrótico. Con respecto a aquellos catalogados como Grado 2 (60-89 mL/min/1.73m²) el 57% (22 pacientes) presentaron albuminuria clase 1A, mientras que el 37% (14 pacientes) debutó con Clase 2^a y el 6% (2 pacientes) ya presentaban rangos nefróticos de albuminuria Clase 3^a. Los participantes clasificados con KDIGO Grado 3a (45 – 59 mL/min/1.73m²) el 25% (3 pacientes) se asociaron a albuminuria clase 2A mientras que el 75% (9 pacientes) se catalogaron con clase 3A. Aquellos con Tasa de filtrado glomerular entre 30 – 44 mL/min/1.73m² (KDIGO 3b) se observó el 100% de pacientes con albuminuria clase 3A (mayor a 300 mg/gr ó mayor de 30 mg/mmol), por lo anterior se concluye que entre menor sea la tasa de filtrado glomerular mayor es la presencia de albuminuria y con ello el aumento en la Clase de acuerdo a la clasificación de KDIGO, que de acuerdo a la evolución se observó una disminución de la presencia de la clase de albuminuria con respecto al seguimiento reportando en el corte final del año 2022 un aumento en la presencia de albuminuria clase 3A correspondiente a un 7% (1 paciente), clase 2A del 7% (1 participante) y clase 3A en un 86% en aquellos con clasificación KDIGO Grado 1, mientras que aquellos con KDIGO Grado 2 se observó un 57% (22 pacientes) con albuminuria Clase 1A, el 37% (14 pacientes) con clase 2A, y un 6% (2 pacientes) reportados como clase 3A. Los pacientes clasificados como KDIGO 3a se observó un 61% (11 pacientes) con Clase 2A en tanto que se reportaron 39% (7 pacientes) con clase 3^a. Aquellos catalogados como KDIGO 3b se reportó un 20% (2 pacientes) con presencia de albuminuria clase 2A mientras que el 80% restante (8 pacientes) se encontró con albuminuria clase 3A. Los pacientes con tasa de filtrado glomerular KDIGO Grado 4 se observó un 100% (2 participantes) con albuminuria en rango nefrótico Clase 3A; por lo que se puede concluir la asociación inversamente proporcional entre aquellos con disminución de la tasa de filtrado glomerular y el aumento de la albuminuria durante el seguimiento, no obstante no se observó una asociación directa con la creatinina ya que ésta tuvo variaciones de acuerdo al género y la edad, por lo que se establece la relación directa con la tasa de filtrado glomerular que considera éstas variantes, dicho lo anterior, la creatinina no es un parámetro que nos permita dilucidar la

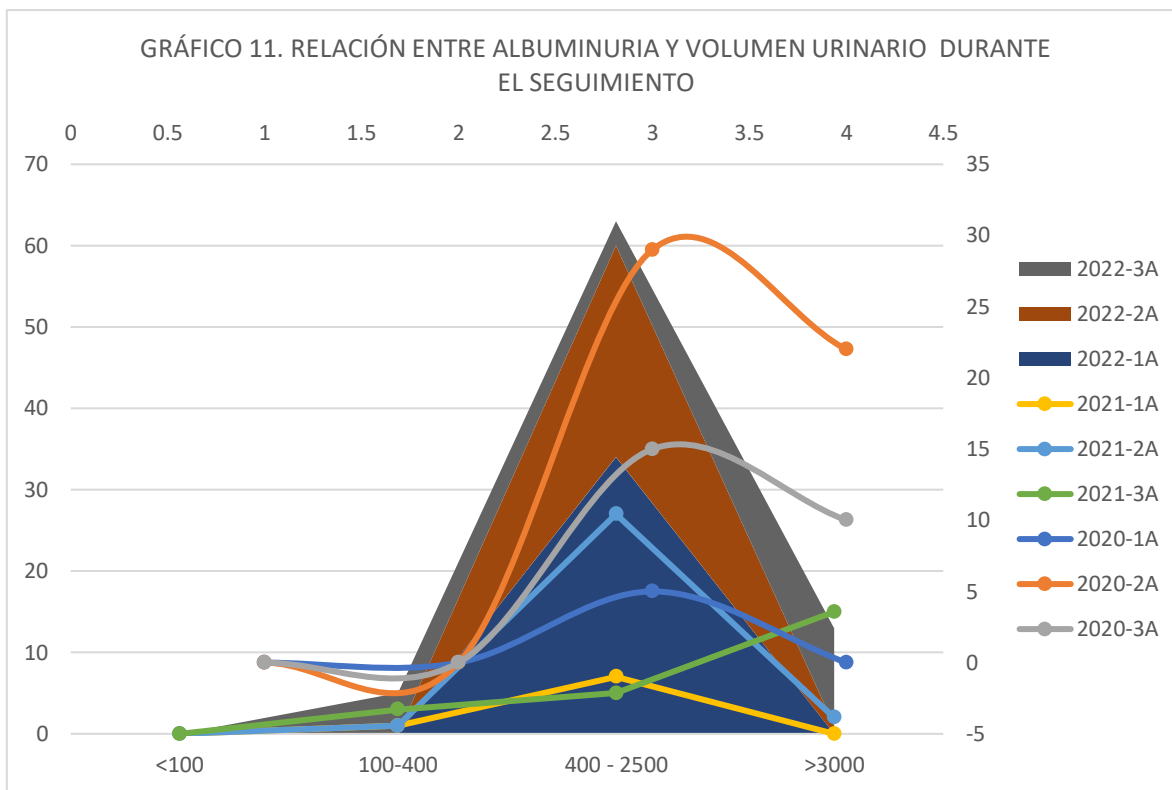
progresión renal, si bien lo es la albuminuria asociada a la disminución del filtrado glomerular en estadios avanzados de la enfermedad en aquellos pacientes sin control de comorbilidades.



