

# DETECCIÓN DE BIOMARCADORES COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y PREDICTORA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PERSONAS VIVIENDO CON DIABETES, ASISTIDAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA DEL HOSPITAL GENERAL DE LA PLAZA DE LA SALUD

*Detection of biomarkers as a diagnostic and predictor tool of diabetic nephropathy in people living with diabetes, assisted in the Primary Care Unit of the Hospital General Plaza de la Salud*

Gabriela Pelletier-Rodríguez<sup>a</sup>, Ricardo Acra-Tolari<sup>b</sup> y Dolores Mejía<sup>c</sup>

Recibido: 6 de julio, 2020 • Aprobado: 7 de noviembre, 2020

**Cómo citar:** Pelletier-Rodríguez G, Acra-Tolari R, Mejía D. Detección de biomarcadores como herramienta diagnóstica y predictora de nefropatía diabética en personas viviendo con diabetes, asistidas en la Unidad de Atención Primaria del Hospital General de la Plaza de la Salud. *cysa* [Internet]. 10 de junio de 2021 [citado 16 de junio de 2021];5(2):101-8. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2221>

## Resumen

**Introducción:** la República Dominicana es un país en vías de desarrollo, por lo que la prevención y llegar a tiempo juegan un papel fundamental en el manejo de las enfermedades. La Organización Panamericana de la Salud advirtió que el crecimiento de la Diabetes Mellitus está tomando proporciones epidémicas. Las personas con DM tipo 1 pueden desarrollar nefropatía en un 15 % y aquellos con DM tipo 2 entre 20-40 %.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio observacional-descriptivo y transversal. Se tomaron pacientes mayores de 18 años del centro de atención primaria del Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS), con diagnóstico de DM tipo 2 en el periodo febrero-marzo 2019. Se determinó el riesgo pronóstico y diagnóstico

## Abstract

**Introduction:** The Dominican Republic is a developing country, so prevention and arriving on time play a fundamental role in disease management. The Pan American Health Organization warned that the growth of Diabetes Mellitus is taking epidemic proportions. People with type 1 DM can develop nephropathy in 15% and those with type 2 DM between 20-40%.

**Materials and methods:** An observational-descriptive and cross-sectional study was carried out. Patients older than 18 years of age were taken from the Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS) primary care center, diagnosed with type 2 DM in the period February-March 2019. The prognosis and diagnosis risk for the development of DN were determined, by detecting the rate of

<sup>a</sup> Voluntario de investigación del Hospital General Plaza de la Salud. Doctor en medicina. ORCID: 0000-0003-0408-1496  
Correo-e: [gabrielapelletier@gmail.com](mailto:gabrielapelletier@gmail.com)

<sup>b</sup> Voluntario de investigación del Hospital General Plaza de la Salud. Estudiante de medicina de la Universidad Iberoamericana UNIBE. ORCID: 0000-0002-9979-420, Correo-e: [Ricardo\\_Acra@hotmail.com](mailto:Ricardo_Acra@hotmail.com)

<sup>c</sup> Médico Endocrinóloga, Gerente del departamento de Investigación del Hospital General Plaza de la Salud. Investigadora Principal. ORCID: 0000-0003, Correo-e: [dmejia@hgps.org.do](mailto:dmejia@hgps.org.do)



para el desarrollo de ND, por la detección de la tasa de filtrado glomerular y biomarcadores por espectrometría de masa con aplicación de un algoritmo matemático diseñado para la predicción y diagnóstico de ND.

**Resultados:** se incluyeron 92 pacientes con un tiempo de evolución de DM2 menor de 10 años. Se determinó una especificidad de 70.59 % y una sensibilidad de 100 % de esta prueba en la población dominicana.

**Conclusión:** este tipo de pruebas tienen gran peso para la prevención del desarrollo de ND en pacientes que padecen DM2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; biomarcadores; Tasa de Filtración Glomerular; pronóstico.

## Introducción

La República Dominicana es un país en vías de desarrollo, por lo que la prevención y llegar a tiempo juegan un papel fundamental en el manejo de las enfermedades. En el 2019 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) advirtió que el crecimiento de la diabetes está tomando proporciones epidémicas, debido al alarmante aumento que ha tenido en los últimos años. Las proyecciones en el tiempo mantienen su tendencia al alza, por lo que se plantea que habrán alrededor de 32.9 millones de personas en Latinoamérica viviendo con diabetes para el año 2030<sup>1,2</sup> y alrededor de 578 millones a nivel global<sup>3</sup>. El padecimiento de esta condición tiene un efecto económico negativo importante en aquellos afectados, donde la nefropatía diabética debe ocupar una posición de primacía a causa de su efecto en la morbi-mortalidad del paciente, así como de sus costos. Las personas con diabetes tipo 1 pueden desarrollar nefropatía en un 15 % y aquellos que viven con diabetes tipo 2 entre un 20 % y 40 %<sup>4,5</sup>.

