



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS  
FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA**



**DETECCIÓN DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN SU  
ESTADÍO MÁS PRECOZ, A TRAVÉS DE LA  
DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA EN  
PACIENTES DIABÉTICOS.**

**POSTULANTE: PAOLA VIRGINIA JAIMES CHÁVEZ**

**TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA**

**LA PAZ – BOLIVIA**

**2010**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA**

**DETECCIÓN DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN SU ESTADÍO MÁS  
PRECOZ, A TRAVÉS DE LA DETERMINACIÓN DE  
MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DIABÉTICOS: PROVENIENTES  
DEL PABELLÓN BRITÁNICO DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS Y DE LA SOCIEDAD DE  
DIABÉTICOS BOLIVEN DURANTE EL PERIODO DE JULIO A NOVIEMBRE DE 2009.**

**POSTULANTE: PAOLA VIRGINIA JAIMES CHÁVEZ**

**ASESORES: DRA. MERY ILLANES  
DRA. WILMA TÉLLEZ**

**TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA**

**LA PAZ – BOLIVIA  
2010**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>I. INTRODUCCION. ....</b>	<b>1</b>
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>3</b>
<b>A. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>B. FORMULACION E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA.....</b>	<b>4</b>
<b>C. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>III. DISEÑO TEORICO.....</b>	<b>7</b>
<b>A. MARCO REFERENCIAL.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Modelo Teórico.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Antecedentes generales sobre el problema en estudio.....</b>	<b>8</b>
<b>a. Definición de Diabetes Mellitus.....</b>	<b>8</b>
<b>b. Clasificación de la Diabetes Mellitus.....</b>	<b>8</b>
<b>c. Evolución de la Diabetes Mellitus hacia Nefropatía                 Diabética.....</b>	<b>9</b>
<b>d. Criterios de Diagnóstico de la Diabetes Mellitus.....</b>	<b>10</b>
<b>e. Vigilancia o control de la Diabetes Mellitus.....</b>	<b>10</b>
<b>f. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....</b>	<b>12</b>
<b>1) Mecanismos Bioquímicos.....</b>	<b>13</b>
<b>2) Mecanismos Fisiopatológicos.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1) Nefropatía Diabética.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.2) Definición.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.3) Patogénesis.....</b>	<b>17</b>

2.1.4) Fisiopatología.....	19
2.1.3.1) Alteraciones renales estructurales.....	19
2.1.3.2) Alteraciones renales funcionales.....	21
a) Hiperfiltración glomerular.....	21
b) Microalbuminuria.....	21
c) Proteinuria o macroalbuminuria.....	22
2.1.5) Clasificación de la Nefropatía Diabética.....	23
2.1.5) Factores que favorecen y aceleran la afectación renal.....	25
<b>B. MARCO TEORICO.....</b>	<b>26</b>
<b>C. MARCO CONCEPTUAL.....</b>	<b>28</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>31</b>
<b>V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>33</b>
<b>A. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>B. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.....</b>	<b>33</b>
<b>C. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>D. DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....</b>	<b>34</b>
1. Criterios de inclusión.....	34
2. Criterios de exclusión.....	34
<b>E. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>35</b>
1. Tipo de investigación.....	35
2. Métodos generales de investigación.....	36
3. Método para la determinación de Microalbuminuria.....	36

<b>F. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>40</b>
<b>1. Recolección.....</b>	<b>40</b>
<b>2. Elaboración.....</b>	<b>40</b>
<b>VII. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>VIII. DISCUSION.....</b>	<b>57</b>
<b>IX. CONCLUSIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>X. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>63</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS</b>	

## TABLA DE CUADROS

	Página
<b>CUADRO N°1-2: Sensibilidad y especificidad analítica.....</b>	<b>44</b>
<b>CUADRO N°3: Sensibilidad y especificidad clínica.....</b>	<b>45</b>
<b>CUADRO N°4: Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo control y el grupo de estudio.....</b>	<b>47</b>
<b>CUADRON°5: Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos del grupo control y grupo de estudio según género.....</b>	<b>48</b>
<b>CUADRO N°6: Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos que conforman el grupo control respecto al total según género y grupo de edades.....</b>	<b>48</b>
<b>CUADRO N°7: Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos que conforman el grupo de estudio respecto al total según género y grupo de edades.....</b>	<b>49</b>
<b>CUADRO N°8: Concentración de Microalbuminuria en el grupo control y Grupo de estudio.....</b>	<b>49</b>
<b>CUADRO N°9: Comparación del promedio de concentración de Microalbuminuria en el grupo control y grupo de estudio.....</b>	<b>50</b>
<b>CUADRO N° 10: Número de pacientes diabéticos del grupo de estudio y promedio de la concentración de Microalbuminuria según grupo de edades.....</b>	<b>51</b>
<b>CUADRO N°11: Promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo control y grupo de estudio.....</b>	<b>52</b>

**CUADRO N°12: Porcentaje de pacientes diabéticos del grupo de estudio y promedio de la concentración de Microalbuminuria según tiempo de evolución de la enfermedad..... 53**

**CUADRO N°13: Correlación bivariada entre la concentración de Microalbuminuria y el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de estudio..... 56**

**CUADRO N°14 : Correlacion bivariada entre la concentración de Microalbuminuria y el control del paciente diabético en la población total..... 56**

## TABLA DE GRÁFICOS

	<b>Pagina</b>
<b>GRÁFICO N°1: Curva de calibración de Microalbuminuria.....</b>	<b>42</b>
<b>GRÁFICO N°2: “Curva de calibración de la Microalbuminuria” corregida mediante regresión lineal.....</b>	<b>43</b>
<b>GRÁFICO N°3: Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo control y el grupo de estudio.....</b>	<b>47</b>
<b>GRÁFICO N°4: Concentración de Microalbuminuria en el grupo control y grupo de estudio.....</b>	<b>50</b>
<b>GRÁFICO N°5: Pacientes diabéticos que conforman el grupo de estudio según edades.....</b>	<b>51</b>
<b>GRÁFICO N°6: Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según grupo de edades.....</b>	<b>52</b>
<b>GRÁFICO N°7: Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según tiempo de evolución de la enfermedad (Barras).....</b>	<b>54</b>
<b>GRÁFICO N°8: Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según tiempo de evolución de la enfermedad (Polígono).....</b>	<b>54</b>
<b>GRÁFICO N°9: Regresión lineal entre la concentración de Microalbuminuria y el tiempo de evolución de la enfermedad en el Grupo de estudio.....</b>	<b>55</b>

---

***AGRADECIMIENTOS:***

*A mis padres por el apoyo incondicional que me brindan día tras día para ser una mejor persona.*

*A la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Docentes y Auxiliares que aportaron en mi formación académica y que forjaron en mi mente el importante papel del profesional Bioquímico*

---

---

*Dedicatoria:*

*A mi familia por todo el  
apoyo brindado.*

*A mis padres por su  
comprensión y amor  
incondicional.*

---

## **RESUMEN**

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud pública de enormes proporciones, que se va incrementando de manera progresiva principalmente en la población adulta tanto a nivel mundial como en nuestro país.

La hiperglicemia crónica que caracteriza a la DM, provoca diversas complicaciones agudas y crónicas multiorgánicas. Estas últimas comprenden principalmente a aquellas complicaciones crónicas microvasculares, como ser: la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética; las cuales vienen determinadas en mayor medida por el grado de control glicémico.

En el presente trabajo de investigación, se abordó la Nefropatía Diabética (ND) constituyendo esta la causa más importante de insuficiencia renal en las últimas décadas. Esta complicación consecuencia de la DM, se extiende de manera progresiva hacia la Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), atravesando estadios intermedios marcados principalmente por la aparición de Microalbuminuria y proteinuria.

Razón por la cual se determinó la concentración de Microalbuminuria, constituyendo un factor predictivo de daño renal incipiente en pacientes con DM, la cual ofrece la oportunidad de evitar la progresión hacia IRCT mediante el control del paciente diabético y la intervención terapéutica adecuada, mejorando así la calidad de vida del paciente.

Para tal efecto, se estudiaron en total 34 pacientes diabéticos ingresados en el pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la sociedad de diabéticos BOLIVEN durante el periodo de julio a noviembre de 2009. De los cuales 11 pacientes (32.4%) correspondieron al grupo control, los cuales presentaron valores de normoalbuminuria (albumina en orina menor a 30mg/24h) y 23 pacientes (67.6%) correspondieron al grupo de estudio, los cuales presentaron Microalbuminuria (albúmina en orina entre 30 – 300 mg/24h). Este último grupo de pacientes debe ser vigilado y evaluado estrictamente, ya que los pacientes diabéticos

que presentan Microalbuminuria, están ya cursando por el estadio III o “nefropatía incipiente”, teniendo aún la posibilidad de que esta progresión pueda ser revertida.

Se evaluaron también parámetros directamente relacionados a la aparición de Microalbuminuria en pacientes diabéticos; como ser el tiempo de evolución de la DM, el cual fue claramente inferior con un promedio de 3,91 años en el grupo control, en relación al grupo de estudio que presentaron un promedio de 8.70 años. En este último grupo se observó, que el mayor número de pacientes diabéticos que presentaba Microalbuminuria estaba distribuido en el intervalo de 10 a 12 años de evolución de la enfermedad. Evidenciando que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad se incrementa el número de nefrópatas incipientes; al igual que la concentración de Microalbuminuria alcanzó su mayor valor (199,80mg/24h) en el intervalo de 13 a 15 años de evolución de la enfermedad.

El otro parámetro evaluado fue el control del paciente diabético, constituyéndose como el factor determinante en la aparición de Microalbuminuria. Ya que únicamente los pacientes del grupo de estudio, es decir aquellos con un mal control de la DM presentaron Microalbuminuria; a pesar de que un número menor estos mismos pacientes presentaron tiempos evolución de la enfermedad menor a cinco años.

Por el contrario, los pacientes diabéticos del grupo control o con un buen control de la DM, que cumplieron con los parámetros de vigilancia especialmente por hemoglobina glicosilada A1c, no presentaron Microalbuminuria. De esta manera la determinación de este marcador es útil para la detección temprana de ND, la cual siendo detectada en su estadio más precoz, coadyuvará a la implantación de parámetros de control de la DM como la determinación de hemoglobina glicosilada A1c, estricto control glicémico y el tratamiento adecuado para estos pacientes; evitando de esta manera la progresión a IRCT, diálisis o peor aún a trasplante renal.

## I. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad endocrina, crónica más frecuente, caracterizada por hiperglicemia crónica, que se acompaña en mayor o menor medida de modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, en la sensibilidad a la acción de la hormona o bien en ambas

En América viven más de 30 millones de diabéticos, más de la cuarta parte del total de los casos del mundo. Se estima que para el presente año llegará a 45 millones, si se tiene en cuenta el envejecimiento de las poblaciones y las tendencias de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida de las personas. Siendo por lo tanto un problema individual y de salud pública de enormes proporciones, que se va incrementando progresivamente.<sup>1</sup>

En nuestro país, Santa Cruz, tiene una prevalencia de 10.7%, La Paz con 5.7% (cerca de la mitad de lo acaecido en Santa Cruz) y El Alto 2.7%. Siendo más frecuente la diabetes en mujeres que en hombres, con mayor incidencia entre los 50 y 70 años, y sólo el 2% son diabéticos tipo 1.<sup>2</sup>

La hiperglicemia crónica de la diabetes mellitus se acompaña de alteraciones del metabolismo proteico y lipídico, pudiendo provocar complicaciones agudas y crónicas multiorgánicas, afectando fundamentalmente a ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Las complicaciones agudas de la DM son la hipoglucemia, la descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica y la cetoacidosis. Por el contrario, las complicaciones crónicas de la diabetes comprenden; las complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) vienen determinadas en mayor medida por el grado de control glucémico, mientras que el desarrollo de complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica y

---

1 [www.laprensahn.com/natarc/](http://www.laprensahn.com/natarc/)

2. [http://www.paho.org/spanish/SHA/be\\_v22n2-diabetes.htm](http://www.paho.org/spanish/SHA/be_v22n2-diabetes.htm)

enfermedades cerebrovasculares) dependen más de la presencia asociada de otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, y obesidad) que del grado de hiperglicemia.

En este trabajo de investigación se abordará la importancia de la detección temprana de, Nefropatía Diabética (ND) caracterizada por la excreción de pequeñas cantidades de albúmina en orina. Debido a que esta patología, sigue siendo además la causa más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental y constituye la etiología de insuficiencia renal con mayor incremento proporcional en las últimas décadas y proyecta seguir su crecimiento en los próximos años. No se conoce con exactitud su prevalencia, pero podemos señalar que de acuerdo con estudios realizados en Cuba de “Causas múltiples de muerte en fallecidos por insuficiencia renal crónica”, la Diabetes Mellitus fue la primera causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), interviniendo en el 30.5% de los fallecidos por Insuficiencia Renal Crónica (IRC).<sup>3</sup>

Por lo tanto la ND es la segunda causa de muerte en los pacientes diabéticos solo precedida por las causas cardiovasculares si se tienen en cuenta todos los diabéticos sin embargo, es la primera causa de muerte si consideramos solo aquellos diabéticos que debutan en las tres primeras décadas de la vida. El desarrollo de esta complicación crónica, se debe al descontrol hiperglicémico crónico y la hipertensión arterial, las cuales explican la patogenia del daño estructural sobre las nefronas primeramente a nivel mesangial para posteriormente tornarse en un daño más difuso y que a través de los años llegan a manifestarse como insuficiencia renal terminal. La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de Microalbuminuria y proteinuria. Es por esta razón que la detección de Microalbuminuria es un factor predictivo de daño renal, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo I o insulino dependientes como pacientes con diabetes mellitus tipo II o no insulino dependientes. Los pacientes con Microalbuminuria tienen entre nueve y

---

3. <http://www.infomed.sld.cu/servicios/estadisticas/>

veinte veces mayor probabilidad de progresión a nefropatía que los pacientes sin Microalbuminuria. Razón por la cual la detección temprana del daño renal en estos sujetos ofrece la oportunidad de intervención terapéutica con el fin de evitar la progresión hacia la insuficiencia renal crónica, razón que es el tema central de esta investigación.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

### **A. JUSTIFICACIÓN.**

De acuerdo a estudios realizados en nuestro medio, se concluyó que la Diabetes Mellitus es un problema de salud pública; más frecuente en mujeres que en hombres, con mayor incidencia entre los 50 y 70 años. Pero a pesar de que los pacientes son atendidos en hospitales importantes de la ciudad, el control de los niveles de glicemia o menos aún, por hemoglobina glicosilada A1c, dista mucho de ser óptimo, por lo que concuerda con el nivel de organización, ingresos y educación presentes en nuestro país.<sup>4</sup> Es por esto que estos pacientes padecerán a largo plazo las consecuencias de un control inadecuado de la Diabetes Mellitus, como se mencionó anteriormente la Nefropatía Diabética, caracterizada por la presencia de Microalbuminuria y cerca de la mitad de los mismos evolucionará hacia un problema renal terminal que deberá manejarse con diálisis y/o trasplante; constituyendo este factor un problema socio-económico grave en pacientes que padecen esta enfermedad; siendo de vital importancia para los mismos evitar el desarrollo de complicaciones renales; para lo cual es indispensable recurrir a medidas preventivas.

Sin embargo, los primeros signos de nefropatía, no pueden ser detectados con métodos convencionales como la urea, creatinina sérica o con métodos físicos como la ultrasonografía, tomografía computarizada y rayos X, que permanecen

---

4. [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid)

inalterados hasta etapas avanzadas de la enfermedad en las que el riñón se encuentra dañado hasta un punto de “no retorno”.

De allí el valor de este estudio, para demostrar la importancia de la asociación de DM y el deterioro de la función renal, aplicando una técnica adecuada para determinar la población diabética con mayor riesgo a desarrollar nefropatía en los pacientes provenientes del Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y pacientes asistentes a la sociedad de diabéticos BOLIVEN con diagnóstico de DM.

En este sentido, el presente trabajo de investigación, contribuirá en la detección precoz de nefropatía diabética, mediante la determinación de Microalbuminuria, en pacientes con diagnóstico de DM.

Por otra parte, coadyuvará con el plantel médico para que una vez que se detecte Microalbuminuria como marcador precoz de daño renal, se tomen medidas inmediatamente como intervenciones dietéticas, control estricto de la glucemia, de la presión arterial y vigilancia adecuada del paciente diabético. Además manejar otros factores socio económicos y socio culturales que deben también evaluarse y manejarse en el tratamiento integral de la Nefropatía Diabética. Finalmente, aportará a la prestación de servicios del Instituto SELADIS, implementando una técnica para la determinación de Microalbuminuria, como marcador precoz de nefropatía diabética.

## **B. FORMULACION E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.**

El impacto de la Diabetes Mellitus mal controlada sobre los riñones cobra gran importancia, ya que los pacientes diabéticos con Nefropatía, desarrollan el denominado “Síndrome Nefrótico”, caracterizado principalmente por la pérdida de grandes cantidades de proteínas plasmáticas en orina. En algunos casos ocurre sin signo alguno de otra anomalía de función renal; aunque con mayor frecuencia se acompaña de cierto grado de Insuficiencia Renal.

