



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**EFFECTO DEL ESTADO METABÓLICO SOBRE LA HIPERFILTRACIÓN
GLOMERULAR Y LA ALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y OBESIDAD DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

NOÉ CORONEL GUZMÁN

ASESOR DE TESIS:

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

PROFESOR TITULAR:

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Ciudad Universitaria, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título:

Efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración glomerular y la albuminuria en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad del Hospital General de México.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Antonio Cruz Estrada

Jefe del Servicio de Medicina Interna
Médico Internista
Hospital General de México, O.D

Dr. Rogelio Zapata Arenas

Médico Internista
Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México, O.D

Dr. Noé Coronel Guzmán

Residente de cuarto año de Medicina Interna
Hospital General de México, O.D

DI/16/108/03/061

CONTENIDO

INDICE DE TABLAS	4
INDICE DE ILUSTRACIONES	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN ESTRUCTURADO	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	20
POBLACIÓN	20
DEFINICIONES OPERACIONALES	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	24
FASE DE RECLUTAMIENTO	24
FASE DE INCLUSIÓN	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
BENEFICIOS	25
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	25
RECURSOS MATERIALES	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Frecuencia relativa (n) y absoluta (%) por género de los sujetos diabéticos e hipertensos del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de medicina interna del Hospital General de México.	26
TABLA 2. Distribución por grupos de sujetos diabéticos e hipertensos del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de medicina interna del hospital general de México.	26
TABLA 3. Caracterización clínica-diagnóstica de los sujetos clasificados por hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial y diabetes mellitus del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de medicina interna del hospital general de México.	27
TABLA 4. Niveles de filtrado glomerular y excreción urinaria de albumina en subgrupos por imc del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de medicina interna del hospital general de México.	28
TABLA 5. Determinación del percentil 90 para punto de corte de hiperfiltración glomerular por grupo de sujetos con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión mas diabetes mellitus tipo 2.	29

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURA 1. Causas de hiperfiltración glomerular.	9
FIGURA 2. Factores que causan hiperfiltración glomerular en la diabetes mellitus.	11
FIGURA 3. Principales etapas patogénicas implicadas en el desarrollo de disfunción renal en la obesidad.	16
FIGURA 4. Relación entre las categorías de índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular en sujetos hipertensos.	29
FIGURA 5. Relación entre las categorías de índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular en sujetos hipertensos.	29
FIGURA 6. Prevalencia de hiperfiltración glomerular en sujetos hipertensos y diabéticos del servicio de medicina interna del Hospital General de México.	30

ABREVIATURAS

- TFG: Tasa de Filtrado Glomerular
- DE: Desviación Estándar.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- FSR: Flujo Sanguíneo Renal.
- FF: Fracción de Filtración.
- SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.
- HAS: Hipertensión Arterial Sistémica.
- ERC: Enfermedad Renal Crónica.
- GEFS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria.
- TFG- β 1: Factor de Crecimiento Transformante β 1.
- MPM: Metaloproteinasas de Matriz.
- PGA: Productos de la Glucosilación Avanzada.
- PAS: Presión Arterial Sistólica.
- PAD: Presión Arterial Diastólica.
- EVC: Evento Vascular Cerebral.
- AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos.
- IBP: Inhibidor de bomba de protones.
- EUA: Excreción Urinaria de Albumina.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. En estudios recientes han identificado a la hiperfiltración como factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía en pacientes diabéticos, y se ha establecido como una condición inicial en la enfermedad renal crónica secundaria a numerosas entidades patológicas. El valor aceptado de la tasa de filtración glomerular (TFG) para definir hiperfiltración glomerular varía entre 90.7 a 175 ml/min/1.73m² con un valor medio de 135 ml/min/1.73 m². Dada su posible utilidad clínica por su valor predictivo para la progresión de enfermedad renal crónica de diferentes etiologías, este estudio pretende determinar un valor de referencia para distinguir la presencia o no de hiperfiltración en poblaciones de alto riesgo. Para ello, se propone determinar la frecuencia de la hiperfiltración renal en sujetos diabéticos, hipertensos y obesos usuarios del Hospital General de México.

Objetivo. Determinar el efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración y la albuminuria en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos sin enfermedad renal crónica y correlacionar los niveles de hiperfiltración y albuminuria.

Material y método. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal, en el que se incluyó una muestra de 139 sujetos, 77 fueron del género femenino (55.4%) y 62 del masculino (44.6%). Se categorizaron en 3 grupos según enfermedad de base; hipertensión arterial (n=19, 13.7%), diabetes mellitus tipo 2 (n=55, 39.6%) y la coexistencia de ambas patologías (n=65, 46.8%) para su análisis.

Resultados. Se encontró una media de TFG más alta en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2, con un valor de 111.02 ml/min/1.73m² (DE ± 36.31). La coexistencia de ambas enfermedades dio lugar a una excreción urinaria de albumina mayor, con una media de 2232.62 mg/24hrs. Se determinó el punto de corte para diagnóstico de hiperfiltración, utilizando el percentil 90, donde para sujetos hipertensos se encontró un punto de corte de FG de 130.31 ml/min/1.73m², siendo mayor para sujetos diabéticos con un valor de 163.93 ml/min/1.73m². Cuando coexisten ambas patologías, se encuentra un punto de corte menor de FG en 136.33 ml/min/1.73m².

Conclusiones. Los sujetos diabéticos alcanzan niveles de hiperfiltración glomerular más altos que los sujetos hipertensos. La prevalencia global de hiperfiltración reportada en nuestro estudio, que fue del 12.94% es similar a la encontrada de forma global en estudios internacionales. No se encontró distribución lineal al comparar peso por IMC contra TFG.

Palabras Clave: Hiperfiltración glomerular, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad.

ANTECEDENTES

La hiperfiltración glomerular es un fenómeno que puede ocurrir en diversas condiciones clínicas, dentro de las que incluyen la enfermedad renal. Se considera un factor de riesgo importante en la pérdida progresiva de la función renal en la enfermedad renal crónica secundaria a diversas causas. A pesar de la familiaridad con este concepto, no hay una definición universalmente aceptada para hiperfiltración glomerular. [1]

El valor aceptado de la tasa de filtración glomerular (TFG) para definir hiperfiltración glomerular varía entre 90.7 a 175 ml/min/1.73m² con un valor medio de 135 ml/min/1.73 m², según estudios realizados. [2]

En una revisión sistemática publicada en 2015, realizada por *Francois Cachat et al.*, en la que se analizó como se evalúa, define y reporta en la literatura la hiperfiltración glomerular, se encontró valores de TFG para definir hiperfiltración glomerular dentro del rango de 90 a 175 ml/min/1.73m². En la mayoría de los estudios analizados el punto de corte se encontraba entre 130 – 140 ml/min/1.73m², la mayoría no ajustados a factores determinantes que influyen en la hiperfiltración glomerular como la edad, sexo, IMC y métodos empleados para la determinación del filtrado glomerular. [3]

Aunque no existe una definición generalmente aceptada para hiperfiltración, los valores establecidos para definirla de acuerdo con los estudios realizados hasta el momento varían entre 130 y 140 ml/min/1.73m² en sujetos con ambos riñones funcionales, lo que corresponde a un filtrado glomerular que supera 2 DE por encima de la media de la TFG en individuos sanos de una población determinada. [4]

Se debe tomar en cuenta, que la TFG es un valor dinámico que varía con la edad. Se ha visto que, a partir de la tercera década de la vida la TFG disminuye a

aproximadamente 0.75 ml/min por año, avanzando progresivamente, alcanzando 3 ml/min por año en las personas de edad avanzada de 70-110 años. [5]

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la hiperfiltración glomerular varían con la enfermedad subyacente involucrada, y aun no están bien explicados. Se ha visto que la hiperfiltración glomerular puede ser causada por vasodilatación de la arteriola glomerular aferente como ocurre en los pacientes con diabetes o después de la ingesta de una comida alta en proteínas, pero además también puede ocurrir por vasoconstricción de la arteriola glomerular eferente, esto por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que culmina en hipertensión glomerular. La hipertrofia e hipertensión glomerular, puede ser tanto causa como consecuencia de una lesión renal. [1]

