

**Universidad de Ciencias Médicas Ciego de Ávila  
Hospital Provincial General Docente  
“Dr. Antonio Luaces Iraola”**

**Recuperación funcional renal con células  
madres movilizadas desde la médula ósea en  
pacientes con Enfermedad Renal Diabética**

**Tesis en opción al título de Médico Especialista de Primer Grado en  
Nefrología.**

**Autor: Dr. Alberto Moronta Enrique. \***

**Tutor: Dr. Juan Carlos Hernández San Blas. \*\***

**Dr.C Volfredo Camacho Assef. \*\*\***

**Asesor: Dr. Maikel Roque Morgado. \*\*\*\***

\* Residente de 3er año de Nefrología.

\*\* Especialista de 1er Grado en Nefrología. Máster en Urgencias Médicas.  
Profesor Auxiliar.

\*\*\*Especialista de 2do Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva y  
Emergencias Médicas, Máster en Ciencias de la Educación Superior y  
Urgencias Médicas. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

\*\*\*\* Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Bioestadística.  
Máster en Atención Integral al niño. Profesor Asistente.

**Ciego de Ávila, 2018  
“Año 60 de la Revolución”**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Profesor Volfredo Camacho Assef, paradigma de investigador y clínico, por haberme vinculado al proyecto de desarrollo de las células madres, por su estímulo exigente y su confianza. Por sobre todo su integralidad, entereza personal y modestia.

A mi tutor, el Dr. Juan Carlos Hernández San Blas quien me brindó su experiencia y apoyo para la realización de esta investigación.

Al Dr. Maikel Roque Morgado por su ayuda, paciencia y dedicación en la realización de esta investigación.

A mis excelentes amigos, inestimable apoyo de mi vida personal y profesional; a todos los que me apoyaron y estimularon para la realización de este trabajo y la presentación del documento final,

A la Dra. Enoelvis Cardoso Arango y la Dra. Niurka Abreu Figueredo por todo lo bueno que hay en ellas y lo que han representado como estímulo para, pese a todo, enfrentar las complejas realidades, las dificultades y seguir adelante.

A los pacientes renales, que todo lo merecen y por cuya calidad de vida trabajamos

A todos aquellos que de una forma u otra contribuyeron en mi formación como profesional.

## **DEDICATORIA**

*“...A mi papá por el cariño y el amor que me dio siempre, y su apoyo incondicional aunque no pueda estar a mi lado”*

*“... A mi esposa Misleisy por su amor, comprensión, paciencia, su continuo apoyo y por acompañarme en mis largas noches de estudio”*

*“... A mi mamá, tía Belkys y mi hermana, por enseñarme la importancia de trabajar y perseverar para alcanzar todas mis metas, y ser el motivo de todos mis actos”*

*“... A mis dos pequeñas y hermosas sobrinas, Eliany y Leah, que a pesar del poco tiempo en que puedo estar con ellas, siempre me sacan una sonrisa”*

*“...A mi familia Springer Toledo Franco por brindarme su amor y su apoyo incondicional”*

*“... A Lissette, Ángel, Angelitín y Laura, quienes han puesto su confianza y apoyo en mí, brindándome su ayuda y consejos que han sido pilares fundamentales para no desistir de mis metas”*

*“... A todos mis amigos; los imprescindibles en mi vida personal y profesional.”*

*“... A todos los que contribuyeron de una forma u otra en mi formación profesional.”*

## **PENSAMIENTO**

“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida”.

Marco Aurelio

## **RESUMEN**

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de Enfermedad Renal Crónica en el mundo. En el Servicio de Nefrología del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” es frecuente la atención de pacientes con Enfermedad Renal Diabética, y constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso en Terapia Renal Sustitutiva, por lo que es necesario el adecuado manejo para evitar su progresión hacia estadios finales de la enfermedad. Se realizó un estudio cuasiexperimental con el objetivo de evaluar el efecto de la movilización de células madres desde la médula ósea con la aplicación del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas sobre la función renal en pacientes con Enfermedad Renal Diabética en estadios III y IV, atendidos en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola, desde el 1ro de febrero de 2017 hasta el 31 de julio de 2018. Se estudiaron dos grupos: Grupo experimental (con Hebervital sobreañadido) y el Grupo control (sin Hebervital). El grupo que recibió el Hebervital experimentó una elevación del IFG como promedio de 4,2ml/min/1.73, en el otro grupo, los pacientes presentaron como promedio una disminución del IFG de aproximadamente 3,4ml/min/1.73 durante el seguimiento. Las cifras elevadas de proteinuria y de hemoglobina glucosilada estuvo en relación con una mayor progresión de la enfermedad, y su reducción permitió un enlentecimiento de la progresión o recuperación de la función renal, lo cual fue significativamente superior en los pacientes que fueron tratados con el Hebervital sobreañadido.

**Palabras Clave:** NEFROPATÍAS DIABÉTICAS/diagnóstico, NEFROPATÍAS DIABÉTICAS/complicaciones, NEFROPATÍAS DIABÉTICAS/prevención y control, MEDICINA REGENERATIVA/células madre.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>57</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>74</b>

## **I. INTRODUCCIÓN.**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) está alcanzando cifras consideradas como epidémicas, siendo uno de los problemas de salud pública a nivel mundial y puede progresar a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) y los pacientes necesitar diálisis y trasplante renal para sobrevivir, provocando impacto económico, ética, social, política en el individuo, la familia, la comunidad y los servicios de salud. Hay estudios que indican que su prevalencia en el mundo es del 10-16% y que su incidencia se ha incrementado dramáticamente durante la última década, influye de manera importante en la economía de los servicios de salud. (1, 2)

La ERC es fácil de detectar en la práctica clínica mediante unos sencillos análisis (Filtrado Glomerular estimado mediante ecuaciones a partir de la creatinina sérica, albuminuria y sedimento de orina). En los últimos años se han puesto en marcha programas de vigilancia y detección de ERC, y se han redactado guías de práctica clínica en las que se recomienda hacer estudios a las personas mayores de 60 años o con hipertensión arterial, diabetes mellitus, o enfermedad cardiovascular. (3)

La visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. Restringida inicialmente a patologías de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares o las nefropatías hereditarias, la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes o la enfermedad cardiovascular. (4)

Se ha estimado, a nivel mundial, que la ERC afecta a más de 50 millones de habitantes y de ellos más de dos millones están recibiendo tratamiento de reemplazo renal (TRR). El número real de pacientes prevalentes en cualquier etapa de ERC podría afectar del 10 al 14% de la población adulta. La media en

América Latina oscila entre 63 hasta 1026 por millón de habitantes (pmh), variando con las disparidades económicas y sociales entre los países. (1)

El incremento progresivo del número de pacientes con ERC y consecuentemente aquellos que necesitan Terapia Renal Sustitutiva (TRS) está alcanzando unas cifras consideradas como epidémicas, presentando una tasa de crecimiento anual del 5-8%, en los países desarrollados. Aunque se disponen de pocos datos, en los países en desarrollo, se estima que en el año 2030 el 70% de los pacientes con enfermedad renal terminal serán pacientes que residan en países en desarrollo, cuyos recursos no contarán con más del 15% de la economía mundial. (5)

Con estas previsiones alarmantes, los recursos económicos necesarios para proporcionar tratamiento sustitutivo renal a estos pacientes suponen una gran carga al sistema sanitario y solo un pequeño número de países que poseen unas economías muy sólidas podrán hacer frente a dicha situación. (5)

El incremento progresivo en la prevalencia de la ERC terminal alcanza cifras cada vez más elevadas en la mayoría de los países avanzados, y la tasa de crecimiento anual de pacientes que inician terapia sustitutiva renal, se sitúa entre el 6 y 8 %. (6, 7)

Este incremento global es debido a un alarmante aumento de las enfermedades que afectan al riñón. Son varios los factores que influyen en este incremento en los pacientes con ERC: envejecimiento de la población, epidemia de diabetes mellitus tipo 2 y otros factores como un aumento del síndrome metabólico por obesidad y sedentarismo o un mejor tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (mayor expectativa de vida y una mayor prevalencia de ERC) entre otros. Actualmente entre el 30-50% de las causas de enfermedad renal en los países industrializados son atribuibles a enfermedad vascular y diabetes mellitus. (5)

Según los resultados del estudio “*Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España*” (EPIRCE), el 9,24% de la población adulta sufre algún grado de ERC. El 6,83% de la población presenta una disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, siendo este porcentaje del 20,6% en mayores de 64 años. Además de la elevada prevalencia, la ERC se asocia a una importante morbilidad cardiovascular, así como a costes muy significativos. (8)

La Diabetes Mellitus continúa siendo la causa más frecuente de ERC avanzada en España, a pesar de la estabilización en su frecuencia como causa de nefropatía en estadio 5 en los últimos años. (9)

La prevalencia de ERC en poblaciones adultas de países occidentales varía entre un 5,8% en Polonia y un 14,8% en Estados Unidos. La prevalencia de ERC aumenta con la edad y en las personas con diabetes, en las que la prevalencia de ERC varía entre 34,7 y 45,4% según poblaciones. (10)

Aproximadamente 19 millones de norteamericanos, o el 11 % de la población adulta de los EEUU, tienen ERC. Más de 100,000 pacientes nuevos empezaron a recibir diálisis en los EEUU en el 2003, con un costo de 63,000–126,000 USD por año. (11)

En Latinoamérica Según el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud (CNSSS), la Enfermedad Renal Crónica en Colombia es una de las patologías de mayor costo económico que afectan el sistema de salud, sin embargo, en el departamento del Caquetá hay aproximadamente 16.095 casos de ERC, siendo una de las enfermedades de más alta ocurrencia en la región. (12)

Argentina ha tenido durante muchos años un crecimiento sostenido de la prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo renal. En los últimos años este crecimiento se ha atenuado, y es de alrededor del 3%, con una prevalencia de 632 pacientes por millón de habitantes (pmh) y una incidencia nacional de 128 pacientes pmh. (13)

En Cuba aparecen cada año 80 nuevos casos por millón de habitantes, cifra que es reflejo de un fenómeno que tiene lugar en el mundo desarrollado; se cita como factores determinantes el envejecimiento de la población, el incremento de la diabetes mellitus (DM) y de nefropatía vascular. Más de dos millones de personas viven en el mundo gracias a métodos sustitutivos de diálisis o trasplante. Corresponde a la sociedad en conjunto, prevenir la aparición de esta enfermedad, así como el desarrollo de sus complicaciones y disminuir el número de enfermos que arriban a la etapa terminal de la IRC por ser un problema epidemiológico, social y económico. (14)

La tendencia en los últimos cinco años ha sido al aumento del número de pacientes dispensarizados, entre 7,1 a 18,5 % anual, con predominio en los grupos de edades más avanzadas. Al cierre del 2014, Cuba mostraba una tasa de prevalencia de pacientes con ERC de 2,05 por cada 1000 habitantes. (15)

Existen datos convincentes de que la ERC puede detectarse usando pruebas simples de laboratorio y que el tratamiento puede prevenir o retrasar las complicaciones derivadas de una disminución de la función renal, lentificar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo cardiovascular. Trasladar estos avances a medidas simples y aplicables de salud pública debe ser un objetivo a nivel mundial. (16)

Deteniendo lesión en curso, facilitando la recuperación y restaurando función renal normal son los objetivos finales de todas las maniobras terapéuticas dictadas en ERC. Varias investigaciones han enfocado la atención en implementar la aptitud inherente del riñón para recuperarse y regenerar epitelio dañado. Se han diferenciado células tubulares renales de celdas para más de un fenotipo embrionario en el curso de la reparación. El papel que jugaron las celdas circulantes hematopoyéticas en la recuperación de lesión renal aguda es incierto. La ingeniería de tejido para regenerar un riñón a como se encontraba en su infancia, aunque son pruebas de biomecánica renal en el fracaso renal agudo son un camino. La siguiente generación de pacientes con ERC

indudablemente tendrá muchas más opciones terapéuticas en comparación a las hoy disponibles. (11)

En la actualidad el número de diabéticos en el mundo se sitúa alrededor de 154 millones y se prevé que esa cifra se doblará en los próximos 20 años, siendo las previsiones más alarmantes en los países en desarrollo en donde se prevé un incremento de 99 millones de diabéticos hasta 286 millones en el año 2025. Teniendo en cuenta que el 40% de los diabéticos presentarán durante su evolución algún grado de nefropatía, esto plantea un problema epidemiológico mundial. (5)

La ERC sigue una tendencia creciente, similar a la de otras enfermedades crónico-degenerativas como la DM y la HTA. Los estilos de vida poco saludables como el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta rica en proteínas, el consumo excesivo de grasas saturadas, el sobrepeso, la obesidad y el uso de nefrotóxicos, hacen que la ERC sea una de las principales causas de morbilidad y mortalidad dentro de las enfermedades no transmisibles.(17)

La diabetes mellitus es un potente factor iniciador. De hecho, es la causa más frecuente de IRCT. Como factor de progresión tiene otros condicionantes. Niveles elevados de hemoglobina A1 se han asociado a evolución adversa en estudios poblacionales. En estadios más avanzados de la ERC su influencia depende del grado de proteinuria. (18)

A pesar del incremento de la DM en la población general, parece existir una estabilización de la DM como causa fundamental de ERC avanzada que requiere inicio de TRS. La detección precoz, tanto de la DM como de sus complicaciones, incluyendo la enfermedad renal diabética, es crucial para disminuir la morbilidad, especialmente de origen cardiovascular, y la mortalidad, así como para mitigar el grave impacto socioeconómico de la enfermedad. (19)

En el Servicio de Nefrología del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” es frecuente la atención de pacientes con Enfermedad Renal Diabética, como consecuencia de una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, así como que constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso en Terapia Renal Sustitutiva, donde presentan, en un gran porcentaje de los casos, una evolución poco favorable, por lo que es necesario el adecuado manejo y prevención de la ERC en pacientes con diabetes mellitus para evitar su aparición y/o su progresión hacia estadios finales de la enfermedad.

Es necesario desarrollar estrategias que permitan detener o retrasar la progresión de la ERC, lo cual posibilita una disminución de la mortalidad y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, a la vez que minimizarían los costos al Sistema Nacional de Salud.

**Problema Científico:**

¿Cómo recuperar la función renal en pacientes con Enfermedad Renal Diabética en estadios III y IV atendidos en la Consulta Externa de Nefrología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”?

**Hipótesis.**

La movilización de células madres desde la médula ósea con la aplicación del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas, permite recuperar la función renal en los pacientes con Enfermedad Renal Diabética en estadios III y IV.

**OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el efecto de la movilización de células madres desde la médula ósea con la aplicación del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas sobre la función renal en pacientes con Enfermedad Renal Diabética en estadios III y IV.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Distribuir la muestra de estudio según edad y sexo.
2. Identificar las reacciones adversas asociadas al uso del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FSC-G).
3. Determinar el riesgo de progresión de la ERC de los pacientes al inicio del estudio.
4. Demostrar que la aplicación del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FSC-G) realiza una recuperación de la función renal.

## **II. MARCO TEÓRICO.**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. (20)

En el año 2002, la publicación de las guías *K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)* por parte de la National Kidney Foundation (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, tal y como ha sido mencionado anteriormente, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. (21)

Todas las guías posteriores incluyendo las próximas guías *KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes)* han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal o la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (22, 23)

La lesión renal (definida por la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG). La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de imagen. (22, 23)

La prevalencia de ERC en poblaciones adultas de países occidentales varía entre un 5,8% en Polonia y un 14,8% en Estados Unidos. La prevalencia de ERC aumenta con la edad y en las personas con diabetes, en las que la prevalencia de ERC varía entre 34,7 y 45,4% según poblaciones. (24-28)

El término diabetes mellitus (DM) describe un síndrome donde existe un trastorno metabólico de causa múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado de defectos en la secreción, en la acción de la insulina o en ambas. Sin tratamiento progresa hacia la deshidratación, la hiperosmolaridad, la cetoacidosis, el coma y la muerte, o hacia complicaciones crónicas con aceleración de la aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica), aparición de microangiopatía (enfermedad renal diabética, retinopatía diabética) y la neuropatía en los casos que evolucionan durante largo tiempo. (29)

La DM ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años en todo el orbe. En el año 2004, Wild et al. hicieron una estimación respecto al número global de pacientes diabéticos en el mundo y calcularon que podrían llegar a 366 millones de personas en el año 2025, sobre todo a expensas de la DM tipo 2 (DM2). Curiosamente, entre los 10 países de máximo crecimiento de la DM figuran India, China, Indonesia, Pakistán o Bangladesh, al lado de países desarrollados como Estados Unidos, Italia y Japón. (30)

En África Subsahariana se ha estimado que 12.1 millones de personas padecían de diabetes mellitus en el 2010, y se estima que la cifra aumentará a 23.9 millones de personas para el 2030. (31)

Según Martínez Castela y colaboradores, los datos del registro SEN-Organización Nacional de Trasplantes, correspondiente al año 2010, reflejados en el informe del XL Congreso de la Sociedad Española de Nefrología (Sevilla, 2011), han puesto en evidencia que la diabetes mellitus continúa siendo la primera etiología indiscutible de ERC estadio 5. (30)

La ERC y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades crónicas muy prevalentes que representan un importante problema de salud pública, generan un gran consumo de recursos y requieren para su abordaje una adecuada coordinación de los diversos profesionales implicados en su atención. La diabetes mellitus constituye la causa más frecuente de ERC en todo el mundo. (10, 32, 33)

La prevalencia mundial de diabetes mellitus ha aumentado desde el siglo pasado. En adultos de 20 a 79 años de edad es del 8%. La DM se esparce en países ricos y pobres pero es prevalente en grupos vulnerables y en regiones del mundo con menores ingresos. Los territorios con mayor número de afectados son: China, India, Estados Unidos, Brasil y Rusia. Esta situación está asociada a una mayor urbanización, bajo nivel socioeconómico, inequidad, incremento de la expectativa de vida y de la densidad poblacional, factores étnicos, alimentación, inactividad física y sobrepeso. En España fue reportada una prevalencia de diabetes del 13,8%. Estimaciones recientes sugieren que la prevalencia mundial se duplicará en el año 2035, mientras que en Sudamérica y América Central, aumentará al 9,8%. En Ecuador, tiene una prevalencia del 6%, y en el año 2010 fue la segunda causa de mortalidad. (34)