Considerando la importancia del control clínico y laboratorio del paciente diabético, se ha buscado mejorar el estudio de estos enfermos. Porque se ha comprobado que pacientes diabéticos con un buen control de su enfermedad, es decir controles periódicos de glicemia, hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>, buen control de su dieta, ejercicios y asistiendo regularmente a consulta, no están predispuestos a desarrollar complicaciones secundarias a la Diabetes Mellitus. Por el contrario aquellos pacientes diabéticos con un control inadecuado de su enfermedad, son los más propensos a desarrollar complicaciones crónicas microvasculares como la nefropatía. Razón por la cual se vio la necesidad de cooperar con estos pacientes en el control renal, analizando la Microalbuminuria que es el primer signo detectable, siendo positiva ya en el estadio II (lesión glomerular sin manifestación clínica) y III (Nefropatía incipiente).

En la actualidad, la detección de Microalbuminuria en nuestro medio no es un examen de rutina. Sin embargo debería realizarse a todos los pacientes con diabetes mellitus con el fin de actuar oportunamente, ya que por lo menos el 50% de los pacientes con Diabetes Mellitus van a desarrollar Microalbuminuria, siendo este el signo más precoz de Nefropatía Diabética, caracterizada por la excreción de pequeñas cantidades de albúmina en la orina; de este 50%, aproximadamente un tercio va a desarrollar una enfermedad suficientemente severa como para llegar a la etapa terminal en los siguientes cinco a veinte años y requerir, por lo tanto, tratamiento dialítico y trasplante renal. De hecho, actualmente, la Diabetes Mellitus es la primera causa de ingreso a diálisis en el mundo.

Es por esto que la detección de Microalbuminuria en pacientes con Diabetes Mellitus se ha convertido en un parámetro de gran utilidad para detectar daño renal incipiente y su utilidad clínica ya ha sido confirmada; debido a que es posible hallar Microalbuminuria previo a la aparición de la hipertensión, retinopatía o nefropatía, permitiendo la detección de la insuficiencia renal diabética de 5 a 10 años antes de que los pacientes desarrollen proteinuria, ayudando a un mejor monitoreo de los pacientes diabéticos.

Por lo tanto, con lo mencionado anteriormente, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿La determinación de la Microalbuminuria como marcador precoz de Nefropatía Diabética permitirá detectar esta patología en su estadio más incipiente en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009?

## **C. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo general.**

Detectar Nefropatía Diabética en su estadio más precoz, a través de la determinación de Microalbuminuria en pacientes diabéticos.

### **2. Objetivos específicos**

- a. Verificar el método y técnica a utilizar para la determinación de Microalbuminuria en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009.
- b. Determinar la concentración de Microalbuminuria como marcador precoz de Nefropatía Diabética en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009.
- c. Determinar la frecuencia de Microalbuminuria en pacientes diabéticos clasificados según edad y sexo ingresados en el Pabellón Británico del

Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN durante el periodo de julio a noviembre de 2009.

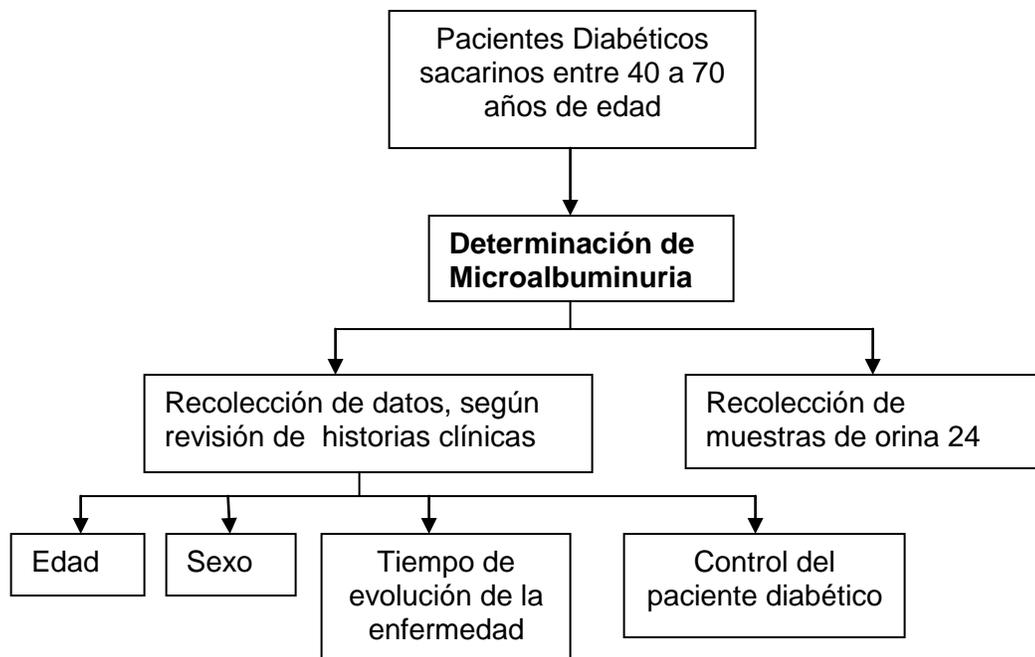
d. Determinar la relación existente entre la presencia de Microalbuminuria y tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009.

e. Determinar la relación que existe entre la presencia de Microalbuminuria y el control de pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009

### III. DISEÑO TEORICO.

#### A. MARCO REFERENCIAL.

##### 1. Modelo Teórico.



## **2. Antecedentes generales sobre el problema en estudio.**

### **a. Definición de Diabetes Mellitus.**

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome crónico, heterogéneo, de carácter familiar y hereditario, cuya característica es la hiperglicemia y glicosuria crónicas, resultante de alteraciones en la secreción de insulina, en la sensibilidad a la acción de la hormona o bien en ambas.

### **b. Clasificación de la Diabetes Mellitus.**

La clasificación actual de la diabetes mellitus incluye los siguientes tipos:

**1) Diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1):** Es el resultado de la destrucción de las células  $\beta$ -pancreáticas, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Representa solamente el 5-10% de todos los pacientes con diabetes. Suele aparecer en la infancia o juventud, aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida y presenta anticuerpos, (IAA, IA2, DAD), por lo que se considera una enfermedad autoinmune. Al comienzo suele presentar los síntomas clásicos de la diabetes, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cetonemia, etc., siendo necesario para su tratamiento el uso de insulina desde su inicio.

**2) Diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2):** Representa el 90-95% de todos los casos de diabetes. Se caracteriza por una insuficiencia relativa, más que absoluta, de insulina y una resistencia a su acción. Suele aparecer en la vida adulta, por encima de los 40 años y no necesita siempre tratamiento con insulina.

El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física, siendo más frecuente en obesos, hipertensos y dislipémicos. Puede tardarse años en reconocerla pues la hiperglucemia se desarrolla lentamente y en las fases tempranas, a

menudo, no es tan severa como para que el paciente advierta alguno de los síntomas clásicos de la diabetes.

### **c. Evolución de la Diabetes Mellitus hacia Nefropatía diabética**

La Diabetes Mellitus tipo I y tipo II a nivel nacional y mundial se ha convertido en la primera causa de insuficiencia renal terminal; esto es debido al incremento en la prevalencia de diabetes especialmente la tipo II. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo I con 20 años de evolución, el 50% de ellos desarrolla nefropatía diabética, y en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II solo del 10 a 20%. Sin embargo la gran diferencia de la prevalencia (más frecuente el tipo II) hace que la mayoría de los pacientes con nefropatía diabética sea secundaria a Diabetes Mellitus tipo II.

En los primeros años de la Diabetes Mellitus, la hiperglicemia produce cambios funcionales, como son la vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente, con aumento del flujo plasmático renal. Ya después de 5 años de diabetes, la hiperglicemia se ha traducido en cambios moleculares y estructurales. El engrosamiento de la pared de las arteriolas aferente y eferente normaliza eventualmente el flujo plasmático renal, apareciendo signos tempranos de Nefropatía Diabética. A medida que la membrana basal glomerular se engrosa y aumenta su permeabilidad, va apareciendo Microalbuminuria primero (30-300 mg/24 horas), y macroalbuminuria después (>300 mg/24 horas). Simultáneamente las células mesangiales se multiplican y aumenta la cantidad de matriz mesangial. Finalmente, la suma de matriz mesangial aumentada, más el engrosamiento de la membrana basal glomerular, van estrangulando a las asas capilares, reduciendo progresivamente el lumen de éstos. En esta situación sobreviene una progresiva disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, que llevan al paciente a la insuficiencia renal terminal.

Es importante resaltar que el conocimiento de la fisiopatología de la Nefropatía Diabética, es que la hiperglicemia ya está produciendo drásticos cambios en la fisiología renal años antes de la aparición de macroalbuminuria (proteinuria), hipertensión y caída de la función renal. De allí la importancia del buen control de la hiperglicemia desde el momento del diagnóstico de la Diabetes Mellitus.

#### **d. Criterios de Diagnóstico de la Diabetes Mellitus.**

Son posibles tres criterios de diagnóstico que están especificados en la tabla adjunta. Cualquiera de ellos, si no hay una hiperglucemia inequívoca que permita establecer con seguridad el diagnóstico de Diabetes Mellitus, debe ser confirmado, en otro día distinto, por alguno de los otros criterios especificados.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES SEGÚN LA ADA.
1. Síntomas clásicos de diabetes: poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, más una concentración de glucemia plasmática al azar $\geq 200$ mg/dl. <i>Al azar se define como cualquier hora del día independientemente de la hora de la comida anterior.</i>
2. Glucemia basal $\geq 126$ mg/dl. En ayunas o basal se define como ninguna ingesta calórica en las últimas ocho horas.
3. Glucemia a las 2 horas tras la sobrecarga oral $\geq 200$ mg/dl. <i>La prueba debe realizarse tal como describe la OMS, mediante una sobrecarga que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua.</i>

**Esquema 1:** Criterios de diagnóstico de la Diabetes Mellitus

**Fuente:** American Diabetes Association (ADA).

#### **e. Vigilancia o control de la Diabetes Mellitus.**

Al ser la Diabetes Mellitus una enfermedad incurable, pero controlable, es indispensable la vigilancia de la misma en el paciente, para evitar su progresión y verificar si el médico está empleando un tratamiento adecuado y si el paciente está cumpliendo el mismo.

Las pruebas a realizar para el control de la DM son las siguientes:

- Glicemia
- Glicosuria
- Hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>
- Perfil lipídico
- Valoración de la Microalbuminuria

Se ha acumulado una gran cantidad de información que señala la factibilidad de aplazar o aun prevenir muchas de las complicaciones que suelen acompañar a la Diabetes Mellitus. Para lograrlo es primordial normalizar la concentración de glucosa en la sangre. Sin embargo, la determinación del control de la glicemia es difícil, porque no se puede medir de un momento a otro la concentración de glucosa en sangre de pacientes ambulatorios. Se ha buscado, por lo tanto, alguna forma de determinar una medida sucedánea de la exposición glicémica. Esto se ha alcanzado estableciendo la valoración de productos sanguíneos glicosilados, como la hemoglobina A<sub>1c</sub>

## 1) Hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>

**1.1) Importancia de este parámetro:** En 1958 Allen descubrió la hemoglobina glicosilada y Hulsman observó en 1966 la existencia de unas subfracciones elevadas en pacientes diabéticos. En 1995 Tattersal descubrió la correlación entre la Hb A<sub>1c</sub> y las variaciones de los niveles de glicemia.

Es conocido que la calidad de vida del paciente con diabetes mellitus, depende de las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad metabólica; por lo tanto la hemoglobina glicosilada es una herramienta fundamental y muy eficaz para valorar el grado de control.

En una persona sin diabetes alrededor del 5 al 7% de la hemoglobina es glicosilada, pero en una persona con diabetes y elevados niveles de glucosa en la sangre este nivel aumenta, por lo que los niveles de hemoglobina glicosilada estarán en proporción directa con los niveles de glucosa en sangre durante ese tiempo (3 a 4 meses).

**1.2) Definición:** Se denomina hemoglobina glicosilada al porcentaje de hemoglobina que se encuentra unida a la glucosa, y que varía en función del nivel de glucosa en sangre.

Se forma como resultado de la glicosilación no enzimática de la hemoglobina A, proceso en el cual la glucosa se une a ciertos aminoácidos de las cadenas de hemoglobina. El fenómeno Amadori ocurre continuamente y es irreversible, por lo que esta unión perdurará toda la vida del hematíe. Existen diferentes tipos de hemoglobina, la hemoglobina A1 tiene tres fracciones a, b, c; de esta última es característica su forma de fijación con la glucosa, mucho más fija y específica, lo que da información más aproximada del nivel de azúcar en sangre durante los últimos 2 a 3 meses.

### **1.3) Métodos para la determinación de la hemoglobina glicosilada**

**A<sub>1c</sub>:** La electroforesis y la cromatografía de intercambio iónico separan la hemoglobina por diferencia de carga, identificando así la hemoglobina que al glicosilarse ha sufrido una variación en su carga.

La cromatografía por afinidad al boronato separa la hemoglobina glicosilada del resto de la hemoglobina, midiendo la hemoglobina glicosilada total. Al medir cada método fracciones distintas los resultados no son comparables.

## **f. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.**

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, el grado de control metabólico del paciente con el fin de postergar y detener la aparición y progresión de complicaciones de la DM, es de suma importancia; ya que la hiperglicemia crónica, dará lugar a alteraciones del metabolismo proteico y lipídico, pudiendo provocar complicaciones agudas y crónicas microvasculares multiorgánicas. A continuación se detallarán los mecanismos bioquímicos de las

complicaciones microvasculares crónicas de la Diabetes Mellitus, entre las que se encuentra la nefropatía diabética.

### **1) Mecanismos bioquímicos de complicaciones microvasculares crónicas a partir de la Hiperglicemia.**

En general, hay tres vías metabólicas a través de las cuales la hiperglicemia lleva, a través de los años, a las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes:

- Aumento de la actividad de la *Aldosa Reductasa*
- Aumento del Diacilglicerol (DAG) y de la actividad de la *b2 - Proteín Kinasa-C*
- Aceleración de la glicosilación no enzimática de proteínas.

**1.1) Aumento de la Actividad de la Enzima *Aldosa-Reductasa*:** La *Aldosa-Reductasa*, es una enzima que cataliza la reducción de hexosas, como la glucosa, a sorbitol. La *Aldosa-Reductasa* está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y nervio periférico (axones y células de Schwann).

Cada vez que hay hiperglicemia, la *Aldosa Reductasa* transforma a la glucosa en sorbitol, y este último es metabolizado a fructosa a través de la *Sorbitol-Deshidrogenasa*. En este proceso ocurren cuatro fenómenos: (1) producción de sorbitol, (2) producción de fructosa, (3) disminución del NADPH, y (4) aumento del NADH.

El sorbitol mismo aumenta la presión osmótica intracelular, y dañaría a los tejidos por edema celular. Pero también, particularmente en las fibras nerviosas, el aumento del sorbitol bloquea el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Mioinositol}$ , haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una depleción de diacilglicerol. En el nervio, la disminución del diacilglicerol (DAG) frena la actividad de la ATPasa  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ , causando mayor edema axonal. La disminución del

diacilglicerol ocurre exclusivamente en la neuropatía, pero no en la retinopatía ni en la nefropatía diabética, donde el diacilglicerol en realidad aumenta. El aumento de la fructosa causa fructosilación de las proteínas, un fenómeno muy similar a la glicosilación.

El consumo de NADPH favorece por un lado el estrés oxidativo, al disminuir el cociente glutatión reducido / oxidado, acelerando la glicosilación. El aumento de la actividad de la *ciclooxigenasa*, también favorece la producción de PGE<sub>2</sub>, sumándose a uno de los efectos de la activación de la *b2 -Protein Kinasa C*. La baja del NADPH también aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la *b2 -Protein Kinasa C*.

Finalmente, el aumento del NADH favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG) lo que ocurre en la retinopatía y en la nefropatía, pero no en la neuropatía, como decíamos más arriba. El aumento del DAG también activa a la *b2 -Protein Kinasa C*. En resumen, la activación de la *Aldosa Reductasa* no sólo produce daño celular por sí misma, sino que aumenta el daño producido por los otros dos mecanismos que veremos luego; la activación de la *b2 -Protein Kinasa C* y la glicosilación proteica.

**1.2) Aumento del Diacilglicerol (DAG) y de la Actividad de la *b2 -Protein Kinasa C*:** Este mecanismo ocurre en la retinopatía y la nefropatía, pero, como decíamos antes, no es válido para lo que sucede en la neuropatía, ya que en este último caso el DAG está disminuido.