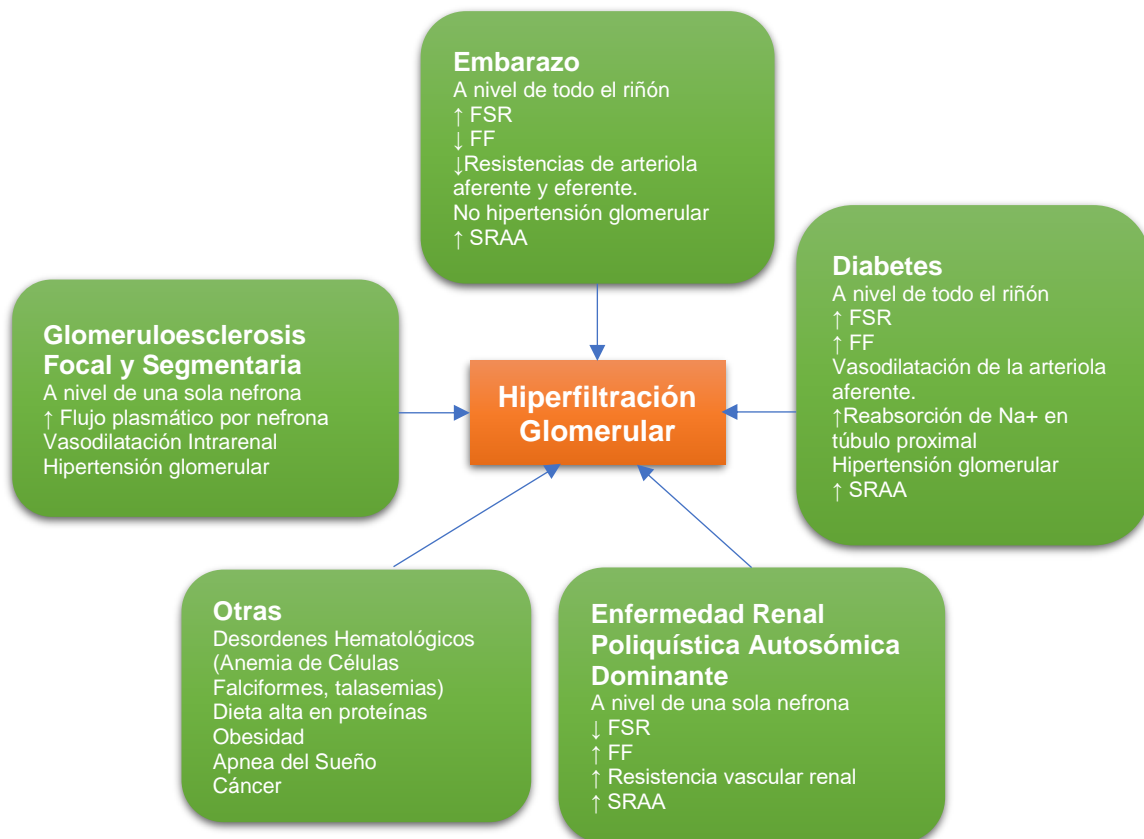
La hiperfiltración es considerada como un fenómeno temprano en la cadena de eventos que van de la hipertensión intraglomerular a la microalbuminuria y subsecuentemente, a la reducción del filtrado glomerular. La hipótesis es que la hiperfiltración genera muerte glomerular, lo que resulta en más alto filtrado glomerular individual en los glomérulos remanentes, con pérdida de más glomérulos, resultando finalmente en deterioro funcional renal. [6] Sin embargo, no se han realizado los suficientes estudios con poder estadístico significativo, que comprueben si la hiperfiltración es la primera etapa hacia el deterioro de función renal. [7]

Es importante tener en cuenta, que la TFG total depende de la filtración glomerular a nivel individual de cada nefrona y del número de glomérulos funcionalmente activos. Por lo tanto, cuando el número de glomérulos funcionales se reducen sustancialmente, la TFG puede estar en valores normales o incluso puede estar disminuida, a pesar de la hiperfiltración glomerular. (por ejemplo, en pacientes ancianos con diabetes mellitus 2). Cuando el número de nefronas se reduce sustancialmente, la hiperfiltración de los glomérulos residualmente funcionales

puede amplificarse aún más por los mecanismos de adaptación glomerular, que están encaminados a mantener la TFG total, a pesar de la disminución del número de nefronas. [7]

Este fenómeno puede suceder de manera fisiológica como ocurre en el embarazo o después de la ingesta de una comida alta en proteínas, o en diversas enfermedades como la diabetes mellitus, enfermedad renal poliquística, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, anemia de células falciformes, hipertensión arterial y la obesidad (Figura 1). [1]

Figura 1. Causas de Hiperfiltración Glomerular. [Tomado de; Helal I, Fick-Brosnahan G, Schrier R. *Nat Rev Nephrol* Feb 2012, 21; 8 (5): 293-300.]



FSR: Flujo Sanguíneo Renal, FF: Fracción de Filtración, SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

Se conoce que una TFG anormalmente alta o hiperfiltración glomerular puede ser un estado patológico en respuesta a trastornos metabólicos y una causa de albuminuria. [8] Esta hipótesis se basa en estudios experimentales en modelos animales que muestran que la hiperfiltración es un factor de riesgo para el desarrollo de albuminuria y posterior glomerulosclerosis. [9] Se han realizado estudios que han demostrado esta asociación, aunque los resultados arrojados han sido inconsistentes debido a la variabilidad entre los métodos usados para la determinación del filtrado glomerular, población estudiada y sin abordar adecuadamente los factores de confusión.

Aunque aún ha sido difícil precisar la asociación entre hiperfiltración y ulterior desarrollo de micro albuminuria, con disminución de la tasa de filtrado glomerular, hay algunos estudios en los que mediante regresión lineal se ha revelado un decremento significativo de la función renal de 3.2% a 3.7%. [10] Y en otros estudios se ha identificado 53% de incremento en el riesgo de desarrollar nefropatía ante la presencia de hiperfiltración. [11]

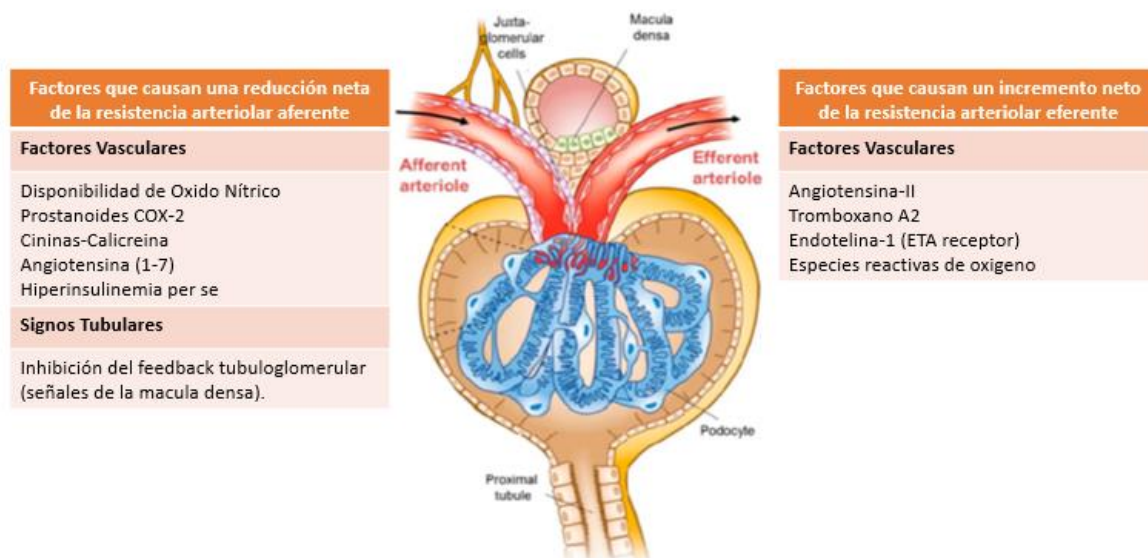
Es necesario un buen marcador para predecir la hiperfiltración, que sea de fácil acceso y se pueda emplear de rutina, los existentes como la depuración de inulina o ácido aminohiúrico son métodos buenos y precisos, pero con acceso limitado a los mismos. La microalbuminuria se ha propuesto como un marcador precoz de la hiperfiltración glomerular, especialmente en pacientes con obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus. [12]