El desarrollo de esta complicación implica la participación de diversos factores, dentro de los cuales destacamos la genética, controles metabólicos y hemodinámicos, lipídicos, entre otros. La enfer-

glomerular filtration and biomarkers by mass spectrometry with application of a mathematical algorithm designed for the prediction and diagnosis of DN.

**Results:** 92 patients with a time of evolution of DM2 less than 10 years were included. A specificity of 70.59% and a sensitivity of 100% of this test were determined in the Dominican population.

**Conclusion:** This type of test has great weight for the prevention of DN development in patients suffering from DM2.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Chronic kidney disease; Biomarkers; Glomerular Filtration Rate; prognosis.

medad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular. Esta afección suele estar oculta o no diagnosticada con frecuencia, y, como revelan datos de diversos estudios, la ERC es más frecuente en la población diabética<sup>4</sup>. La diabetes y la hipertensión aportan el 50 a 60 % de la falla renal<sup>6,7</sup>. Debido a esto, es de valor extraordinario su prevención y control, dado los costos y el impacto socioeconómico que conlleva. En un estudio realizado por CP Farma y la Universidad de Oviedo, presentado en el *Simposio dominico-español de nefrología* en el 2017, se reportó que la nefropatía diabética en la República Dominicana representa el 5.4 % de las complicaciones asociadas a la diabetes, y consume el 74 % del presupuesto asignado a las complicaciones crónicas de la entidad.

Históricamente se ha utilizado la determinación de microalbuminuria como prueba estándar para la prevención de la nefropatía diabética. Si bien es cierto que esta herramienta nos permite llegar al diagnóstico temprano, no necesariamente al oportuno, ya que es irreal decir “prevenir” ante la evidencia del daño. Debemos enfocarnos entonces en la detección de biomarcadores que identifiquen el riesgo, más que en la afirmación de la evidencia de

daño establecido al detectar microalbuminuria y/o alteración del filtrado glomerular. Esta es la utilidad de herramientas novedosas que nos permitan identificar datos predictores del riesgo individual del desarrollo de ERC, antes de la aparición de la proteinuria evidenciadora del daño. Estos objetivos podemos observarlos en estudios como el dirigido por Kirsten E. Peters et al.,<sup>8</sup> donde se probaron biomarcadores capaces de proporcionar una estimación del riesgo de disminución de la capacidad renal en los próximos cuatro años, esto previo a presentar alteraciones en las pruebas de laboratorio o sintomatología clínica alguna, dándonos la oportunidad de desarrollar estrategias para la prevención de nefropatía diabética y conocer realmente el impacto de llegar a tiempo.

El sistema de prueba PromarkerD, comercializado como INNOVATIO DN2 en la República Dominicana, es un análisis de sangre que evalúa el riesgo de enfermedad renal diabética (ERD) en pacientes con diabetes tipo 2. Es un análisis de sangre simple que mide un panel de tres nuevos biomarcadores de proteínas (ApoA4, CD5L e IBP3) en el plasma combinados con tres factores clínicos (edad, colesterol HDL y TFGe) medidos en el momento de la prueba. Los datos brutos combinados se envían a PromarkerD Hub y se genera un informe de prueba.<sup>9</sup> En un estudio publicado en Australia en el año 2019, se demostró que la prueba PromarkerD es una prueba de pronóstico precisa para el deterioro renal futuro en una validación independiente tipo cohorte de personas con diabetes Mellitus tipo 2.<sup>9</sup> Por otro lado, en el 2016 se aplicó un flujo de trabajo de descubrimiento de proteínas biomarcadoras a muestras de pacientes en diferentes fases de nefropatía diabética, y se determinó que el uso de estas tiene la capacidad de proporcionar un método diagnóstico mejorado para la nefropatía diabética.<sup>10</sup> En este análisis se compara la tasa de filtrado glomerular, como indicador de daño renal, con los resultados de la prueba INNOVATIO DN2 como herramienta diagnóstica y predictora de riesgo de daño renal.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional-descriptivo y transversal, donde se tomaron pacientes mayores de 18 años del centro de atención primaria del Hospital General Plaza de la Salud con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 en el periodo febrero-marzo 2019, para determinar su riesgo pronóstico y diagnóstico del desarrollo de nefropatía diabética (ND), por la determinación de la tasa de filtrado glomerular y la determinación de biomarcadores INNOVATIO DN2. Se analizó la sensibilidad diagnóstica de la prueba en la población dominicana en comparación con el estándar, tasa de filtración glomerular, además de la evaluación pronóstica de aquellos en los que no se evidenció una función renal no alterada. Fueron incluidos 92 pacientes con un tiempo de evolución de la DM2 menor a 10 años.