La *Protein Kinasa C* es miembro de una familia de enzimas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares. La isoforma *b2 -Protein Kinasa C* aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón, cuando éstas son expuestas a la hiperglicemia. Esta activación de la *b2 -Protein Kinasa C* ocurre porque la hiperglicemia produce un aumento en la síntesis *de novo* de diacilglicerol (DAG), que es un potente estimulador de esta enzima. Este aumento en la síntesis de diacilglicerol a partir de

hiperglicemia ocurre gracias a una activación en la vía de las pentosas, y a una mayor oferta de dihidroxiacetonfosfato (DHAP).

La *b2 -Proteín Kinasa C*, a su vez, activa a la *Fosfolipasa A2*, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II en el músculo liso vascular. Precisamente, los cambios en la permeabilidad endotelial y en la respuesta vasoconstrictora a la Angiotensina II son importantísimos en la génesis de la retinopatía y la *nefropatía diabéticas*.

**1.3) Glicosilación No Enzimática de Proteínas:** La glucosa se combina con los residuos amino de las proteínas, formando inicialmente una base de Schiff, la cual posteriormente se reordena, formando el así llamado Producto Amadori. El producto Amadori demora horas o días en producirse, y la reacción inversa es muy lenta. Precisamente, la "Hemoglobina Glicosilada" que es un índice de calidad de control glicémico, es un producto Amadori de glucosa y hemoglobina.

En proteínas de larga vida, y en el curso de meses y años, el producto Amadori se reordena para formar compuestos de ketoaldehído que son mucho más estables (irreversibles). Se forman así los "AGE" (Productos de Glicosilación Avanzada), que son proteínas que sufren una serie de cambios a consecuencia de este proceso: (a) formación de puentes anormales entre péptidos, (b) alteración de la estructura secundaria y terciaria y (c) alteraciones funcionales.

Entre las alteraciones funcionales de las proteínas se destaca el cambio en la permeabilidad de las membranas basales, fenómeno muy importante en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabética. La glicosilación del colágeno hace que ligamentos, cápsulas y aponeurosis pierdan elasticidad.

En este punto, cabe recordar que, especialmente en condiciones de hiperglicemia, la glucosa puede también sufrir un proceso de "autooxidación" intracelular en presencia de un metal de transición,

generando radicales libres y cetoaldehído. El mismo cetoaldehído actúa como propagador en la transformación de producto Amadori en AGE. De este modo, la autooxidación de la glucosa acelera aún más la glicosilación no enzimática de proteínas.

En resumen, la hiperglicemia hace que la glucosa se combine con las proteínas en un proceso que puede producir cambios irreversibles en la estructura y función de estas moléculas. También la autooxidación de la glucosa, que no sólo genera radicales libres oxidantes, es capaz de acelerar aún más el proceso de glicosilación avanzada, al transformar a la glucosa en un cetoaldehído<sup>6</sup>

## **2) Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones microvasculares crónicas a partir de la Diabetes Mellitus.**

Las complicaciones crónicas son enfermedades cardiovasculares (infarto cerebral, al corazón, defectos en la circulación periférica), nefropatías (riñón insuficiente), retinopatías (disminución de la agudeza visual), neuropatías (cambios en la sensibilidad en manos y pies desde menor sensibilidad hasta sensibilidad aumentada que provoca dolor con estímulos de roce o fricción)

Nos concentraremos en las complicaciones Microvasculares, que afectan a los capilares del riñón, cuya expresión clínica es la Nefropatía Diabética, la cual se detallará a continuación.

### **2.1) Nefropatía Diabética.**

#### **2.1.1) Definición.**

La Nefropatía Diabética (ND) es una complicación frecuente tanto en la Diabetes Mellitus tipo I (DM I) como en la tipo II (DM II), afectando a

---

6. [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid)

aproximadamente el 30 a 40% de los pacientes adultos portadores de esta enfermedad; un alto porcentaje de los enfermos que la presentan evolucionan a la insuficiencia renal crónica terminal (IRC), constituyendo la principal causa de ésta en el mundo occidental.<sup>7</sup> El término Nefropatía Diabética se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por afección microangiopática o de los pequeños vasos. Se trata por ende de una complicación vascular crónica exclusiva de la Diabetes Mellitus en la que se afecta la microcirculación renal, originando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular.

### **2.1.6) Patogénesis**

En la actualidad no hay duda de la relación existente entre la hiperglicemia y las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, sin embargo, los mecanismos a través de los cuales ella produce el daño renal no están del todo aclarados. A la fecha se han propuesto una serie de factores metabólicos, hemodinámicos y genéticos que participarían en la génesis de la Nefropatía Diabética y que analizaremos a continuación.

**2.1.2.1) Factores metabólicos:** Se ha demostrado *in vitro* que la concentración elevada de glucosa produce daño directo sobre la replicación y maduración de las células endoteliales, sin embargo, la existencia de esta glucotoxicidad *in vivo* no ha sido documentada. La mayoría de sus efectos se producirían en el paciente diabético a través de activación secundaria de otras vías metabólicas. La glicosilación no enzimática de proteínas es uno de los mecanismos involucrados en los eventos iniciales de la Nefropatía Diabética, la cual se refiere a la reacción que se produce entre la región aminoterminal de proteínas con

---

7. COTRAN. Patología Estructural y Funcional

la glucosa, que da origen a dos tipos de productos: los pirroles, productos iniciales de glicosilación, y los imidazoles, productos finales de ella y que tienen la particularidad de ser químicamente irreversibles. Estos últimos se encuentran aumentados en la hiperglicemia mantenida y son los que producen alteraciones estructurales y funcionales en el glomérulo; su acción se produciría a nivel de la matriz extracelular (aumentando la adhesividad, con atrapamiento de lipoproteínas, inmunoglobulinas, etc), sobre los vasos sanguíneos (disminuyendo la respuesta al factor de relajación endotelial, factor antiproliferativo y óxido nítrico) y también sobre la membrana celular.

**2.1.2.2) Factores hemodinámicos:** La filtración glomerular se encuentra aumentada en un 20 a 40% en pacientes con DM tipo I. Además de los factores metabólicos ya comentados, esta hiperfiltración dependería del aumento observado en el flujo plasmático renal (9 a 14%), del aumento de la gradiente de presión transglomerular originada en cambios no proporcionales en el grado de dilatación de las arteriolas aferente y eferente del glomérulo, y del coeficiente de ultrafiltración glomerular, el que a su vez depende de la superficie de filtración, que se encuentra aumentada en relación con el aumento del tamaño renal que se observa en 40% de estos enfermos. Estudios isotópicos de función renal demuestran que la hiperfiltración puede ser detectada antes que las alteraciones de la creatininemia y aparición de Microalbuminuria, y que constituiría un predictor de micro y macro albuminuria.

En la Nefropatía Diabética existen alteraciones de la permeabilidad vascular que se han atribuido a disminución en la carga aniónica de la membrana basal glomerular. También se ha propuesto que las alteraciones del tamaño de los poros de la membrana basal que algunos diabéticos presentarían (probablemente por factores genéticos), contribuiría a las alteraciones de la permeabilidad.

De los pacientes diabéticos adultos, 40% presenta aumento del tamaño renal, hecho inicialmente dependiente del control metabólico. Los mecanismos por los cuales se produce este crecimiento renal no están aclarados; se ha señalado la disminución del factor antiproliferativo, disminución de la degradación de la matriz mesangial e hiperfiltración, esta última capaz de originar daño mecánico e inducir factores proliferativos.

**2.1.2.3) Factores genéticos:** El que la Nefropatía Diabética afecte solo a un tercio de los pacientes portadores de la enfermedad, con una incidencia máxima entre los 10 y 20 años de evolución de la diabetes, así como también el que algunos pacientes con muchos años de evolución y mal control metabólico no desarrollen nunca Nefropatía Diabética, apoyan fuertemente la existencia de factores predisponentes. Dentro de los antecedentes familiares o personales se consideran como predisponentes la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia.

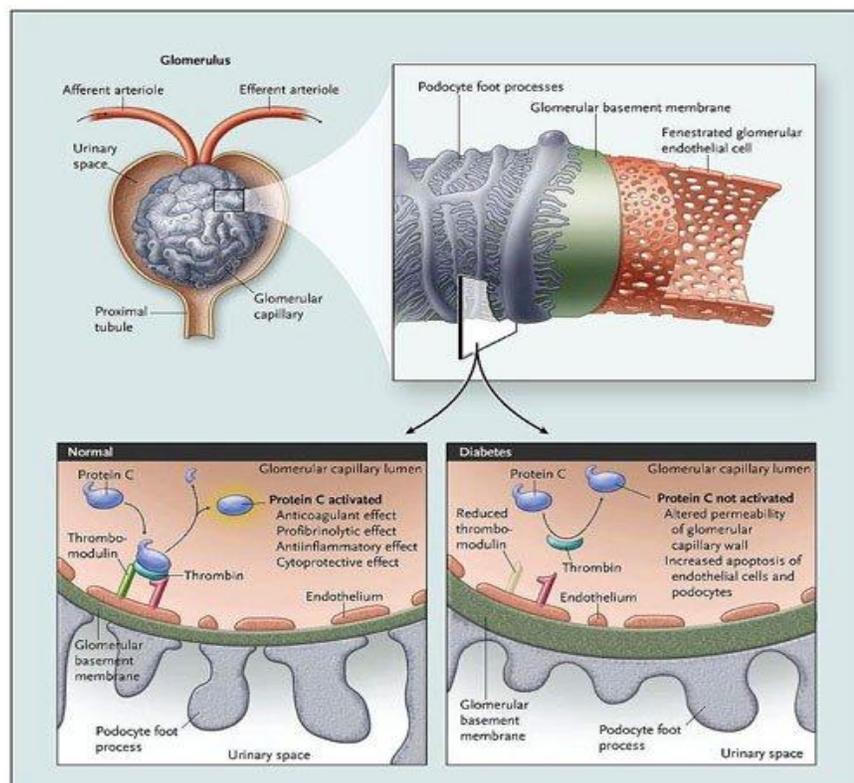
Las teorías concernientes a la nefropatía diabética pueden explicar los cambios funcionales y estructurales, estos cambios incluyen hiperfiltración, hipertrofia glomerular y renal, hipertrofia de las células mesangiales, acumulación de matriz, engrosamiento de la membrana basal y alteraciones de la barrera de filtración glomerular.

### **2.1.7) Fisiopatología.**

#### **2.1.3.3) Alteraciones renales estructurales**

El glomérulo es una trama capilar de 0.2mm de diámetro situado en el espacio de Bowman y rodeado por una cápsula que se invagina en el sistema tubular. Varios de estos capilares se disponen alrededor del mesangio, que actúa de sostén en el centro de cada lobulillo. Las

células mesangiales están separadas del epitelio por la membrana basal. La pared capilar está formada por el endotelio, compuesto por células endoteliales y perforado por ventanas o poros, la membrana basal es una lámina densa, rodeada de dos capas protectoras, cuya misión es actuar de barrera para las proteínas que penetran en el ultrafiltrado, y el epitelio, que se une a la membrana basal por medio de los podocitos. El engrosamiento de la membrana basal se inicia después de dos a cinco años de diabetes, y progresa lentamente hasta doblar su grosor en 10 a 20 años. Simultáneamente, el material de la membrana basal se acumula en la zona mesangial, afectando a los espacios vascular y urinario. Además, en la membrana basal se producen depósitos de fibrina y otros agregados que estimularán la formación de matriz mesangial. Además de engrosarse se hace más permeable a proteínas y otras macromoléculas.<sup>8</sup>



**Figura 1:** Alteraciones estructurales en el glomérulo

**Fuente:** <http://www.nefrored.8m.net/fisiologia2.htm>

### 2.1.3.2) Alteraciones renales funcionales

**a) Hiperfiltración glomerular:** De los 600mL/min de plasma que fluyen a través de los riñones sólo se filtran de 80 a 120mL/min, lo que constituye el índice de filtrado glomerular, determinando que hiperfiltración glomerular (HFG) se refiere a un filtrado glomerular mayor de 150mL/min. La HFG y la nefromegalia son las primeras manifestaciones de la nefropatía diabética y están presentes en el momento del diagnóstico.

**b) Microalbuminuria:** El término Microalbuminuria se emplea para describir aumentos subclínicos de la concentración de albúmina en orina, que no son detectables con pruebas comunes de cintas reactivas para proteínas urinarias. La tasa de excreción de albúmina en adultos sanos fluctúa entre 2,5 y 30 mg/ 24h. Estos niveles de excreción se definen como normoalbuminuria.

Los pacientes diabéticos con orina positiva con las cintas reactivas, generalmente tienen tasas de excreción superiores a 250 mg/24h. Estos niveles se definen como una albuminuria clínica persistente o macroalbuminuria. Por lo tanto, en pacientes diabéticos con resultados negativos con cintas reactivas puede presentarse un amplio intervalo de hipersecreción subclínica de albúmina. Estas tasas de excreción, usualmente entre 20 y 200 µg/min (30 y 300 mg/ 24h), exceden el intervalo normal pero no llegan al nivel de detección de las pruebas comunes para proteinuria. Las tasas de excreción de este grado se definen como Microalbuminuria.

	<b>Orina 24 horas</b>	<b>Índice albúmina/creatinina</b>	<b>Orina minutada</b>
Normoalbuminuria	< 30 mg /24 h	< 30 mg/g creatinina*	< 20 µg/min
<b>Microalbuminuria</b>	30-300"	30-300"	20-200"
Proteinuria	> 300"	> 300"	> 200"

**Esquema 2:** Grados de Microalbuminuria y Proteinuria  
Fuente: Medigraphic.com

El término Microalbuminuria aunque generalmente aceptado, puede generar confusión, ya que implica una versión pequeña de la molécula de albúmina, más que una excreción urinaria de albúmina superior a la normal. Un término más exacto puede ser paucialbuminuria. Sinónimos de Microalbuminuria también incluyen, albuminuria leve y ***nefropatía diabética incipiente***.

La Microalbuminuria es la primera manifestación clínica de la nefropatía. Inicialmente puede ser ocasional o condicionada por el ejercicio, y tiene poco valor predictivo en personas normales.

Un factor clave en la génesis de la Microalbuminuria se relaciona con alteraciones en las síntesis de matrices glomerulares extracelulares, es decir, mesangio y membrana basal, estos cambios en la estructura de la matriz son secundarios a una disminución de la síntesis de diversas macromoléculas aniónicas llamadas proteoglicanos. La disminución de la síntesis de proteoglicanos de sulfato de heparán origina una pérdida de la carga negativa en la membrana y, en consecuencia escape de albúmina.

Para su determinación, la recolección de muestras de orina puede ser de 24 horas, de toda la noche o de periodos cortos. Se recomienda una muestra de 24 horas.

**c) Proteinuria o macroalbuminuria:** Se define como la excreción urinaria de albúmina (EUA) mayor de 200mg/min o 300mg/24h, que equivale a 0.5g de proteína/día. La proteinuria persistente se acompaña de caída del filtrado glomerular, señalando el inicio del deterioro progresivo de la función renal. Cuando la proteinuria se asocia a hipertensión arterial el pronóstico es peor. El intervalo de proteinuria y uremia puede variar de pocos años hasta veinte años.

### **2.1.8) Clasificación de la Nefropatía Diabética**

Se han desarrollado muchas clasificaciones de los estadios evolutivos de la nefropatía diabética. De todas ellas la más aceptada es de la Mongenssen, descrita a continuación:

#### **Etapa I: Hipertrofia e Hiperfiltración glomerular**

Presente en el momento del debút de la DM también llamada etapa caracterizada por un aumento del tamaño renal y un incremento de su funcionamiento que puede llegar a cifras de filtrado glomerular hasta 50% por encima de los valores normales habitualmente no asociados a la Hipertensión Arterial. Esta dura aproximadamente 2 años.

#### **Etapa II: Lesiones estructurales con normoalbuminuria**

Aparece a partir de 1½ a 2 años del debut de la DM, esta etapa con cambios glomerulares sin manifestaciones clínicas se caracteriza por la presencia de lesiones histológicas dadas por engrosamiento de la membrana basal y expansión mesangial generalmente existe una elevación de filtrado glomerular (20-30%) sobre lo normal. La Hipertensión Arterial no está presente y no hay Microalbuminuria salvo en momentos de descontrol metabólico.

#### **Etapa III: Nefropatía diabética incipiente**

Habitualmente aparece entre 8 y 15 años después del debut de la DM, se caracteriza por la presencia mantenida de Microalbuminuria con una concentración que fluctúa de 30 – 300 mg/24h o 20 y 200 µg/min (Microalbuminuria persistente). Algunos pacientes desarrollan Hipertensión Arterial en esta etapa; las alteraciones histológicas son iguales al estadio II aunque más intensas, el filtrado glomerular se

mantiene elevado. Hasta aquí cabe la posibilidad de que el paciente no evolucione a la insuficiencia renal crónica.