La diabetes mellitus ha aumentado su predominio y se ha convertido en un asunto principal de salud en poblaciones de la tercera edad en estos últimos años. El número de personas mayores de 65 años en EEUU se ha duplicado entre 1960 y 2000, y se predice que se duplicarán otra vez hacia el año 2030. La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es la causa más común de ERC en los Estados Unidos, y el número de pacientes afectados continúa subiendo. La prevalencia ha aumentado en un 3.3%. (35-37)

La ERD es la causa principal de IRC en México y en muchos otros países latinoamericanos. Es una grave complicación que afecta a un tercio de los pacientes con ambos tipos de diabetes mellitus. En México, su frecuencia varía según la región y la fase en que son captados los pacientes; en la región occidental se ha señalado una tasa de hasta 50% en pacientes con diabetes

mellitus, en el noreste 75% y en el sur 35%; en el centro varía de 9% hasta 75%. (38)

El aumento de la diabetes mellitus (DM), así como el conocimiento del rol que juega la disglucemia como factor esencial en esta patología, han centrado el esfuerzo en definir los objetivos y establecer normativas para su mejor abordaje de manera de prevenir las complicaciones. Mantener la normoglicemia en etapas precoces de la enfermedad con tratamientos intensificados ha demostrado un beneficio significativo, retardando la aparición y la progresión de las complicaciones microvasculares. (13)

En Cuba al concluir el año 2015 se elevó el reporte de la prevalencia por la dispensarización, fundamentalmente para la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. La mortalidad en Cuba por DM en el año 2000 fue de 1 490 personas, y una tasa 13.3 por cada 100 000 habitantes; incrementándose en el año 2015 a 2 254 y una tasa de 20.1 por cada 100 000 habitantes, predominado en el sexo femenino, con una tasa de 24.0 por cada 100 000 habitantes. Ocupando el 10mo lugar en el país dentro de todas las causas de muerte. La prevalencia fue 56.7 por cada 1000 habitantes, predominando en el sexo femenino con una tasa de 67.0 por cada 1000 habitantes. (39)

La DM constituye uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, cuya prevalencia se ha incrementado notablemente en las últimas décadas según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es, a su vez, una de las complicaciones más relevantes de la DM que expresa el deterioro estructural y funcional del aparato glomerular como consecuencia del descontrol metabólico de la enfermedad. (40)

La DM representa una carga considerable para los sistemas de salud de América Latina y el Caribe. Esta carga no solo se refiere a aspectos económicos, sino sobre todo a la pérdida de calidad de vida de la población debido al aumento de complicaciones tardías de la misma, dentro de las que se encuentra la nefropatía diabética. Los casos de ERD han aumentado en los

últimos 20 años y se la considera la primera causa de ERC en el mundo, con el consiguiente aumento de los costos derivados de su atención. (41)

El 30% de los pacientes con DM tipo 1 y el 10-40% de los pacientes con DM tipo 2, desarrollarán a lo largo de su evolución ERD, que en su estadio más avanzado dará lugar a la ERC terminal que precisa terapia renal sustitutiva (TRS). (42)

El estudio *MERENA* (*morbimortalidad en la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos*) es un estudio epidemiológico, observacional, multicéntrico y prospectivo a cinco años en pacientes con ERC estadios 3 y 4 K/DOQI, para evaluar la morbilidad, mortalidad en la población estudiada comparando sus resultados entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Se han incluido 1.129 pacientes atendidos en las consultas de 55 unidades de Nefrología del territorio español. El 38,4% de los pacientes pertenecían a estadio K/DOQI 3 y el 61,6% a estadio 4. El 40,8% fueron diabéticos. Este estudio muestra que los pacientes con ERC estadios 3 y 4 K/DOQI presentan una alta comorbilidad y esta es más prevalente en los diabéticos. Además se ha detectado un bajo grado de control de los factores de riesgo cardiovascular y de progresión renal, con un insuficiente grado de cumplimiento de las guías. (5)

A pesar del incremento de la DM en la población general, parece existir una estabilización de la DM como causa fundamental de ERC avanzada que requiere inicio de TSR. La detección precoz, tanto de la DM como de sus complicaciones, incluyendo la ERD, es crucial para disminuir la morbilidad, especialmente de origen cardiovascular, y la mortalidad, así como para mitigar el grave impacto socioeconómico de la enfermedad. (19)

La Enfermedad Renal Diabética (ERD), se define como el diagnóstico presuntivo de la Enfermedad Renal Crónica, causada por la Diabetes Mellitus (complicación microvascular), con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Esa afectación se acompañará de

hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es frecuente, pero su ausencia no excluye la existencia de ERD, y más aún en el caso de la diabetes mellitus tipo 2. (43)

En Cuba la mortalidad por enfermedades glomerulares y renales ocupa el 13mo lugar en el año 2015, con un total de 882 defunciones y una tasa de 7.9 por cada 100 000 habitantes; predominando en el sexo masculino con una tasa de 8.7 por cada 100 000 habitantes. (39)

En Cuba se ha visto un incremento progresivo de los diabéticos que llegan a la insuficiencia renal crónica terminal, alcanzando la cifra de 10 %, con tendencia a aumentar. (44)

En la provincia de Las Tunas la nefropatía diabética constituye la causa del 10-15 % de los enfermos crónicos terminales, con la agravante de que un porcentaje importante se diagnostica en estadios muy avanzados. (45)

En estudio realizado en Cienfuegos sobre ERC, se encontró que la enfermedad primaria causante de la ERC fue la nefroangioesclerosis en el 32,5 % de los casos, una nefropatía no filiada en el 17,5 %, la nefropatía diabética y enfermedad poliquística, con 16,2 % respectivamente, y la glomerulonefritis primaria en el 12%. (46)

La mortalidad en Ciego de Ávila por diabetes mellitus en el año 2015 fue de 100 pacientes y una tasa bruta de 23.2 por cada 100 000 habitantes. La prevalencia en ese año fue de 44.5 por cada 1000 habitantes. (39)

La ERC es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El desarrollo de nuevas terapias que prevengan el desarrollo de la ERC y su progresión es una prioridad. Sin embargo, los ensayos clínicos en esta área constituyen un desafío ante la necesidad de demostrar su efecto en la prevención de la disminución de la función renal o su progresión hacia el estadio final de la enfermedad. (47)

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales crónicas (ERC) indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios más avanzados de insuficiencia renal. Desde la publicación de los primeros trabajos del grupo de estudio sobre Modificaciones de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD), se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Algunos de estos factores dependen del tipo de enfermedad renal: la nefropatía diabética, las glomerulonefritis crónicas y la enfermedad poliquística del adulto son las que progresan más rápidamente, mientras que la enfermedad vascular hipertensiva y las nefropatías tubulointersticiales lo hacen más lentamente. En general las nefropatías con más proteinuria progresan con mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal que las nefropatías no proteinúricas. La proteinuria no solo es un marcador de daño renal sino también es un potente factor de progresión. (48)

El control de los factores de riesgo como: diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo y la dislipidemia puede evitar el inicio de daño renal, incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales y ralentizar su progresión cuando ya está establecida. Aunque la edad no es un factor determinante, se sabe que con los años la función renal se puede deteriorar lenta y progresivamente, y se añaden también otros factores vasculares inherentes al proceso de envejecimiento. En un análisis del *Framingham Heart Study*, la presencia de estos factores, especialmente la edad, la HTA, la DM, la concentración baja de colesterol HDL y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento a 18 años de una cohorte poblacional de personas sin ERC al inicio, así como se asocian con un aumento de la mortalidad. (49, 50)

La hemoglobina glucosilada A1C (HbA1C) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico en el paciente con insuficiencia renal crónica (IRC), teniendo presentes los factores que limitan su utilidad como marcador de control glucémico, como las transfusiones y el tratamiento con eritropoyetina (EPO). (8)

Las guías recomiendan que en los pacientes con DM de poco tiempo de evolución, y sin disminución de la expectativa de vida, el objetivo debe ser HbA1C < 7 (< 53 mmol/mol). Por el contrario, para los pacientes con DM de larga evolución con historia previa de mal control glucémico, o con una condición que les disminuya las expectativas de vida, se debe individualizar el objetivo de control, evitando las estrategias terapéuticas que supongan un incremento inaceptable del riesgo de hipoglucemia. (8)

Se conoce que la hiperglucemia ha demostrado un papel significativo en el desarrollo de microangiopatía, disfunción endotelial y alteraciones de la función vasodilatadora del miocardio. La diabetes mellitus constituye la principal causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en el mundo y es reconocida tanto en países industrializados como en países emergentes. Según el US Renal Data System (USRDS), acontece en el 54% de todos los pacientes incidentes, y se considera que entre el 20 y el 40% del total de pacientes que inician diálisis en el mundo son diabéticos. (51)

Los biomarcadores son sustancias que pueden ser medidas en los pacientes y las variaciones de su concentración indican la presencia de enfermedad o la severidad. Pueden ser utilizados en una variedad propósitos clínicos, como son: el riesgo de padecer la enfermedad, el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización del curso clínico o la necesidad o efectividad de la terapia utilizada. (52)

Distintos estudios han mostrado la importancia de la proteinuria en la patogenia de la progresión de la ERC así como la relación de la albuminuria con el pronóstico renal y con la mortalidad en diversas poblaciones de modo independiente del FG y otros factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular. La albuminuria constituye, conjuntamente con el FG, la base del diagnóstico y clasificación en estadios actual de la ERC. Su presencia identifica un subgrupo de pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad y con más morbimortalidad cardiovascular. (53-59)

La orina de 24 horas es el espécimen más adecuado para valorar la proteinuria o la albuminuria. No obstante, los problemas asociados a la recogida de orina de 24 horas han llevado a buscar especímenes alternativos como la primera orina de la mañana u orinas aleatorias. Diversos trabajos demuestran que hay una elevada correlación y concordancia entre las concentraciones del cociente proteína/creatinina (PR/CR) y/o albúmina/creatinina (A/CR) obtenidas en muestras de orina respecto a la excreción de proteína y/o albúmina en orina de 24 horas. (60)

La prevalencia media de microalbuminuria, proteinuria y disminución del FG en los distintos estudios en pacientes diabéticos puede ser del 36%, el 8% y el 22%, respectivamente. En una cohorte de 24151 pacientes con DM2 de diversos países, la prevalencia de microalbuminuria y proteinuria fue del 39% y el 10%, respectivamente. El estudio NEFRON realizado en Australia, con 3.893 diabéticos tipo 2, mostró que la prevalencia de microalbuminuria fue del 27,3% y la de proteinuria del 7,3%. El 22% presentaba una disminución del  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . En un estudio realizado en España, este porcentaje también es del 22%. En Estados Unidos la prevalencia de microalbuminuria en la DM es del 43%, mientras que la de proteinuria es del 8%. (30)

El FG normal varía en función de la edad, el sexo y el tamaño corporal. En los adultos jóvenes, oscila entre 120 y 130  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  (o 180  $\text{l/día/1,73 m}^2$ ). El resultado se expresa como  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  ya corregido por superficie corporal. El FG va declinando con la edad a partir de los 40 años, a un ritmo aproximado de 10  $\text{ml/min/1,73 m}^2/\text{década}$ . Las técnicas de referencia para la determinación del FG son el cálculo del aclaramiento de inulina y la medida por isótopos radiactivos ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99}\text{Tc-DTPA}$ ,  $^{125}\text{I-iotalamato}$ ), pero la aplicación de estas sustancias resulta imposible en la práctica clínica. (61)

Por ello, la valoración de la función renal se puede hacer mediante el aclaramiento de creatinina utilizando orina de 24h o mediante estimación de la función renal por medio de ecuaciones predictivas o fórmulas derivadas de la creatinina: fórmula de MDRD o CKD-EPI en las que se obtiene el FG estimado

y mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, en la que se obtiene el aclaramiento de creatinina estimado. (61) (Anexo 1)

La ecuación *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), usando métodos de creatinina estandarizados, proporciona ventajas adicionales respecto al MDRD-IDMS, dado que presenta una mayor exactitud y mejora la capacidad predictiva del FG, así como la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal. Por ello se considera que CKD-EPI debería sustituir las fórmulas anteriores. Las guías KDIGO 2012 consideran aceptable el uso de fórmulas alternativas si se ha mostrado que mejoran la exactitud en comparación con la fórmula de CKD-EPI. Esta ecuación ha mostrado su superioridad frente a otras de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina (MDRD), cistatina C o en la combinación de ambas. (8)

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos normales, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO ha estado valorando la posibilidad de establecer una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FG y albuminuria. Esta clasificación inicialmente contemplaba una división de 6 categorías de riesgo en función del FG (G1-G5) que se complementaban con 3 categorías de riesgo según la concentración del cociente A/CR: A1 para valores óptimos y normales-altos (< 10 mg/g y 1029 mg/g); A2 para valores altos (30-299 mg/g) y A3 que incluiría valores altos y de rango nefrótico (300-1999 y > 2000 mg/g, respectivamente).(43) (Anexo 2)

Aunque la clasificación de la ERC en diversos estadios es un aspecto importante para el tratamiento de los pacientes, es también de gran importancia establecer los criterios que definen la progresión de la ERC y los factores de riesgo que la hacen más probable. La existencia de una clasificación basada no únicamente en el FG, sino también en el grado de proteinuria ayudará a una mejor estratificación para el riesgo de progresión de la ERC. (62)

Muchos pacientes a lo largo de su evolución van a experimentar una progresión muy lenta o incluso no progresarán, en cambio otros pacientes con leves disminuciones en el FG pero que presentan factores principales para la progresión como proteinuria de rango nefrótico, pueden presentar un deterioro en la función renal en un periodo corto de tiempo. La tasa media de disminución anual del FG se sitúa entre 0,7- 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> año a partir de los 40 años. (62)

La tasa media de disminución anual del filtrado glomerular (FG) es muy variable, siendo mayor en pacientes con proteinuria importante, diabetes mellitus o hipertensión arterial. (63)

1. Tasa de progresión renal normal: 0,7-1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año a partir de los 40 años. (63)

2. Se puede considerar que un paciente presenta progresión renal: descenso del FG > 5 ml/min/año o > 10 ml/min en 5 años.

3. Se deberá definir la progresión basados en 2 vertientes:

- *Progresión a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal (estadio 1-5) o de albuminuria (< 30, 30-299, > 300 mg/g).*

- *Porcentaje de cambio respecto a la situación basal (> 25% de deterioro en el FG) o más del 50% de incremento en el cociente albúmina/creatinina (CAC).*

4. Para la valoración de la progresión renal se recomienda la estimación del FG basal y la albuminuria, así como identificar aquellos factores de progresión renal.

5. Para asegurar la exactitud de la medición de la tasa de deterioro renal dicha guía aconseja realizar 2 medidas del filtrado glomerular estimado (FGe) en un período no inferior a 3 meses y descartar una disminución debida a una insuficiencia renal aguda o al inicio de tratamiento con fármacos que afectan a la hemodinámica glomerular (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], AINEs, diuréticos).

6. En pacientes con un nuevo diagnóstico de ERC (por primera vez) se ha de repetir la estimación del FG en un período no inferior a 3 meses para descartar deterioro renal agudo por factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos o cualquier fármaco que afecte la hemodinámica glomerular, como IECA, ARA II, inhibidores directos de la renina). Si la situación clínica lo indica podría repetirse en un período inferior a 3 meses. En pacientes con ERC conocida se sugiere medir el FGe y el CAC anualmente si presentan bajo riesgo de progresión, y más frecuentemente si presentan riesgo elevado de progresión. (8)

La progresión de la enfermedad renal crónica hacia la pérdida de función y la esclerosis renal, aunque con diferente velocidad de progresión, aparece también en otras muchas nefropatías crónicas tanto glomerulares, intersticiales como vasculares. En el fondo se considera que, una vez perdida una cantidad suficiente de masa renal, las nefronas residuales sufren hipertensión intraglomerular, fenómeno que activa localmente, entre otros, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) induciendo TGF-beta1 y producción de matriz extracelular que acaba amplificando el fenómeno de pérdida de masa renal. Este concepto fisiopatológico, conocido como teoría de la hiperfiltración, ha sido la base para testar en clínica la utilidad del bloqueo SRAA tanto en nefropatía diabética como en otras nefropatías crónicas. (64)

Sin embargo, a pesar del gran avance que han supuesto estos tratamientos (son capaces de reducir o estabilizar la pendiente de pérdida de función renal), el número de pacientes incidentes que requieren tratamiento sustitutivo renal, ya sea diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal, continúa en aumento. En este contexto de escasez de tratamientos o estrategias capaces de inducir regresión de la nefropatía crónica, el estudio de los mecanismos de regeneración renal cobra un enorme interés. (65)

La medicina regenerativa es un campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, remplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada

por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. Ella utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos procedimientos pueden incluir, aunque no están limitados a ellos, el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular. (66)

La Medicina Regenerativa ha hecho grandes promesas como son la reparación, regeneración, así como la reprogramación y la ingeniería de tejidos y órganos enfermos o funcionalmente dañados. Existen numerosas estrategias en esta esfera, las cuales tienen propósitos extremadamente ambiciosos y se encuentran en diferentes niveles de desarrollo. (67)

En las últimas décadas, las células madre han sido uno de los temas principales a debatir en los medios de comunicación por su importancia científica y social, ya que su implementación en el campo de la medicina ofrece alternativas para el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades, además de que en un futuro podrían llegar a ser la fuente para la solución de todas las enfermedades existentes, desde diabetes, infarto de miocardio, leucemias, Alzheimer, enfermedad del Parkinson y corea de Huntington, trasplantes, e incluso reconstrucción de órganos, y tejidos. (68)

Entre las principales células madre con potencialidad terapéutica se han señalado las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de la sangre del cordón umbilical, las adultas y más recientemente, las células con características embrionarias que se han obtenido mediante la reprogramación de células adultas y que se han llamado células madre pluripotentes inducidas. (69, 70)

Las células madre de mayor uso clínico son las células madre adultas (CMA), con las que se evita la destrucción de embriones humanos, reduciendo inconvenientes (problemas éticos y legales) para los investigadores, además

del hecho de que los estudios con estas células tienen un mayor avance en comparación a las demás. (68)

La mayoría de los tejidos de un organismo adulto poseen una población residente de células madre que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular. Algunas células madre adultas son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular como las células madre mesenquimales y las células madre hematopoyéticas, mientras que otras son precursoras directas de las células del tejido en el que se encuentran. (71)