Diabetes, hiperfiltración y proteinuria:

Se ha observado una elevación suprafisiológica de la TFG al inicio de la historia natural de la enfermedad en la diabetes, presentándose en un 10-67% en diabetes tipo 1 y del 6-73% en pacientes con el tipo 2. [4]

La nefropatía diabética es el resultado de una enfermedad crónica no controlada, producto de la hipertrofia glomerular, hiperfiltración glomerular transitoria, fibrosis renal, proteinuria y disminución progresiva de la TFG. Los niveles séricos de glucosa elevados de forma crónica conducen a la formación de productos de la glucosilación avanzada produciendo hiperfiltración glomerular, y la posterior hipertrofia glomerular. El glomérulo se expone entonces a tensión mecánica y esfuerzo constante, lo que resulta en cambios hemodinámicos, liberación de citocinas y marcadores pro-inflamatorios, así como factores de crecimiento que estimulan varias vías de estrés oxidativo. (Figura 2) Estos mecanismos conducen a fibrosis intersticial progresiva y atrofia tubular, promoviendo la liberación adicional de sustancias vasoactivas y citocinas pro-inflamatorias, culminando en el desarrollo de albuminuria y consecuente disminución de la TFG. [13]

Figura 2. Factores que causan hiperfiltración glomerular en la Diabetes Mellitus
[Tomado de; Lennart Tonneijck et. al. *J Am Soc Nephrol* 28: 1023–1039, 2017]



La hiperfiltración glomerular es una característica típica de pacientes diabéticos tipo 1 de corta evolución, aunque también se observa en pacientes diabéticos tipo 2. La elevación inicial de la TFG juega un papel central en la patogénesis y la progresión

de la enfermedad renal en estudios experimentales de diabetes en modelos animales, aún falta una evidencia clara de que la hiperfiltración puede contribuir a la progresión de la enfermedad renal en humanos. [7]

Ruggenti P et. al. en estudio prospectivo, observacional, longitudinal con una media de seguimiento de 4 años, evaluó el comportamiento del filtrado glomerular y la progresión de la enfermedad renal. Encontrando que la hiperfiltración glomerular persistente es un predictor del deterioro de la función renal y la progresión hacia la micro/macroalbuminuria, mientras que la mejora de la hiperfiltración parecía ser renoprotectora. [14]

La asociación entre la fracción de filtración y la microalbuminuria en sujetos con diabetes mellitus ha sido estudiada por varios autores, y los resultados han sido controvertidos. *Ficociello et al.*, en un estudio publicado en 2009 en *Diabetes Care*, encontró que en pacientes con DM tipo 1 de larga evolución, la hiperfiltración renal no tiene un impacto en el desarrollo de microalbuminuria durante 5, 10 ó 15 años de seguimiento. [15] También, *Bulum et al.*, en su estudio publicado en 2013, encontró que estados de hiperfiltración renal no está asociado a una mayor tasa de excreción urinaria de albumina y el posterior desarrollo de microalbuminuria en sujetos diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos. [16]

Publicaciones recientes mencionan que la hipótesis predominante es que la hiperfiltración en la diabetes mellitus precede al inicio de la albuminuria y al deterioro de la función renal. Por lo que aumento de la TFG en las nefronas remanentes para compensar el número reducido de nefronas, acelera la disminución de la función renal en la diabetes de larga duración. [4]

Estudios de cohortes pequeñas, encontraron que los pacientes diabéticos tipos 1 y 2 con hiperfiltración glomerular tenían un mayor riesgo de microalbuminuria, tomado esta última como un marcador precoz de la nefropatía. Otros estudios encontraron

una disminución rápida de la función renal en pacientes con hiperfiltración en comparación con aquellos con TFG normal o reducida. [17]

Hipertensión Arterial, hiperfiltración y proteinuria.

El diagnóstico de daño renal inducido por hipertensión arterial sistémica (HAS) se basa en el hallazgo de una función renal afectada o en la detección de concentraciones urinarias de albúmina elevadas. En pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos, la microalbuminuria, incluso por debajo de los valores umbral considerados habitualmente, predice la aparición de complicaciones cardiovasculares. [18]

Se ha demostrado que la hiperfiltración glomerular se produce en la gran mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1, pero también se ha visto que puede ocurrir en otras condiciones clínicas, incluyendo la hipertensión arterial. Se maneja la hipótesis de que la hiperfiltración puede ser un precursor de la hipertensión glomerular que conduce posteriormente a la albuminuria. [9]

No está bien conocido si la hiperfiltración glomerular está implicada en el desarrollo de microalbuminuria en la HAS. Se maneja la hipótesis que después de que la TFG disminuye progresivamente, de forma proporcional hay un aumento de albuminuria, fenómenos que pueden conducir al desarrollo de glomeruloesclerosis progresiva, con pérdida de nefronas y en última instancia disfunción renal. [18]

Palatini P, et. al., en el 2013 publica un estudio longitudinal, en el que se estudió la relación entre los cambios de la TFG y niveles de albuminuria a lo largo de 8.5 años de seguimiento en sujetos hipertensos. Encontró una asociación significativa entre la hiperfiltración glomerular y el desarrollo de microalbuminuria durante el seguimiento de la población hipertensa, no así en sujetos que se encontraban con normofiltración. [19]

Se han realizado estudios transversales diversos en los que se ha encontrado asociación de microalbuminuria con niveles elevados de filtrado glomerular en población hipertensa, no así en sujetos normoalbuminúricos. La relación observada entre la hiperfiltración glomerular y el desarrollo de microalbuminuria podría explicarse por otros factores, tales como edad, sexo, obesidad, anormalidades metabólicas y los niveles elevados de tensión arterial de forma persistente y refractaria al tratamiento.

Durante los últimos años, la microalbuminuria se ha convertido en un marcador pronóstico de riesgo cardiovascular, y ha sido propuesta como un marcador clínico útil para identificar a los pacientes hipertensos que están en riesgo de enfermedad renal progresiva o eventos cardiovasculares. [20]

En pacientes hipertensos, un aumento del paso transglomerular de albumina puede ser resultado de varios mecanismos; hiperfiltración glomerular, anormalidades en la membrana basal glomerular, disfunción endotelial y nefroesclerosis. [21] Sin embargo, poco se sabe sobre el desarrollo de excreción urinaria de albumina y su evolución en el tiempo en sujetos hipertensos, y en particular no se sabe si la hiperfiltración glomerular precede al desarrollo de microalbuminuria en la hipertensión.