#### **Etapa IV: Nefropatía diabética manifiesta (clínica)**

Por lo general se desarrolla entre 15 y 20 años después del comienzo de la DM y aparecen manifestaciones clínicas. Hay proteinuria persistente y detectable por métodos habituales, alcanzando cifras mayores de 300 mg en orina de 24 horas (macroalbuminuria). El filtrado glomerular de normal o ligeramente elevado comienza a descender, la Hipertensión Arterial está casi siempre presente, acompañándose con frecuencia de síndrome nefrótico. Evolutivamente aparecen todas las lesiones histológicas que caracterizan la enfermedad. Una vez alcanzado esta etapa la evolución hacia la insuficiencia renal crónica terminal es inevitable por lo que síntomas propios de la misma aparecen progresivamente.

#### **Etapa V: Insuficiencia renal terminal**

Se presenta a los 20 años o más del debut de la DM o tras 7 a 10 años de proteinuria persistente. Aparecen las manifestaciones clínicas propias de la Uremia Terminal a las que los diabéticos son sensibles, esta se define por los niveles de creatinina plasmática

<b>Estadio</b>	<b>Comienza</b>	<b>Microalbuminuria</b>	<b>Pronóstico</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>I. Hipertrofia- Hipertensión renal</b>	Cuando la DM es diagnosticada	No existe	Reversible	Terapia insulínica
<b>II. Lesión Glomerular sin manifestación Clínica</b>	Luego de 2 años del Diagnóstico	Normal en reposo, aumenta con el ejercicio o descontrol metabólico	Reversible limitada	Terapia insulínica

<b>III: Nefropatía Incipiente</b>	Temprana 8 – 15 años  Tardía: algunos años más tarde 15 – 20	20 – 80 mg/L  80 – 300mg/L	Progresión puede ser revertida	Terapia antihipertensiva mas insulínica
<b>IV. Manifestación Clínica de Nefropatía</b>	Temprana: algunos años más tarde  Tardía: 25 años	Proteinuria clínica  Macroproteinuria	Progresión	Terapia antihipertensiva
<b>V. Insuficiencia Renal</b>	25 – 30 años	SEVERA REDUCCIÓN DE LA FUNCION RENAL	Irreversible	Diálisis o transplante.

### 2.1.9) Factores que favorecen y aceleran la afectación renal

**2.1.5.1) Tiempo de evolución de la diabetes:** La nefropatía aparece en el 50% de los pacientes después de 20 años de comienzo de la diabetes. El pico de incidencia en diabetes mellitus tipo 1 se sitúa entre los 10 y 15 años de evolución de la enfermedad, en aquellos que no han desarrollado proteinuria después de 20 a 25 años el riesgo de presentar nefropatía es solo del 1% al año. En los diabéticos tipo 2 se piensa que por término medio, en el momento del diagnóstico los pacientes llevan de 4 a 7 años padeciendo la diabetes y por tanto, la hiperglicemia no tratada puede estar produciendo el daño micro y macrovascular e incluso la proteinuria clínica, el fracaso renal y otras complicaciones pueden detectarse en el momento del diagnóstico.<sup>9</sup>

---

9. BREYER JA. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients

**2.1.5.2) Hipertensión arterial:** La presencia de hipertensión arterial es el factor de riesgo en los diabéticos más importante para desarrollar nefropatía. En estudios prospectivos se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial e incluso antecedentes familiares de HTA y el desarrollo de nefropatía inclusive dentro de los rangos normales de presión arterial

**2.1.5.3) Hiperglicemia:** Parece evidente que un mal control glicémico constituye un predictor independiente de la tasa de progresión de nefropatía diabética, por lo que es necesario disponer de índices objetivos para evaluar el grado de control glucémico en estos pacientes.

## **B. MARCO TEÓRICO.**

El reconocimiento del impacto que la diabetes tiene sobre el riñón se inicia en 1936 con las descripciones de los patólogos Kimmelstiel y Wilson acerca de la formación de nodulaciones hialinas en los glomérulos, basados en el estudio de ocho necropsias. A esta lesión se denominó glomeruloesclerosis nodular. En 1942 Bell describe la glomeruloesclerosis difusa, diferenciándola claramente de la nodular, y señala la gran importancia de las lesiones arteriolares en la patogenia de la nefropatía diabética, siendo esta una de las complicaciones más graves de la DM.

La primera descripción de proteinuria en pacientes diabéticos se atribuye Cotunnus en 1770, pero fue Bright en 1836 quien estableció la relación entre proteinuria y enfermedad renal en pacientes diabéticos.

En 1984, Mongenssen puso de manifiesto que la Microalbuminuria predecía la aparición posterior de nefropatía, tanto en los diabéticos Insulino dependientes y No Insulino Dependientes. Desde entonces, la detección de Microalbuminuria en los enfermos diabéticos se ha consolidado como norma de buena práctica

clínica. La detección precoz de la nefropatía da la oportunidad de intervenir terapéuticamente para prevenir el fallo renal y la morbimortalidad cardiovascular.

Mongenssen y Christiansen demostraron que la Microalbuminuria tiene un alto valor predictivo de progresión de la lesión renal. Al estudiar a un grupo de 43 pacientes con diabetes tipo 1 encontraron que, al cabo de un promedio de 10 años de seguimiento, de 29 pacientes con Microalbuminuria inferior a 15  $\mu\text{g}/\text{min}$  ninguno de ellos presentaba proteinuria, mientras que de los 14 con Microalbuminuria inicial superior a 15  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 12 desarrollaron proteinuria clínicamente detectable. Igualmente, los pacientes del segundo grupo tenían el filtrado glomerular elevado y presentaban hipertensión arterial, al contrario que los pacientes del primer grupo.<sup>10</sup>

El Grupo Colaborativo para el Estudio de la Microalbuminuria estableció en 1992 una prevalencia de Microalbuminuria del 3,7%, estudiando a 1.888 pacientes con diabetes tipo I, a través de un análisis en muestra de orina matutina, corroborado después mediante el estudio en orina nocturna. La Microalbuminuria nunca apareció antes de los cinco años de evolución. La duración de la diabetes y la presencia de hipertensión arterial sistólica y diastólica se correlacionaban con la presencia de microalbuminuria.<sup>11</sup>

También en 1992 Ostervy estableció la relación de los cambios ultraestructurales con la Microalbuminuria; tales como anormalidades en la membrana basal periférica y cambios en la matriz mesangial en diabéticos tipo I. Inomata en Japón estableció claramente la progresión del daño estructural del glomérulo de normo, a micro y a macropoteinuria en pacientes diabéticos tipo I. A partir de estos criterios se estableció a la Microalbuminuria como un síndrome de características diferentes en diabéticos tipo I y II; por ejemplo se estableció que los diabéticos tipo I sin intervención pueden desarrollar Nefropatía Diabética en el 80% de los casos, pero con un tratamiento adecuado el pronóstico es mucho

---

10. Mogensen CE. Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes

11. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/536/9/>

mejor que en décadas pasadas; en cambio en Diabetes tipo II el riesgo de desarrollar proteinuria es mucho mayor pero frecuentemente desarrollan enfermedades cardiovasculares antes que proteinuria.

Para Parving y cols., la prevalencia de Microalbuminuria fue del 22% en un grupo de 957 pacientes también con diabetes tipo I. Estos autores encontraron una prevalencia de HTA del 30% en los pacientes con Microalbuminuria y del 65% cuando ya tenían proteinuria franca. La presencia de Microalbuminuria se correlacionó en este grupo con una alta prevalencia de HTA, retinopatía proliferativa (28%), ceguera (5,6%) y polineuropatía.<sup>12</sup>

Ruggenetti, reporta que la prevalencia de Microalbuminuria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 es de 20% a 40%<sup>13</sup>

Por lo tanto, la Microalbuminuria es un marcador predictivo de la nefropatía clínica, según los estudios de Parving y cols., Viberti y cols., Mathiesen y cols., y Mogensen y Christiansen.

Según un estudio publicado por el en el año 2007 en la Revista “Nefrología , Endocrinología y Nutrición” se afirma que la Microalbuminuria constituye un buen predictor de daño renal en pacientes diabéticos, encontrándose la mayoría de los casos estudiados con niveles que indican daño renal incipiente cuando aún no se encuentran manifestaciones clínicas evidentes de nefropatía diabética.<sup>14</sup>

## **C. MARCO CONCEPTUAL.**

**Glomérulo:** unidad anatómica funcional del riñón donde radica la función de aclaramiento o filtración del plasma sanguíneo.

---

12. Kidney Int. The Diabetes Control and Complications

13. Knowler WC. Frequency of diabetic nephropathy

14. González B. Nefrología , Endocrinología y Nutrición

El glomérulo está constituido por una red de vasos capilares rodeado por una envoltura externa en forma de copa llamada cápsula de Bowman ubicada en la nefrona del riñón de todos los vertebrados

**Glomeruloesclerosis nodular:** Lesión histológica más característica de la nefropatía que se considera un estadio avanzado de afectación renal.

**Hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>:** Componentes secundarios de la hemoglobina de los eritrocitos humanos designados A1a, A1b, y A1c. La hemoglobina A1c es la más importante, dado que su molécula de azúcar es la glucosa covalentemente enlazada al terminal amino de la cadena beta. Como las concentraciones normales de glucohemoglobina excluyen marcadas fluctuaciones de la glucosa sanguínea durante las 3 o 4 semanas precedentes, la concentración de hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> representa el índice más confiable de la media de la glucosa sanguínea durante un largo período de tiempo.

**Insuficiencia renal crónica:** pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con el filtrado glomerular.

**Nefropatía:** complicación frecuente tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) como en la tipo 2 (DM 2). Se caracteriza por lesiones renales originadas por afección microangiopática o de los pequeños vasos. Se trata por ende de una complicación vascular crónica exclusiva de la Diabetes Mellitus en la que se afecta la microcirculación renal, originando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular.

**Paciente bien controlado:** paciente diabético que presenta normoalbuminuria (concentración de albúmina en orina menor a 30 mg/24h) con un buen control de su enfermedad, sobre la base de los siguientes parámetros: controles periódicos de glicemia, hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>, buen control de su dieta, ejercicios y asistiendo regularmente a consulta, y que por lo tanto no está predispuesto a desarrollar complicaciones renales secundarias a la Diabetes Mellitus.

**Paciente mal controlado:** paciente diabético que presenta Microalbuminuria (concentración de albúmina en orina 30 – 300 mg/24h) con un control inadecuado de su enfermedad (sobre la base de los parámetros anteriormente mencionados) o que carezca de la misma, y que por lo tanto está predispuesto a desarrollar complicaciones renales secundarias a la Diabetes Mellitus.

**Podocitos:** célula adosada a las asas capilares con un citoesqueleto prominente, retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi bien desarrollados y lisosomas frecuentes. Esta célula emite unas prolongaciones primarias de las que emergen otras finas secundarias terminando en unos ensanchamientos o pedicelos que se entremezclan los de un podocito con otros y forman un forro a los capilares.

**Polineuropatía:** Neuropatía generalizada de los nervios. Puede afectar predominantemente o selectivamente a un tipo de fibra nerviosa (motora, sensitiva, fibras de calibre grueso, fibras amielínicas, etc.)

**Retinopatía proliferativa:** surge cuando se estimula la proliferación de células endoteliales vasculares retinales por factores de crecimiento estimulados por la retina isquémica

**Síndrome nefrótico:** trastorno renal que se caracteriza por la presencia de niveles altos de proteína en la orina (proteinuria), niveles bajos de proteína en la sangre (hipoproteinemia o hipoalbuminemia), ascitis y en algunos casos, edema y colesterol alto (hiperlipidemia o hiperlipemia). Debido a una lesión del glomérulo renal, ya sea ésta primaria o secundaria, que altera su capacidad para filtrar las sustancias que transporta la sangre.

## **IV. FORMULACION DE HIPOTESIS**

### **A. Hipótesis General.**

La presencia de Microalbuminuria es útil como marcador para la detección precoz de Nefropatía en pacientes Diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009

### **B. Hipótesis Específicas.**

1. La presencia de Microalbuminuria evidencia nefropatía diabética incipiente en pacientes ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009
2. La frecuencia de Microalbuminuria predomina en el sexo femenino y entre las edades de 50 a 70 años en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009
3. Existe una relación directamente proporcional entre la presencia de Microalbuminuria y el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus en pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009
4. Existe una relación directamente proporcional entre la presencia de Microalbuminuria y el control de pacientes diabéticos ingresados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas y ambulatorios pertenecientes a la

Sociedad de Diabéticos BOLIVEN, durante el periodo de julio a noviembre de 2009

## V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Tipo de escala	Indicador	Presentación
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento por el número de años, según fecha de nacimiento referida.	Biológico	Intervalo	Años	Tablas Barras
Genero	Categoría taxonómica según sexo biológico de pertenencia.	Biológico	Masculino Femenino  Nominal	Porcentaje	Tablas
Micro albuminuria	Excreción urinaria de albúmina entre 20-200mg/min, o 30-300µg/24h,	Clínico Biológico	Ordinal	Concentración	Tablas Barras
Tiempo de evolución de DM	Tiempo enmarcado desde el DX de DM	Clínico	Ordinal	Años	Tablas Barras
Control del paciente Diabético	Evaluación continua del paciente diabético, mediante determinaciones de hemoglobina glicosilada. A1c, glicemia y dieta.	Clínico	Nominal	Porcentaje	Tablas Regresión lineal

## **VI. DISEÑO METODOLOGICO**

### **A. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

Los pacientes provenientes el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas, son pacientes internados en dicho pabellón. Y los pacientes provenientes de la Sociedad de diabéticos BOLIVEN, son aquellos que asisten regularmente a consulta a dicha institución. Por lo tanto el universo de estudio lo constituyen todos aquellos pacientes con diagnostico de Diabetes Mellitus, ingresados en el Pabellón Británico y pacientes ambulatorios asistentes a la Sociedad de diabéticos BOLIVEN del Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz.

### **B. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.**

El estudio se realizará en el Pabellón Británico y en la sociedad de diabéticos BOLIVEN pertenecientes al Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz. El hospital está ubicado sobre la Avenida Saavedra, zona de Miraflores.

Este hospital es un centro de referencia de tercer nivel que brinda sus servicios en todas las especialidades médicas.

### **C. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN.**

El procesamiento de las muestras de orina de 24 horas recolectadas se realizó en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnostico e Investigación en Salud SELADIS, ubicado en la Avenida Saavedra N° 2224. Esta institución es un laboratorio de tercer nivel, que realiza determinaciones analíticas complementarias, centrándose siempre en que todos los procedimientos, desde la toma de muestra, su análisis, validación y reporte, conserven y reflejen fielmente los valores encontrados, para lo cual el SELADIS cuenta con los más altos estándares de calidad para ofertar procedimientos, recursos técnicos y científicos que contribuyen a resolver problemas específicos de diagnóstico y seguimiento en diversas patologías.

## **D. DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

El universo de estudio lo constituyeron todos los pacientes diabéticos tanto varones como mujeres, comprendidos entre las edades de 40 a 70 años internados en el pabellón Británico del Hospital de Clínicas y pacientes ambulatorios pertenecientes a la Sociedad de Diabéticos BOLIVEN durante el periodo de julio a noviembre de 2009.

A todos los pacientes se les explicó el objetivo del estudio y se les solicitó su autorización mediante un consentimiento informado para aplicarles el modelo de recolección dato primario. (Ver anexo 1)

Para la selección de la población a partir de este universo se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus de ambos sexos
- Comprendidos entre las edades de 40 a 70 años
- Los pacientes deben contar con historias clínicas detalladas acerca de los parámetros de control (glicemia, hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>) y el tiempo de duración de su enfermedad

### **2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes con patologías renales
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial antes de la patología diabética
- Pacientes con infecciones urinarias
- Pacientes con fiebre.
- Pacientes con cualquier enfermedad o condición como deshidratación, ejercicio, insuficiencia cardíaca capaz por sí misma de producir aumento de la excreción urinaria de albúmina, excepto Diabetes Mellitus.

Estos criterios fueron asumidos de manera estricta para la selección de la población, ya que causan Microalbuminuria transitoria.

Tomando en cuenta estrictamente los criterios de inclusión/exclusión anteriormente mencionados y mediante la revisión de historias clínicas para obtener datos relevantes para el estudio como ser; tiempo de duración de la Diabetes Mellitus, parámetros de control de la enfermedad (glicemia, hemoglobina glicosilada), tratamiento y dieta (Ver anexo 2), se determinó la población que fue conformada por un “grupo control” de 11 pacientes diabéticos los cuales presentaron buen control de su enfermedad y paralelamente se eligió 23 pacientes diabéticos “mal controlados”, los cuales constituyeron el “grupo de estudio” ya que son pacientes diabéticos con un mal control de su enfermedad. En total la población de estudio fueron 34 pacientes, de los cuales se obtuvieron todos los datos pertinentes mediante un registro (Ver anexo 3).