Gráfica 10. Se observa la relación inversamente proporcional existente entre la tasa de filtrado glomerular y la presencia de albuminuria de acuerdo a la clasificación de KDIGO, así como la falta de asociación de la creatinina con respecto al valor de albuminuria detectada.

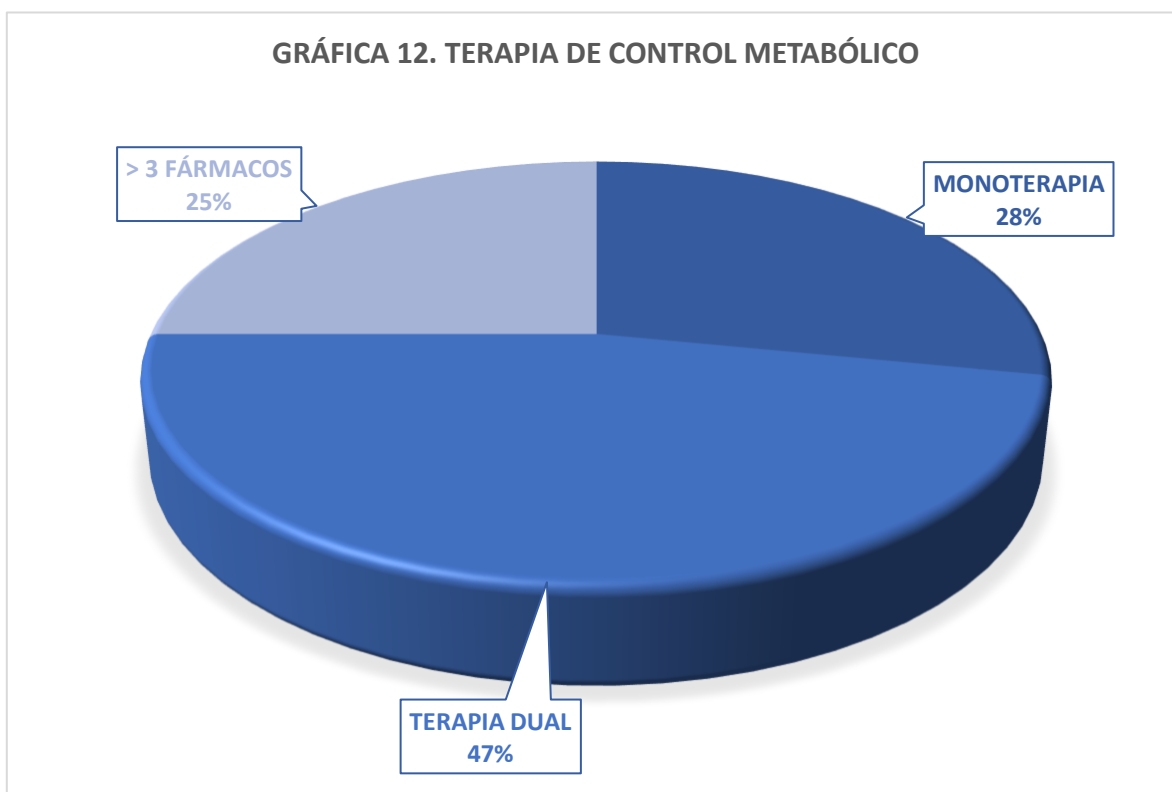
Con relación a la presencia del volumen urinario en 24 horas asociado al grado de albuminuria, en la **gráfica 11** se puede observar que la mayoría de nuestros pacientes estudiados a lo largo del seguimiento presentaron una uresis dentro del rango considerado como “Normal” (500 – 2,500 cc en 24 horas) se observó la presencia de albuminuria de cualquier clase de acuerdo a la clasificación de KDIGO reportando en el año 2020 con Clase 1A un 10% (5 pacientes), Clase 2A un 60% (29 pacientes) y clase 3A un 30% (15 pacientes), mientras que en el año 2021 se observó una disminución de la presencia de los rangos de albuminuria sin modificación en el volumen urinario presentando un 45% (27 pacientes) clase 1A, un 45% (27 pacientes) con albuminuria clase 2A y un 10% (5 pacientes) con clase 3A, el mismo fenómeno se observó en el corte realizado en el año 2022 en donde se vislumbra una disminución de la presencia de albuminuria sin asociación al volumen urinario, encontrando un 53% (34 pacientes) con clase 1A, un 41% (26 pacientes) con clase 2A, un 6% (3 pacientes) con clase de albuminuria 3A. Con respecto a los pacientes catalogados con oliguria (volumen urinario menor a 500 cc en 24 horas) no se registraron pacientes durante el año 2020, sin embargo, la asociación del mal control metabólico e hipertensivo se observó en 5 pacientes para el año 2021 con presencia de oliguria encontrando un 20% (1 paciente) con albuminuria clase 1A, así como