Obesidad, hiperfiltración y proteinuria

La obesidad, es un factor de riesgo bien conocido para enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes. [22] En los últimos años, se ha catalogado como un factor de riesgo independiente y evitable para el desarrollo de lesión renal y enfermedad renal crónica. [23]

Se han realizado estudios, en los que se ha demostrado a la obesidad como un factor predictor independiente para enfermedad renal crónica (ERC). Se realizó una

revisión y seguimiento de > 300,000 personas suscriptas a un plan de salud en EE. UU. Durante el seguimiento, se observó 1476 nuevos casos de ERC, y se vio que en comparación con aquellos pacientes que tenían $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, aquellos con IMC de $25\text{-}29\text{-}9 \text{ kg/m}^2$ tenían un riesgo relativo de 1.87 para desarrollar ERC. El riesgo relativo fue tan alto como 7.07 para aquellos con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. [24]

Un meta análisis de 3 estudios de cohorte transversal y 19 estudios de casos y controles en los que se compararon con sujetos con peso normal, se encontró un riesgo relativo para el desarrollo de enfermedad renal crónica de 1.4 para sujetos con sobrepeso y de 1.8 para obesidad. Se estima que el 24.2% de los casos de enfermedad renal crónica en hombres y el 33.9% de casos en mujeres de EE. UU., podrían prevenirse si se corrigiera el sobrepeso y obesidad. [25]

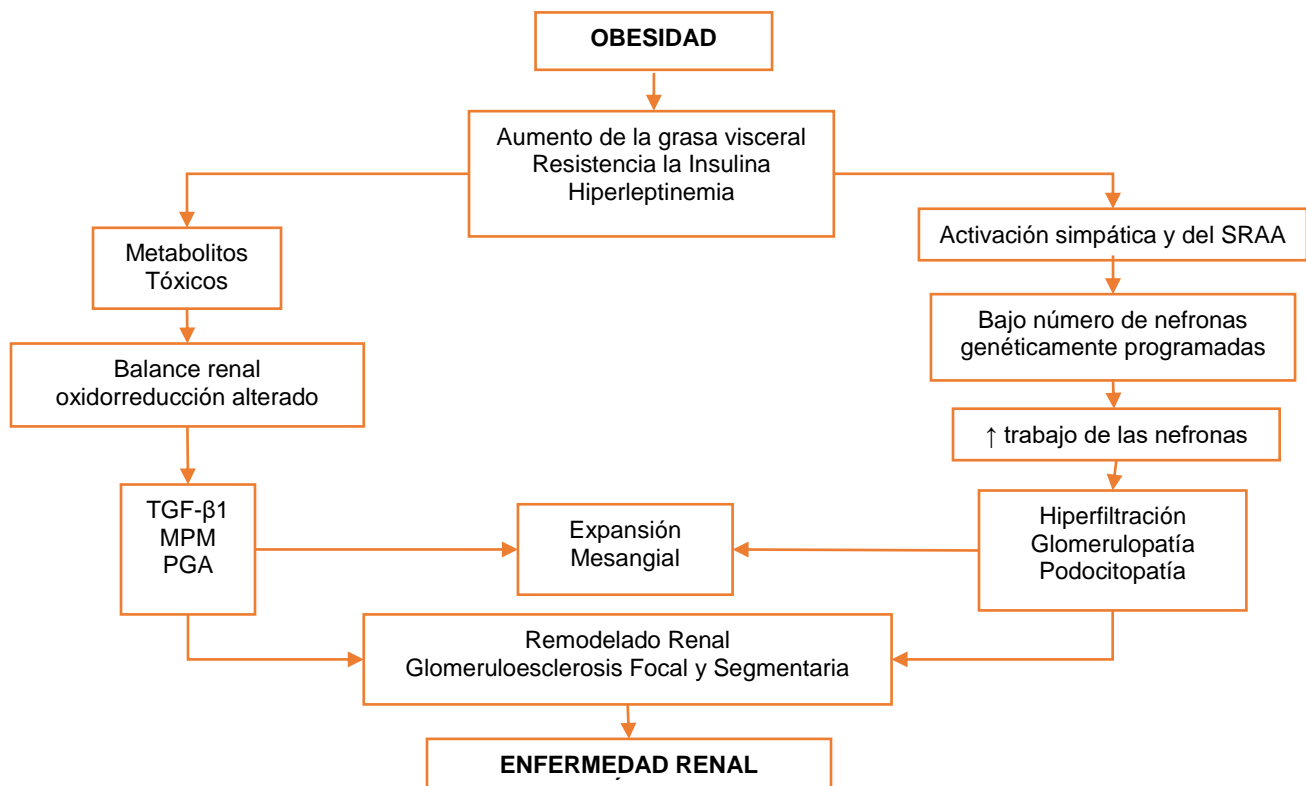
Se ha demostrado que la obesidad, está muy relacionada con cambios hemodinámicos renales, incluyendo aumento en la TFG y del flujo sanguíneo renal, con un incremento de la presión intraglomerular y la posterior alteración estructural hacia glomerulomegalia, cambio histológico característico por hiperfiltración en la obesidad. [23] La hiperfiltración glomerular, que se observa antes de la aparición de la glomerulomegalia y disfunción renal, y puede ser un marcador temprano de la enfermedad renal asociada a la obesidad, similar como precede al desarrollo de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial y la diabetes. [1] También hay pruebas de que la obesidad per se, aumenta la excreción urinaria de albúmina que progresivamente aumenta con el grado de obesidad y en casos raros, puede conducir al síndrome nefrótico. [29] Múltiples estudios han demostrado los beneficios de la pérdida de peso, en los que se incluyen disminución de la hiperfiltración y proteinuria en sujetos obesos. [30]

La inflamación relacionada con la obesidad ahora se considera un evento patológico importante en la inducción del daño renal. El tejido adiposo visceral produce moléculas adipoespecíficas tales como ácidos grasos libres, leptina,

adiponectina, que producen vasoconstricción, lesión podocitaria, disfunción endotelial y engrosamiento de la membrana basal glomerular, influyendo de forma directa en el daño renal. [32]

La glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) con predominio de la variante perihiliar, es el tipo de glomerulonefritis más frecuentemente asociado con la obesidad. [30] Los principales cambios fisiopatológicos implicados en el desarrollo de enfermedad renal en la obesidad se muestran en la Figura 3. [31]

Figura 3. Principales etapas patogénicas implicadas en el desarrollo de disfunción renal en la obesidad. [Tomado de; Talha H. Imam et. al. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(5):875-884].



TFG- β1: Factor de Crecimiento Transformante β1. MPM: Metaloproteinasas de Matriz. PGA: Productos de la glucosilación avanzada.

La razón de realizar este estudio es que actualmente no existe un consenso sobre la definición del término *–hiperfiltración–*. La mayoría de los autores que definen

hiperfiltración en sus estudios, utilizando un único punto de corte de la tasa de filtrado glomerular y no ajustar el valor para alguna otra variable más que para superficie corporal. En la actualidad, no existe una definición universalmente aceptada de hiperfiltración, por lo que se sugiere que esta definición debe tener puntos de corte específicos, ajustados para edad, género e índice de masa corporal.

Una definición clara y universal de hiperfiltración glomerular, así como una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados, podría permitir el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica por múltiples causas.

La evidencia apoya que el perfil metabólico de los pacientes puede intervenir en la expresión de hiperfiltración glomerular y es importante considerar el estado metabólico previo.

Por lo que, como objetivo de este estudio es determinar el impacto del efecto metabólico y en específico el estado de obesidad sobre los niveles de filtrado glomerular en población hipertensa y diabética en nuestro hospital, calcular el nivel de TFG que defina hiperfiltración en nuestra población, y conocer la prevalencia actual de este fenómeno existente en nuestro hospital en cada uno de los grupos, así como conocer el nivel de hiperfiltración glomerular que se correlaciona con el inicio del desarrollo de microalbuminuria en el grupo de pacientes diabéticos, hipertensos y obesos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han encontrado discrepancias entre resultados arrojados por los diferentes estudios a nivel internacional, para definir hiperfiltración glomerular y la prevalencia de esta, reportando valores de TFG como punto de corte para definir hiperfiltración glomerular que varían de 90 a 175 ml/min/1.73m². En nuestro país, no se han realizado estudios acerca de hiperfiltración glomerular, por lo que se desconoce el punto de corte para definirla en nuestra población y la prevalencia de esta en diferentes enfermedades.

Una definición clara y universal de hiperfiltración glomerular, así como una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados, podría permitir el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en etapas tempranas.

Es necesario conocer los puntos de corte para hiperfiltración glomerular en nuestra población, ajustándolo a variables como género, edad, y factores confusores como control glucémico, tiempo de evolución de comorbilidades, índice de masa corporal, entre otras. Además de valorar el impacto del efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración glomerular en poblaciones específicas, como lo son sujetos hipertensos o diabéticos.