Los pacientes diabéticos que conformaron la población, recolectaron una muestra de orina de 24 horas, para tal efecto se explicó detalladamente al paciente y mediante un instructivo por escrito la manera adecuada de recolección, la cual se realizó en recipientes adecuados y debidamente limpios. (Ver anexo 4)

Las muestras recolectadas para la determinación de Microalbuminuria fueron procesadas en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Instituto SELADIS, durante el periodo de julio a noviembre de 2009.

## **E. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN.**

### **1. Tipo de Investigación**

Esta Investigación es de tipo descriptivo, prospectivo y de corte transversal

## **2. Métodos Generales de la investigación.**

La investigación es propiamente documental y de campo

### **a. Investigación documental**

La investigación documental se realizó en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, en artículos de Internet, Revistas médicas del Index Medicum, folletos de técnicas e historias clínicas de los pacientes diabéticos involucrados en este estudio.

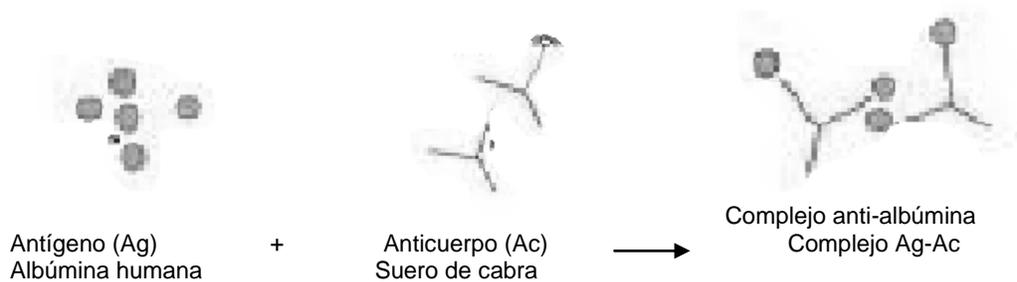
### **b. Investigación de campo**

La investigación de campo se realizó en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Instituto SELADIS. El mismo se llevó a cabo en dos etapas, la primera consta de la verificación del método inmunoquímico y características principales del mismo para la determinación de Microalbuminuria; la segunda parte consta de la recolección de datos mediante la revisión de historias clínicas y la recolección de muestras de orina de 24 horas de cada paciente de acuerdo a formularios de registro, para su posterior procesamiento.

## **3. Método para la determinación de Microalbuminuria**

### **a. Fundamento del método**

Para la determinación de Microalbuminuria se empleó un método inmunoquímico, basado en la reacción de la albúmina excretada en pequeñas cantidades en la muestra de orina con los anticuerpos anti-albúmina humana en el reactivo; dando lugar a la formación de inmuno-complejos (agregaciones), los cuales causan un aumento de la absorbancia, la cual se mide por un método turbidimétrico de punto final.



Los reactivos utilizados en el procesamiento de las muestras y sus instrucciones al igual que los materiales y equipos utilizados se detallan en el anexo 6 del presente trabajo.

Antes de proceder con el método durante el proceso analítico se realizó un control de calidad preventivo.

## **b. Control de calidad preventivo.**

Para efectuar el control de calidad preventivo se tomó en cuenta criterios de confiabilidad y practicabilidad.

### **1) Criterios de confiabilidad**

- Se verificó el buen funcionamiento del equipo (Stat fax Teco Diagnostics TC-84) previa calibración del mismo.
- Se verificó que el material a utilizar estuviera escrupulosamente limpio.
- Se verificó también la integridad, fecha de vigencia y conservación de los reactivos
- Se realizó la curva de calibración de la Microalbuminuria para determinar la linealidad del método, representada por una pendiente de la cual se calculó el coeficiente de variación, porcentaje de confiabilidad y el coeficiente de correlación lineal “r”.

## 2) Criterios de practicabilidad

- Se evaluó la solidez, seguridad el método, relación costo/beneficio y el tiempo de ejecución del mismo.

### c. Determinación de Microalbuminuria: Técnica manual

Para la realización de la técnica manual, se efectuó un **control de calidad permanente** tomando en cuenta las fases del proceso del proceso analítico, para evitar fuentes potenciales de error durante el procesamiento de las muestras.

#### 1) Fase pre- analítica

- Se verificó el cumplimiento de las ***instrucciones dadas previamente a los pacientes*** diabéticos que conformaron la población en cuanto a la manera correcta de recolección de la muestra (Ver anexo 4)
- Se verificó la ***identificación del paciente***, cuidando que el nombre y el código coincidan con el de la muestra.
- Las muestras de orina recolectadas por los pacientes fueron ***transportadas*** al laboratorio de bioquímica clínica del instituto SELADIS para su procesamiento, en transportadores adecuados para evitar derrames.
- ***Pre-tratamiento de las muestras***, se midió el volumen de las muestras de orina que llegaron al laboratorio, para posteriormente mezclar, tomar una alícuota y someterlas a centrifugación durante 10 minutos a 5000 rpm. Luego se trasvasó el sobrenadante obtenido por centrifugación a nuevos tubos adecuadamente identificados manteniendo los nombres y códigos de los pacientes.

- **Conservación de las muestras**, las muestras de orina pre-tratadas se conservaron a una temperatura de 2 a 8 °C durante 48 horas para luego ser procesadas. Las mismas se procesaron lo más antes posible para evitar que factores externos influyan en el procesamiento de las mismas.

## 2) Fase analítica.

- Las alícuotas de orina fueron atemperadas a temperatura ambiente, conservando el número y código del paciente, y ordenadas de manera secuencial.
- Se llevó los reactivos a temperatura ambiente antes de su uso
- Se tomó 900uL de Buffer más 60uL de la muestra.
- Mezclar e insertar la cubeta al espectrofotómetro, leer la absorbancia  $A_1$  a 340nm.
- Añadir 150uL del antisuero
- Mezclar e incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
- Leer la absorbancia  $A_2$  a 340nm.
- De esta manera se obtuvo un resultado preliminar

## 3) Fase post-analítica

- La concentración de albúmina en la muestra se calculó interpolando su absorbancia obtenida en la fase analítica ( $A_2 - A_1$ ) desde la curva de calibración.
- La concentración obtenida en mg/L desde la curva de calibración, fue transformada a las unidades mg/24h utilizando el volumen de orina mediante factores de conversión, debido a que el tipo de muestra que se recolectó fue orina de 24 horas.
- El valor obtenido se comparó con los valores de referencia.
- **Valores de referencia del método:** 0 -25 mg/L

Este rango se da como título orientativo por la técnica.

De acuerdo a datos proporcionados por la bibliografía y a lo obtenido experimentalmente en el laboratorio mediante la curva de calibración y transformando las unidades a mg/24h, se obtuvo lo siguiente:

Normoalbuminuria	Menor a 30 mg/24h
Microalbuminuria	30 a 300 mg/24h

## **F. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.**

### **1. Recolección de datos**

Los datos provenientes de las historias clínicas revisadas se recolectaron utilizando un formulario y un registro de pacientes (Ver anexo 2). Los datos obtenidos del procesamiento fueron registrados en un formulario (Ver anexo 5).

### **2. Elaboración.**

#### **a. Etapa de revisión**

Se revisaron los datos adquiridos a través de las historias clínicas, aplicando el registro analizado y verificando si el llenado del mismo es correcto.

Por otra parte se verificó si la recolección de la muestra de orina de 24 horas por parte del paciente fue adecuada; realizando un cuestionario previo al paciente.

## b. Etapa de clasificación

Los resultados obtenidos, fueron clasificados de acuerdo a la operacionalización de las variables (género, edad, Microalbuminuria, tiempo de evolución de DM y control del paciente diabético).

## c. Procesamiento estadístico y análisis de los datos

Se revisaron los datos obtenidos antes de ser introducidos al computador, para luego aplicar estadísticos descriptivos e inferenciales utilizando el paquete estadístico SPSS 11.5

<b>VARIABLE</b>	<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>ANALISIS INFERENCIAL DE VARIABLE CON</b>
Género	Frecuencias, porcentaje	Microalbuminuria
Edad	Porcentaje, frecuencias.	Microalbuminuria
Microalbuminuria	Porcentaje, media, DS	-----
Tiempo de evolución de DM	Media, DS, correlaciones	Microalbuminuria
Control del paciente Diabético	Media, %, DS, correlaciones.	Microalbuminuria

## VII. RESULTADOS

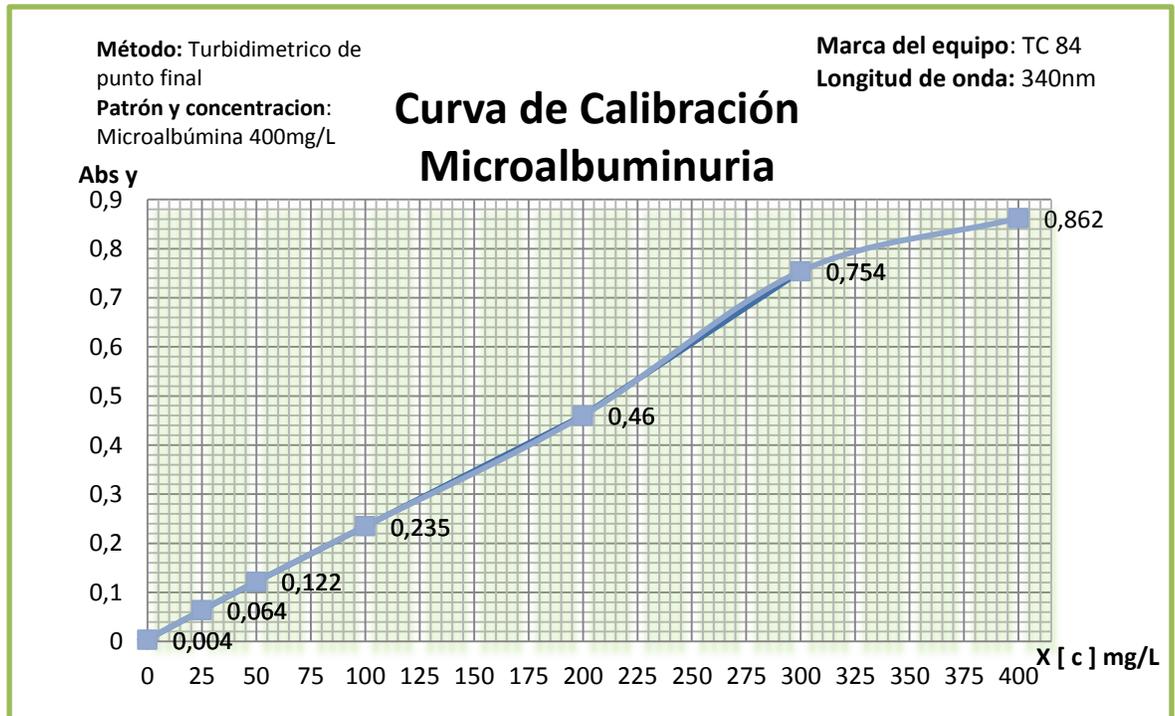
### A. VERIFICACION DEL MÉTODO.

Para la verificación del método se tomaron en cuenta los criterios de confiabilidad y practicabilidad pertinentes.

## 1. Criterios de confiabilidad.

**1.1 Calibración y linealidad:** se realizó la curva de calibración de la Microalbuminuria para determinar la linealidad del método.

**GRAFICO N°1:** Curva de calibración de la Microalbuminuria.

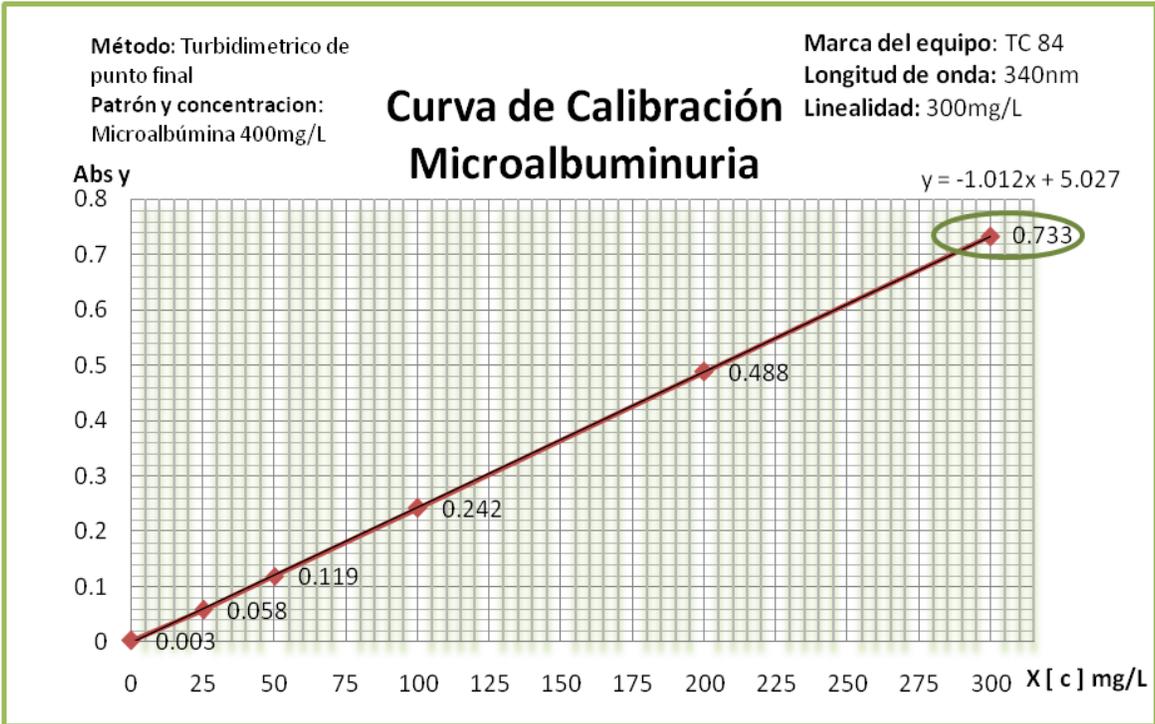


En la curva de calibración obtenida, se observa que esta se deteriora progresivamente en el extremo superior ya que el último punto de la misma (0.862) sufre una desviación hacia la derecha no siguiendo la tendencia lineal de los demás puntos de la pendiente. Al aplanarse la curva en este último punto, aumenta la imprecisión de modo inaceptable, siendo una mala práctica operar un método analítico en esta zona correspondiente al límite superior. Para aceptar la curva obtenida se calculó el porcentaje de confiabilidad y el coeficiente de correlación lineal "r" para evaluar el ajuste al modelo lineal propuesto  $Y = bX + a$ .

Porcentaje de confiabilidad:	95%
Coeficiente de correlación lineal "r":	0.998

Al obtenerse un porcentaje de confiabilidad aceptable, el cual debe ser igual o mayor al 95% ( si el porcentaje es menor la curva se rechaza), es posible proceder a la corrección matemática de la curva mediante regresión lineal.

**GRAFICO N°2:** "Curva de calibración de la Microalbuminuria" corregida mediante regresión lineal.



Se observa que la pendiente mostrada en la gráfica es una recta perfecta, que cumple con las características de una curva lineal normal propuesta por Lambert y Beer, ya que parte del origen y muestra la proporcionalidad de la respuesta del método en relación a la cantidad o concentración del constituyente dosado en un sistema dado.

Esta proporcionalidad permitió además determinar experimentalmente la linealidad del método, permitiendo verificar los límites inferior y superior que se muestran en la gráfica y el intervalo de concentración de albúmina presente en la muestra en el cual el método es aplicable.

<b>Linealidad del método</b>	300mg/L o 0.733 DO
------------------------------	--------------------

## 1.2 Sensibilidad y especificidad analítica.

**CUADRO N°1**

<b>Sensibilidad</b>	85%
---------------------	-----

En el cuadro anterior se observa la sensibilidad del método inmunoquímico empleado en este trabajo de investigación, reportado por la técnica utilizada. La sensibilidad reportada es aceptable, ya que el método detecta cantidades pequeñas del componente dosado (albúmina) en un sistema dado (orina).

**CUADRO N°2**

Sensibilidad	85-95%.
Especificidad	90-95%

Los datos que se presentan en el cuadro número 2 no son los reportados por la técnica empleada en este trabajo; pero es posible notar que según estudios realizados por el Departamento de Análisis Clínicos, de la Universidad de Costa Rica<sup>15</sup>, se muestra la efectividad de los métodos inmunoquímicos utilizados para la determinación cuantitativa de Microalbuminuria, basados en anticuerpos dirigidos contra albúmina humana. Al aplicarse un método inmunoquímico en el presente trabajo de investigación, se demuestra que este tipo de método analítico presenta una alta sensibilidad, siendo capaz de

---

<sup>15</sup> Jiménez, M. "Importancia clínica de la Microalbuminuria". Rev. Cost. De Ciencias Médicas

detectar pequeñas cantidades del componente medido; al igual que especificidad, ya que esta última depende especialmente de las características intrínsecas del método, como ser el principio de reacción, el cual al utilizar anticuerpos monoclonales anti-albúmina humana, le dan una buena especificidad al método.