un 20% (1 pacientes) con clase 2A, mientras que se observó un aumento de hasta 60% (3 pacientes) con presencia de albuminuria clase 3A; en el último corte realizado en el año 2022 se observó el aumento de la proteinuria con respecto a los controles previos en aquellos pacientes con reporte de Oliguria reportando 5 pacientes con Clase 3A (mayor a 300 mg/gr o mayor de 30 mg/mmol). Aquellos pacientes catalogados con volumen urinario en rango mayor a 3000 ml en 24 horas “Poliuria” se observaron para el año 2020 un total de 32 pacientes de los cuales el 68% (22 participantes) reportaron albuminuria clase 2A, y un 32% (10 participantes) con grado de albuminuria clase 3A; para el año 2021 se observó una disminución de 47% de los pacientes reportados en el control previo con poliuria sin embargo los que perpetuaron el descontrol de comorbilidades y se documentó el continuo de poliuria se reportó un aumento del 88% (15 pacientes) con reporte de albuminuria grado 3A, en tanto que se reportó un 12% (2 pacientes) con clase 2A. Finalmente en el corte del año 2022 se registraron 12 pacientes (92%) con albuminuria clase 3A, en tanto que 1 paciente (8%) presentaba clase 2A. No se observaron pacientes con anuria (volumen urinario menor a 100 ml en 24 horas). Dicho lo anterior podemos concluir que no hay una

relación directa y constante en los niveles de albuminuria en rango nefrótico y la presencia de poliuria, oliguria o anuria; así como también puede existir la presentación de poliuria sin albuminuria en rango nefrótico por integridad de la membrana basal glomerular en estadios tempranos de la enfermedad, que posteriormente se verá afectada debutando con presencia de proteínas en orina de 24 horas o bien detectada en una muestra de orina al azar.