También es importante conocer la asociación existente entre hiperfiltración y niveles de albuminuria, y determinar si esta correlación forma parte de los cambios tempranos de evolución hacia el desarrollo de enfermedad renal crónica en sujetos con diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad. Poco se ha estudiado al respecto, y no se conoce si existe esta asociación.

JUSTIFICACIÓN

Una definición universal de hiperfiltración glomerular no se conoce, y no se ha estudiado el punto de corte de hiperfiltración glomerular en poblaciones específicas. Dada su posible utilidad clínica por su valor predictivo para evaluar la progresión hacia enfermedad renal crónica por diferentes etiologías, es importante conocer el punto de corte del filtrado glomerular para definir hiperfiltración en nuestra población diabética e hipertensa. Por lo que en este estudio pretende determinar los puntos de corte de tasa de filtrado glomerular para definir hiperfiltración glomerular en población hipertensa y diabética de nuestro hospital, conocer la prevalencia de hiperfiltración glomerular, así como valorar el efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración glomerular y albuminuria en sujetos con diabetes mellitus e hipertensión arterial, con y sin obesidad

HIPÓTESIS

- El punto de corte para definir hiperfiltración glomerular en nuestra población, será mayor a lo reportado en la literatura general.
- La prevalencia de hiperfiltración será mayor en sujetos diabéticos respecto a los hipertensos.
- La obesidad tiene impacto significativo en el filtrado glomerular, sin importar la enfermedad crónica degenerativa de base (diabetes mellitus e hipertensión arterial).
- Existe asociación significativa entre Tasa de Filtrado Glomerular superior a $135 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y la aparición de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina $< 300 \text{ mg/24hrs}$) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial con obesidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración y la albuminuria en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos sin enfermedad renal crónica y correlacionar los niveles de hiperfiltración y albuminuria.

Objetivos específicos

- Determinar el punto de corte de hiperfiltración para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar el punto de corte de hiperfiltración para pacientes con hipertensión arterial.
- Determinar la prevalencia de la hiperfiltración en cada uno de los grupos.
- Determinar la relación entre la hiperfiltración y la prevalencia de la albuminuria.
- Determinar la relación entre la hiperfiltración y el índice de masa corporal.

Material y Métodos

Tipo y diseño del estudio

Estudio transversal, observacional y retrospectivo.

Población

Los sujetos serán reclutados del servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de México.

Se formarán 3 grupos de sujetos de acuerdo con diagnóstico de base en; diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, y diabetes mellitus tipo 2 más hipertensión arterial.

Después, se categorizará estos grupos por IMC, de acuerdo a la clasificación de la OMS como; peso bajo (IMC <18.5 kg/m²), peso normal (IMC 18.5-24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25.0-29.9 kg/m²) y obesidad (IMC >30.0 kg/m²).

Se tomarán para el análisis las cifras de TFG estimada y albuminuria en orina de 24hrs, urea, creatinina, hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal registradas en los expedientes clínicos.

Definiciones Operacionales

Diabetes Mellitus tipo 2 se definió como participantes que cumplieron al menos uno de los siguientes cuatro criterios diagnósticos según la ADA 2017; HbA1c \geq 6.5 %, glucemia basal en ayunas \geq 126 mg/dl, con glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 hrs de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr, o determinación de glucemia al azar \geq 200 mg/dl con signos y síntomas de DM2. Así como a los pacientes que se encontraban ya con diagnóstico y tratamiento a base de hipoglucemiantes orales o insulinoterapia por lo menos con un año de evolución. [31]

Se definió como obesidad, a sujetos con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m², de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Se definió como hipertensión arterial a sujetos con niveles de tensión arterial con una PAS \geq 140 mmHg y una PAD \geq 90 mmHg, según *The Eighth Joint National Committee (JNC 8)* y *The European Society of Hypertension (ESH)* y *The European Society of Cardiology (ESC) 2013*, o que ya se conocían con el diagnóstico de hipertensión arterial y se encontraban en tratamiento. [20]

Se definió hiperfiltración glomerular como la tasa de filtrado glomerular por encima del percentil 97.5 para edad y sexo de la población o cifras de TFG \geq 135 ml/min/1.73m². [3]

La albuminuria se definió como un valor \geq 30 mg/día de albumina en recolección de orina de 24 hrs (si la cantidad de albumina en la orina es >30 y <300 mg/día se definió como microalbuminuria, y >300 mg/día se conoce como macroalbuminuria) o como el cociente de albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar \geq 30 mg/g, según la KDIGO 2012. [32]

Enfermedades concomitantes como; cáncer, infarto agudo al miocardio, angina de pecho o EVC, insuficiencia hepática, hepatitis viral, alcoholismo, tabaquismo y otras comorbilidades, se definen como la ocurrencia referida en el historial del paciente consignado en el expediente.

Tamaño de muestra

Se realizará muestreo por conveniencia mediante la selección de sujetos con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad, sin complicaciones crónicas propias de la enfermedad conocidas, que cuenten con determinación de TFG, albuminuria, hemoglobina glucosilada y mediciones antropométricas básicas. Se realizará la revisión de expedientes en el archivo clínico general, correspondientes al servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de México.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos, de 18 a 60 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad sin complicaciones crónicas de la enfermedad.
3. Pacientes con tasa de filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1.73m².
4. Pacientes que cuenten con determinación sérica de creatinina, urea, HbA1c, estimación de tasa de filtrado glomerular, depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 hrs y determinaciones antropométricas de; talla y peso.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con factores de riesgo para nefropatía primarias y secundarias (consumo crónico de AINE, infección de vías urinarias de repetición, malformaciones en la vía urinaria, antecedentes de uropatía obstructiva, enfermedad túbulo intersticiales, enfermedades glomerulares, enfermedades en vasculatura renal).

2. Pacientes diagnosticados con Enfermedad Renal Crónica o que tengan una Tasa de filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
3. Pacientes con consumo de medicamentos que interfieran con la función renal y con el metabolismo de la glucosa (AINES, IBP, diuréticos, aminoglucósidos, inmunosupresores, antineoplásicos, exposición a medios de contraste, glucocorticoides, etc.).

Definición de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición orgánica de género femenino o masculino	Cualitativa nominal	0=Femenino 1=Masculino
Tiempo de diagnóstico de DM2	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Diabetes mellitus 2	Cuantitativa discreta	Años
IMC	Relación entre el peso y la talla	Cualitativa categórica	0=Normopeso 1=Sobrepeso 2=Obesidad GI 3=Obesidad GII 4=Obesidad GIII
Glucosa en ayuno	Valor de glucosa sérica en ayuno	Cuantitativa continua	mg/dL
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Parámetro bioquímico usado para definir el grado de control glucémico	Cuantitativa continua	Porcentaje %
Albúmina	Proteína sérica	Cuantitativa continua	g/dL
Urea	Producto final del metabolismo de las proteínas	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina	Indicador de función renal	Cuantitativa continua	mg/dL
Filtrado glomerular	Función renal	Cuantitativa continua	mL/min/1.73m ²
Albuminuria en orina de 24 horas	Cantidad de Albumina filtrada por el glomérulo en 24 horas	Cuantitativa continua	mg/24 hrs

Descripción detallada del procedimiento

Fase de reclutamiento: se realizará revisión de expedientes de todos los pacientes en seguimiento por servicio de Medicina Interna del Hospital General de México de marzo a agosto de 2016.

Fase de inclusión: se incluirán todos los expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna con los diagnósticos de diabetes mellitus 2.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva, y se procesaran datos utilizando el software SPSS (SPSS Statistics Versión 24.0). Las características generales de los sujetos estudiados se presentan como la media (n) \pm Desviación Estándar (DE) para variables continuas y como porcentaje (%) para variables categóricas. Se utilizó Chi-cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. Se realizó análisis de varianza, seguido de la prueba de Tukey post hoc, se aplicó para analizar las medias de TFG entre las categorías por IMC de los diferentes grupos de pacientes. Se realizó categorización del filtrado glomerular por percentiles, para obtener el punto de corte diagnóstico de hiperfiltración en cada uno de los grupos, utilizando el percentil 90 para definirlo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Al obtener los datos de expedientes clínicos, no intervenimos en la seguridad del paciente, en la toma de decisiones terapéuticas, ni en el desarrollo de los sucesos durante la estancia hospitalaria.