### 1.3 Sensibilidad y especificidad clínica

**CUADRO Nº 3**

<b>Validez de la prueba diagnóstica</b>	<b>Valor hallado</b>	<b>Valor teórico óptimo</b>
Sensibilidad clínica	80%	100%
Especificidad clínica	92%	100%
Valor predictivo positivo	92%	100%
Valor predictivo negativo	95%	100%

Los valores reportados en el cuadro anterior, no figuran en la técnica utilizada en este trabajo. Pero según bibliografía revisada, estudios realizados por L.M. Muruzábal y colaboradores<sup>16</sup> acerca de la “Valoración de la determinación de Microalbuminuria mediante métodos inmunoquímicos en la prevención de Nefropatía Diabética”, donde se trabajo con una población de 718 enfermos de Diabetes Mellitus con sospecha de Nefropatía diabética incipiente, determinaron que la sensibilidad clínica de la prueba fue de 80%, es decir que la prueba tiene la capacidad en un 80% de detectar a los verdaderamente enfermos; lo cual indica, que se presentó una excreción anormal de albúmina en orina (Microalbuminuria) en un 80% de los casos. Respecto a la especificidad clínica esta fue de 92%, siendo esta la capacidad de la prueba de detectar a los verdaderamente sanos; por lo tanto la excreción normal de albúmina en orina (normoalbuminuria) fue del 92% de los casos. Esto significa

---

<sup>16</sup> Muruzábal, I.M. “Valoración de Microalbuminuria en la prevención de nefropatía diabética”. Hospital Reina Sofía.Tudela/España

que solo un (100-80) 20% de los pacientes que efectivamente ya padecían Nefropatía diabética incipiente no presentaron Microalbuminuria.

Por lo tanto, este método nos muestra valores relacionados a una buena sensibilidad y especificidad clínica de la prueba. Siendo que estos parámetros permiten valorar una prueba diagnóstica y son de mucha importancia antes de la elección de la misma.

Por otra parte, el valor predictivo positivo o probabilidad de que el resultado que excede el límite superior normal realmente refleje la presencia de enfermedad en este caso fue del 92% y el valor predictivo negativo o probabilidad de que el resultado que cae dentro del intervalo normal refleje ausencia de enfermedad fue del 95%. Ello significa que en un 92% de los pacientes diabéticos con Microalbuminuria finalmente se confirmó la presencia de Nefropatía Diabética incipiente, mientras que en los pacientes diabéticos que no se detectó Microalbuminuria un 95% efectivamente no presentaban Nefropatía diabética incipiente.

**2. Criterios de practicabilidad:** Se evaluó todas las aptitudes del método a ser practicado:

- El operador contó con los conocimientos necesarios, tanto teóricos como prácticos acerca de los procedimientos a realizar en este estudio. Ya que si bien esta técnica fue realizada por primera vez en el laboratorio, el operador había adquirido destreza en cuanto a la realización de otras técnicas en el laboratorio de bioquímica clínica. Por lo tanto las posibilidades de error por parte del mismo son mínimas.
- El equipamiento del laboratorio fue el adecuado.
- Se aplicaron las medidas de bioseguridad correspondiente durante el procesamiento. La técnica no presenta mayores riesgos para el operador en cuanto a los reactivos que fueron utilizados.

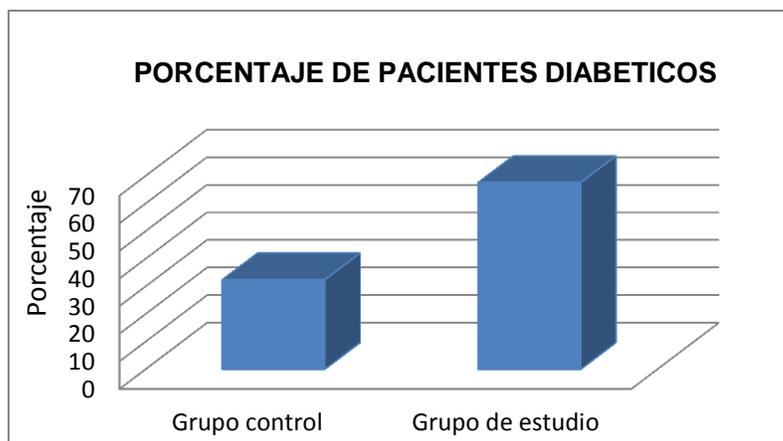
- El tiempo de ejecución de la técnica facilitó procesar las muestras en serie, ya que los tiempos de incubación fueron cortos. Permitiendo interpolar las absorbancias obtenidas en la curva y obtener el resultado rápidamente. El procedimiento que llevó largo tiempo fue la realización de la curva de calibración, no solamente porque la técnica fue practicada por primera vez, sino también porque la curva debía alcanzar el porcentaje de confiabilidad necesario para obtener resultados confiables.
- En cuanto al costo/beneficio del reactivo, se vio que el costo elevado del reactivo y la pequeña cantidad del mismo impuesta en cada lote, no permitieron realizar mayor número de determinaciones.

## B. RESULTADOS DEL ANALISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO E INFERENCIAL.

**CUADRO Nº4:** Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo control y el grupo de estudio.

POBLACION	Frecuencia	Porcentaje
Grupo control: Buen control	11	32,4
Grupo de estudio: Mal control	23	67,6
TOTAL	34	100

**GRAFICO Nº3:** Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo control y el grupo de estudio.



En el cuadro 4 y gráfico 3 se observa la población de pacientes diabéticos involucrados en este estudio conformando el grupo control con pacientes con un buen control de su enfermedad y el grupo de estudio con pacientes con un mal control de la misma.

Es posible notar hubo una menor casuística en el grupo control, esto debido a que la población estudiada en sí fue pequeña, ya que no se pudo abarcar mayor número de pacientes, por lo que se trabajó con los pacientes disponibles en ese momento, durante el tiempo determinado que abarcó el estudio.

**CUADRO N°5:** Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos del grupo control y grupo de estudio según género.

	Genero del paciente					
	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
<b>Grupo control</b>	4	11.76%	7	20.59%	11	32.35%
<b>Grupo de estudio</b>	7	20.59%	16	47.06%	23	67.65%
<b>Total</b>	11	32.35%	23	67.65%	34	100%

Se observa que el porcentaje de pacientes diabéticos del sexo femenino es mayor en relación al sexo masculino, tanto en el grupo control como en el grupo de estudio. Esta distribución irregular se debe al número no tan elevado de pacientes diabéticos estudiados y a la distribución no tan equitativa de los mismos en el ámbito de investigación.

**CUADRO N°6:** Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos que conforman el grupo control respecto al total según género y grupos de edades.

Grupos de edades	Pacientes diabéticos bien controlados "Grupo control"				Total	%
	Masculino	%	Femenino	%		
41 - 46	1	2.94	1	2.94	2	5.88
47 - 52	2	5.88	2	5.88	4	11.76
53 - 58	1	2.94	2	5.88	3	8.82
59 - 64	0	0.00	2	5.88	2	5.88
65 - 70	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	4	11.76	7	20.59	<b>11</b>	<b>32.35</b>

La características generales en cuanto a sexo y edad se observan en el cuadro 6, donde el 20.59% fueron del sexo femenino, mientras que el 11.76% del sexo masculino. Observamos que el mayor porcentaje de diabéticos bien controlados (11.76%) se encuentra distribuido entre las edades de 47 a 52 años. Sin embargo, es posible notar que la edad no juega un rol importante en este grupo ya que ninguno de los pacientes diabéticos bien controlados presentó Microalbuminuria, a pesar de que un 5.88% se encontró dentro de un grupo de edad relativamente avanzada.

**CUADRO N°7:** Frecuencia y porcentaje de pacientes diabéticos que conforman el grupo de estudio respecto al total según género y grupos de edades.

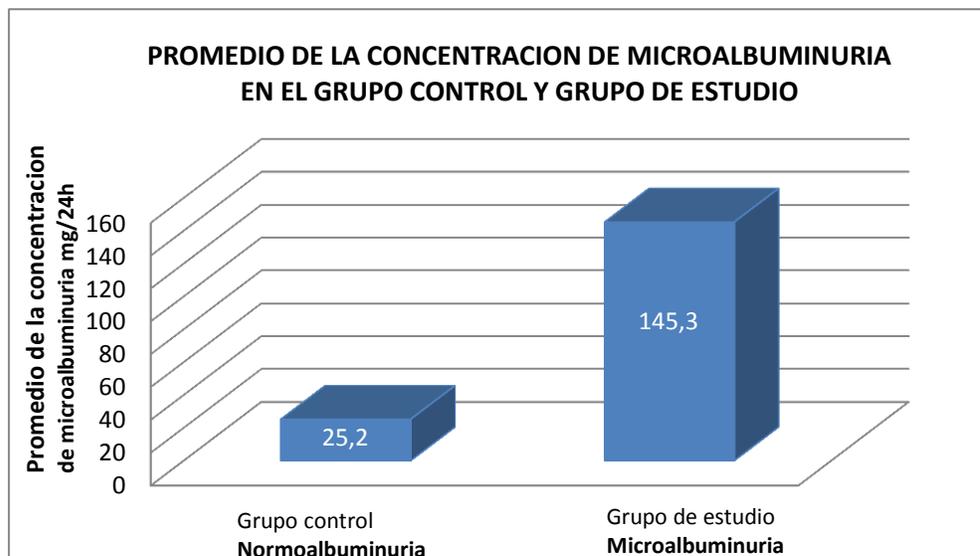
Grupos de edades	Pacientes diabéticos mal controlados "Grupo de estudio"				Total	%
	Masculino	%	Femenino	%		
41 – 46	0	0,00	1	2,94	1	2,94
47 – 52	1	2,94	1	2,94	2	5,88
53 – 58	0	0,00	3	8,82	3	8,82
59 – 64	4	11,76	3	8,82	7	20,59
65 – 70	2	5,88	8	23,53	10	29,41
Total	7	<b>20,59</b>	16	<b>47,06</b>	<b>23</b>	67,65

La características generales en cuanto a sexo y edad se observan en el cuadro 7, donde el 47.06% fueron del sexo femenino, mientras que el 20.59% del sexo masculino. Observamos que el porcentaje total de diabéticos mal controlados, se incrementa a mayor edad; el mayor porcentaje de pacientes diabéticos se observa en el grupo de edad 65 – 70 años con un 29.41%.

**CUADRO N°8:** Concentración de Microalbuminuria en el grupo control y grupo de estudio.

Grupos de pacientes diabéticos	Promedio concentración de Microalbuminuria mg/24h	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Grupo control	25.2 (normoalbuminuria)	+/- 5.6	11.0	29.6
Grupo de estudio	145.3 (Microalbuminuria)	+/- 81.4	30.4	300.0

**GRAFICO N°4:** Concentración de Microalbuminuria en el grupo control y grupo de estudio.



En el cuadro 8 y gráfico 4, se observa que el promedio de la concentración de albuminuria en el grupo control se encuentra dentro del valor de referencia (menor a 30 mg/24h) constituyéndose como normoalbuminuria, por el contrario el grupo de estudio presenta un valor mayor a 30 mg/24h constituyéndose como Microalbuminuria

**CUADRO N°9:** Comparación del promedio de concentración de Microalbuminuria entre el grupo control y grupo de estudio.

	Valor de prueba = 30					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
<b>Microalbuminuria mg/24 horas</b>	5.089	33	.000	76.4835	45.9078	107.0592

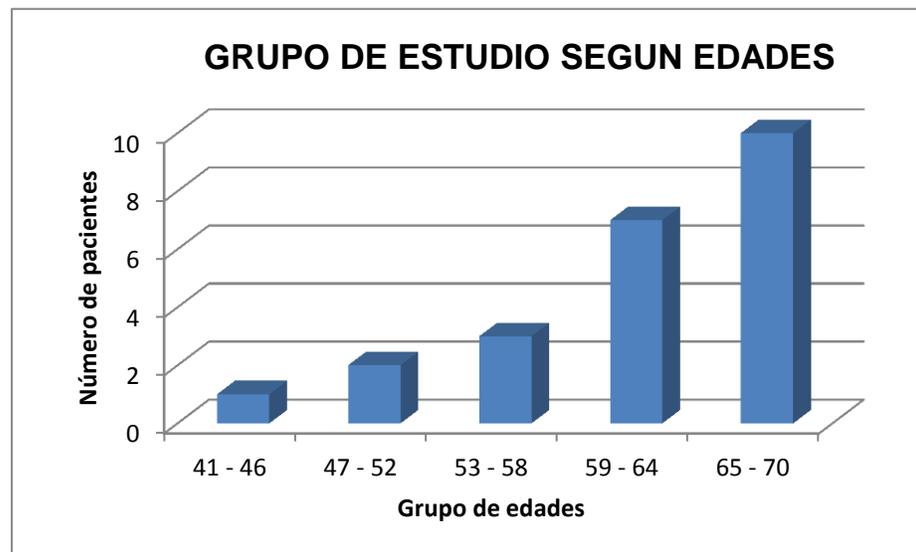
Mediante la prueba “t” se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$  bilateral) entre ambos promedios de concentración de

Microalbuminuria, ya que la diferencia de medias alcanza un 76% en ambos grupos de pacientes diabéticos.

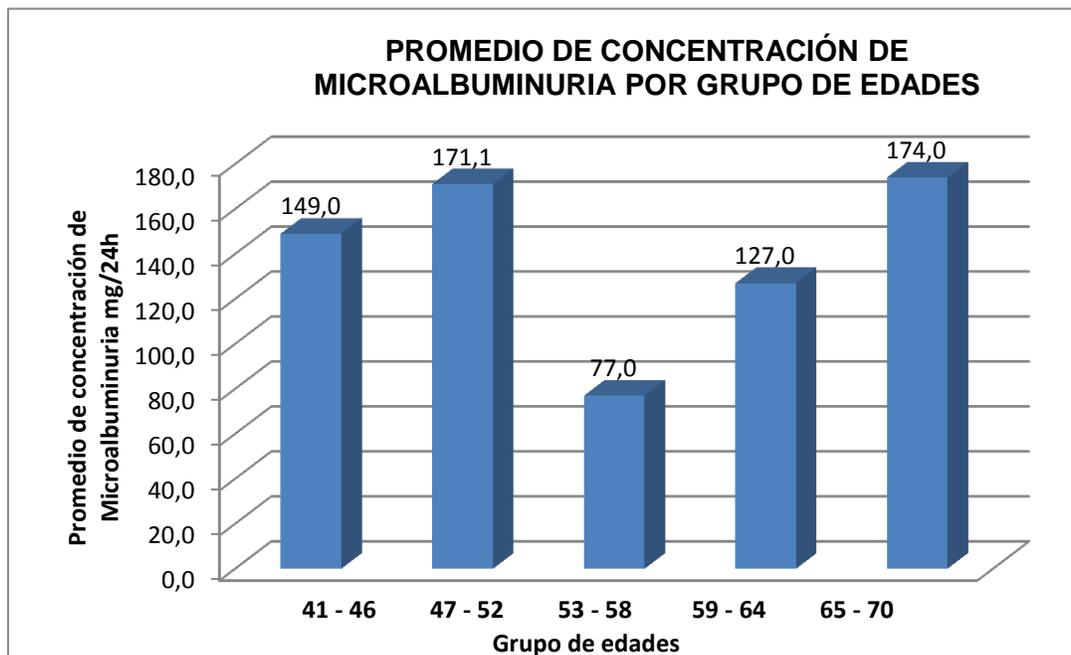
**CUADRO Nº 10:** Número de pacientes diabéticos del grupo de estudio y promedio de la concentración de Microalbuminuria según grupos de edades.

GRUPO DE ESTUDIO		
Grupo de edades	Número de pacientes	Promedio de concentración de Microalbuminuria mg/24h
41 - 46	1	149
47 - 52	2	171.1
53 - 58	3	77
59 - 64	7	127
65 - 70	10	174
Total	23	X = 139.6

**GRAFICO Nº5:** Pacientes diabéticos que conforman el grupo de estudio según edades.



**GRAFICO N°6:** Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según grupos de edades.



Según el cuadro 10 y el gráfico 5 se observa, que el número de pacientes diabéticos del grupo de estudio se incrementa a mayor edad, especialmente entre las edades de 65 – 70 años; al igual que el promedio de la concentración de Microalbuminuria alcanza su mayor valor en este rango de edad, como se observa en el gráfico 6.