Las células madre hematopoyéticas se han utilizado desde hace más de 50 años en el trasplante de médula ósea y han mostrado su efectividad en el tratamiento de diversas enfermedades. En los primeros tiempos, su fuente casi exclusiva era la médula ósea; posteriormente se extrajeron de la sangre periférica, tras su movilización de la médula ósea mediante factores de crecimiento, y también de la sangre del cordón umbilical. Atendiendo a lo antes expuesto, se ha sugerido que las células madre hematopoyéticas son capaces de contribuir en buena medida a la angiogénesis y vasculogénesis. (71)

En la actualidad se acepta la existencia del hemangioblasto como un progenitor común endotelial y hematopoyético, lo que apoyaría la potencialidad endotelial de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. La interrelación entre las células hematopoyéticas y las endoteliales, es un hecho esencial para la angiogénesis, puesto que en esta interviene la liberación por las células hematopoyéticas de varios factores angiogénicos, tales como angiopoyetinas y factores de crecimiento del endotelio vascular. (72)

Investigaciones recientes han mostrado el potencial de las células madre hematopoyéticas adultas para la regeneración de diversos tejidos, tanto en experimentos animales como en ensayos clínicos. Todos estos datos evidencian que el comportamiento y la potencialidad de las células madre hematopoyéticas son mucho más complejas de lo que se creía previamente. (71)

La médula ósea contiene diferentes tipos de células madre, incluyendo células madre hematopoyéticas (HSCs), células madre mesenquimales (MSCs) y células progenitoras endoteliales. Las HSCs pueden diferenciarse en cualquier tipo celular sanguíneo adulto. Las MSCs, además de crear un ambiente de soporte para las HSCs, son capaces de diferenciarse en varios tipos celulares de origen mesenquimal, como hueso, cartílago, músculo, neuronas, hepatocitos y tejido adiposo. Estas células MSCs también expresan factores de crecimiento como VEGF, HGF y IGF-1, así como citoquinas antiapoptóticas. Se está investigando actualmente el papel de las células madre derivadas de la médula ósea en la regeneración del riñón después de un daño. La terapia celular es en este momento uno de los campos de mayor interés en biomedicina, de tal modo que la utilización de estas células multipotentes para restablecer la función de un órgano dañado ha generado una enorme expectación. (73)

Los efectos mediados por las células madre mesenquimales (MSC) ocurren sin la inclusión o injerto de éstas en un tejido. En este contexto, las MSC actuarían de manera directa entablando contacto con células del sistema inmune u otra o, indirectamente, mediante la liberación de factores paracrinos, ejerciendo una acción de coordinación en procesos como reparación tisular, neovascularización, apoptosis, fagocitosis e inmunomodulación. (74)

El riñón está considerado clásicamente como un órgano incapaz de regenerarse. Aun así, posee un cierto grado de regeneración que varía según la especie. De hecho, en humanos, no se forman nuevas nefronas después de 36 semanas de gestación. (75)

El riñón es uno de los pocos órganos que sufre una transición de mesénquima a epitelio (MET) durante el desarrollo. Este proceso está gobernado por factores de crecimiento tales como hepatocyte growth factor (HGF) y bonemarrow protein-7 (BMP-7), entre muchos otros. Por tanto, el desarrollo renal en los mamíferos requiere de un proceso de conversión de las células del mesénquima metanéfrico en células epiteliales polarizadas. Cuando se produce un daño renal crónico lo suficientemente extenso, la función renal va

empeorando de forma inexorable hasta llegar a la IRCT, sin que existan tratamientos capaces de revertir el proceso. Uno de los procesos que intervienen en la progresión de las nefropatías es la transición de epitelio a mesénquima capaz de producir matriz extracelular. Precisamente, se trata del proceso inverso al que se produce durante el desarrollo fetal del riñón. (76, 77)

La regeneración renal podría abordarse a partir de diferentes estrategias, como la administración de factores de crecimiento capaces de revertir la transición de epitelio mesénquima e incluso a partir de la movilización o infusión de células madre endógenas (propias del riñón) o exógenas (derivadas de la médula ósea). El riñón tiene una arquitectura muy compleja, una gran heterogeneidad celular y es de renovación celular lenta. Contiene más de 24 tipos de células maduras distribuidas en compartimentos vasculares, intersticiales, glomerulares y tubulares. Todo esto complica la búsqueda de células madre adultas capaces de reparar el riñón reemplazando las células dañadas. En cualquier caso, la regeneración renal requeriría de mecanismos muy precisos capaces de gobernar la reparación de cada uno de los compartimentos renales dañados. (73)

Los efectos de las MSC muestran un aumento en la tasa de proliferación de las células del epitelio tubular y una disminución en la apoptosis de éstas. *Chen et al.* han observado una reducción del estrés oxidativo en el modelo de isquemia/reperfusión. El balance positivo proliferación/ apoptosis ha sido demostrado también *in vitro*, con la exposición de células tubulares al sobrenadante de las MSC. (74)

*Morigi, et al.* demostraron cómo la infusión de células mesenquimales humanas derivadas de la médula ósea hacía disminuir el daño tubular proximal y mejoraba la función renal en un modelo murino. (78)

Se ha propuesto la existencia de algunos nichos de células madre en diferentes compartimentos renales. *Maeshima, et al.* describieron una población de

progenitores tubulares con propiedades regenerativas, que proliferarían y se diferenciarían en células epiteliales durante la regeneración tubular. (79)

Por otro lado, hay autores que sugieren la participación de las células derivadas de la médula ósea en la regeneración del riñón fusionándose con las propias células renales. De hecho, se ha demostrado en el hígado que los hepatocitos generados después de un daño hepático se forman por fusión celular y no por diferenciación de las células madre hematopoyéticas. (73)

Así, se postula también una posible fusión celular entre células madre provenientes de la médula ósea y células tubulares epiteliales. Held, et al. observaron que, después de un daño, las células epiteliales tubulares se generan por fusión de las células hematopoyéticas y las células tubulares proximales ya existentes y no por transdiferenciación. (80)

*Oliver, et al.* identificaron la papila renal como nicho de células madre en el riñón adulto. Observaron un conjunto de células en la papila renal que después de un daño isquémico, detectaron que estas células entraban en ciclo celular. Sin embargo, la localización en la papila renal genera dudas acerca de cómo estas células son capaces de repoblar los segmentos más proximales de la nefrona. (81)

En estudios recientes se ha identificado en humanos un subconjunto de progenitores renales CD24+CD133+ en la cápsula de Bowman, en la porción próxima al polo tubular. Esta localización permitiría una reparación de las células epiteliales glomerulares y tubulares. (82)

Se ha descrito que las células progenitoras CD24+CD133+ tienen capacidad de diferenciación, proporcionando un mecanismo regenerativo para células epiteliales renales dañadas. La existencia de estos progenitores epiteliales renales ofrece una posible explicación a la regresión de lesiones renales. El proceso de reparación del daño probablemente requiere de la capacidad de frenar la respuesta fibrótica, de manera que las células progenitoras deberían ser capaces de regenerar el tejido y, a la vez, eliminar la acumulación de matriz

extracelular. Esta última acción la podrían ejercer a través de su capacidad de secretar factores de crecimiento. (83-85)

Particularmente, en los modelos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), han sido identificadas dos moléculas con efecto paracrino: 1) Lipocalina-2, la cual muestra efectos estimuladores sobre la proliferación, inhibitorios sobre la apoptosis e induce un aumento en la expresión de factores de crecimiento y anti-oxidantes y 2) IGF-1, la que muestra también un efecto estimulatorio sobre la proliferación del epitelio tubular proximal. En comparación a los controles, la infusión de MSC disminuye significativamente los marcadores serológicos (creatinina y ácido úrico) de IRA, así como el daño histológico. (74)

Las MSC poseen un tropismo para dirigirse a los sitios de inflamación y, en ausencia de ésta, se depositan mayormente en el pulmón, hígado y riñón. (74)

Las enfermedades renales se manifiestan de forma diferente en cada uno de los compartimientos del riñón, glomérulos, túbulos e intersticio. La regeneración de los varios tipos de células renales ocurre de forma diferente en cada una de ellas, por lo tanto el impacto de la inflamación en los mecanismos de regeneración respectivos difiere entre los compartimientos. (86)

En otro estudio, *Appel, et al.* postularon que, puesto que los podocitos no pueden regenerarse por sí mismos, las células epiteliales parietales glomerulares (que proliferan y están contiguas a los podocitos) migrarían al ovilleo glomerular y se diferenciarían en podocitos. (87)

En respuesta a la isquemia el riñón adulto muestra algunos niveles de regeneración caracterizado por la proliferación de células sobrevivientes y el reemplazo de células tubulares necróticas por epitelio tubular funcional. (88)

Este proceso hipotético implica la rediferenciación de células epiteliales, la transdiferenciación de células intersticiales y la activación de células madres quiescentes. En los últimos años se han descubierto células progenitoras renales en el propio riñón. (89)

Varios estudios han indicado que las células progenitoras renales residentes en el riñón comienzan a desempeñar un papel importante en la reparación bajo diferentes condiciones patológicas. (90, 91)

Un número importante de glomerulopatías se inicia por daño de los podocitos o pérdida del número de éstos. Los podocitos son células con interdigitaciones complejas que participan en la síntesis de componentes de la membrana basal glomerular (MBG), siendo el colágeno IV uno de los más importantes. Varios estudios han sugerido la integración de las células derivadas de la médula ósea como podocitos funcionales. *Prodromidi, et al.* y *Sugimoto, et al.* observaron que las células derivadas de la médula ósea contribuían a la regeneración de podocitos en los glomérulos dañados, dando lugar a un restablecimiento de la expresión de la cadena alfa-3 del colágeno IV y a una disminución de la proteinuria. (73)

En resumen, además del posible papel de las células madre endógenas (renales), otros estudios apoyan la diferenciación y/o fusión de las células derivadas de la médula ósea como precursores de las células renales dañadas. (73)

Las células epiteliales tubulares que sobreviven al daño secretan factores de crecimiento que podrían interactuar con células residentes y células madre renales y extrarrenales acelerando los mecanismos de reparación tubular. El epitelio tubular es relativamente quiescente y su estado replicativo es lento (lo que caracteriza, a la vez, a las células madre), pero, en cambio, tiene una gran capacidad de regeneración morfogénica tras una agresión tóxica o isquémica grave. (73)

Se han realizado varios estudios que no han podido verificar la diferenciación de células madre en células epiteliales, pero se ha descrito que las células madre contribuyen en la recuperación renal. Se propuso entonces que la migración de las células facilita la regeneración solamente por efectos

endocrinos/paracrinos y que son las propias células renales las que restablecen el epitelio tubular. (73)

La interacción entre las células de origen mesenquimal y epitelial con factores de crecimiento es fundamental para la nefrogénesis y el mantenimiento de la integridad del órgano adulto. Esta interacción recíproca entre célula mesenquimal-epitelial es un factor clave en la regeneración renal después de un daño. (73)

Se han realizado estudios en modelos animales de daño renal agudo administrando factores de crecimiento como epidermal growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF) o insulin-like growth factor 1 (IGF-1), observando una reducción de la mortalidad debido a una restauración y normalización de la función renal. De hecho, es bien conocido que las células epiteliales tubulares que sobreviven al daño secretan factores de crecimiento y citocinas involucradas en mecanismos de reparación renal. Por otro lado, parece probado que las MSC tienen efectos protectores, especialmente en modelos de daño renal agudo gracias a su capacidad de expresar factores de crecimiento como VEGF, HGF y IGF-1 que facilitarían la recuperación del daño renal. Este sistema podría actuar de un modo autocrino (las propias células renales secretarían factores de crecimiento), paracrino (las células madre renales y las de médula ósea) y endocrino (factores circulantes solubles). (73)

Las MSC se han utilizado en distintos modelos animales en los que se simula la ERC: modelos de masa renal reducida (nefrectomía 5/6), poliquistosis renal, nefropatía diabética, inducción de glomeruloesclerosis por adriamicina, estenosis aterosclerótica o el modelo de ERC inducida por cisplatino. En el caso del modelo de nefrectomía 5/6, en todos los estudios las células mesenquimales procedentes de la médula ósea (BM-MSK) mejoran la función renal y reducen la fibrosis. Esta mejoría está asociada a una reducción de la progresión de la glomeruloesclerosis y de la expresión de interleucina-6(IL-6) y TNF, mientras que la expresión de IL-4 e IL-10 se ve aumentada. También se observa una reducción de la expresión del factor de crecimiento del endotelio

vascular, y del antígeno nuclear de células en proliferación, y la formación de nuevo epitelio mediante la activación de Pax-1, factor básico de crecimiento del fibroblasto, la proteína morfogénica del hueso (BMP-7) y Tie-2. (92)

Determinados factores de crecimiento, muchos de ellos implicados en la embriogénesis renal, son capaces de inducir directamente cierto grado de reparación tisular, a la vez que podrían actuar sobre las células madre residentes facilitando su diferenciación e incluso favorecer el reclutamiento renal de células madre procedentes de la médula ósea que, directamente o a través de la secreción de los propios factores de crecimiento, contribuirían a la regeneración renal. (73)

En 2003, Schäbitz demostró en estudios en animales, que la aplicación de forma sistemática de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (FSC-G), revierte la apoptosis o muerte celular programada, mediante el estímulo de los procesos de diferenciación y regeneración celular. (72)

Los estudios en humanos han demostrado que FEC-G, controla además la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas progenitoras en la médula ósea, y estimula su paso hacia la sangre periférica del paciente. (72)

Las células madres o células progenitoras de la médula ósea, tienen la capacidad de auto regeneración, y diferenciación en diferentes tipos celulares que incluyen células endoteliales. (72)

Por tales razones, los factores estimulantes de colonias actúan a través de múltiples mecanismos que se complementan entre sí e incluyen tanto su acción directa sobre el tejido isquémico como su acción mediada por la proliferación y movilización de células progenitoras desde la médula ósea. (72)

El mecanismo de acción del FSC-G Y CMN-SP en la recuperación funcional en la ERC incluye la potenciación de la neurogénesis y angiogénesis endógena. El FEC-G ejerce su acción por estimulación directa y mediante la movilización de células madres de la médula ósea. El modo de acción de las CMN-SP se basa

en la producción y secreción de citoquinas, que modulan los mecanismos de reparación endógena. (72)

El FSC-G es un medicamento que pertenece a un grupo de proteínas hematopoyéticas. Se obtiene por vía recombinante en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, de Cuba, desde el año 2000 y es comercializado como Hebevital. Se indica a pacientes con neoplasias afectados de neutropenia febril, con tratamiento mielosupresor, seguido de trasplante de la médula ósea, entre otros. Induce alteraciones en la actividad biológica de los neutrófilos maduros que pudieran aumentar la defensa del huésped en respuesta a patógenos, como bacterias y hongos. El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante es uno de los más aplicados en estudios clínicos que se efectúan por diferentes laboratorios y hospitales, en los que se verifica su amplio espectro de uso en pacientes con cáncer, sepsis abdominal, sepsis neonatal y neumonía, entre otras afecciones. (93)

En lugar del efecto celular directo, el efecto funcional del tratamiento con células CMN procedentes de la médula ósea, se debe fundamentalmente a los efectos anti inflamatorios e inmunomoduladores propios, y a la liberación de factores tróficos. (72)

El desarrollo terapéutico para varias líneas celulares fuera del Sistema Nervioso, con células madres pluripotentes humanas (hPSC), diferenciadas en células hepáticas, células endoteliales e islotes pancreáticos han alcanzado buenos resultados, los cuales se han desarrollado in vivo, así como con integración funcional in vitro. (94)

Durante la última década, diferentes grupos de investigadores han definido varias fuentes de células progenitoras, las cuales se reconocen por su capacidad de autorrenovación y potencial de diferenciación a diversas estirpes celulares. Hoy día se acepta la existencia de células que cumplen ambas premisas en casi todos los órganos de individuos adultos, así como su

participación en la reparación de pequeñas lesiones que se producen constantemente. Dentro de este grupo de células, las más conocidas son las residentes en la médula ósea, que se han clasificado en relación con su principal función en precursores hematopoyéticos y en células unidas al estroma de la médula ósea, también llamadas células mesenquimales. (95)

Estas células tienen efecto inmunorregulatorio, son capaces de diferenciarse en líneas celulares del mesénquima y no expresan antígenos HLA clase II. Tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos celulares. Se consideran importantes en la reparación de médula ósea, cartílago, piel y enfermedades neurales y mejoran la función cardíaca y renal. El efecto de las CMM es dosis dependiente y parece que es independiente del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). (95)

El riñón fue el primer órgano trasplantado con éxito. Sin embargo, esta no es la solución para gran parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica que no cuentan con la posibilidad de un riñón para el trasplante. Por este motivo, se continúa en la investigación de otros métodos alternativos que puedan beneficiar a estos pacientes, entre ellos, la terapia celular, pues se ha comunicado que células procedentes de la médula ósea se pueden diferenciar en células renales, incluyendo células del mesangio, endoteliales, podocitos y células tubulares. En experimentos con animales se ha demostrado que la administración de células de la médula ósea genéticamente modificadas aporta factores antiinflamatorios y suprimir el daño renal en ratones con el síndrome de Goodpasture. (80)

En la actualidad las líneas sobre la investigación celular han motivado una era de perfeccionar el aislamiento de células madres pluripotentes en fases tempranas o el desarrollo inminente de ensayos clínicos. El estudio de células madre ha abierto una nueva línea de tratamiento en medicina, conocida como medicina regenerativa o reparadora. Esta la lleva a cabo un grupo interdisciplinario de profesionales de la salud que adelantan investigaciones y desarrollan aplicaciones clínicas para las células pluripotenciales. (94, 96)

A pesar de todo el debate científico, político, y ético, y la controversia generada en el campo médico e investigativo de las células madre, no cabe la menor duda de que en un futuro el empleo de células madre contribuirá a un sinnúmero de tratamientos de enfermedades incurables, y una recuperación más rápida y eficiente en accidentes, implementando cultivos celulares para la reconstrucción de tejidos y órganos y una mejora en la calidad de la vida humana. Por lo tanto, es indispensable que las investigaciones en torno a las células madre no cesen y sean más estrictas, rígidas y cuenten con un mayor aporte financiero para que esta expectativa de implementación de las células madre en terapia celular sea una realidad. (68)

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS.**

**Clasificación de la investigación:** Investigación-desarrollo.

**Aspectos generales del estudio.**

Se realizó un estudio cuasiexperimental con el objetivo de evaluar el efecto de la movilización de células madres desde la médula ósea con la aplicación del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas sobre la función renal en pacientes con Enfermedad Renal Diabética en estadios III y IV atendidos en la Consulta Externa de Nefrología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola, durante el período del 1ro de febrero de 2017, hasta el 31 de julio de 2018.