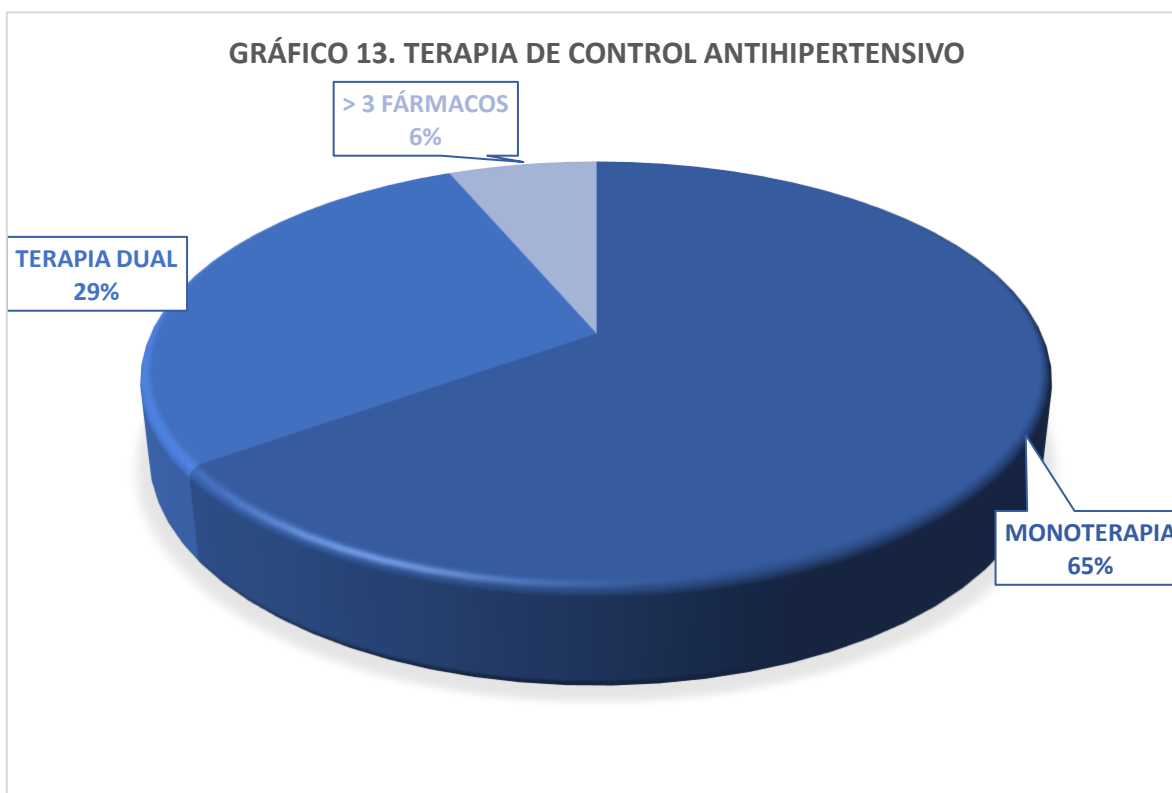
Gráfica 11. Se observa la relación entre albuminuria y el volumen urinario en 24 horas con respecto al control inicial y su progresión o remisión de los niveles de albuminuria presentados durante el seguimiento.

De los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 con diagnóstico de más de 5 años de la detección inicial y para el seguimiento de los casos en seguimiento, se observa en la **gráfica 13** que el 28% de los pacientes estudiados (18 participantes) se encontraban bajo terapia con un solo tratamiento de los cuales se pueden observar Inhibidores de DPP4, Biguanidas, Insulina de rápida, intermedia y acción prolongada, tiazolidinedionas y sulfonilureas, mientras que el 47% (30 participantes) requirieron de una terapia dual para manejo metabólico, y el restante 25% (16 participantes) requiriendo más de tres fármacos para control metabólico, es imprescindible comentar que éstos ajustes fueron realizados durante el seguimiento con el fin de generar un impacto en el control de la comorbilidad y valorar la respuesta de la función renal en estudio



Gráfica 12. Se observa el porcentaje de pacientes que recibieron monoterapia, quienes requirieron doble manejo hipoglucemiante o bien, más de tres fármacos para control metabólico, a lo largo del seguimiento.

En la **gráfica 13** se puede observar a aquellos pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica con requerimiento de fármacos antihipertensivos en un 65% (41 participantes) requiriendo manejo con monoterapia, el 29% (18 participantes) ameritaron manejo con terapia dual, y el restante 6% (4 participantes) requirieron un control antihipertensivo con más de tres fármacos, de los cuales se reportaron como Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II, Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, Calcio antagonistas y beta bloqueadores, usados durante el seguimiento para ajuste y manejo de los pacientes portadores de Hipertensión Arterial Sistémica.



Gráfica 13. Se observa el uso de terapia para control antihipertensivo con monoterapia, terapia dual o manejo con más de tres fármacos durante el seguimiento de los pacientes estudiados.

11.- Discusión

Independientemente de los aspectos preventivos en el margen de la morbilidad y mortalidad asociadas a Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, es de gran relevancia tomar en cuenta aquellos aspectos sociales, económicos individuales y poblaciones con respecto al daño renal que deriva a una terapia de reemplazo renal de alto coste y no inocua para el paciente, por lo que los esfuerzos dirigidos para la detección precoz y la vigilancia estrecha de la lesión renal justifica el uso de albuminuria como marcador bioquímico de gran utilidad con el fin de generar un gran impacto en la evolución de la lesión o enfermedad renal, que a su vez es un continuo para riesgo cardiovascular aumentado en la población mexicana, quienes en muchas ocasiones se detecta un riesgo incrementado asociado a otras patologías no consideradas en éste estudio.