Riesgos

Ninguno

Beneficios

Generar conocimiento útil sobre los cambios bioquímicos tempranos que ocurren en los estadios iniciales de la nefropatía asociada con diferentes entidades metabólicas como lo son la diabetes, hipertensión y obesidad, que será útil en un diagnóstico oportuno de la misma.

Relevancia y expectativas

Con los resultados obtenidos de este estudio, se tendrá conocimiento del punto de corte para definir hiperfiltración glomerular en sujetos con diabetes mellitus e hipertensión arterial del Hospital General de México. Además de conocer el efecto del estado metabólico sobre la hiperfiltración. Es probable que la hiperfiltración glomerular esté presente en las personas a través del proceso de la historia natural de la enfermedad, desde la intolerancia a la glucosa hasta la diabetes mellitus manifiesta, y que su correlación con niveles de excreción urinaria de albumina representen una asociación bioquímica sugerente de cambios tempranos de nefropatía en esta población, lo que podría permitir generar información que favorezca evidencia científica sobre el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir la progresión hacia enfermedad renal crónica.

RESULTADOS

Se seleccionaron 139 sujetos de forma aleatoria del archivo clínico de la consulta externa del servicio de Medicina Interna en el periodo de marzo-agosto de 2016, cuya frecuencia por género se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Frecuencia relativa (n) y absoluta (%) por género de los sujetos diabéticos e hipertensos del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Femenino	77	55.4
Masculino	62	44.6
Total	139	100

El total de los sujetos incluidos, se categorizaron en 3 grupos según enfermedad de base; hipertensión arterial (n=19, 13.7%), diabetes mellitus tipo 2 (n=55, 39.6%) y la coexistencia de ambas patologías (n=65, 46.8%), como se observa en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Categorización por grupos de sujetos diabéticos e hipertensos del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Grupo de Diagnóstico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Grupo 1: HAS	19	13.7
Grupo 2: DM2	55	39.6
Grupo 3: HAS + DM2	65	46.8
	139	100

HAS: hipertensión arterial sistémica, **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

Características generales de los grupos.

Se estudiaron 19 sujetos hipertensos, en donde se encontró una media de TFG de 95.71 ml/min/1.73m² (DE ± 25.08), y excreción urinaria de albumina de 586.50 mg/24hrs. De la población de sujetos diabéticos tipo 2, conformada por 55 sujetos, se encontró una media de TFG de 111.02 ml/min/1.73m² (DE ± 36.31) y de excreción urinaria de albumina 400.48 mg/24hrs, valores más altos de filtrado glomerular con respecto al grupo de hipertensos, pero con una media de albuminuria menor. El grupo de sujetos con diagnósticos de hipertensión arterial y diabetes tipo 2 de forma asociada, se conformó por 65 sujetos, en este grupo se estimó una media de filtrado glomerular de 103.89 ml/min/1.73m² (DE ± 32.13), con excreción urinaria de albumina de 2232.62 mg/24hrs, siendo esta última con valores más altos cuando coexisten ambas enfermedades, como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Caracterización clínica-diagnóstica de los sujetos clasificados por hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial y diabetes mellitus del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Variable	HAS (n=19)	DM2 (n=55)	HAS + DM2 (n=65)
Sexo			
- Mujer	10 (52.63%)	24 (43.63%)	43 (66.15%)
- Hombre	9 (47.36%)	31 (56.36%)	22 (33.84%)
Edad	50.8 (±16.72)	54.1 (±14.41)	58.9 (±10.07)
Tabaquismo	8 (42.10%)	13 (23.63%)	10 (15.38%)
Peso (kg)	71.32 (±14.62)	66.94 (±14.41)	71.28 (±14.05)
Talla (cm)	159 (±9.06)	159 (±10.64)	158 (±10.58)
IMC			
• Peso Bajo (IMC < 18.5 kg/m²)	3 (15.8%)	23 (41.8%)	15 (23.1%)
• Peso Normal (IMC 18.5-24.9 kg/m²)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
• Sobrepeso (IMC 25.0-29.9 kg/m²)	10 (52.6%)	18 (32.7%)	36 (55.4%)
• Obesidad (IMC >30.0kg/m²)	6 (31.6%)	14 (25.5%)	14 (21.5%)
TFG ml/min/1.73m²	95.71 (±25.08)	111.02 (±36.31)	103.89 (±32.13)
EUA mg/24 hrs.	586.50 (±875.73)	400.48 (±647.64)	2232.62 (±4166.64)

HAS: hipertensión arterial sistémica, **DM2:** diabetes mellitus tipo 2, **IMC:** índice de masa corporal, **TFG:** tasa de filtrado glomerular, **EUA:** excreción urinaria de albúmina en 24 horas.

Caracterización por índice de masa corporal

Cada uno de los grupos, se categorizaron de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) utilizando la clasificación de la OMS como; peso bajo (IMC <18.5 kg/m²), peso normal (IMC 18.5-24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25.0-29.9 kg/m²) y obesidad (IMC >30.0 kg/m²). Prevalenciando de forma general los estados de sobrepeso y obesidad, y destacando que no hubo sujetos que se encontraran con peso normal de acuerdo al IMC del total de la población estudiada, como se observa en la **Tabla 3**.

De esta categorización por IMC, se realizó análisis de varianza para determinar la diferencia entre las medias de TFG en cada uno de los subgrupos por peso. Al análisis, se encontró que existen diferencias entre las medias de FG de cada

subgrupo por IMC, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguno de los grupos de hipertensión arterial (p 0.952), diabetes mellitus (p 0.058) y diabetes más hipertensión (p 0.773) como se muestra en la **Tabla 4**

Se determinó también, la media de la excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas en cada uno de los subgrupos por peso. Se observó que los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se encontraron con valores menores de albuminuria (586.50 mg/24hrs) respecto al grupo de hipertensos (400.48 mg/24hrs). Encontramos que los niveles de albuminuria más altos en el grupo de sujetos con ambas enfermedades (2232.62 mg/24hrs), así como, en los sujetos con obesidad. Se realizó análisis de varianza de las medias de FG, en las que tampoco existió una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos (p 0.052, p 0.242, p 0.129). **Tabla 4.**

Tabla 4. Niveles de filtrado glomerular y excreción urinaria de albumina en subgrupos por índice de masa corporal del periodo marzo – agosto del 2016 ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

	N	TFG ml/min/ 1.73m ² (Media)	DE	p	EUA mg/24 hrs (Media)	DE	p
Grupo 1. Hipertensión Arterial							
Peso Bajo	3	97.50	25.41	0.952	270.00	-	0.052*
Sobrepeso	10	93.91	29.66		161.57	180.61	
Obesidad	6	97.84	20.22		1409.25	1178.77	
Total	19	95.71	25.08		586.50	875.73	
Grupo 2. Diabetes Mellitus tipo 2							
Peso Bajo	23	119.45	42.09	0.058	191.25	302.89	0.242
Sobrepeso	18	94.40	25.21		649.44	920.88	
Obesidad	14	118.57	32.84		260.10	370.91	
Total	55	111.02	36.31		400.48	647.64	
Grupo 3. Hipertensión Arterial + Diabetes Mellitus tipo 2							
Peso Bajo	15	105.88	23.42	0.773	2129.77	3396.15	0.129
Sobrepeso	36	105.20	38.29		1073.63	1910.48	
Obesidad	14	98.39	22.38		7179.34	7179.34	
Total	65	103.89	32.13		2232.62	4166.64	

n: frecuencia, **TFG**: tasa de filtrado glomerular, **EUA**: excreción urinaria de albumina en 24 hrs, **DE**: desviación estándar, $p < 0.05$.