La investigación se desarrolló en la Consulta Externa de Nefrología del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. El universo estuvo constituido por el total de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Diabética (84), atendidos durante el período del estudio, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente constituida la muestra por 30 pacientes. La muestra se dividió en dos grupos pareados por edad y sexo.

Para parear los grupos se tuvo en cuenta los siguientes criterios

- Estén comprendidos en el mismo grupo etario del caso y tengan más menos 2 años de diferencia, pero siempre dentro del mismo grupo etario.
- Tener igual sexo.

**Grupo experimental (con Hebervital sobreañadido):** este grupo recibió el tratamiento protocolizado para la Enfermedad Renal Diabética, y sus complicaciones durante todo el período de estudio; más FSC-G Hebervital, dosis promedio 10 mcg/kg/día, subcutáneo, durante 10 días consecutivos (ver dosis y vía de administración).

**Grupo control (sin Hebevital):** este grupo recibió el tratamiento protocolizado para la Enfermedad Renal Diabética, y sus complicaciones, durante todo el período de estudio. (Anexo 1)

Para evaluar el grado de adherencia y cumplimiento del tratamiento protocolizado en ambos grupos, se diseñó un instrumento de evaluación específico (Anexo 2), que fue aplicado por evaluadores independientes.

**Criterios de inclusión:**

- Edad entre 18 y 80 años.
- Enfermedad Renal Diabética en estadio III y IV.
- Manifiestar la conformidad de participación en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

- Trombofilia.
- Neutropenia congénita severa.
- Historia de neoplasia.
- Embarazo, puerperio y lactancia materna.

**Criterios de salida:**

- Negativa del paciente o familiar de continuar con el tratamiento.
- Reacciones adversas mayores atribuibles a la administración del FSC-G.
- Pacientes que fallezcan durante el período de seguimiento.
- Pacientes que el séptimo día, mantengan el conteo células mononucleares  $CMN \leq 20000 \text{ cel/mm}^3$ .
- Pacientes que se muden hacia otra provincia durante el periodo de estudio.

Se realizó monitoreo periódico de los leucocitos en sangre antes de iniciar el tratamiento, al tercer, séptimo y décimo. La dosis de FSC-G se elevó a 1200mcg/día subcutáneo si el conteo células mononucleares CMN permaneció por debajo de  $20\ 000 \text{ cel/mm}^3$  al tercer día de tratamiento. Se suspendió la aplicación de FSC-G, en cualquier determinación del conteo células

mononucleares CMN cuando estas alcanzaron la cifra de 90 000 cel/mm<sup>3</sup>, sin constituir un criterio de salida de la investigación.

Los pacientes de ambos subgrupos (con la finalidad de establecer diferencias evolutivas) se siguieron durante un año, donde se evaluó el estado de la función renal, con una frecuencia trimestral. La repetición periódica de los parámetros de función renal sirvió, además, para optimizar la evaluación de la progresión de la enfermedad, así como los parámetros de control metabólico.

Todas las escalas evaluativas fueron aplicadas por al menos dos de los médicos participantes en la investigación en la Consulta Externa de Nefrología. Para la estimación del grado de IRC y el pronóstico sobre la evolución se utilizó una clasificación compuesta por los riesgos relativos según Filtrado Glomerular y Albuminuria. (Anexo 3)

Los datos fueron recogidos durante el período de estudio mediante un Modelo de recolección de datos en cada uno de los controles trimestrales realizados a todos los pacientes. (Anexo 4)

Las características basales de los pacientes se tuvieron en cuenta para establecer el grado de homogeneidad entre grupos, atendiendo a edad y sexo. Se estableció la clasificación clínica de Enfermedad Renal Diabética, según estadios de la IRC en relación al Índice de Filtrado Glomerular estimado a partir de los valores de creatinina sérica y las fórmulas para su cálculo. (Anexo 5)

Se estableció, de forma simultánea, un programa de monitoreo fármaco-epidemiológico y vigilancia de reacciones adversas, con la finalidad de establecer la seguridad del fármaco y las posibles complicaciones asociadas al tratamiento.

En ambos grupos se realizó el primer día, el tercero, séptimo y décimo día de tratamiento, hemograma completo con atención especial al conteo células mononucleares (Anexo 6), conteo de plaquetas, así como la analítica básica: glucemia, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, y enzimas hepáticas.

**Fármaco, dosis y vía de administración:**

El Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (Hebervital) es un potente factor de crecimiento con propiedades multimodales: antiapoptóticas y arteriogénicas.

**Presentación:** El FSC-G es un 20-kDa glicoproteína que se comercializa en bulbos de 1 ml que contienen: FSC-G 0,30mg (30MU), sorbitol 50 mg, polisorbato 80:0,04mg, acetato de sodio 0,123mg, ácido acético 0,50mg y agua para inyección. Csp 1,00 ml.

**Dosis y vía de administración:** Dosis promedio 10 mcg/kg/día (mínimo 9 máximo 13 mcg/kg/día) de FSC-G base, en dosis divididas, administrado durante 10 días consecutivos posteriores al ingreso, por vía subcutánea, sin sobrepasar en ningún caso la dosis total de 1200 mcg/día.

<b>Peso del paciente en kg</b>	<b>Dosis (mcg/día)</b>	<b>Esquema de administración</b>
Menos 65	600	1 bulbo s/c cada 12 horas
Entre 65 -90	900	1 bulbo s/c cada 8 horas
Más de 90	1200	2 bulbos s/c cada 12 horas
Cada bulbo contiene 300 mcg de FSC-G en 1 ml.		

La dosis inicial de FSC-G (en pacientes con peso inferior a 90 kg) se elevará a 1200 mcg/día si en el tercer día de tratamiento el conteo células mononucleares (CMN) permanece por debajo de 20 000 cel/mm<sup>3</sup>.

Se suspenderá la aplicación de FSC-G (sin excluir al paciente de la investigación), si el recuento de células mononucleares, en cualquiera de las determinaciones, sobrepasa la cifra de 90 000 cel/mm<sup>3</sup>.

**Métodos de obtención de información.** Los métodos para la obtención de la información fue un modelo de recolección de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes y la evaluación mediante la escalade riesgo relativo de la Enfermedad Renal Crónica en relación al Filtrado Glomerular y la Albuminuria (Anexo 4) a todos los pacientes en estudio.

### **MÉTODOS TEÓRICOS:**

- 1. Análisis-síntesis:** en la identificación de los protocolos existentes, análisis de los mismos, así como las normas metodológicas para su confección.
- 2. Sistémico-estructural:** al valorar el carácter de sistema de los componentes del problema.
- 3. Hipotético-deductivo:** en la formulación de la hipótesis, a partir de los referentes teóricos.

### **MÉTODOS EMPÍRICOS:**

- 1. Observación:** para identificar los signos clínicos de los pacientes con Enfermedad Renal Diabética y/o sus complicaciones.
- 2. Medición:** para determinación de exámenes complementarios.

### **Operacionalización de las variables:**

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino	Según sexo biológico.	Porcentaje según categorías
Edad	Cuantitativa Continua	40-50 51-60 61-70 71-80	Años cumplidos al inicio del tratamiento.	Porcentaje según categorías
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Sí. 2: No	Hábito de fumar por más de 5 años, una o más cajetillas al día.	Porcentaje según categorías

Tensión Arterial	Cualitativa Nominal dicotómica	1. Controlada. 2. No controlada.	Definido según cifras de Tensión Arterial. Controlada: TA<130/75mmHg No controlada: TA>130/75mmHg	Porcentaje según categorías
Tasa de Filtración Glomerular	Cuantitativa Continua	I: ≥90 ml/min/1.73m <sup>2</sup> II: 60 – 89 ml/min/1.73m <sup>2</sup> III: 30 – 59 ml/min/1.73m <sup>2</sup> IV: 15 – 29 ml/min/1.73m <sup>2</sup> V: ≤15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Estimación del Filtrado Glomerular según la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration)	Porcentaje según categorías
Riesgos relativos según FG y Albuminuria	Cualitativa Ordinal	1. Bajo riesgo 2. Riesgo moderadamente aumentado 3. Alto riesgo 4. Muy alto riesgo	Estima el riesgo relativo ajustado para progresión de la enfermedad renal, según estimación del filtrado glomerular y Albuminuria. (Anexo 3)	Porcentaje según categorías

<p>Progresión de la Enfermedad Renal Crónica</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p>1. Aumentada: (&gt;5 y hasta 12 ml/min/1.73 al año.                  2. Normal: 1 y hasta 5 ml/min/1.73 al año.                  3. Sin progresión: 0 y hasta &lt;1ml/min/1.73 al año.                  4. Regresión: incremento del IFG en &gt;1ml/min/1.73 al año.</p>	<p>Determinación de la intensidad de la progresión de la Enfermedad Renal Crónica según las modificaciones del IFG</p>	<p>Porcentaje según categorías</p>
<p>Proteinuria</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p>1. Óptimo y Alto Normal: &lt;30mg/24h.                  2. Alto: 30-299.9mg/24h                  3. Muy alto: &gt;300mg/24h</p>	<p>Determinación de la presencia de proteínas en orina de 24 horas</p>	<p>Porcentaje según categorías</p>

Hemoglobina Glucosilada	Cuantitativa discreta	1. 4 – 7 % 2. >7 %	Determinación de la concentración de Hemoglobina Glucosilada	Porcentaje según categorías
Reacciones adversas	Cualitativa Nominal Politómica	1. Cefalea 2. Nauseas 3. Vómitos 4. Dolores musculares 5. Cólicos abdominales 6. Diarreas 7. Hipoglicemia 8. Otras	Reacciones adversas asociadas a la aplicación del FSC-G	Porcentaje según categorías
Adherencia al protocolo de tratamiento	Cualitativa ordinal	1: Total 2: Parcial 3: No adherencia	Evaluación de la adherencia al cumplimiento del protocolo establecido	Porcentaje según categorías

### **Procesamiento de la información y métodos estadísticos.**

Los resultados obtenidos se procesaron mediante el programa SPSS versión 21.0 para Windows XP, la información fue resumida en números y porcentajes. Los resultados se reflejaron en forma de tablas para facilitar su análisis e interpretación, y se compararon con otros estudios para arribar a conclusiones.

Se utilizó la prueba T de student para análisis de dos medias en muestras independientes, la prueba de independencia con estadígrafo chi cuadrado de Pearson para evaluar relación entre variables nominales, la prueba U de Mann-Whitney para evaluar variables ordinales en 2 muestras independientes, la

prueba de Kruskal-Wallis para evaluar relación entre variables ordinales en más de 2 muestras independientes y la prueba de Friedman para evaluar diferencias entre medias en más de 2 grupos para muestras relacionadas, fijando un nivel de significación de 0,05 y por tanto una confiabilidad del 95%.

Se plantearon las Hipótesis estadísticas que sustentan la realización de las pruebas donde:

H<sub>0</sub>: Hipótesis nula, de no diferencias o de no asociación.

H<sub>1</sub>: Hipótesis alternativa, plantea que las diferencias o la asociación es significativa estadísticamente.

Si  $p > 0.05$ . No existen evidencias significativas para rechazar la hipótesis nula, por lo que se plantea no diferencias o no asociación.

Si  $p \leq 0.05$ . Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa. Por lo que se acepta que existe relación entre las variables analizadas.

### **Aspectos éticos.**

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, el respeto a los principios bioéticos que van implícitos en los estudios con seres humanos. La información se obtuvo a través de preguntas y de un modelo de recolección de datos que se llenó a partir de los datos consignados en la historia clínica del paciente.

Se pidió a los pacientes seleccionados su consentimiento para participar en el estudio (Anexo 7). Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que cada paciente o familiar obtuvo, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado.

#### **IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

En el presente estudio se realizó una clasificación del total de la muestra en cuanto al riesgo de progresión de la Enfermedad Renal Crónica en cada paciente según la correlación del IFG y la proteinuria al inicio del seguimiento, donde 26 de los pacientes presentaban Muy Alto Riesgo de progresión, lo cual representa el 86,6% del total, mientras que los demás presentaron un Alto Riesgo de progresión.

Tabla 1. Pacientes según grupo de tratamiento y edad. Ciego de Ávila. 2017-2018.

	Grupos de tratamiento	N	%	Media	Desv. típ.	p*
Edad	Con Hebervital sobreañadido	15	50,0	59,3	9,6	0,843
	Sin Hebervital	15	50,0	59,9	8,5	
	Total	30	100,0	59,6	9,0	

\*Prueba T para la igualdad de medias

En la tabla 1 se puede apreciar que la media de edad general fue 59,6 años, con una desviación típica promedio de 9 años, entre las cuales se encuentran el 66,6% del total de los pacientes incluidos en la investigación. Además las medias de edad no presentan diferencias estadísticas significativas, lo cual evidencia que son grupos homogéneos en cuanto a la edad.

Este promedio de edad de los pacientes que se incluyen en el estudio está en concordancia con las características de los pacientes que presentan ERC y que además alcanzan estadios avanzados de la enfermedad, debido a que cada vez existe una tendencia mayor al incremento de la expectativa de vida, así como al aumento de la incidencia de la Diabetes Mellitus y la Enfermedad Renal Crónica a nivel mundial, de lo cual Cuba no está exenta.

La ERC es frecuente en la población diabética de edad avanzada y se asocia con una alta frecuencia de enfermedades crónicas concomitantes y mayor grado de dependencia. (10)

En estudio realizado *Bermejo S et al.* entre los años 1990 y 2013, encontraron la media de edad fue de 62 (50-74) años, lo cual está en concordancia con el grupo de edades de la presente serie. La raza caucásica fue la predominante (n=97; 88%) seguida de la asiática (n=6; 5,5%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. (97)

Son numerosos los estudios que mencionan a la edad como factor de progresión no modificable para el curso de la enfermedad renal crónica. En la literatura revisada no se precisan datos a favor de que la ancianidad, como elemento independiente, contribuya al establecimiento y progresión de tal fenómeno, debido tal vez a la asociación de aquella con factores de riesgo modificables. (98, 99)

Tabla 2. Pacientes según grupo de tratamiento y sexo. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Sexo	Grupos de tratamiento				Total		p*
	Con Hebervital sobreañadido		Sin Hebervital				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Masculino	9	60,0	5	33,3	14	46,7	0,272
Femenino	6	40,0	10	66,7	16	53,3	
Total	15	100,0	15	100,0	30	100,0	

\*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

En la tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento según el sexo biológico, donde el 53,3% corresponde al sexo femenino y el sexo masculino representa el 46,7% del total de la muestra.

La distribución del sexo por grupos de tratamiento no es significativamente diferente, lo cual representa que son grupos homogéneos en cuanto al sexo.

Respecto a la prevalencia de la DM en el contexto americano, *Miranda J y col.*, como parte de una evaluación de los factores de riesgo cardiovascular en América Latina, reporto una razón de prevalencia de la DM ajustada por edad y género en Perú de 0,4, la que resultó menor en promedio a la encontrada en los otros países estudiados, así, esta fue de 1,12 en Argentina; 1,1 en Chile; 0,9 en Colombia; 1,4 en Costa Rica; 2,89 en Puerto Rico; 1,25 en República Dominicana y 0,98 en Venezuela. (41)

En otro estudio realizado en España por *Martínez Candela J et al.*, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a ERC, entre las diferentes medidas antropométricas y el género. (10)

En estudio realizado *Bermejo S et al.*, entre los años 1990 y 2013, el 79% (n=87) de los pacientes eran hombres. Solo el 2,7% (n=3) de los pacientes presentaban DM de tipo 1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. (97)

Tabla 3. Pacientes según progresión de la Enfermedad Renal Crónica y tabaquismo. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Progresión de la ERC	Tabaquismo				Total		p*
	Sí		No		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Aumentada (>5 y hasta 12ml/año)	1	10,0	3	15,0	4	13,3	0,816
Normal (1 y hasta 5ml/año)	5	50,0	7	35,0	12	40,0	
Sin progresión (0 y hasta <1ml/año)	1	10,0	3	15,0	4	13,3	
Regresión (incremento del IFG en >1ml/año)	3	30,0	7	35,0	10	33,3	
Total	10	100,0	20	100,0	30	100,0	

\*U de Mann-Whitney

En la tabla 3 se recoge la distribución de los pacientes según la presencia de tabaquismo y la progresión de la ERC, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con el hábito tóxico y los que no lo presentaron.

El tabaquismo ha sido relacionado desde hace varios años con la progresión de la ERC, evidenciado en diferentes series, donde algunos autores lo han asociado con una mayor disminución progresiva del filtrado glomerular. En este caso no se encontró su asociación, lo cual pudiera estar condicionado por el pequeño tamaño de la muestra, o por el corto tiempo de seguimiento de los pacientes en este estudio, lo que justificaría su correlación en investigaciones futuras.