Es de vital importancia continuar con la búsqueda de biomarcadores tempranos que nos permitan la identificación y el seguimiento de los pacientes con riesgo alto antes de precisar terapia sustitutiva de la función renal o en su defecto una clínica que aumento su mortalidad a corto o mediano plazo.

12.- Conclusiones

La Enfermedad Renal Crónica es de alta prevalencia a nivel mundial y afecta en gran medida la calidad y economía del paciente, sin embargo, existe un infradiagnóstico por falta de conocimiento en la detección temprana de la misma, por lo que es de suma importancia concientizar tanto al médico como al paciente la importancia de dicha entidad.

La presencia de albuminuria clase A2 30- 300 mg/gr o 3- 30 mg/mmol es de gran importancia para generar estrategias farmacológicas y de modificación dietéticas con el fin de frenar la progresión de la enfermedad renal crónica que derive del uso de tratamiento sustitutivos.

Es indispensable iniciar un tamizaje precoz, eficiente y dirigido a la detección de albuminuria en aquellos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

Dentro de los métodos de detección de albuminuria podemos encontrar las tiras reactivas catalogados como semicuantitativos que tienen una sensibilidad del 95%, por otro lado, se encuentra la inmunofelometría, inmunoturbidimetría y electroforesis considerados como métodos cuantitativos con una sensibilidad del 87.8% con el objetivo de evitar el fracaso renal.

13.- Bibliografía

1. Poll Pineda JA, Rueda Macías NM, Poll Rueda A, Mancebo Villalón A, Arias Moncada L. Factores de riesgo asociados a la Enfermedad Renal Crónica en adultos mayores. EDISAN [revista en Internet] 2017; 21 (9): 2034-2041. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368452684006>
- 2.- Benozzi S, Pennacchiotti GL. Detección temprana de la Enfermedad Renal Crónica: una tarea conjunta entre médicos y bioquímicos. Archivos de Medicina Familiar y General [Internet] 2015; <http://revista.famfyg.com.ar/index.php/AMFG/article/download/64/56>
- 3.- Herrera Calderón J, Menéndes Villa ML, Serra Valdés MA. Microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019; 18(2):217-230. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2585>
- 4.- Zhang, A. & Huang, S. (2012). Progress in Pathogenesis of Proteinuria. International Journal of Nephrology, 1-14.
- 5.- Chavan, V., Durgawalw, P., Sayyed, A., Sontakke, A., Attar, N., Patel, S., et al. (2011). A comparative study of clinical utility of spot urine samples with 24-h urine albumin excretion for screening of microalbuminuria in type 2 diabetic patients. Ind J Clin Biochem, 26(3), 283-289.
- 6.- Skupien, J., Warram, J., Smiles, A., Niewczas, M., Gohda, T., Pezzolesi, M., et al. (2012). The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end stage renal disease. Kidney Int, 82(5), 589–597.
- 7.- Yamamoto, K., Yamamoto, H., Yoshida, K., Niwa, K. & Nishi, Y. (2014). The Total Urine Protein-to-Creatinine Ratio Can Predict the Presence of Microalbuminuria. PLOS ONE, 9(3), 1-7.
- 8.- Galceran J. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre 19]. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-importancia-albuminuria-proteinuriainsuficiencia-renal-nefropatia-106>.
- 9.- Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2004; 58(5):432-5.
- 10.- Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, Marion J. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. Kidney Int 2000; 58: 762–9

- 11.- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. JAMA 1994;271:275-9.
 - 12.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
 - 13.- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
 - 14.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
 - 15.- Bennett P, Haffner S, Kasiske B, Keane W, Mogensen CE et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc committee of the Council on diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1995; 25: 107-112.
 - 16.- Berrut G, Bouhanick MB, Fabbri P, Guilloteau G, Bled F et al. Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. Clin Nephrol 1997; 48: 92-97.
 - 17.- Microalbuminuria: Utilidad clínica. Alberto Halabe Bucay. An Med Asoc Med Hosp ABC 1999; 44 (2): 82-85.
 - 18.- Mogensen CE, Eiskjaer H, Vestbo E, Froland A, Logstrup E et al. Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care 1995; 18: 572-581.
 19. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Eng J Med 1984; 310: 356-360.
-