Se usó prueba de Chi-cuadrada para determinar la relación entre las medias de TFG y el IMC en cada grupo, calculándose prueba exacta de Fisher, demostrando que no existe una relación lineal entre la TFG y el IMC. **Figura 4 y 5.** Sin embargo, aunque son similares, y con un valor de TFG más alto en ambas comparado con el subgrupo de sobrepeso, no se alcanzó una significancia estadística.

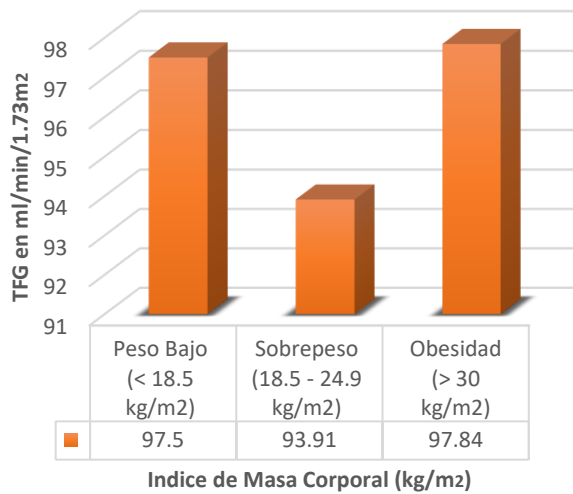


Figura 4. Relación entre las categorías de índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular en sujetos hipertensos.

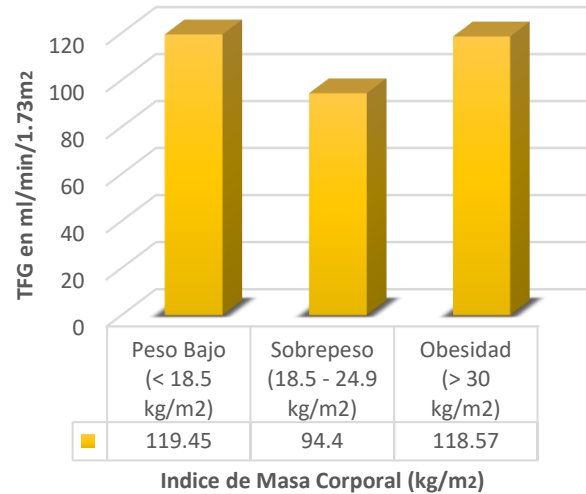


Figura 5. Relación entre las categorías de índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular en sujetos diabéticos.

Determinación del punto de corte para hiperfiltración

Se realizó categorización del FG por percentiles, para obtener el punto de corte de la TFG diagnóstico de hiperfiltración en cada uno de los grupos de nuestra población, tomando para este estudio el percentil 90 como punto de corte. Para sujetos hipertensos se encontró un valor de TFG de 130.31 ml/min/1.73m², siendo mayor para sujetos diabéticos con un valor de 163.93 ml/min/1.73m². Cuando coexisten ambas patologías en el individuo, se encuentra un punto de corte menor de TFG en 136.33 ml/min/1.73m² para hablar de hiperfiltración. **Tabla 5.**

Tabla 5. Determinación del percentil 90 para punto de corte de hiperfiltración glomerular por grupo de sujetos con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial más diabetes mellitus tipo 2

	Percentil					
	p5	p10	p25	p50	p75	p90
Grupo 1. Hipertensión Arterial						
TFG (ml/min/1.73m ²)	62.74	64.38	75.87	96.30	112.11	130.31
Grupo 2. Diabetes Mellitus 2						
TFG (ml/min/1.73m ²)	64.26	67.31	81.52	106.86	131.98	163.93
Grupo 3. Hipertensión Arterial + Diabetes Mellitus 2						
TFG (ml/min/1.73m ²)	64.21	65.61	84.18	99.59	121.67	136.33

TFG: tasa de filtrado glomerular. **p:** Percentil.

Con estos puntos de corte para definir hiperfiltración glomerular en sujetos con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, e hipertensión y diabetes, se categorizaron en sujetos que hiperfiltran y sujetos que no hiperfiltran. De acuerdo a lo reportado en la literatura, que se define hiperfiltración como una TFG > 135 ml/min/1.73 m², se encontró en el total de la población del estudio, 18 sujetos que hiperfiltran, que nos habla de una prevalencia del 12.94% de hiperfiltración glomerular en los sujetos diabéticos e hipertensos del servicio de Medicina Interna del Hospital General de México, **Figura 6**. Se comparó la media de TFG entre ambos grupos de sujetos que hiperfiltran y los que no hiperfiltran, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Prevalencia de Hiperfiltración General

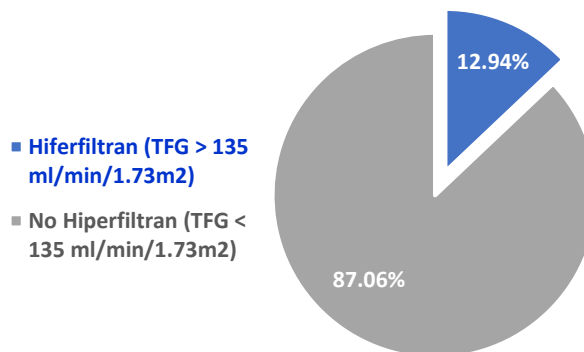


Figura 6. Prevalencia de Hiperfiltración Glomerular en sujetos hipertensos y diabéticos del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Prevalencia de hiperfiltración por grupo de sujetos

Con estos puntos de corte de hiperfiltración obtenidos, se calculó la prevalencia de hiperfiltración glomerular en cada uno de los grupos. La prevalencia de hiperfiltración glomerular en el grupo de sujetos con hipertensión arterial fue del 5.3% (2 casos), en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 fue del 9.1% (5 casos) y finalmente, del grupo de sujetos con hipertensión arterial más diabetes mellitus tipo 2, la prevalencia fue del 7.7% (5 sujetos).

DISCUSIÓN

La hiperfiltración glomerular se ha propuesto como una etapa precedente al desarrollo de enfermedad renal crónica. Los estudios realizados de hiperfiltración glomerular, han presentado un obstáculo sobre la falta de consenso sobre la forma de medir el filtrado glomerular y la definición de hiperfiltración glomerular. La mayoría de los estudios realizados, la han definido con un valor de filtrado glomerular estimado en el rango de 120 a 150 ml/min/1.73m², de forma global sin tomar en consideración el ajuste por edad, género y enfermedades asociadas.

Se ha visto influencia significativa de la presencia de enfermedades concomitantes como hipertensión, diabetes mellitus y obesidad en el desarrollo de hiperfiltración glomerular.

Se encontró que en nuestra población hay una prevalencia global de hiperfiltración glomerular del 12.94%, destacando una prevalencia mayor en la población de sujetos diabéticos tipo 2, siendo esta del 9.1%, concordante con lo reportado ya en otros estudios realizados de forma internacional, en los que se reporta una prevalencia que oscila del 0-45% de hiperfiltración en diabetes mellitus tipo 2. [33]

El punto de corte determinado para diagnóstico de hiperfiltración en sujetos diabéticos tipo 2, fue mayor a lo reportado en la literatura, en donde se maneja un valor de filtrado glomerular dentro del rango de 125 a 140 ml/min/1.73m². [33] Esto puede explicarse a que en este estudio no se categorizó la población de sujetos diabéticos tipo 2 por tiempo de evolución de la enfermedad.

Al realizar un análisis de varianza entre la TFG y el IMC, no se obtuvo una relación positiva en todos los grupos, por lo que no se encontró asociación del índice de masa corporal y la hiperfiltración glomerular, en contraste a lo reportado en la literatura, donde dice que un IMC elevado es uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de ERC, ya que afecta directamente a la hemodinamia renal y altera el equilibrio entre el flujo arteriolar aferente y eferente, lo que resulta en hipertensión intraglomerular e hiperfiltración y, en última instancia daño renal. [34]

El papel de la obesidad, como factor de riesgo relevante para enfermedad renal se ha dado a conocer cada vez más, considerando a la glomerulopatía asociada a la obesidad como un problema emergente. Es bien sabido que la obesidad representa el principal factor de riesgo para hipertensión, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, el conocimiento de que la obesidad está asociada con el daño renal directo independientemente de la hipertensión y la diabetes, aun no se esclarece, por lo que se necesitan más estudios para determinar esto. [35]

Como era esperado, las personas con obesidad y la coexistencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, aumenta los niveles de excreción de albumina en orina de

24 hrs, lo que afirma lo ya reportado en la literatura sobre el desarrollo de macroalbuminuria en la historia natural de estas enfermedades.