El hábito de fumar representa uno de los factores directos involucrados en la progresión de la enfermedad renal y se han publicado datos de asociación entre este hábito y el deterioro de la función renal en población general (estudio MRFIT, del estudio PREVEND, estudio de *Halimi et al.*, estudio de *Briganti et al.*) y en pacientes diabéticos. (100-107)

En pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria se ha observado que suspender este hábito disminuye la aparición de microalbuminuria y es de gran importancia en pacientes como estos que tienen un altísimo riesgo de morbimortalidad cardiovascular. (108)

Algunos autores plantean que en cuanto al hábito de fumar no existe una clara evidencia de que su corrección consiga frenar la ERC, aunque si se ha demostrado su beneficio sobre el riesgo cardiovascular a otros niveles. (48)

En los últimos años han aparecido evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y progresión de la ERD. Por otro lado, existen datos fisiopatológicos que relacionan el tabaquismo con la ERD. Trabajos iniciales demostraron que los fumadores presentaban un mayor riesgo de desarrollar ERD que los no fumadores. Del mismo modo, se demostró una asociación entre el hábito tabáquico y la presencia de albuminuria persistente y

nefropatía establecida, así como un efecto dependiente de la dosis entre el número de cigarrillos y el desarrollo de albuminuria, la frecuencia de nefropatía y la reducción de la función renal. Esta asociación fue independiente del control glucémico, la PA y la gravedad de la proteinuria; pero a pesar de estos estudios, la naturaleza del efecto nefrotóxico del tabaco no se ha dilucidado completamente. (109)

Tabla 4. Pacientes según progresión de la Enfermedad Renal Crónica y Proteinuria. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Progresión de la ERC	Proteinuria									
	1ra consulta				4ta consulta					
	Alta		Muy alta		Óptima y alta normal		Alta		Muy alta	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Aumentada (>5 y hasta 12ml/año)	0	0,0	4	15,4	0	0,0	1	7,1	3	20,0
Normal (1 y hasta 5ml/año)	3	75,0	9	34,6	0	0,0	4	28,6	8	53,3
Sin progresión (0 y hasta <1ml/año)	1	25,0	3	11,5	0	0,0	2	14,3	2	13,3
Regresión (incremento del IFG en >1ml/año)	0	0,0	10	38,5	1	100,0	7	50,0	2	13,3
Total	4	100,0	26	100,0	1	100,0	14	100,0	15	100,0
p	0,439*				0,049**					

\*U de Mann-Whitney \*\*Prueba de Kruskal-Wallis

En la tabla 4 se puede apreciar que la progresión de la ERC estuvo en relación con la intensidad de la proteinuria, donde presentaron progresión aumentada o normal el 50% de los pacientes con proteinuria muy alta en la 1ra consulta del seguimiento, durante la 4ta consulta el 73,3% de los pacientes que mantuvieron una progresión normal o aumentada presentaron proteinuria muy alta. En contraste se evidencia además, que los pacientes que lograron un incremento en el IFG manifestaron a la misma vez una disminución en la intensidad de la proteinuria que presentaban al inicio del estudio. Existiendo diferencias

estadísticamente significativas entre la intensidad de la proteinuria al inicio y al final del seguimiento en relación con la progresión de la ERC, lo cual refleja la relación que existe entre la excreción urinaria de albúmina y la disminución del filtrado glomerular.

La disminución de la excreción urinaria de albúmina permite enlentecer la progresión de la Enfermedad Renal Crónica, debido a que se comporta como uno de los factores de progresión más importantes, sobre todo asociado a la Enfermedad Renal Diabética, por lo cual las medidas encaminadas a su disminución constituyen un pilar fundamental en el control y seguimiento de los pacientes con esta patología, para evitar o retardar su llegada al estadio terminal con necesidad de Terapia Renal Sustitutiva, o en muchos casos la aparición de complicaciones, sobre todo cardiovasculares, que causan la muerte de estos pacientes.

En el estudio se caracterizaron además los pacientes según el control de la Tensión Arterial durante el período de tratamiento, donde se constató que el 24,4% de los pacientes presentó en algún momento del seguimiento descontrol de la Tensión Arterial, de los cuales el 71,4% se corresponde con pacientes que mantuvieron una progresión normal o aumentada, de la enfermedad.

Distintos estudios han mostrado la importancia de la proteinuria en la patogenia de la progresión de la ERC, así como la relación de la albuminuria con el pronóstico renal y con la mortalidad en diversas poblaciones de modo independiente del FG y otros factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular. (8)

La progresión y la evolución de la ERC es muy variable entre los sujetos que la padecen. Al no disponer de evidencias suficientes para definir e identificar a aquellos que van a tener una progresión rápida, la recomendaciones evaluar simultánea y sistemáticamente el FG estimado y la albuminuria. Tanto la reducción del FG como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico. Los pacientes con ERC progresiva

sufren también un mayor riesgo cardiovascular, por lo que serán subsidiarios de las medidas de prevención apropiadas. (4)

En el estudio Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) se observó que, a medida que aumentaba la albuminuria y disminuía el FG estimado, el paciente con DM presentaba más acontecimientos cardiovasculares, de manera que para un cociente albúmina/creatinina >300 mg/g y un FG estimado de 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el riesgo de sufrir un acontecimiento cardiovascular o renal fue 3,2 y 22 veces mayor, respectivamente, que en los pacientes con ambos valores normales. (110)

La presencia de proteinuria en el paciente con diabetes, incluso con cifras normales de FG, es un potente indicador de progresión de enfermedad renal y de mortalidad. La macroalbuminuria es mejor predictor de la tasa de deterioro renal que el nivel del FG basal. (32, 111)

Pese a los efectos antiproteinúricos de los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), muchos pacientes diabéticos que reciben este tratamiento no se logra frenar la progresión de la nefropatía, por lo que se buscan estrategias a fin de conseguir una modulación del SRAA más eficaz o estrategias independientes del SRAA. Del mismo modo, la tendencia clínica habitual es retirar dichos fármacos en pacientes con FGe<30 mL/min, es decir ERC estadios 4-5. (42, 112)

Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de función renal y en base a ello hoy se considera a la proteinuria como el más potente predictor de progresión de la ERC, por encima incluso de la hipertensión arterial (HTA). Así el *MDRD Study Group* demostró que el riesgo asociado al incrementode la presión arterial (PA) es más relevante en presencia de proteinuria significativa y en base a ello se recomienda el control estricto en las cifras de PA (<125/75mmHg) en pacientes con proteinuria superior a 1 g/día. (113-115)

Asumiendo que la proteinuria es el factor de riesgo independiente más importante en la progresión de la ERC, es de suponer que cualquier medida que consiga disminuir la proteinuria debería frenar esta evolución. Esta hipótesis se ha confirmado en numerosos ensayos clínicos que han demostrado una relación estadísticamente significativa entre la disminución de la proteinuria y el menor deterioro de la función renal a largo plazo. (48)

Con una amplia evidencia basada en estudios experimentales, el papel de la proteinuria como elemento patogénico de daño renal queda claramente constatado al analizar los numerosos estudios clínicos que demuestran que la reducción de la excreción urinaria de proteínas se asocia de forma consistente con un efecto beneficioso sobre la progresión de la ERD. En diabéticos, la proteinuria no es solo un excelente marcador de la gravedad de la nefropatía, sino que también se ha revelado como el más potente predictor factor de progresión renal, así como de mortalidad y riesgo cardiovascular. Además el cambio en la proteinuria tras el tratamiento es un factor predictor de progresión renal y de morbimortalidad. Por todo ello, la reducción de la proteinuria al mínimo es uno de los objetivos del tratamiento en la ERD. (109)

En estudio realizado *Bermejo S et al.*, entre los años 1990 y 2013, se estudió según la proteinuria en el momento de la biopsia renal en los pacientes con Enfermedad Renal Diabética (n=41). Un 58,5% (n=24) tenían proteinuria en rango nefrótico ( $\geq 3,5$  g/24 h) y un 39,5%(n = 17) proteinuria no nefrótica. Un 41,5% (n=17) precisaron de TRS. Los pacientes que presentaban proteinuria en rango nefrótico tuvieron durante el período de seguimiento mayor incidencia de ERC terminal comparado con el grupo de pacientes que presentaban proteinuria no nefrótica (45,8% n=11 vs. 6,6% n=1; p=0,004). (97)

La influencia de la proteinuria en la progresión de la ERC se ha confirmado en los dos principales estudios de intervención en ERD: los estudios *RENAAL (Reduction in Endpoint in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)* e *IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy*

*Trial*). En el estudio RENAAL, los pacientes con proteinuria <558 mg/g evolucionaron a Insuficiencia Renal Terminal a un ritmo de 18,7 por 1.000 pacientes al año, mientras que aquellos con proteinuria = 2.545 mg/g lo hicieron a un ritmo doce veces superior: 227,8 por 1.000 pacientes al año. Y no solo en pacientes con rangos elevados de proteinuria. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, también valores elevados de excreción urinaria de albumina incluso dentro del rango de la normalidad se asociaron a una mayor progresión a macroalbuminuria e IRC. (116)

La evolución de niveles menores de proteinuria también parece relacionarse con el pronóstico renal. En el estudio *STENO-2*, en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, la progresión a macroalbuminuria se asociaba a una tasa de reducción del filtrado glomerular de 5,4 ml/min/año; los pacientes que se mantuvieron en microalbuminuria perdieron función renal a un ritmo de 3,7 ml/min/año, y aquellos que normalizaron su excreción urinaria de albumina lo hicieron al ritmo más lento, 2,3 ml/min/año. (117)

Tabla 5. Pacientes según progresión de la Enfermedad Renal Crónica y Hemoglobina glucosilada. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Progresión de la ERC	Hemoglobina glucosilada							
	1ra consulta				4ta consulta			
	De 4 a 7 %		Más de 7 %		De 4 a 7 %		Más de 7 %	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Aumentada (>5 y hasta 12ml/año)	0	0,0	4	20,0	1	5,3	3	27,3
Normal (1 y hasta 5ml/año)	4	40,0	8	40,0	7	36,8	5	45,5
Sin progresión (0 y hasta <1ml/año)	2	20,0	2	10,0	2	10,5	2	18,2
Regresión (incremento del IFG en >1ml/año)	4	40,0	6	30,0	9	47,4	1	9,1
Total	10	100,0	20	100,0	19	100,0	11	100,0
p*	0,227				0,029			

\*U de Mann-Whitney

En la tabla 5 se puede apreciar que el control metabólico de los pacientes en estudio, evaluado a través de la Hemoglobina glucosilada, tuvo una estrecha relación con la progresión de la ERC debido a que el 60% los pacientes que presentaron Hemoglobina glucosilada mayor del 7% en la 1ra consulta del seguimiento, se mantuvieron con progresión aumentada o normal, pese a una mejoría en el control metabólico durante el seguimiento, evidenciado por una disminución de los valores de Hemoglobina glucosilada en la 4ta consulta.

El 57,9% de los pacientes que alcanzaron un adecuado control metabólico durante el periodo de estudio, no presentaron progresión de la ERC, y mejor aún manifestaron una regresión de la enfermedad, traducida en la elevación del filtrado glomerular en relación al que se le había estimado al inicio del seguimiento.

En estos aspectos se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el control metabólico al inicio y al final del seguimiento en relación con la progresión de la enfermedad, lo cual refleja la relación que existe entre la hiperglucemia y la progresión de la Enfermedad Renal Crónica.

En los pacientes con Enfermedad Renal Diabética es importante el adecuado control metabólico, sobre todo evitando la hiperglucemia, debido a que constituye un factor de progresión determinante en el paciente con Diabetes Mellitus, siendo vital su seguimiento con Hemoglobina glucosilada, a pesar de las limitaciones que representa en estos pacientes debido a la disminución del tiempo de vida media de los hematíes, las transfusiones sanguíneas y al uso, en la mayoría de los casos, de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE).

En pacientes diabéticos se recomienda un objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1C) < 7 % (GR 1A), salvo en casos frágiles con riesgo de hipoglucemias o con comorbilidades importantes que reduzcan la expectativa de vida, en los que el objetivo será una HbA1C entre 7,5 % y 8 %. En pacientes muy ancianos y frágiles puede considerarse un objetivo de HbA1C más laxo de < 8,5 %. (4, 118)

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* demostró que el tratamiento intensivo de la glucemia (HbA1c 7,9% frente a 7%) reducía un 25% las complicaciones microvasculares en general, un 33% la aparición de microalbuminuria, y un 39% la progresión a proteinuria. (119)

A partir de este estudio, se estableció como objetivo general alcanzar una HbA1c inferior al 7%. Sin embargo, el estudio UKPDS se llevó a cabo en pacientes con debut de diabetes mellitus tipo 2, en el cual muchos de sus pacientes no presentaban enfermedad cardiovascular y aún no presentaban ERC, por lo que sus resultados y conclusiones no pueden aplicarse en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de corta evolución, sin comorbilidad importante, con un bajo riesgo de episodios de hipoglucemia y con buena expectativa de vida, es recomendable realizar un control glucémico intensivo y alcanzar una HbA1c de 6,5-7%. Esta recomendación podría ser aplicable a pacientes con DM2 y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), especialmente si presentan microalbuminuria, ya que el control estricto de la glucemia en estos casos puede retrasar la progresión de la lesión renal. (32)

El control de la hiperglucemia disminuye la progresión de la ERD e induce reversión de la proteinuria y de lesiones histológicas avanzadas. Cuando existió mejor control de la glucemia mejoró la proteinuria, el FG y la HTA en pacientes con diabetes tipo 1, seguidos durante 30 años. (34)

En un metaanálisis en pacientes con DM tipo 1 con normo o microalbuminuria, la reducción en el riesgo de presentar un incremento en la tasa de excreción urinaria de albumina (EUA) fue del 66% en el grupo de control glucémico intensivo, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional. (109)

Tabla 6. Pacientes según grupos de tratamiento e Índice de filtrado glomerular. Ciego de Ávila. 2017-2018.

IFG	Grupos de tratamiento	N	Media	Desv. típ.	p*
Consulta 1	Con Hebervital sobreañadido	15	29,3	6,0	0,010*
	Sin Hebervital	15	36,0	7,2	
Consulta 2	Con Hebervital sobreañadido	15	31,3	6,2	0,179*
	Sin Hebervital	15	34,5	6,7	
Consulta 3	Con Hebervital sobreañadido	15	32,2	7,2	0,706*
	Sin Hebervital	15	33,2	6,5	
Consulta 4	Con Hebervital sobreañadido	15	33,5	8,9	0,772*
	Sin Hebervital	15	32,6	6,4	

Prueba de Friedman en el grupo con Hebervital sobreañadido 0,001

Prueba de Friedman en el grupo sin Hebervital 0,000

\*Prueba T para la igualdad de medias

En la tabla 6 se evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento al inicio de la investigación, luego durante el período de seguimiento no existieron estas diferencias estadísticas entre los dos grupos.

Además, se puede apreciar que en el grupo que recibió el Hebervital sobreañadido, presentaron medias de filtrado glomerular inferiores a las del grupo que no recibió tratamiento con el Hebervital, pero se comportaron de forma opuesta, al final del seguimiento el grupo que recibió el Hebervital experimentó una elevación del IFG como promedio de 4,2 ml/min/1.73, a la vez que en el otro grupo, los pacientes presentaron como promedio una disminución del IFG de aproximadamente 3,4 ml/min/1.73 en el año de seguimiento.

En cada uno de los grupos existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias del IFG al inicio y al final del seguimiento, lo cual muestra las variaciones en la tasa de filtrado glomerular durante un año, que fueron diferentes en cada uno de los grupos, debido a que en el grupo donde se usó

Hebervital predominó la regresión o la no progresión de la ERC, y en el grupo con tratamiento convencional presentaron una progresión normal o aumentada de la ERC.

En este caso, se puede apreciar que el uso del Hebervital además del tratamiento protocolizado de la Enfermedad Renal Diabética está en relación con la disminución de la progresión de la Enfermedad Renal Crónica, siendo más significativo en los pacientes con mejor control metabólico, y menores tasas de proteinuria.

Se han descrito factores de riesgo de progresión a Enfermedad Renal Crónica Terminal en la Enfermedad Renal Diabética, que incluyen una historia familiar de DM, hábito tabáquico, nivel de glucemia y lípidos, presión arterial y excreción urinaria de albúmina, así como nuevos marcadores bioquímicos emergentes. (120)

Se conoce que la tasa de FG y la proteinuria son los mejores marcadores de daño renal y progresión. El FG señala la magnitud del daño y la proteinuria, la velocidad de progresión. (121)

El bloqueo del SRAA, enlentece la progresión de la ERD. En cambio, en el estudio de *Bermejo S, et al.* no se observaron diferencias en cuanto a la progresión de la función renal (en términos de creatinina plasmática, FGe y necesidad de TRS) entre los grupos divididos según tratamiento con bloqueadores del SRAA o sin este. Dichas diferencias podrían estar relacionadas con varios factores: 1) peor función renal en el momento basal, 2) menor tiempo de seguimiento de los pacientes y 3) tamaño muestral pequeño (sin poder alcanzar la potencia estadística necesaria), especialmente pacientes con ERD y  $FGe < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . (42)

La cuestión de si una enfermedad renal crónica puede presentar una regresión es enormemente compleja. Se han realizado numerosos estudios en humanos en los que se ha observado, en el mejor de los casos, un enlentecimiento en la

velocidad de disminución de la función renal. Hay, no obstante, estudios experimentales en los que parece conseguirse una regresión.(122-126)

En su estudio, *Qing Li, et al.* Comprobaron que después de una lesión isquémica, las células progenitoras renales y las células mesenquimales residentes del riñón se activan y muestran algún nivel de potencial regenerador. Varios estudios han mostrado el potencial terapéutico aislando células progenitoras renales y las células mesenquimales en los modelos de Lesión Renal Aguda experimentales. Sin embargo, estas células no están disponibles en grandes volúmenes. Recientemente los adelantos demostraron que las células madres pluripotentes inducidas pueden ser más rápidamente accesibles para la regeneración del riñón. Por consiguiente, en este estudio, se diferenciaron las células madres pluripotentes inducidas en el linaje renal para obtener un número suficiente de células progenitoras renales. La regeneración del riñón requiere muchos tipos celulares de la nefrona, el trasplante renal de todos tipos celulares derivados de las células madres pluripotentes inducidas pueden ofrecer la ventaja de generar más de un tipo celular del riñón adulto. (89)

El incremento de la prevalencia de la enfermedad renal crónica en la población adulta hace muy necesario identificar terapias que frenen o reviertan su progresión hasta el fallo renal terminal. La aplicación de terapias celulares para frenar la progresión de enfermedades renales es una aproximación muy prometedora debido a su capacidad inmunomoduladora y regenerativa. El efecto protector de células madre mesenquimales (MSC) no es debido a su transdiferenciación, sino al impacto de su actividad en el tejido dañado. (92)

En distintos estudios en los que se analiza la nefropatía diabética, la administración de células mesenquimales procedentes de la médula ósea (BM- MSC) de origen murino o humano ha demostrado la reversión de la hiperglucemia y glucosuria inducida por la administración de estreptozotocina. En el modelo de inducción de glomerulosclerosis por adriamicina, las MSC pueden desplazarse hasta el riñón dañado y proveer de factores de

supervivencia que preservan la viabilidad de los podocitos mientras reducen la inflamación y esclerosis glomerular. (92)

Tabla 7. Pacientes según progresión de la Enfermedad Renal Crónica y adherencia al tratamiento. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Progresión de la ERC	Adherencia al tratamiento				Total		p*
	Total		Parcial				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Aumentada (>5 y hasta 12ml/año)	2	7,7	2	50,0	4	13,3	0,071
Normal (1 y hasta 5ml/año)	11	42,3	1	25,0	12	40,0	
Sin progresión (0 y hasta <1ml/año)	3	11,5	1	25,0	4	13,3	
Regresión (incremento del IFG en >1ml/año)	10	38,5	0	0,0	10	33,3	
Total	26	100,0	4	100,0	30	100,0	

\*U de Mann-Whitney

En la tabla 7 se muestra la relación entre la adherencia al tratamiento y la progresión de la Enfermedad Renal Crónica, donde se evidencia que el 50% de los pacientes que presentaron una adherencia parcial al tratamiento, tuvieron una progresión aumentada de la enfermedad; mientras la totalidad de los pacientes que tuvieron una regresión de la ERC tuvieron una adherencia total al tratamiento.