**CUADRO N°11:** Promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo control y grupo de estudio.

Grupos de pacientes diabéticos	Promedio Tiempo de evolución de la enfermedad	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Grupo control	3.91 años	+/- 1.76	1	6
Grupo de estudio	8.70 años	+/- 3.83	2	18

En el cuadro anterior se observa que el promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo control es menor (3.91) en relación al grupo de estudio

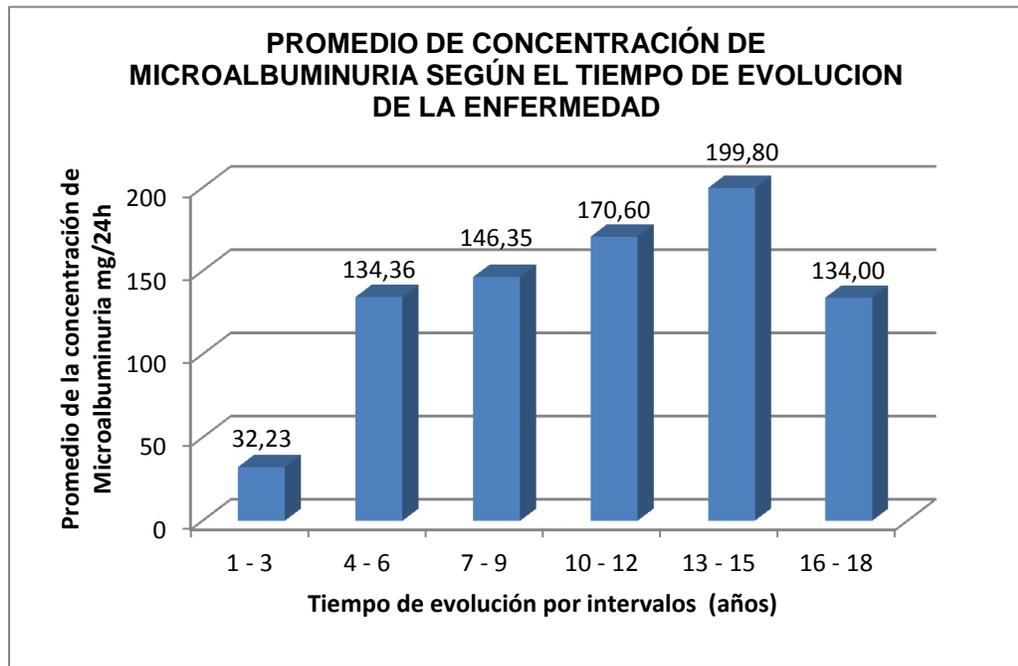
(8.70). Sin embargo, se observa que la desviación estandar en este último grupo es amplia, con un valor mínimo de 2 y un valor máximo de 18 años. Lo que indica que ciertos casos del grupo de estudio presentaron Microalbuminuria a pesar de un corto tiempo de evolución de la enfermedad.

**CUADRO Nº 12 :** Porcentaje de pacientes diabéticos del grupo de estudio y promedio de la concentración de Microalbuminuria según tiempo de evolución de la enfermedad.

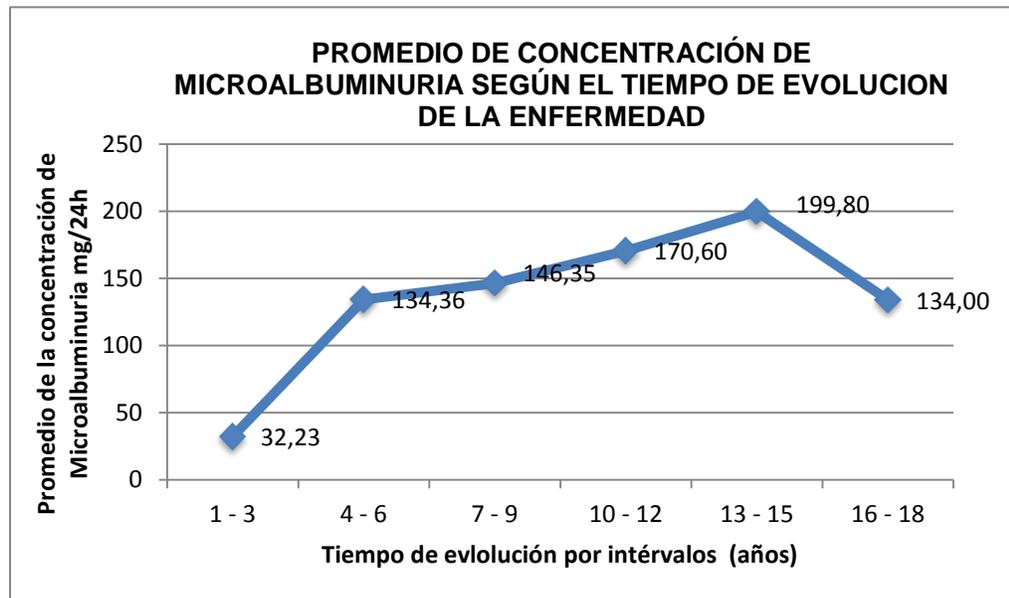
Tiempo de evolución (años)	Nº de pacientes	% de pacientes diabéticos	Promedio de concentración de Microalbuminuria mg/24h
1 – 3	2	9%	32.23
4 – 6	5	22%	134.36
7 – 9	6	26%	146.35
10 - 12	7	30%	170.60
13 - 15	2	9%	199.80
16 - 18	1	4%	134.00
Total	23	100%	X = 86.68

Según el cuadro número 12 se observa que el número de pacientes diabéticos del grupo de estudio está distribuido de manera dispersa en cuanto al tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus. Ya que se observa que aunque en un menor porcentaje estos pacientes presentaron Microalbuminuria a pesar de un corto tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, el promedio de la concentración de Microalbuminuria alcanza su mayor valor 199.8 mg/24h en el rango de 13 – 15 años de tiempo de evolución, debido a que el rango de 16 – 18 años incluye solamente un caso. Constituyendo el tiempo de diagnóstico de la Diabetes Mellitus un factor importante en la aparición de Microalbuminuria.

**GRAFICO N°7:** Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según tiempo de evolución de la enfermedad.



**GRÁFICO N°8 :** Promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio según tiempo de evolución de la enfermedad.





**CUADRO N° 13:** Correlacion bivariada entre la concentración de Microalbuminuria y el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de estudio.

### Correlaciones

			Microalbu minuria mg/24 horas	Tiempo de evolución Diabetes Mellitus
<b>Grupo de estudio</b>	Microalbuminuria mg/24 horas	Correlación de Pearson	1	.365
		Sig. (bilateral)	.	.086
		N	23	23
	Tiempo de evolución Diabetes Mellitus	Correlación de Pearson	.365	1
		Sig. (bilateral)	.086	.
		N	23	23

No se observa una relación estadísticamente significativa ( $p > 0.05$  bilateral) entre la concentración de Microalbuminuria y el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de estudio, esto debido a que existieron casos dentro de este grupo con un tiempo de evolución de la enfermedad corto que presentaron Microalbuminuria, lo cual es exclusivamente atribuible a un mal control de la enfermedad y no al tiempo de evolución de la misma.

**CUADRO N°14 :** Correlacion bivariada entre la concentración de Microalbuminuria y el control del paciente diabético en la población total.

### Correlaciones

<b>POBLACION TOTAL</b>		<b>Control del paciente diabético</b>	<b>Microalbu minuria mg/24 horas</b>
Control del paciente diabético	Correlación de Pearson	1	,609(**)
	Sig. (bilateral)	.	,000
	N	34	34
Microalbuminuria mg/24 horas	Correlación de Pearson	,609(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	34	34

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

En el cuadro anterior se observa que existe una estrecha relación entre la concentración de Microalbuminuria y el control de la enfermedad ( $p < 0.01$  bilateral). Ya que únicamente los pacientes diabéticos mal controlados (grupo de estudio) presentaron Microalbuminuria. Constituyéndose el control del paciente diabético el factor más importante en la presencia o ausencia de Microalbuminuria.

## VIII. DISCUSION.

El presente trabajo de investigación se caracterizó por el estudio 34 pacientes diabéticos divididos en dos grupos: de los cuales 11 pacientes (32.4%) correspondieron al grupo control, los cuales presentaron valores de normoalbuminuria (albumina en orina menor a 30mg/24h) y 23 pacientes (67.6%) correspondieron al grupo de estudio, los cuales presentaron Microalbuminuria (albúmina en orina entre 30 – 300 mg/24h). Este último grupo de pacientes debe ser vigilado y evaluado estrictamente, ya que según lo que se propone en estudios realizados por Mongenssen y Christiansen, los pacientes diabéticos que presentan Microalbuminuria, están ya cursando por el estadio III o “nefropatía incipiente”, teniendo aún la posibilidad de que esta progresión pueda ser revertida.

Debido a las características de la población estudiada, la cual presentaba de manera predominante pacientes diabéticos del sexo femenino tanto en el grupo control como en el grupo de estudio, ya que se trabajó con los pacientes que estuvieron disponibles en ese momento durante el periodo de tiempo que abarcó el estudio; se observó diferencias notables en la proporción de pacientes diabéticos del grupo de estudio distribuido según edad y sexo. Donde el 47.06% fueron del sexo femenino, mientras que solo el 20.59% del sexo masculino. Si bien, estudios similares acerca de la determinación de Microalbuminuria en pacientes diabéticos muestra diferencias; como por ejemplo, estudios realizados en el Instituto de Nefrología «Dr. Abelardo Bush» Ciudad de La Habana, Cuba<sup>17</sup> muestra que la presencia de

---

<sup>17</sup> Alvarez, R “Microalbuminuria y su asociación a factores pronósticos”. Rev. Mex. Patología Clínica

Microalbuminuria predomina en el sexo femenino (73.02%). Mientras que estudios realizados en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la UNA<sup>18</sup> muestra mayor predisposición del sexo masculino para desarrollar Microalbuminuria con un 54.5%. Los estudios anteriormente mencionados fueron realizados con un número elevado de pacientes diabéticos, presentando además el mismo número de pacientes tanto varones como mujeres.

Por lo tanto la variabilidad que se observa en nuestro estudio pudo ser debida principalmente al número no tan elevado ni equitativo de pacientes diabéticos estudiados, ya que la proporción del sexo femenino supera a la población de varones. Dificultando así, determinar exactamente la frecuencia de Microalbuminuria en cuanto a género, por lo tanto los datos presentados en cuanto a género no pueden ser inferidos a la población de nuestra ciudad.

Considerando las edades se observó que el porcentaje de los pacientes diabéticos del grupo de estudio fue mayor a partir de 60 años de edad, alcanzando también el promedio de la concentración de Microalbuminuria su mayor valor en este rango de edad. Según lo planteado por la literatura revisada, resalta también que a mayores edades de la vida es cuando aparece un mayor número de casos especialmente a partir de los 50 años.

Nuestro resultado varía ligeramente con lo planteado en la literatura, debido al número no muy elevado de pacientes diabéticos estudiados, y porque solo se tomó en cuenta edades entre 40 y 70 años. Por lo tanto, en nuestro estudio se evidencia que la presencia de Microalbuminuria se incrementa a medida que se incrementan las edades de los pacientes diabéticos, lo cual coincide con lo reportado en la bibliografía revisada. Sin embargo, es necesario aclarar que la edad por sí sola, no juega un rol importante en la aparición de Microalbuminuria, sino más bien debe ser considerada como un factor de riesgo ligada directamente al control del paciente diabético; ya que los resultados presentados en este estudio muestran que los pacientes diabéticos bien controlados no presentaron Microalbuminuria, a pesar de

---

<sup>18</sup> Acosta y col. "Microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo II". Inst. Investig. Cienc. Salud

que un pequeño porcentaje (5.88%) de estos pacientes se encontró dentro de un grupo de edad de 59 a 64 años.

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de Microalbuminuria, se observa que en el grupo control el promedio del tiempo de evolución de la enfermedad (3.91 años) fue claramente inferior en comparación al del grupo de estudio (8.70 años). Esto porque la mayoría de los pacientes de este último grupo presentaron un mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Solamente dos pacientes de este grupo presentaron tiempos de evolución de la enfermedad menor a cinco años. Esto se explica, porque partir de los dos años de evolución de la Diabetes Mellitus se presenta Microalbuminuria solamente por ejercicio vigoroso o descontrol metabólico del paciente diabético. Constituyendo el tiempo de diagnóstico de la Diabetes Mellitus junto con el control del paciente diabético factores importantes en la aparición de Microalbuminuria.

Sin embargo se observa también que el mayor porcentaje de pacientes del grupo de estudio (30%) se encuentra distribuido en el intervalo de 10 a 12 años de duración de la enfermedad. Lo cual concuerda con estudios realizados por S. Casado y col. Del Servicio de Nefrología, Madrid<sup>19</sup>; donde luego de 10 años de padecer Diabetes Mellitus el 42.4% de los pacientes diabéticos estudiados con un mal control de su enfermedad presentaron Microalbuminuria.

En cuanto a la distribución del promedio de la concentración de Microalbuminuria en los pacientes mal controlados según el tiempo de evolución de la enfermedad, se observó que la concentración de Microalbuminuria es mayor al incrementarse el tiempo de evolución de la enfermedad; la cual alcanza su mayor valor (199.80 mg/24h) en el intervalo de 13 a 15 años de evolución de la enfermedad. Y no así dentro del intervalo de 16 a 18 años debido a que este comprendió solamente un caso. Estudios realizados acerca de la "Incidencia de Microalbuminuria en pacientes

---

<sup>19</sup> Casado, S y col. Revista Médica de los Post Grados de Medicina

diabéticos pertenecientes al Policlínico “Presidente Allende” en Chile<sup>20</sup>; señala que los pacientes diabéticos con un tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus comprendido entre 10 a 20 años, presentaron valores de Microalbuminuria mayores a 160 mg/24h. De esta manera se evidencia que tanto el porcentaje de nefropatas incipientes y la concentración de Microalbuminuria aumentan a medida que el número de años de evolución de la enfermedad se incrementa.

Por lo tanto, los resultados en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de Microalbuminuria hallados en este estudio, como también los hallados por otros investigadores pueden coincidir en cierta forma con los publicados por Mongenssen, que propone que la Nefropatía Incipiente comienza de manera temprana entre los 8 a 15 años, con una concentración de Microalbuminuria de 30 a 80 mg/24h aproximadamente, la cual se incrementa algunos años más tarde (15 a 20 años) alcanzando una concentración de 80 a 300 mg/24h. Los datos podrían variar tomando en cuenta el tipo de Diabetes Mellitus, ya que de acuerdo a lo expuesto en la bibliografía, los pacientes diabéticos no insulino dependientes o tipo II, los cuales fueron estudiados en el presente trabajo de investigación, presentan Microalbuminuria en etapas más tempranas de la Diabetes Mellitus, ya que incluso en el momento del diagnóstico estos pacientes llevan de 4 a 7 años aproximadamente padeciendo daño micro y macrovascular debido a la hiperglicemia no controlada.

Analizando la presencia de Microalbuminuria según el control del paciente diabético, se observa que existe una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ( $p < 0.01$  bilateral) en ambos grupos de pacientes diabéticos. Debido a que solamente el grupo de estudio, es decir aquellos pacientes que no cumplieron estrictamente o solo cumplieron de manera parcial con los parámetros de vigilancia de la enfermedad como ser el control periódico de glicemia, hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>, además de tratamiento y dieta, presentaron Microalbuminuria. Por el contrario los pacientes diabéticos del grupo control (pacientes bien controlados) que

---

<sup>20</sup> Paramio, A. “Microalbuminuria en el Dx precoz de daño renal”. Rev. Nefrología, Endocrinología y Nutrición

cumplieron adecuadamente con los parámetros de vigilancia anteriormente mencionados, no presentaron Microalbuminuria. Confirmando de esta manera que el control del paciente diabético es el factor más importante que determina la aparición de Microalbuminuria.

Esta relación entre el pobre control glicémico y el desarrollo de Microalbuminuria también ha sido demostrada por Álvarez ER y cols en su estudio “Microalbuminuria y su asociación a otros factores pronósticos en Diabetes Mellitus”. Ciudad de La Habana, Cuba<sup>21</sup>. Así como la capacidad del estricto control metabólico para evitar o disminuir la progresión de la Microalbuminuria.

No obstante, el Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) pone de manifiesto que un considerable número de pacientes desarrolla Microalbuminuria a pesar de un buen control glicémico, lo que permite sospechar el papel de otros factores en el desarrollo de la lesión renal del diabético.

Finalmente de acuerdo al análisis de los datos obtenidos en el presente trabajo de investigación, así como investigaciones realizadas por otros autores acerca del tema, se ha establecido que la determinación de Microalbuminuria debería consolidarse como norma de buena práctica clínica y realizarse por lo menos una vez al año a todos los pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus, para detectar daño renal incipiente, ya que es un marcador significativo en la disminución de la velocidad de filtración glomerular propia de la Nefropatía diabética.

Esto cobra importancia, porque desde el momento en que la proteinuria clínicamente se manifiesta se observa que el estricto control glicémico durante más de dos años no produce cambios en el promedio de disminución de la filtración glomerular. De ahí la importancia del control del paciente diabético, especialmente mediante la determinación de la Hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> y el estricto control glicémico,

---

<sup>21</sup> Álvarez, ER. “Microalbuminuria y su asociación a factores pronósticos”. Revista Mexicana de Patología Clínica.

porque es más importante tener en cuenta estos parámetros de vigilancia con el fin de detectar Nefropatía diabética en su estadio más precoz y detener su progresión a Nefropatía clínica antes que considerar algún tipo de fármaco a utilizar.