Este trabajo propone puntos de corte para definir hiperfiltración glomerular en nuestra población, proporcionando, además, información de que el peso no influye directamente en el desarrollo de hiperfiltración.

Dentro de las limitantes de este estudio, se encuentran que no se utilizó la depuración de inulina que es considerada el método estándar de oro para determinar el índice de filtrado glomerular, además de que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se evaluaron los factores que pudieron haber afectado la determinación del índice de filtrado glomerular por depuración de creatinina y excreción urinaria de albúmina en orina de 24 hrs. Aunque la obesidad generalmente se valora a través del índice de masa corporal, este es un indicador pobre para evaluar la distribución de grasa corporal. Además de que, nuestro pequeño tamaño de la muestra y el predominio de personas con sobrepeso y obesidad incluidas limita la generalización de nuestros hallazgos. Por lo que los resultados obtenidos permiten generar hipótesis que deben ser probadas en estudios prospectivos y de intervención.

CONCLUSIÓN

Los sujetos diabéticos tienen niveles de hiperfiltración glomerular más altos que los sujetos hipertensos. La prevalencia reportada en nuestra población es similar a la encontrada de forma global en estudios internacionales. Al realizar un análisis por subgrupos de acuerdo con la categorización por peso, este no parece aumentar los niveles de filtrado glomerular. No obstante, a pesar de que algunos resultados arrojados en este estudio son discordantes a lo informados en la literatura en general, y de que no existe una metodología universal y práctica aceptada para la medición de la TFG, ni el tipo de ajuste de las mediciones para poblaciones específicas, es probable que la hiperfiltración glomerular esté presente en las personas a través del proceso de la historia natural de la enfermedad desde etapas tempranas. Por lo que existe la necesidad de realizar estudios longitudinales y prospectivos a largo plazo para evaluar con precisión si el estado de hiperfiltración glomerular es un factor de riesgo temprano en la progresión hacia daño renal en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helal I, Fick-Brosnahan G, Schrier R. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Feb 21; 8 (5): 293-300.
2. Mukut Sharma et al. Hyperfiltration-associated biomechanical forces in glomerular injury and response: Potential role for eicosanoids. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2017.
3. Cachat F et. al. A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Mar 6; 10(3): 382–389.
4. Tonneijck L et. al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1023-1039.
5. Abdelhafiz H, Brown H, Bello A, El Nahas M: Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract* 2010; 116: 19–24.
6. Mascheroni Claudio A. Fisiopatología de la hiperfiltración glomerular en la diabetes: Parte I. *Rev. nefrol. dial. transpl.* 2014 Sep; 34(3): 130-154.
7. Trevisan R. Dodesini A.R. The Hyperfiltering Kidney in Diabetes. *Nephron Clinical Practice* Dec 2016; 1-4.
8. Melsom T et.al. Association of Increasing GFR with Change in Albuminuria in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Dec 7;11(12):2186-2194.
9. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS: The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49: 1774–1777, 1996.
10. Moriya T, Tsuchiya A, Okizaki S, Hayashi A, Tanaka K, Shichiri M. Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2012;81(5):486-493
11. Premaratne E. Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate. 2005:2486-2493.
12. Cachat F, et al. Microalbuminuria and hyperfiltration in subjects with nephro-urological disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):386-91.

13. Kowalski A, Krikorian A, Lerma E. Diabetes and chronic kidney disease. *Disease-a-Month* 2015; 61: 378–386.
14. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators: Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2061-2068.
15. Ficociello H, Perkins A, Roshan B, et al. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009, vol. 32; 889-893.
16. Bulum T, Kolarić B, Prkacin I, Duvnjak L. Hyperfiltration in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: relationship with urinary albumin excretion rate. *Coll Antropol.* 2013 Jun; 37(2):471-6.
17. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG: Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:691-697
18. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W, Sattar N, Zukowska-Szczechowska E, Dominiczak AF: Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 71: 816–821, 2007.
19. Palatini P et.al., Relationship between GFR and albuminuria in stage 1 hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):59-66..
20. Sánchez M, Basilio E, Ezquerro E et. al., Comments on the ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension 2013. A report of the Task Force of the Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Nov;66(11):842-7.
21. Redon J, Pascual M. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006 May;8(2):171-7.
22. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–81.

23. Jeonghwan Lee, Hye Jin Kim, Belong Cho. Abdominal Adipose Tissue was Associated with Glomerular Hyperfiltration among Non- Diabetic and Normotensive Adults with a Normal Body Mass Index. PLoS One. 2015; 10(10).
24. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for endstage renal disease. Ann Intern Med 2006; 144:21-8.
25. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and metaanalysis. Kidney Int 2008; 73:19-33.
26. Silva G, Bentes A, Daher E, Matos S. Obesity and kidney disease. J Bras Nefrol. 2017 Mar; 39(1):65-69.
27. Darouich S, et al. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Ultrastruct Pathol. 2011 Aug; 35(4):176-82.
28. Imam H, Coleman J. The triad of kidney, obesity, and bariatric surgery. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016 Sep-Oct;27(5):875-884.
29. Silva Junior G, Bentes C, Daher E, Matos S. Obesity and kidney disease. J Bras Nefrol. 2017 Mar; 39(1):65-69.
30. Stefansson V, Schei J, Jenssen T, Melsom T, Eriksen B. Central obesity associates with renal hyperfiltration in the non-diabetic general population: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2016 Nov 10;17(1):172.
31. William T. Cefalu P, et al. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017 Jan; 40(Suppl. 1):S1–S2.
32. Levin A, Stevens P, et. al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements Jan 2013: 3(1); 5-14.
33. Jerums G, et. al. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. Diabetologia. 2010 Oct;53(10):2093-104.
34. Kwakernaak J, Toering J, Navis G. Body mass index and body fat distribution as renal risk factors: a focus on the role of renal haemodynamics. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(4): 42-49.

35. Mascali A, Franzese O, Nisticò S, Campia U, et. al. Obesity and kidney disease: Beyond the hyperfiltration, Obesity and kidney disease: Beyond the hyperfiltration. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* April 2016; 29(3): 354-363.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

1. DATOS PERSONALES

Ficha identificación

ECU _____ edad _____ Género _____

2. HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes heredofamiliares: especifique si abuelos, padres, hermanos o hijos cursa o cursó con algunos de las siguientes patologías

Diabetes mellitus 2	Si/No	EPOC	Si/No
Hipertensión arterial sistémica		Enfermedad renal	
Enfermedad cerebrovascular		Enfermedad reumatológica (AR, LES, vasculitis, gota)	
Enfermedad coronaria		Otras ¿Cuál?	
Epilepsia			

Antecedentes personales

	SI / NO	Especificar
Diabetes Mellitus		
Hipertensión Arterial Sistémica		
Insuficiencia Renal Crónica		
Uso de medicamentos		
Enfermedades infecciosas crónicas (tuberculosis, VIH)		
Tabaquismo		
Etilismo		
Uso de drogas		

Hallazgos relevantes a la exploración física:

Describir.

VARIABLE	RESULTADO
Edad	
Sexo	
Años de diagnóstico	
Tabaquismo	
Tensión arterial sistólica	
Tensión arterial diastólica	
IMC	
Glucosa en ayuno	
Urea	
Creatinina	
Hemoglobina glucosilada (HbA1)	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Plaquetas	
Leucocitos	
Filtrado glomerular	
Proteinuria de 24 horas	
Motivo de ingreso hospitalario	
Motivo de ingreso hospitalario	