La adherencia al tratamiento guarda relación con la progresión de la ERC, a la vez que el grado de progresión se encuentra condicionado por el grado de control metabólico y la proteinuria de cada paciente, así como del control de los demás factores de riesgo involucrados en la progresión de la Enfermedad Renal Diabética; en la presente serie también la progresión está influenciada por el uso o no del FSC-G.

Los estándares actuales de las guías de práctica clínica y de los documentos para la prevención y el manejo de la DM y de la ERD incluyen diversos

elementos: el control adecuado de la hiperglucemia y de la presión arterial, la intervención sobre factores de riesgo renal y cardiovascular (CV), un estilo de vida saludable con ejercicio apropiado a la situación de cada paciente, una dieta adecuada en relación con la ingesta de sodio y proteínas, adecuación de hidratos de carbono, abandono del hábito tabáquico, vigilancia lipídica, tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, adecuación de fármacos hipoglucemiantes a la función renal de cada paciente a lo largo de la evolución de la ERD y control coordinado multifactorial y multidisciplinar para evitar la progresión del daño micro y macrovascular. (9, 127)

El denominado manejo integral del paciente de riesgo cardiorrenal constituye la base de la prevención de la progresión de la ERC. Aunque pueden establecerse matices diferenciales entre las medidas de prevención de la progresión de la ERC y las medidas de prevención cardiovascular, las bases para una prevención global serán las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, el control de la HTA, el bloqueo del SRA y el control metabólico, fundamentalmente, glucémico y lipídico; lo cual estará garantizado por el cumplimiento del tratamiento farmacológico y no farmacológico por parte del paciente. (4)

*Rioja, et al.* publicaron también resultados donde a mayor descontrol de la TA, mayor deterioro glomerular y con ello la microalbuminuria. Se detectó descontrol metabólico considerable en los pacientes ingresados con valores hematimétricos, de hiperglucemia, dislipidemia e hiperuricemia como los más importantes. La primera de ellas, clásicamente ha acompañado a las restantes antes y durante la nefropatía diabética. El control glucémico supone a largo plazo la optimización de valores de laHbA1c. (128)

La valoración y seguimiento integral del paciente diabético requieren pautas más efectivas de tratamiento y prevención que, a pesar de estar establecidas como parte de las políticas de salud de Cuba, aún no aportan resultados en toda su dimensión; en este sentido son importantes la cooperación y

concientización del enfermo sobre su proceso morboso y la percepción potencial de los riesgos, así como la agudeza del profesional de la salud en su labor educativa, preventiva y curativa, y la referencia oportuna del paciente a otros especialistas para la valoración de las complicaciones. (129)

Tabla 8. Pacientes según reacciones adversas. Ciego de Ávila. 2017-2018.

Reacciones adversas (n=15)	No.	%
Dolores musculares	13	86,7
Cefalea	10	66,7
Náuseas	9	60,0
Vómitos	5	33,3
Diarreas	4	26,7
Hipoglicemia	3	20,0
Cólicos abdominales	2	13,3

En la tabla 8 se muestran las frecuencias de las reacciones adversas relacionadas con el uso del FSC-G, que presentaron los pacientes durante los días de la administración del medicamento; se puede apreciar que predominaron los dolores musculares y la cefalea en un 86,7% y un 66,7% respectivamente; seguido de las náuseas en un 60,0%.

Los cólicos abdominales y la hipoglicemia fueron las menos reportadas para un 13,3% y un 20,0% respectivamente.

Como observación adicional en esta serie, a mayor edad del paciente existió menor cantidad e intensidad de las reacciones adversas, las cuales han sido descritas en los diferentes estudios publicados sobre el uso y seguridad del FSC-G.

Las reacciones adversas reportadas en el presente estudio relacionadas al uso del Hebevital, se corresponden con las reportadas por Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED),

perteneciente al Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP), donde se reporta que el efecto secundario clínico más frecuente cuando se administra Hebervital a las dosis recomendadas es el dolor osteomuscular, que suele ser leve o moderado y responde bien a los analgésicos habituales. Menos frecuentes es la disuria leve o moderada y la literatura reporta casos aislados de hipotensión que no precisó tratamiento clínico. (130)

La literatura reporta con similares comerciales, además, cefalea, artralgias, esplenomegalia, diarrea, alopecia, osteoporosis y exantema, así como: vasculitis, hepatomegalia, anemia, epistaxis, reacción en el sitio de la inyección, trombocitopenia y alteraciones de enzimas hepáticas, ácido úrico y niveles de glucosa. (130)

## **V. CONCLUSIONES.**

La distribución del sexo y la edad por grupos de tratamiento no fue significativamente diferente, lo cual representa que ambos grupos son homogéneos. Los pacientes del estudio presentaban mayormente Muy Alto riesgo de progresión de la Enfermedad Renal Crónica al inicio del periodo de seguimiento. Las cifras elevadas de proteinuria y de hemoglobina glucosilada en los pacientes estuvo en relación con una mayor progresión de la enfermedad, y su reducción permitió un enlentecimiento de la progresión o recuperación de la función renal. Las reacciones adversas reportadas asociadas al uso del Hebevital fueron leves, y se correspondieron con las descritas en la literatura en relación a este medicamento. La recuperación de la función renal o la no progresión de la misma fue significativamente superior en los pacientes que fueron tratados con el Hebevital sobreañadido, a la vez que los que no lo recibieron experimentaron un descenso del filtrado glomerular durante el período de seguimiento. Se requiere un período de seguimiento más extenso para evaluar a largo plazo y con otro número de dosis del Hebevital, su influencia sobre la función renal.

## **VI. RECOMENDACIONES.**

- Se recomienda continuar con la presente investigación durante un período de tiempo más prolongado y con mayor número de pacientes, para evaluar a largo plazo el efecto del Hebevital sobre la función renal, en pacientes con Enfermedad Renal Diabética, así como la posibilidad de administración del medicamento en más de una ocasión en cada paciente, para comparar su efecto a diferentes dosis.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. López Martínez A, Guerra Frómeta A, Torres Boza E. Supervivencia del adulto mayor diagnosticado con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento de hemodiálisis. *RevMéd Granma*. 2014; 18(3):12-21
2. Hernández Álvarez P, Concepción López K, Hernández San Blas JC, Moyano Alfonso I, García Blanco Y. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica. Ventajas y desventajas en ancianos. *MEDICIEGO*. 2014; 20 (Supl.1):1-9.
3. Alcázar Arroyo R, Orte Martínez L, y Otero González A. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2008; 1(3): 3-6.
4. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(3):302-316.
5. Górriz Teruel JL, Otero González A. Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2008; 1(3): 7-15.
6. Mesa Benítez M, Vázquez Adán Y, Álvarez Mesa NR. Depresión y ansiedad en los pacientes de hemodiálisis, Instituto de Nefrología, 2011-2012. *RevHosp Psiquiátrico de La Habana [Internet]*. 2013 [citado 18 Feb 2016];10(3):[aprox. 20p]. Disponible en: [http://www.revistahph.sld.cu/hph3-2013/hph\\_04313.html](http://www.revistahph.sld.cu/hph3-2013/hph_04313.html)
7. Martínez Gallardo R, Ferreira Morong F, García Pino G, Cerezo Arias I, Hernández Gallego R, Caravaca F. Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal crónica avanzada: relación con el acceso vascular. *Nefrología*. 2012; 32(2):206-212.
8. Martínez-Castelao A, Górriza JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *EndocrinolNutr*. 2014; 61(9):25-43.

9. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Navarro-González JF, Górriz JL. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? *Nefrología*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.011>
10. Martínez Candela J, Sangrós González J, García Soidán FJ, Millaruelo Trillo JM, Díez Espino J, Bordonaba Bosque D, et al. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrología*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.025>
11. Yuh-JerShen A, Brar SS, Khan SS, Kujubu DA. Association of race, heart failure and chronic kidney disease. *FutureCardiology*. 2011; 2(4):441-454.
12. Díaz Zambrano L, Ospina Zamora A. Factores de riesgo de infección asociada a catéter de hemodiálisis, IPS Florencia 2012[tesis]. Colombia: Universidad Surcolombiana. Facultad de Salud; 2013.
13. Douthat W. Compendio sobre recomendaciones de la SAN: para la práctica clínica nefrológica. Buenos Aires: Publicaciones Latinoamericanas, 2011.164 p.
14. Pérez Escobar MM, Herrera Cruz N, Pérez Escobar E. Mortalidad de los adultos en hemodiálisis crónica en Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. *Rev. Arch Med Camagüey*. 2017; 21(1).
15. Enfermedad Renal Crónica. Cuba 2012 [Internet]. La Habana: Instituto de Nefrología; c. 2013 [actualizada 2Feb 2013; citado 23 May 2016] [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/nefrologia/files/2013/06/anuario-nefrologia-2012.pdf>
16. Martín de Francisco AL. Insuficiencia renal crónica. *FMC: Nefrología e Hipertensión*. 2007; 3(9):66-70.
17. Bencomo Rodríguez O. Enfermedad renal Crónica: prevenirla, mejor que tratarla. *Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]*. 2015 [citado 25 Abr 2016];31(3):[aprox. 12p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252015000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000300010&lng=es)

18. Lorenzo Sellarés V. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo Sellarés V, López Gómez JM, editors. Nefrología al Día. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; 2010. P. 335-352
19. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF. Guía ERBP sobre la diabetes en la enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos? Nefrología. 2017; 37(6):567–571.
20. Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrología. 2010; 30(1):78-86.
21. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2007; 49(Suppl 2): S1-179.
22. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013; 3(1):1-308.
23. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014; 34(3):302-316.
24. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(1):331–335.
25. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. [Internet]. 2016 [citado 19 Ago 2018]. Disponible en <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>
26. Okparavero A, Foster MC, Tighiouart H, Gudnason V, Indridason O, Gudmundsdottir H, et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(1):439–444.
27. Metsärinne K, Brøijersen A, Kantola I, Niskanen L, Rissanen A, Appelroth T, et al. High prevalence of chronic kidney disease in Finnish patients

- with type 2 diabetes treated in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2015; 9(1):31–38.
28. Lamine F, Lalubin F, Pitteloud N, Burnier M, Zanchi A. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly*. 2016; 146(1):14-28.
29. Díaz Díaz O, Orlandi González N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2016.
30. Górriz Teruel JL, Martínez Castela A, Mora Fernández C, Navarro González JF. Diabetes y enfermedad renal crónica. 2da ed. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 2011.
31. Kpozehouen A, Djrolo F, Sossa CJ, Gbary AR, Chouehanou Y, Fambo D, et al. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus in Benin. *Open Journal of Epidemiology*. 2015; 5(1):163-173. <http://dx.doi.org/10.4236/ojepi.2015.53021>
32. Gómez-Huelgas R, Martínez Castela A, Artola S, Górriz Teruel JL, Menéndez E. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(2):85.e1–85.e10.
33. Bolignano D, Zoccali C. Non-proteinuric rather than proteinuric renal diseases are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(2):194–199. doi: 10.1093/ndt/gfw440
34. Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozod W, Tufro A, et al. Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. *Nefrología*. 2015; 35(2):131-138.
35. Williams ME. Diabetic kidney disease in the older adult: an update. *AgingHealth*. 2009; 5(5):625–663.
36. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: Clinical pathological study. *J Biomedical Science and Engineering*. 2013; 6(1):20-25.

37. Hobeika L, Hunt KJ, Neely BA, Arthur JM. Comparison of the Rate of Renal Function Decline in Non-Proteinuric patients with and without Diabetes. *Am J Med Sci*. 2015; 350(6):447–452.
38. Martínez Castillo E, BazanaNunez MG. Nefropatía diabética: elementos sustantivos para el ejercicio clínico del médico familiar. *Aten Fam*. 2018; 25(2):80-82. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.2.63562>
39. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.
40. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Nefropatías diabéticas. *Bibliomed* [Internet]. 2018 Abr [citado 18 Jul 2018];25(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/04/bibliomed-abril-2018.pdf>
41. Herrera Anazco P, Hernández AV, Mezones Holguín E. Diabetes mellitus y nefropatía diabética en el Perú. *Nefrolog Dial Traspl*. 2015; 35(4):229-237.
42. Bermejo S, García CO, Rodríguez E, Clara Barrios C, Otero S, Mojal S, et al. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal diabética avanzada. *Nefrología*. 2018; 38(2):197–206. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.003>
43. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379(9811):165-180.
44. Laborí Quesada P, Laborí Gallego AM, Velázquez Reyes M, Leyva Rojas AD, Sosa Ramos LS. Caracterización de pacientes diabéticos con microalbuminuria. *Rev electrón* [Internet]. 2016 [citado 16 Feb 2018];41(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/733>
45. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. MINSAP; 2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>.

46. Sosa Barberenal N, Polo Amarantell RA, MendezRogríguezSN , Sosa Barberenal M. Caracterización de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. *Medisur*. 2016; 14(4):1-8.
47. Looker HC, Colombo M, Hess S, Brosnan MJ, Farran B, Dalton RN, et al. Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Kidney International*. 2015; 88(1):888–896.
48. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. *Prevenccsecund*. 2008; 1(3): 17-21.
49. Pons R, Torregrosa E, Hernaindez-Jaras J et al. Estimation of the cost in the farmacologic treatment of chronic renal failure. *Nefrología*. 2006;26(3):358-364.
50. Gimeno Orna JA, Blasco Lamarca Y, Campos Gutiérrez B, Molinero Herguedas E, Lou Arnal LM, García García B. Riesgo de mortalidad asociado a enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo 2 durante un seguimiento de 13 años. *Nefrología*. 2015; 35(5):487–492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.025>
51. Barranco Hernández E. Hemodiálisis en el paciente diabético. En MagransBuch Ch, Barranco Hernández E, Ibars Bolaños EV. *Hemodiálisis y Enfermedad Renal Crónica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 385-390.
52. Kellum JA, Devarajan P. What can we expect from biomarkers for acute kidney injury? *Biomarkers in Medicine*. 2014; 8(10):1239-1245. doi:10.2217/bmm.14.82.
53. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J ClinInvest*. 2006; 116(2):288-296.
54. HemmelgarnManns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303(5):423-429.
55. Matshushita, V, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality

- in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9731):2073-2081.
56. Veldevd, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79(12):1341-1352.
57. Astor Matsushita K, Gansevoort RT et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-1340.
58. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(1):9-5.
59. Cedeño Mora S, Goicoechea M, Torres E, Verdalles U, Pérez de José A, Verde E, et al. Predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017; 37(3):293–300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.002>
60. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*. 2009;55(1):24-38.
61. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *RevEspCardiol*. 2011; 64(12):1182–1192.
62. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23):2473-2483.
63. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(6):1-308.

64. Hostetter TH, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981; 241(1):85-93.
65. Feng Z, et al. Glomerular aging in females is a multi-stage reversible process mediated by phenotypic changes in progenitors. *Am J Pathol.* 2011; 167(2):355-363.
66. Greenwood HL, Singer PA, Downey GP, Martin DK, Thorsteinsdottir H, Daar AS. Regenerative Medicine and the developing World. *PLOS Med* 2006;3(9):11-18.
67. Gifford S, Zambon JP, Orlando G. Recycling organs – growing tailor-made replacement kidneys. *Regenerative Medicine.* 2015; 10(8):913-915. doi:10.2217/rme.15.60
68. Pimentel Parra GA, Murcia Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. *PerinatolReprodHum.* 2017; 31(1):28-33.
69. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo, H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008; 451:141-6.
70. Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblast. *ProcNatlAcadSci USA.* 2008; 105(1):2883-2888.
71. Cortina LD, Hernández P, López MR, Artaza H, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: Método simplificado. *Rev CubanaHematolInmunolHemoter.* 2008; 24(3):1-12.
72. González Iglesias A I, Forrellat Barrios M, González Suárez T, SalgadoArozena O, Fernández Delgado N, Hernández Ramírez P H , et al. Obtención y procesamiento de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para terapia celular en enfermedades angiológicas. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.* 2011; 27(3):356-364.
73. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Factores de crecimiento y regeneración renal. *Nefrologia.* 2011; 30(4):385-93.

74. Espinoza F, Aliaga F, Crawford PL. Escenario actual y perspectivas de la terapia con células madre mesenquimales en medicina intensiva. *Rev Med Chile*. 2016; 144(1): 222-231.
75. Hartman HA, Lai HL, Patterson LT. Cessation of renal morphogenesis in mice. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007; 31(2):379-387.
76. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006; 22(1):509-529.
77. Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med*. 2006; 57(1):365-380.
78. Morigi M, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice. *Stem Cells*. 2008; 26(8):2075-82.
79. Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am SocNephrol*. 2003; 14(12):3138-3146.
80. Held PK, et al. In vivo genetic selection of renal proximal tubules. *MolTher*. 2006; 13(1):49-58.
81. Oliver JA, et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest*. 2004; 114(6):795-804.
82. Sagrinati C, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am SocNephrol*. 2006; 17(9):2443-2456.
83. Humphreys BD, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell*. 2008; 2(3):284-291.
84. Romagnani P, Kalluri R. Possible mechanisms of kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2009; 2(1):3-9.
85. Ronconi E, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am SocNephrol*. 2009; 20(2):322-332.