Por lo tanto, la determinación de Microalbuminuria como marcador para detección precoz de Nefropatía diabética permitirá desarrollar acciones de intervención orientadas a disminuir la incidencia de Nefropatía diabética y/o detener su progresión a Insuficiencia renal crónica terminal. Además contribuirá a mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos, al permitir que en un futuro lleguen menos pacientes a diálisis o en el peor de los casos a transplante renal. Así también, permitirá a su vez disminuir los costos por concepto de tratamiento, medicamentos y centros hospitalarios.

## **IX. CONCLUSIONES:**

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que:

- Se estudió un total de 34 pacientes diabéticos, de los cuales 11 pacientes (32.4%) pertenecieron al grupo control, con un promedio de concentración de albuminuria de 24.9 mg/24h y 23 pacientes (67.6%) al grupo de estudio con un promedio de concentración de Microalbuminuria de 140.4 mg/24h. Aplicando la prueba T se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos promedios ( $p < 0.01$  bilateral). Lo cual concuerda con la hipótesis de que la presencia de Microalbuminuria en los pacientes diabéticos mal controlados (grupo de estudio) evidencia la presencia de nefropatía diabética en su estadio más precoz, ya que los pacientes bien controlados (grupo control) no presentaron Microalbuminuria.
- De los pacientes diabéticos del grupo de estudio, el 47.06% fueron del sexo femenino, mientras que solo el 20.59% del sexo masculino. Según grupo de edades se observó que el porcentaje de estos pacientes diabéticos fue mayor entre las edades de 65 – 70 años (29.41%). Lo cual coincide con la hipótesis de que la

frecuencia de Microalbuminuria predomina en el sexo femenino y a mayor edad. Aclarando que la edad por sí misma no influye directamente en la presencia de Microalbuminuria, debido a que se encuentra ligada al control de la enfermedad; siendo así que los pacientes del grupo control, no presentaron Microalbuminuria, a pesar de que un porcentaje de 5.88% se encontraba entre los 59 a 64 años.

- El promedio de la concentración de Microalbuminuria en el grupo de estudio alcanza su mayor valor con 174.0 mg/24h también entre las edades de 65 – 70 años. Lo cual indica que la concentración de Microalbuminuria se incrementa a mayor edad.
- Al considerar el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de Microalbuminuria, se observa que luego de 6 años de padecer la enfermedad la concentración de Microalbuminuria se incrementa notablemente, alcanzando su mayor valor (199.80 mg/24h) entre 13 a 15 años, ya que el intervalo de 16 a 18 años solo comprendió un caso.
- Considerando el control del paciente diabético, se observa que existe una relación estadísticamente significativa entre este y la presencia de Microalbuminuria ( $p < 0.01$  bilateral). Debido a que solamente el grupo de estudio (pacientes mal controlados) presentó Microalbuminuria, por el contrario los pacientes diabéticos del grupo control (pacientes bien controlados) no presentaron Microalbuminuria.

## **X. RECOMENDACIONES.**

Es importante mencionar que sería recomendable estudiar un población con un mayor número de pacientes diabéticos, abarcando más de un centro hospitalario de la ciudad de La Paz. Lo cual podría coadyuvar a obtener cifras más exactas y menos dispersas en cuanto a la edad y género en relación a la concentración de Microalbuminuria ; para que estos datos a su vez puedan ser inferidos en la población de nuestra ciudad.

Cabe recalcar, que para el estudio de un mayor número de pacientes diabéticos, sería aconsejable emplear una técnica que sea más práctica, la cual no requiera de manera indispensable trabajar con material fungible nuevo, ya que debido a las características del método, cualquier partícula extraña, incluso inherente a la misma muestra puede interferir en los resultados. Otro aspecto importante es que si bien el método inmunoquímico que se utilizó es específico, la técnica presenta ciertos inconvenientes, ya que se basa en una curva de calibración para obtener el resultado; por lo tanto la realización de la misma debe ser lo suficientemente confiable para que las absorbancias obtenidas puedan ser interpoladas en la curva y de esta manera hallar la concentración correcta de albúmina en orina. Además, al igual que la linealidad del método, los valores indicativos de Nefropatía diabética incipiente obtenidos sobre la base de la técnica y referencias bibliográficas, también se obtuvieron utilizando la curva de calibración. Debido a esto, los valores indicativos de Nefropatía Diabética obtenidos en este estudio no pueden inferirse para otros grupos de estudio ; ya que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia, tomando en cuenta el tipo de técnica a utilizar y sobre todo el tipo de muestra de orina (primera orina de la mañana, orina de 24 horas) a utilizar para este tipo de determinación.

Por esta razón, la realización de la curva de calibración fue lo que tomó mayor tiempo en llevarse a cabo en este estudio. Además, la misma debe realizarse cada vez que se utilice un nuevo lote de reactivo, siendo que el mismo no aporta importante beneficio en cuanto al costo, ya que la cantidad de reactivo impuesta en cada lote es pequeña y costosa para ser utilizada en un gran número de muestras. Es así que, estos aspectos, relacionados al costo/beneficio, y tiempo de ejecución de la técnica deberán ser evaluados cuidadosamente para poder implementar la determinación de Microalbuminuria como una prueba de rutina en el laboratorio.

## XI. BIBLIOGRAFÍA.

- ❖ **ACOSTA N, ACEVEDO A, CABRERA E.** *Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo II.* Dpto de Endocrinología, Catedra de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNA. Vol. 3; Abril 2005; 24-30.
- ❖ **ALVAREZ R.** *Microalbuminuria y su asociación a otros factores pronósticos.* Revista Mexicana de Patología Clínica; Vol. 46; Numero 3; Julio-Septiembre 1999; 249 – 253.
- ❖ **CONTRERAS F.** *Fisiopatología*, 1ª Ed, Editorial McGraw-Hill Interamericana 1997; 168-171.
- ❖ **CORONA-HERNÁNDEZ M.** *Perfil del paciente diabético en una Unidad de Medicina Familiar de la Ciudad de México.* Archivos de Medicina Familiar; Vol. 6; Número 2; Mayo-Agosto 2004; 40 – 43.
- ❖ **COTRAN, KUMAR, COLLINS.** *Patología Estructural y Funcional*, 6ª Ed, Editorial McGraw-Hill 2000; 4-30, 582-592.
- ❖ **ECHEVARRÍA A.** *Microalbuminuria y su asociación a otros factores pronósticos, en pacientes diabéticos no insulio dependientes tipo 2.* Revista Mexicana de Patología Clínica; Vol 6; September 1999; 13 – 21.
- ❖ **GAEDE P, et al.** *Intensive Therapy delayed microvascular complications in Patients with type. Diabetes Mellitus and Microalbuminuria.* Febrero 2003; 5-11.
- ❖ **GEORGE L.** *Microalbuminuria.* Rush Medical College Chicago. Febrero 2006; 2-6
- ❖ **HALABE A.** *Microalbuminuria: Utilidad clínica.* Anales médicos. Vol. 44; Numero 2; Enero 1999; 1-8.

- ❖ **JIMENEZ M.** *Importancia clínica de la Microalbuminuria en Diabéticos.* Rev. Cost. De Ciencias Médicas. Vol. 17; Número 1; Marzo 1996; 47 – 53.
  
- ❖ **MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK.** *Predicting diabetic nephropathy in insulindependent patients.* N Engl J Med 1984; 311:89–93.
  
- ❖ **TORTORA G., GRABOWSKI S.,** *Principios de Anatomía y Fisiología, 7ª Ed,* Editorial Harcourt Brace, Madrid España, 1999; 592-605.
  
- ❖ **TORRES A, ZACARIAS R.** *Nefropatía diabética.* Revista del Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzales”. Vol. 5; Número 1; Marzo 2002; 12-16.
  
- ❖ [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid)
  
- ❖ <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/536/9/>
  
- ❖ <Http://www.laprensahn.com/natarc/>
  
- ❖ [http://www.paho.org/spanish/SHA/be\\_v22n2-diabetes.htm](http://www.paho.org/spanish/SHA/be_v22n2-diabetes.htm)
  
- ❖ <http://www.infomed.sld.cu/servicios/estadisticas/>
  
- ❖ [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas\\_diagnosticas/pruebas\\_diagnosticas.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp)
  
- ❖ [http://translate.google.com.bo/translate?hl=es&langpair=en%7Ces&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity\\_and\\_specificity](http://translate.google.com.bo/translate?hl=es&langpair=en%7Ces&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_and_specificity)

# ANEXOS

**ANEXO Nº 1**

U.M.S.A  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Los pacientes diabéticos envueltos en este estudio, serán beneficiados mediante la determinación de Microalbuminuria sin costo alguno; para detectar Nefropatía Diabética incipiente en los mismos y de esta manera aportar a que se tomen medidas preventivas de inmediato, para evitar la progresión a insuficiencia renal Terminal.

No se presentan riesgos de ningún tipo para el paciente ya que la muestra de orina de 24 horas que se requiere, es de fácil recolección y no invasivo.  
Una vez culminado el estudio, los resultados obtenidos serán reportados y entregados a los sujetos involucrados en el estudio.

Asimismo el paciente podrá solicitar su retiro de este estudio, cuándo así lo decida sin importar la causa.

Yo (nombre y apellido)..... mayor de edad con  
CI.....de profesión.....Domiciliado en la zona  
.....de la ciudad  
de La Paz.

En mi calidad de paciente interno del Hospital de Clínicas (Pabellón Británico) Medicina II /paciente ambulatorio perteneciente a la Sociedad de diabéticos BOLIVEN; según convenga a mis intereses de salud, me comprometo en forma VOLUNTARIA sin que medie presión alguna, a realizar las siguientes actividades:

Entrega de una muestra orina de 24 horas en el siguiente horario.....

Muestra que servirá para la detección precoz de Nefropatía Diabética, mediante la Determinación de Microalbuminuria.

Para constancia del Compromiso Voluntario, firmo al pie del presente.

.....

FIRMA

U.M.S.A  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA

**MODELO DE RECOLECCION DE DATOS PRIMARIO**

**(Determinación de Microalbuminuria como marcador precoz de Nefropatía Diabética)**

1. Nombre:

2. Edad:

3. Diagnóstico: Diabetes Mellitus Tipo II

4. ¿Usted comprende claramente el Consentimiento Informado?

SI

NO

5. ¿Tiene dudas respecto e este estudio?

SI

NO

Cuales.....  
.....  
.....

6. ¿Participa voluntariamente en este estudio?

SI

NO

7. Decide solicitar su retiro de este estudio

SI

NO

\_\_\_\_\_  
FIRMA



**ANEXO Nº 3**

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA

**FORMULARIO DE REGISTRO DEL PACIENTE**

=====

**DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DIABÉTICOS**

**INSTRUCCIONES:** Llenar el presente formulario con letra imprenta y en mayúsculas, tener especial cuidado con los valores numéricos. En aquellas respuestas con opciones escritas encerrar en un círculo la respuesta elegida.

1. GRUPO: 1.1 Control 1.2 Estudio

2. Nº de Muestra: .....

3. Nombre del Paciente:.....

APELLIDO PATERNO

NOMBRE

4. GENERO 4.1 Masculino 4.2 Femenino

5. EDAD: ..... años cumplidos

6. Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus. ....años

7. Control del paciente Diabético

7.1 Buen control      7.2 Mal control

8. Microalbuminuria.....mg/24 horas

RESPONSABLE:.....FIRMA

VoBo RESPONSABLE DE LABORATORIO.....

FECHA:...../...../.....

## **ANEXO N°4**

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA

### **DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DIABÉTICOS**

=====

#### **INTRUCCIONES PARA LA RECOLECCION DE ORINA DE 24 HORAS**

- Eliminar la primera orina de la mañana.
- Recolectar en un frasco limpio, seco y de boca ancha todas las orinas subsiguientes inclusive la primera orina de la mañana del día siguiente.
- Durante el tiempo de recolección el frasco debe conservarse en un lugar fresco.
- Es importante evitar el ejercicio físico durante el periodo de recolección de la muestra.

## ANEXO Nº 5

### REGISTRO DE PACIENTES INTERNADOS EN EL PABELLON BRITÁNICO DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS / PACIENTES AMBULATORIOS PERTENECIENTES A LA SOCIEDD DE DIABETICOS BOLIVEN LA-PAZ BOLIVIA 2009

Nº paciente	Género	Edad	Tiempo de evolución DM	Control DM	Microalbuminuria mg/24horas
1	M	50	8	Malo	207
2	F	46	5	Malo	140
3	F	65	12	Malo	102
4	F	57	3	Malo	34.1
5	F	59	5	Malo	99
6	F	66	5	Malo	205.2
7	M	69	10	Malo	193.2
8	F	64	8	Malo	93.5
9	F	65	2	Malo	30.36
10	F	52	6	Malo	135.2
11	F	68	13	Malo	99.6
12	F	58	7	Malo	100
13	M	63	5	Malo	92.4
14	F	57	8	Malo	96.8
15	M	60	10	Malo	300
16	F	60	18	Malo	134
17	M	61	11	Malo	61
18	F	65	10	Malo	281
19	F	67	9	Malo	278.8
20	M	69	15	Malo	300
21	F	68	12	Malo	148
22	M	61	10	Malo	109
23	F	65	8	Malo	102

<b>Nº paciente</b>	<b>Género</b>	<b>Edad</b>	<b>Tiempo de evolución DM</b>	<b>Control DM</b>	<b>Microalbuminuria mg/24horas</b>
24	M	49	5	Bueno	28.5
25	F	53	2	Bueno	26.45
26	M	41	2	Bueno	20.2
27	F	50	3	Bueno	23.75
28	M	54	5	Bueno	29.46
29	F	64	6	Bueno	25.35
30	F	45	5	Bueno	29.26
31	F	61	1	Bueno	25.73
32	F	54	3	Bueno	28.98
33	F	51	5	Bueno	11
34	M	51	6	Bueno	29.6

## **ANEXO Nº 6**

### **REACTIVOS, MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS PARA LA DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA EN MUESTRAS DE ORINA DE 24 HORAS**

#### **1. Reactivos**

Los reactivos que se utilizaron fueron de la línea comercial Human y consta de lo siguiente:

- Buffer: buffer fosfato, polietilenglicol, acida de sodio.
- Antisuero: buffer salino fosfato, anti-albúmina (cabra), acida de sodio.
- Patrón Microalbuminuria: 400mg/L

Los reactivos están listos para su uso y son estables hasta la fecha indicada en la etiqueta, si se almacenan de 2 a 8°C. Evitar la congelación y contaminación. La estabilidad después de abrir los frascos es de cuatro semanas para el Antisuero y de seis semanas para el estándar si se almacenan de 2 a 8 °C.

#### **2. Materiales**

- ✓ Tubos de hemolisis
- ✓ Pipetas 1mL
- ✓ Micropipetas
- ✓ Tips

#### **3. Equipos**

- ✓ Stat fax Teco Diagnostics TC-84
- ✓ Centrifugadora
- ✓ Cronometro

## ANEXO Nº 7

### PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACION DE LA CURVA DE CALIBRACION DE MICROALBUMINURIA

- Solución madre 400 mg/L (concentración del patrón de Microalbuminuria 400 mg/L)
- Pipetear 100uL de cada concentración preparada a partir de la solución madre en cada tubo.

Calibrador	6	5	4	3	2	1
Dilución		1:2	1:4	1:8	1:16	0
Sol. Fisiológica 0,9% uL	0	100	100	100	100	100
Patrón uL	100	100	 100	 100	 100	0
Factor de dilución	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0

- Pipetear en cada tubo 900uL de Buffer
- Mezclar y leer la absorbancia  $A_1$  a 340nm frente a blanco de solución fisiológica.
- Pipetear 150uL de antisuero
- Mezclar e incubar 5 minutos a temperatura ambiente la absorbancia  $A_2$  a 340nm
- Multiplicar la concentración del patrón de microalbúmina por el factor de dilución correspondiente para obtener la concentración de microalbúmina de las diluciones.
- Calcular la diferencia de absorbancia ( $\Delta A = A_2 - A_1$ ) de cada dilución del patrón
- Se realizó la gráfica de la curva en papel milimetrado, colocando en abscisas las [C] concentraciones y en ordenadas (absorbancias)
- Se calculó el porcentaje de confiabilidad, coeficiente de variación y coeficiente de correlación lineal.

**ANEXO N°8**

**EQUIPOS UTILIZADOS DURANTE EL PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE ORINA DE 24 HORAS PARA LA DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA**

**Centrifuga “EPPENDORF” 5810:**



**Stat fax TECO DIAGNOSTICS TC-84:**



**ANEXO N°9**

**REACTIVO UTILIZADO PARA LA DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA  
EN MUESTRAS DE ORINA DE 24 HORAS**



ANEXO Nº10

**ALÍCUOTAS DE MUESTRAS DE ORINA DE 24 HORAS LISTAS PARA SU PROCESAMIENTO**