86. Anders HJ. Immune system modulation of kidney regeneration—mechanisms and implications. *NatRevNephrol.* 2014. 10;(1) 347–358. doi:10.1038/nrneph.2014.68
87. Appel D, et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am SocNephrol.* 2009; 20(2):333-343.
88. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(4):189–200. doi: 10.1038/nrneph.2011.16.
89. Li Q, Tian S, Guo Y, Niu X, Hu B, Guo S, Wang N. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived renal stem cells improved acute kidney injury. *Cell Biosci.* 2015; 5(45):1-9. doi: 10.1186/s13578-015-0040-z
90. Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, Peired A, Mazzinghi B, Sagrinati C, et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells.* 2012;30(8):1714–1725. doi: 10.1002/stem.1130.
91. Han X, Zhao L, Lu G, Ge J, Zhao Y, Zu S, et al. Improving outcomes of acute kidney injury using mouse renal progenitor cells alone or in combination with erythropoietin or suramin. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(3):74. doi: 10.1186/scrt225.
92. Rovira J, Diekmann F, Campistol JM, Ramírez-Bajo MJ. Uso terapéutico de las vesículas extracelulares en insuficiencia renal aguda y crónica. *Nefrología.* 2017; 37(2):126–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.006>
93. Pérez N, Cruz Y, Moya G, Costa L, Betancourt L, Besada V, et al. Caracterización estructural del factor estimulador de colonias de los granulocitos, Hebevital. *Vacci Monitor.* 2014;23(1):3-10.
94. Tabar V, Studer L. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: challenges and recent progress. *Nat Rev Genet.* 2014; 15(2): 82–92. doi: 10.1038/nrg3563.

95. Morera Barrios LM, Socarrás Ferrer BB, Bencomo Hernández A, González-Mugica Romero R. Utilización de las células madre mesenquimales en el trasplante renal. *RevCub de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2014;30(3):294-297.
96. Jiménez CE, Randial LR, Silva I. Uso de células pluripotenciales en el tratamiento de la isquemia crítica. *RevColomb Cir.* 2017;32(1):146-151.
97. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, et al. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrología.* 2016; 36(5):535–544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.06.006>
98. Vera Miyar CR, Hernández García RE. *Vejez ¿aliada de las enfermedades crónicas?* Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2014.
99. Miranda-Folch JJ, Alemán-Marichal B, Vega-Jiménez J, García-Cuervo D, Arocha-Molina Y, Rivero-Rodríguez L. Factores de progresión de disfunción renal en diabéticos ingresados en Medicina Interna. *Rev Med Electrón [Internet].* 2016 [citado 16 Feb 2018];38(6):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242016000600002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000600002)
100. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334:13-18.
101. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000; 133:585-591.
102. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Lebranchu Y, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *KidneyInt.* 2000; 58:1285-1292.
103. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, et al. Smoking is associated with renal impairment

- andproteinuria in the normal population: The AusDiab kidney study. Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:704-712.
104. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de ZeeuwD, de Jong PE, PREVEND study group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int.* 2005; 67:1967-1973.
105. De Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, YoungB, Cleary PA, et al., Diabetes control and complication trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study research group. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:235-243.
106. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004; 66:1596-1605.
107. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001; 50:2842-2849.
108. Fierro JA, Zavala C. ABC de la nefropatía diabética: una guía práctica para el médico general. *Rev Med Clin Condes.* 2010; 21(4) 579-583.
109. Górriz Teruel JL, Martínez Castela A, Mora Fernández C, Navarro-González JF. Diabetes y enfermedad renal crónica. Módulo 1. Epidemiología, patogenia, factores de progresión y detección de la nefropatía diabética. Madrid: Editorial Nefrología; 2012. p. 1-20.
110. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(2):1813–1821.

111. Ortega Filártiga EA. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética. *Rev. Nac. Itauguá*. 2013; 5(1):18-28.
112. Monfá E, Rodrigo E, Belmar L, Sango C, Moussa F, Ruiz San Millán JC, et al. La ingesta elevada de sodio disminuye la respuesta antiproteinúrica del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona en el trasplante renal. *Nefrología*. 2016; 36(5):545–551. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.018>
113. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker LG, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994; 330(1):877-884.
114. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert IA, Hunsicker LG. For the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med*. 1995; 123(1):754-762.
115. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Kusek JW. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997; 51(1):1908-1919.
116. GalceránGui JM. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. *Impact Factor*. 2017; 1(167):1-17.
117. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(1):2784-2788.
118. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J KidneyDis*. 2018; 71(6):884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026

119. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837–853.
120. Maclsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J KidneyDis*. 2014; 63(2):39–62.
121. Lorenzo Sellarés V. Análisis de la frecuentación de Urgencias en consulta ERCA (enfermedad renal crónica avanzada): enseñanzas para optimizar el inicio programado en tratamiento renal sustitutivo. *Nefrología*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.006>
122. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):851-860.
123. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):861-869.
124. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):870-878.
125. Vilayur E, Harris DC. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *NatRevNephrol*. 2009; 5(7):375-383.
126. Francisco ALM. El futuro del tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2010; 30(1):1-9.
127. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2017;9(2):14-27.
128. Rioja J, Moreno T, Coca I, et al. Análisis preliminar de la relación de la enfermedad arterial periférica y otros marcadores de la arteriosclerosis con la nefropatía diabética. *Clínica e Investigación en*

- Arteriosclerosis [Internet]. 2013 [citado 18 Ago 2018];26(5):229-235. Disponible en: <http://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0214916814000400?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0214916814000400%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
129. Cardoso Arango E, Hernández San Blas JC, Robert Companioni L, García García AL, García Martín D. Comportamiento de algunas variables clínicas en pacientes con nefropatía diabética. *Mediciego* [Internet]. 2016 [citado 17 Feb 2018];22(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2016/mdc163b.pdf>.
130. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resumen de las características del producto Hebevital. La Habana, 2016.

## **VIII. ANEXOS.**

### **ANEXO 1: Protocolo para el manejo de la Enfermedad Renal Diabética.**

**Introducción:** La Enfermedad Renal Crónica (ERC) está considerada como un problema de salud pública global. El tratamiento puede prevenir o retrasar las complicaciones derivadas de una disminución de la función renal, enlentecer la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo cardiovascular.

En la actualidad el número de diabéticos en el mundo se sitúa alrededor de 154 millones y se prevé que esa cifra se doblará en los próximos 20 años, siendo las previsiones más alarmantes en los países en desarrollo en donde se prevé un incremento de 99 millones de diabéticos hasta 286 millones en el año 2025. Teniendo en cuenta que el 40% de los diabéticos presentarán durante su evolución algún grado de nefropatía, esto plantea un problema epidemiológico mundial.

El término diabetes mellitus (DM) describe un síndrome donde existe un trastorno metabólico de causa múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado de defectos en la secreción, en la acción de la insulina o en ambas. Sin tratamiento progresa hacia la deshidratación, la hiperosmolaridad, la cetoacidosis, el coma y la muerte, o hacia complicaciones crónicas con aceleración de la aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica), aparición de microangiopatía (enfermedad renal diabética, retinopatía diabética) y la neuropatía en los casos que evolucionan durante largo tiempo.

El 50% de los diabéticos tipo 1 desarrollan IRC por nefropatía diabética, 10 – 30 años después de ser diagnosticada la diabetes. El 10% de los diabéticos tipo 2 desarrollan IRC por nefropatía diabética, pero al aparecer en personas de mayor edad, y con mayor mortalidad cardiovascular – factores que limitan su esperanza de vida -, puede ser que el diagnóstico se haya estimado en menor de lo real.

Actualmente se considera que el riesgo de padecer nefropatía es similar para el diabético tipo 1 y para el tipo 2, y que una vez aparecida la proteinuria, la progresión a IRC es igual en ambos grupos.

### 1.- Concepto:

La Enfermedad Renal Diabética (ERD), se define como el diagnóstico presuntivo de la Enfermedad Renal Crónica, causada por la Diabetes Mellitus (complicación microvascular), con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Esa afectación se acompañará de hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es frecuente, pero su ausencia no excluye la existencia de ERD, y más aún en el caso de la diabetes mellitus tipo 2.

### 2.- Estadios de la Enfermedad Renal Crónica.

Estadio	Descripción	FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Lesión renal persistente <sup>a</sup> con FGe normal o ↑	> 90
2	Lesión renal persistente <sup>a</sup> con ↓ ligera de la FGe	60-89
3	↓ moderada de la FGe	30-59
4	↓ importante de la FGe	15-29
5	Insuficiencia renal terminal o en diálisis	< 15 o diálisis

FGe: filtrado glomerular estimado.

<sup>a</sup> Definición de lesión renal según la National Kidney Foundation: «Anomalías histopatológicas o marcadores de lesión renal, incluidas alteraciones analíticas en sangre y orina o pruebas de diagnóstico por la imagen»<sup>52</sup>.

### 3.- Clasificación según estadios de la Enfermedad Renal Diabética.

#### ESTADIO 1. HIPERTROFIA RENAL-HIPERFUNCIÓN

El tamaño renal y el Filtrado Glomerular (FG) están aumentados prácticamente en todos los pacientes ya en el momento del diagnóstico.

#### ESTADIO 2. LESIÓN RENAL SIN SIGNOS CLÍNICOS

En los 2 o 3 años siguientes la membrana basal aumenta su espesor. Se incrementa el volumen mesangial y se añadirán procesos de cicatrización que provocarán esclerosis glomerular.

### **ESTADIO 3. NEFROPATÍA INCIPIENTE**

Aumenta la Excreción Urinaria de Albúmina (EUA), (microalbuminuria), probablemente en relación con la pérdida del proteoglicano-heparán sulfato de la membrana basal glomerular. Aparece HTA.

### **ESTADIO 4. NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA**

La proteinuria, (albuminuria superior a 200  $\mu$ gr/min o 300 mg/24 horas), se hace persistente, estableciéndose la nefropatía clínica. El FG desciende progresivamente y continúa la caída con un promedio de 10 ml/m/año en la DM tipo 1.

### **ESTADIO 5. INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL**

La progresión de la lesión renal se traduce en el deterioro progresivo de la función renal. El paciente diabético puede iniciar sintomatología urémica, acentuación de la anemia y del hiperparatiroidismo secundario a la IRC y desnutrición secundaria a la pérdida proteica.

## **4. Historia natural de la nefropatía en la DM 2**

### **ESTADIO 1**

En el inicio de la diabetes en el paciente tipo 2, los cambios hemodinámicos de vasodilatación e hiperfiltración glomerular no siempre están presentes.

### **ESTADIO 2. LESIÓN RENAL SIN SIGNOS CLÍNICOS**

Existen seis patrones histológicos diferentes que varían desde ausencia de cambios, hasta lesiones típicas de glomerulopatía diabética, pasando por lesiones predominantemente vasculares con cambios tubulointersticiales mínimos, lesiones inespecíficas asociadas a la edad, lesiones de glomeruloesclerosis incipiente, o ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina.

### **ESTADIO 3. NEFROPATÍA INCIPIENTE**

La microalbuminuria puede estar presente desde el inicio o desde el diagnóstico de la enfermedad.

### **ESTADIO 4. NEFROPATÍA MANIFIESTA**

Disminuye la fracción de filtración. Coincide con la esclerosis nodular o difusa. La proteinuria es igual o superior a 300 mg/día.

## **ESTADIO 5. INSUFICIENCIA RENAL**

La esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular se acompañan de marcado descenso del FG.

### **4.- Objetivo:**

Aplicar un algoritmo de manejo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Renal Diabética en el Servicio de Nefrología.

### **5.- Desarrollo:**

#### **a) Estructura**

#### **Recursos humanos y materiales:**

**Humanos:** médico, enfermera, radiólogo, oftalmólogo, técnico de laboratorio clínico.

**Materiales:** frascos para toma de muestra de orina, estudios imagenológicos, hipoglucemiantes orales, insulina, jeringuilla de 5-10 cm<sup>3</sup>.

#### **b) Procesos**

##### **Diagnóstico:**

##### **1) Cuadro clínico:**

- a) Antecedentes de diabetes mellitus mayor de 5 años de duración. Del 50 al 70% de los diabéticos no la desarrollan a pesar de una larga evolución de la enfermedad.
- b) Presencia de excreción urinaria de albúmina: microalbuminuria, proteinuria.
- c) La hipertensión arterial se presenta en el 58% de los pacientes con ERD.
- d) La retinopatía diabética, su presencia confirma el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye.
- e) Descenso del Índice de Filtración Glomerular: Realizar la estimación de la función renal utilizando el aclaramiento de creatinina, siendo recomendable especialmente para screening y en estadios iniciales la

utilización de fórmulas adecuadas para el cálculo del filtrado glomerular estimado (CKD-EPI, MDRD).

## **2)Exámenes complementarios:**

- a) Determinación de la presencia de Microalbuminuria:
  - **Normal:** A1: <30 mg/g
  - **Microalbuminuria:** A2: 30 – 299 mg/g
  - **Proteinuria:** A3: >300 mg/g
- b) Determinación de la presencia de proteínas en orina de 24 horas: >300mg/l.
- c) Determinación de la concentración de creatinina en el plasma.
- d) Determinación de la concentración de hemoglobina.
- e) Ecografía renal: medición del tamaño de los riñones y descripción de la diferenciación de la corteza y el parénquima renal según Ultrasonografía.

## **Tratamiento:**

### **Médico:**

- 1) Control metabólico. Implicaciones dietéticas.
  - Las necesidades de insulina suelen ir disminuyendo conforme aumenta la severidad de la insuficiencia renal.
  - Biguanidas y sulfonilureas deben ser evitados en el diabético en presencia de insuficiencia renal.
  - La metformina aunque mejora la sensibilidad a la insulina tiene un riesgo aumentado de producir acidosis láctica cuando la cifra de creatinina es mayor de 1.4mg/dl en mujeres ó 1.5mg/dl en varones, por lo que en esos casos está contraindicada.
  - La restricción proteica es necesaria para frenar la aceleración hacia la ND. Pero conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser adecuadamente balanceada, para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo.
  - Debe ajustarse la ingesta proteica a 0.6-0.8 g/kg/día, con un 60 a 65% de carbohidratos, reducción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en la DM 2.

## 2) Tratamiento de la microalbuminuria.

Diabetes mellitus tipo 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hba1c &lt;7%.</li><li>• Ingesta protéica &lt;0.80 gr/kg/d.</li><li>• Cese tabaco.</li><li>• Ejercicio Control PA (&lt;130/85 mmHg): IECA, calcioantagonista. (no DHP), alfa-bloqueante, diurético, beta-bloqueante.</li><li>• Reducción mAlb. en 50%. Cuantificación 4/año.</li></ul>
Diabetes mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medidas higiénico-dietéticas igual.</li><li>• PA &lt;130/85 mmHg. ARA II, control de potasio y creatinina pl.</li><li>• Control HTA sistólica.</li><li>• Diuréticos y otros antihipertensivos.</li><li>• Control mAlb 2/año.</li></ul>

## 3) Proteinuria. Síndrome nefrótico.

Diabetes mellitus tipo 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hb200 ug/min, 300 mg/gr creatinina ó 500 mg/24 h.</li><li>• 2 de 3 determinaciones en 3 meses.</li><li>• Dieta proteínas &lt;0.8 g/kg/d.</li><li>• Control metabólico igual.</li><li>• Control PA &lt;120/75 mmHg si prot = ó &gt;1 g/d.</li><li>• Control por Nefrología.</li></ul>
Diabetes mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medidas generales higiénico-dietéticas.</li><li>• Control glucémico.</li><li>• Control de la Tensión Arterial.</li><li>• Control lipídico (colesterol, triglicéridos)- riesgo CV</li><li>• Despistaje de otras nefropatías no diabéticas.</li></ul>

## 4) Hipertensión arterial (HTA).

### Objetivos:

- Control estricto de la presión arterial (<130/80 mmHg)
  - ✓ La mayoría de los pacientes necesitarán 2 ó más fármacos antihipertensivos.

- ✓ Con proteinuria >1 g/24 h intentar lograr nivel <125/75 mmHg (el descenso será paulatino, y debe descartarse hipotensión ortostática).
- Reducir la proteinuria (<1 g/24 horas).
- Control de la glucemia (HbA1c <=7 %).
  - ✓ Con insuficiencia renal, insulina.
  - ✓ Con filtrado glomerular >30 ml/min las sulfonilureas pueden acumularse, y las biguanidas están contraindicadas.
- Cese del hábito tabáquico.
- Control de la dislipemia (colesterol y triglicéridos).
- Antiagregación plaquetaria (dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico).

#### Terapéutica:

- Medidas no farmacológicas:
  - ✓ Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (<6 gr/día).
  - ✓ Control del exceso de peso.
  - ✓ Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal.
  - ✓ Ejercicio físico (al menos pasear 60 minutos, 4-5 días por semana).
- Fármacos antihipertensivos:
  - ✓ Primer escalón: IECA (de preferencia en diabetes tipo 1) o ARAll (de preferencia en DM 2). Uso alternativo si intolerancia. Controlar creatinina y potasio séricos 1-2 semanas después de su instauración.
  - ✓ Segundo escalón: Diuréticos tiazídicos (12.5-25 mg/24 h). En insuficiencia renal moderada-avanzada diurético de asa.

- ✓ Tercer escalón: Antagonistas del calcio o beta-bloqueantes o alfa-bloqueantes. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se considerarán de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas). Los beta-bloqueantes estarán especialmente indicados en cardiopatía isquémica.
- ✓ Cuarto escalón: Antagonistas del calcio o alfa-bloqueantes o beta-bloqueantes si no se han usado antes.
- ✓ Otras alternativas: agentes de acción central (moxonidina).

#### 5) Control de la Dislipemia y Obesidad.

- Evitar o moderar el consumo de grasas de origen animal:
  - ✓ Mantequilla, nata, quesos grasos, yogures y leche entera
  - ✓ Carnes muy grasas, embutidos
  - ✓ Vísceras (sesos, hígado, riñones, lengua)
  - ✓ Raciones de carne abundantes
  - ✓ Dulces.
  - ✓ Comer más pescado.
  - ✓ Limitar el consumo de huevos a un máximo de 3 a la semana.
  - ✓ Comer diariamente verdura y frutas, cereales y/o legumbres; siempre bajo vigilancia de la concentración sérica de potasio.
  - ✓ Utilizar preferentemente aceite de oliva y evitar grasas, mantequillas, cremas de leche.
  - ✓ Realizar ejercicio físico aeróbico de una intensidad moderada. Como mínimo se aconseja caminar 30 minutos al día
- Fármacos hipolipemiantes:
  - ✓ Las estatinas son el tratamiento de elección. No requieren ajuste de dosis, salvo en casos de ERC en estadios muy

avanzados (3-5). En estos casos son preferibles aquellas con menor excreción renal (atorvastatina).

- ✓ El uso de ácidos grasos omega-3 es una alternativa para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

6) Tratamiento de la anemia: La anemia es más precoz en el diabético con IRC que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente.

- Objetivos: Control de la hemoglobina (Hb) entre 10 y 12 g/dl.
- Uso de Hierro vía oral: Fumarato ferroso 200 – 400mg/día.
- Uso de Hierro vía parenteral: Hierro dextrano 50-100mg en días alternos.
- Uso de Vitamina B12 y Ácido fólico 5mg/día.
- Tratamiento con AEE (EPO): en estadios avanzados de la IRC donde no se logra la Hb objetivo. Se aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener  $Hb \geq 10$  gr/dl y entonces suspender el tratamiento con el AEE y vigilar estrictamente la cifra de Hb.
- ✓ Eritropoyetina humana recombinante (EPOCIM): dosis 50-150 U/kg/sem.

7) Evitar la malnutrición.

8) Control y tratamiento correcto de la infección del tracto urinario.

9) Insuficiencia Renal Crónica. IRC Terminal (IRCT). Preparación para el Tratamiento Sustitutivo (Diálisis y/o trasplante).

- FASE DE INSUFICIENCIA RENAL:

- ✓ Se entenderá como tal la situación del paciente con creatinina plasmática igual o superior a 1.4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres.
- ✓ Objetivos:
  1. Enlentecer la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica,
  2. Prevenir el resto de las complicaciones de la Diabetes mellitus.

### 3. Preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal.

- ✓ Deben manejarse con sumo cuidado los medios diagnósticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINE, contrastes yodados, aminoglucósidos, entre otros).
  - ✓ Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados como norma general, quedando reservada su indicación para casos particulares, con especial seguimiento por el nefrólogo encargado del paciente.
  - ✓ Dieta muy compleja.
  - ✓ Control glucemia: un buen control mejora retinopatía, nutrición, riesgo infecciones, riesgo cardiovascular.
  - ✓ Insulina-cuidado con hipoglucemiantes orales.
  - ✓ Control PA: otras causas secundarias de HTA, plurimedicación, y efectos secundarios de antihipertensivos
  - ✓ Estricto control de la anemia y la dislipemia.
  - ✓ Otros factores: homocisteína, Vitamina B12, Ácido fólico, Fe.
  - ✓ Hipertiroidismo secundario. Enfermedad ósea adinámica.
  - ✓ Se recomienda continuar el control por el endocrinólogo y nefrólogo, siendo aconsejable el seguimiento conjunto por ambos especialistas, para un adecuado control metabólico y renal del paciente.
  - ✓ Está contraindicado en esta fase el uso de sulfonilureas y biguanidas, por la posibilidad de inducir hipoglucemia incontrolable o acidosis láctica.
- FASE DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL
    - ✓ Se define como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y/o trasplante.
    - ✓ Preparación "precoz" para Tratamiento Sustitutivo Renal, TSR (Diálisis-Trasplante) con  $Cl_{cr} < 25$  ml/min.
    - ✓ Control endocrinológico, médico familia.

- ✓ Control nefrológico: individualización de técnica de TSR:
  - hemodiálisis, acceso vascular precoz.
  - diálisis peritoneal.
- ✓ Preparación para Trasplante Renal (TR) y valoración estricta del riesgo cardiovascular.

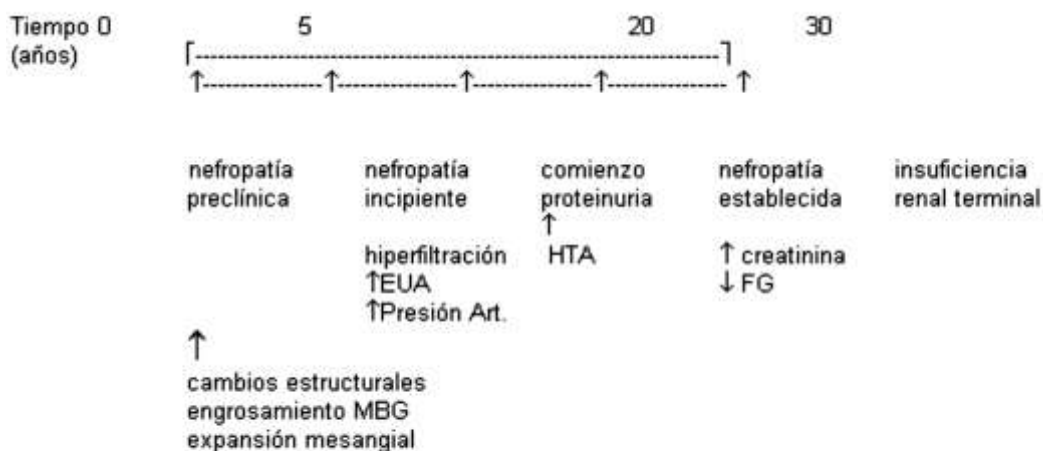
### Tratamiento sustitutivo

- 1) Diálisis peritoneal.
- 2) Hemodiálisis.
- 3) Trasplante renal.
- 4) Trasplante de páncreas–riñón.

### Complicaciones:

- Retinopatía/ catarata/ amaurosis/ otras.
- Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca.
- Neuropatía sensitivo-motora y autónoma (ortostatismo, gastroparesia, vejiga neurógena, disfunción eréctil, pie diabético).
- Vasculopatía periférica.
- Insuficiencia Renal Aguda o Crónica.

### Evolución y pronóstico de la Nefropatía diabética.



MBG= Membrana Basal Glomerular. EUA= Excreción Urinaria Albúmina.  
HTA= hipertensión Arterial. FG= Filtrado Glomerular.

## **Anexo 2: Evaluación del Protocolo de Atención a la Enfermedad Renal Diabética.**

### **Dimensión de estructura**

La evaluación se realizará.

**Variable 1.** Cumple los criterios de ingreso.

**Indicador 1.** Ingreso en Sala de Nefrología Paciente con Enfermedad Renal Diabética con Síndrome Nefrótico, Inadecuado control de los factores de progresión, Paciente con Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

**Criterio 1.** Se otorga un valor de 10 puntos. Se otorgará la totalidad de puntos si cumple los criterios. 8 puntos si demora en la admisión en la sala por evaluación incorrecta o disponibilidad de camas.

**Variable 2.** Complementarios indicados.

**Indicador 2.** Número de complementarios protocolizados realizados (Determinación de la presencia de Microalbuminuria, Determinación de la presencia de proteínas en orina de 24 horas, Determinación de la concentración de creatinina en el plasma, Determinación de la concentración de hemoglobina, Ecografía renal:

**Criterio 2.** Se le otorgará un valor de 15 puntos (3 por cada uno). 15 puntos si se realizaban todos los complementarios y se perderán la misma cantidad de puntos (3) por cada uno dejado de realizar.

**Variable 3.** Recursos humanos y materiales.

**Indicador 3.** Existencia de recursos humanos con adecuada competencia y desempeño y recursos materiales necesarios.

- Humanos: médico, enfermera, radiólogo, oftalmólogo, técnico de laboratorio clínico.
- Materiales: frascos para toma de muestra de orina, estudios imagenológicos, hipoglicemiantes orales, insulina, jeringuilla de 5-10 cm<sup>3</sup>.

**Criterio 3.** Se otorgará la totalidad de puntos (5) si se dispone de todos los recursos, 4 puntos si se carecía de alguno de los elementos necesarios para el manejo o tratamiento protocolizado.

- Aceptable: 24 -30
- Mínimo aceptable: 18 -23
- Inaceptable: inferior a 18

### **Dimensión de proceso**

#### **Variable 1.** Diagnóstico

**Indicador 1.** Cumple los criterios diagnósticos propuesto en el protocolo.

**Criterio 1.** Se otorgará un valor de 20 puntos. Obtiene todos los puntos si cumple todos los criterios propuestos; 10 puntos si cumple con al menos el 50% de los criterios y 0 puntos si no cumple dichos criterios.

#### **Variable 2.** Tratamiento

**Indicador 2.** Se cumplen todas las medidas propuestas en el tratamiento.

**Criterio 2.** Se otorgará un valor de 16 puntos. Obtiene todos los puntos si se cumplen todas las medidas propuestas y se restarán 2` puntos por cada medida dejada de cumplir.

- Aceptable: 29 -36
- Mínimo aceptable: 22 -28
- Inaceptable: inferior a 22

### **Dimensión de resultado**

#### **Variable 1.**Complicaciones

**Indicador 1.** Renales o extrarrenales.

**Criterio 1.**Se otorgará un valor de 14 puntos. Se restaran 2 puntos por cada complicación que aparezca.

#### **Variable 2.** Estado al egreso.

**Indicador 2.** Porcentaje de pacientes vivos o fallecidos.

**Criterio 2.** Se otorgó 10 puntos cuando el paciente egresó vivo y sin puntos cuando egresó fallecido.

**Variable 3.** Información a pacientes y familiares

**Indicador 3.** Porcentaje de pacientes familiares informados y satisfechos.

**Criterio 3.** Se otorgó 10 puntos cuando la información se realizó de forma adecuada y no existieron insatisfacciones. 8 puntos cuando existieron insatisfacciones que no dependen del servicio o resultaron sin razón. Sin puntos cuando la queja emitida resultó con razón.

- Aceptable: 27 - 34
- Mínimo aceptable: 21 -26
- Inaceptable: inferior a 21

**Criterio de evaluación final teniendo en cuenta las tres dimensiones evaluativas:**

**Estructura, proceso y resultado.**

- Aceptable: 90 a 100 puntos.
- Mínimo aceptable: 75 a 89 puntos.
- Inaceptable: inferior a 75 puntos o cuando al menos una de las dimensiones sea evaluada de inaceptable, independientemente de la puntuación final.

### Anexo 3. Clasificación compuesta por los riesgos relativos según Filtrado Glomerular y Excreción Urinaria de Albúmina.

				Albuminuria Estadios, descripción e intervalo (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Óptimo y alto-normal		Alto	Muy alto y nefrótico	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
FG Estadios, (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Alto y óptimo	>105					
			90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Leve-moderado	45-59					
	G3b	Moderado-Grave	30-44					
	G4	Grave	15-29					
G5	Fallo renal	<15						

Nota: Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría “bajo riesgo”, si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar como ERC), seguido del color amarillo (riesgo “moderadamente aumentado”), naranja (“alto riesgo”), rojo y rojo oscuro (“muy alto riesgo”), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Las unidades de albuminuria representados en la gráfica corresponden a mg/g y son aproximadamente 10 veces los niveles expresados en mg/mmol (A1 = A/CR < 3 mg/mmol, A2 = A/CR 3-30 mg/mmol, A3= A/CR ≥ 30 mg/mmol).

**Anexo 4. Modelo de Recolección de datos.**

**Paciente:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_ **Tabaquismo:** \_\_\_\_\_

**Peso:** \_\_\_\_\_ **TA:** \_\_\_\_\_

**Tasa de Filtración Glomerular:** \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup>

**Clasificación de riesgos relativos según Filtrado Glomerular y Albuminuria:**

1. \_\_\_ Bajo riesgo 2. \_\_\_ Riesgo moderadamente aumentado  
3. \_\_\_ Alto riesgo 4. \_\_\_ Muy alto riesgo

**Reacciones adversas asociadas a la aplicación del FSC-G:**

1. \_\_\_ Cefalea    2. \_\_\_ Nauseas    3. \_\_\_ Vómitos    4. \_\_\_ Dolores musculares  
5. \_\_\_ Cólicos abdominales    6. \_\_\_ Diarreas    7. \_\_\_ Hipoglicemia    8. \_\_\_ Otras

**Exámenes complementarios:**

Excreción Urinaria de Albúmina: \_\_\_\_\_ mg/24h    Creatinina sérica: \_\_\_\_\_  
µmol/l    Hemoglobina Glicosilada: \_\_\_\_\_%

**Adherencia al protocolo de tratamiento:**

- 1: \_\_\_ Total  
2: \_\_\_ Parcial  
3: \_\_\_ No adherencia

## **Anexo 5. Estimación de la función renal/filtrado glomerular.**

### *Aclaramiento de creatinina en orina de 24 h.*

La determinación del aclaramiento de creatinina con orina de 24 h presenta inconvenientes derivados de que la secreción tubular de creatinina sea variable, la recogida incompleta y la incomodidad que supone para el paciente acarrear el bote de orina durante 24 h. Además no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG obtenido a partir de las ecuaciones. Por ello no se utiliza como método habitual o de cribado.

### *Determinación del filtrado glomerular mediante fórmulas derivadas de la creatinina.*

La estimación del FG mediante fórmulas es la mejor prueba disponible, por el momento, en la práctica clínica para evaluar la función renal. Se utilizan ecuaciones predictivas que incluyen creatinina, sexo, edad y peso de los pacientes.

- Fórmula del aclaramiento de creatinina por Cockcroft-Gault.

Para calcular la fórmula de Cockcroft-Gault, se necesita conocer el peso del individuo y, además el resultado puede ser corregido mediante otra fórmula a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>.

Esta fórmula clásicamente se ha utilizado para el ajuste de fármacos a la función renal. No obstante, la sobrestimación de aproximadamente un 10-15% de la función renal con esta fórmula, además de la necesidad de disponer del peso del paciente, puede suponer ciertas limitaciones a su uso habitual.

$$\frac{140 - \text{Edad(años)} \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{Cr sérica(mg/dl)}} \text{ ml/min}$$

Si mujer: multiplicar X 0.85

- Ecuación del MDRD. *Modification of Diet in Renal Disease*.

La ecuación abreviada del estudio MDRD sólo requiere conocer la edad y el sexo del paciente, y el resultado obtenido se corrige por superficie corporal. Se considera que la ecuación abreviada del MDRD tiene mayor fiabilidad que la fórmula de Cockcroft-Gault, especialmente cuando el FG es  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y es más fácil de calcular, por lo que se propugna su uso en la práctica asistencial diaria. No obstante, con función renal normal o casi normal, el cálculo del FG mediante la ecuación del MDRD puede subestimar la función renal, especialmente en mujeres. Debido a esta subestimación, se recomienda informar los valores  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación por estimación. Por ello la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault quizás pueda tener cierta utilidad en esta situación (teniendo en cuenta que sobrestima la función renal alrededor del 10%).

---

### **Ecuación MDRD-IDMS**

$$FGe = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$$

- 
- Ecuación de CKD-EPI. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

Recientemente se ha publicado una modificación de la fórmula del MDRD, la fórmula CKD-EPI, que disminuye el sesgo o la subestimación que se da en MDRD, sobre todo en  $FG > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por ello se propone que la fórmula de CKD-EPI pueda sustituir a la del MDRD para su utilización en la práctica clínica diaria. Aunque todavía no se ha descrito la fórmula perfecta, quizás la de CKD-EPI sea la menos imperfecta en la actualidad para la estimación del FG.

### Ecuación CKD-EPI

Etnia blanca:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

---

## Anexo 6: Metodología para el conteo de células mononucleares.

### Conteo global de leucocitos

1. **Método:** Determinación del conteo global de leucocitos mediante la cámara contadora de células de Neobauer.
2. **Instrumentos:** Microscópico óptico, cámara de Neobauer, pipetas milimétricas, ácido acético al 2%, y contador de células.
3. **Tipo de muestras:** Sangre arterial, venosa y capilar que puede ser total o anticoagulada con heparina o EDTA.

### Conteo diferencial de leucocitos:

1. **Método:** Determinación del conteo diferencial de leucocitos en láminas portaobjetos.
2. **Instrumentos:** Microscopio óptico, lámina portaobjeto, cubreobjetos, colorante de Giensa, aceite de inmersión, y contador de células.
3. **Tipo de muestras:** Sangre arterial, venosa y capilar que puede ser total o anticoagulada con heparina o EDTA.

### Conteo células mononucleares CMN

#### Cálculo del conteo de CMN de peso. Pasos:

1. Cálculo del C absoluto de Leucocitos:  $\frac{C \text{ de leucocitos} \times 10^9/l \times \text{Vol. del Conc. De CMN}}{1000ml}$
2. Cálculo del conteo absoluto de CMN:  $\frac{\text{Conteo absoluto de leucocitos} \times \% \text{ de CMN}}{100\%}$

**Anexo 7: Consentimiento para la inclusión en el proyecto de investigación “Recuperación funcional renal con células madres movilizadas desde la médula ósea en pacientes con Enfermedad Renal Diabética”.**

El que suscribe: \_\_\_\_\_:  
hago constar que por este medio doy mi consentimiento para mi inclusión en este ensayo clínico después de haber recibido una explicación detallada suministrada por el Dr. \_\_\_\_\_ sobre las características y posibilidades de este tratamiento en el tipo de enfermedad que padezco.

En la actualidad el número de diabéticos en el mundo se sitúa alrededor de 154 millones y se prevé que esa cifra se doblará en los próximos 20 años. Teniendo en cuenta que el 40% de los diabéticos presentarán durante su evolución algún grado de nefropatía, esto plantea un problema epidemiológico mundial.

El objetivo de este estudio, es evitar la progresión de la enfermedad, utilizando el factor estimulante de colonias de granulocitos FSC-G, medicamento que posee efectos regeneradores sobre la vasculatura y la arquitectura renal.

Se me ha informado que en Cuba existen más de 5 000 pacientes tratados con FSC-G para la movilización de células madres procedentes de la médula ósea, y sólo se han comunicado reacciones adversas menores, como dolor lumbar y en el sitio de aplicación del medicamento.

Tengo conocimiento que este es un tipo de tratamiento muy prometedor para la enfermedad que padezco de acuerdo a las investigaciones y estudios clínicos realizados en Cuba y otros países. También se me ha informado que la inclusión en este estudio es totalmente voluntaria y que puedo retirarme de la investigación cuando así lo estime conveniente sin que esto traiga consigo ninguna reacción negativa contra mi persona durante el ingreso o en el futuro.

Y para que así conste y por mi libre voluntad firmo el presente documento:

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Dado en la Ciudad de Ciego de Ávila, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201\_\_