La detección y medición de biomarcadores se realizó utilizando Espectrometría de masas dirigida (MRM / SRM por sus siglas en inglés), con la capacidad de multiplexación sustancial dentro de una única espectrometría de masas de cromatografía líquida. Además, las muestras se analizaron con un ELISA desarrollado con anticuerpos monoclonales para un subconjunto ApoA4, CD5L e IBP3.

La puntuación de riesgo pronóstico según la guía clínica de la prueba PromarkerD es una estimación del riesgo del paciente de desarrollar la enfermedad renal diabética (eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) dentro de los próximos cuatro años, definida como Enfermedad Renal Diabética incidente. La calificación es determinada basada en los puntos de corte de la prueba para puntuaciones de pronóstico, usando la concentración de biomarcadores del panel de PromarkerD, junto con la edad del paciente, colesterol HDL y tasa de filtrado glomerular en el momento de la toma de muestra. Se divide en tres categorías: bajo riesgo, riesgo moderado y riesgo alto.<sup>11</sup>

A su vez, la calificación de riesgo diagnóstico es un estimado del riesgo del paciente de tener actualmente enfermedad renal diabética (ACR > 30 mg/Kg

y/o eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> = CKD estadio >1, definida por las guías KDIGO). En nuestro estudio se estableció que el diagnóstico será negativo (No presenta lesión renal) en los casos que el riesgo diagnóstico sea ≤ 30 y positivo (Presenta lesión renal) en los casos que el riesgo diagnóstico sea > 30<sup>12</sup>.

Para el manejo de los datos y la determinación de los análisis estadísticos se utilizaron las herramientas Excel, MEDCALC y SPSS. Se calculó la sensibilidad y especificidad de acuerdo con los resultados obtenidos de nuestra muestra de pacientes.

### Resultados

Se tomó una muestra de 92 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a los cuales se les realizó la prueba INNOVATIO DN2 para determinar su riesgo pronóstico y diagnóstico del desarrollo de nefropatía

diabética, al mismo tiempo, se les realizó una prueba de tasa de filtración glomerular.

Entre los 92 pacientes, se encontraron 7 que ya tenían un daño glomerular evidenciado por una tasa de filtración glomerular menor de 60, representando un 8 %. De estos 7, todos presentaron una prueba diagnóstica INNOVATIO DN2 positiva. De los 85 pacientes restantes que no presentaban daño glomerular, determinado por la tasa de filtración glomerular, 60 presentaron una prueba diagnóstica INNOVATIO DN2 negativa, y 25 una prueba positiva.

Se determinó una especificidad de 70.59 % y una sensibilidad de 100 % en la prueba INNOVATIO DN2 diagnóstica para la población dominicana.

**Tabla 1.** Relación de los resultados de las pruebas para riesgo diagnóstico de lesión renal, con los resultados de la tasa de filtración glomerular

eGFR			Riesgo Diagnóstico		Total
			Bajo (No Lesión Renal)	Alto (Lesión Renal)	
Positivo (Lesión Renal)	Recuento	0	7	7	
	% Riesgo Diagnóstico	0.0%	21.9%	7.6%	
	Recuento	60	25	85	
	% Riesgo Diagnóstico	100.0%	78.1%	92.4%	
Negativo (No Lesión Renal)	Recuento	60	25	85	
	% Riesgo Diagnóstico	100.0%	78.1%	92.4%	
Total	Recuento	60	32	92	
	% Riesgo Diagnóstico	100.0%	100.0%	100.0%	

**Fuente:** análisis de la base de datos del estudio.

Para la prueba INNOVATIO DN2 pronóstica, de los 7 pacientes con una tasa de filtración glomerular por debajo de 60, 5 presentaron un riesgo pronóstico bajo, y 2 un riesgo pronóstico moderado. De los 85 pacientes restantes con una tasa de filtración glomerular por debajo de 60, se observó un 85.9 % con bajo riesgo de desarrollar nefropatía diabética a

4 años de continuar un esquema de control metabólico y hemodinámico, 9.4 % un riesgo pronóstico moderado y 4.7 % un riesgo pronóstico alto. Para comprobar estos resultados y la determinar su sensibilidad y especificidad se requiere darles un seguimiento a estos pacientes por al menos 4 años.

**Tabla 2.** Relación de los resultados de las pruebas para riesgo pronóstico de lesión renal, con los resultados de la tasa de filtración glomerular

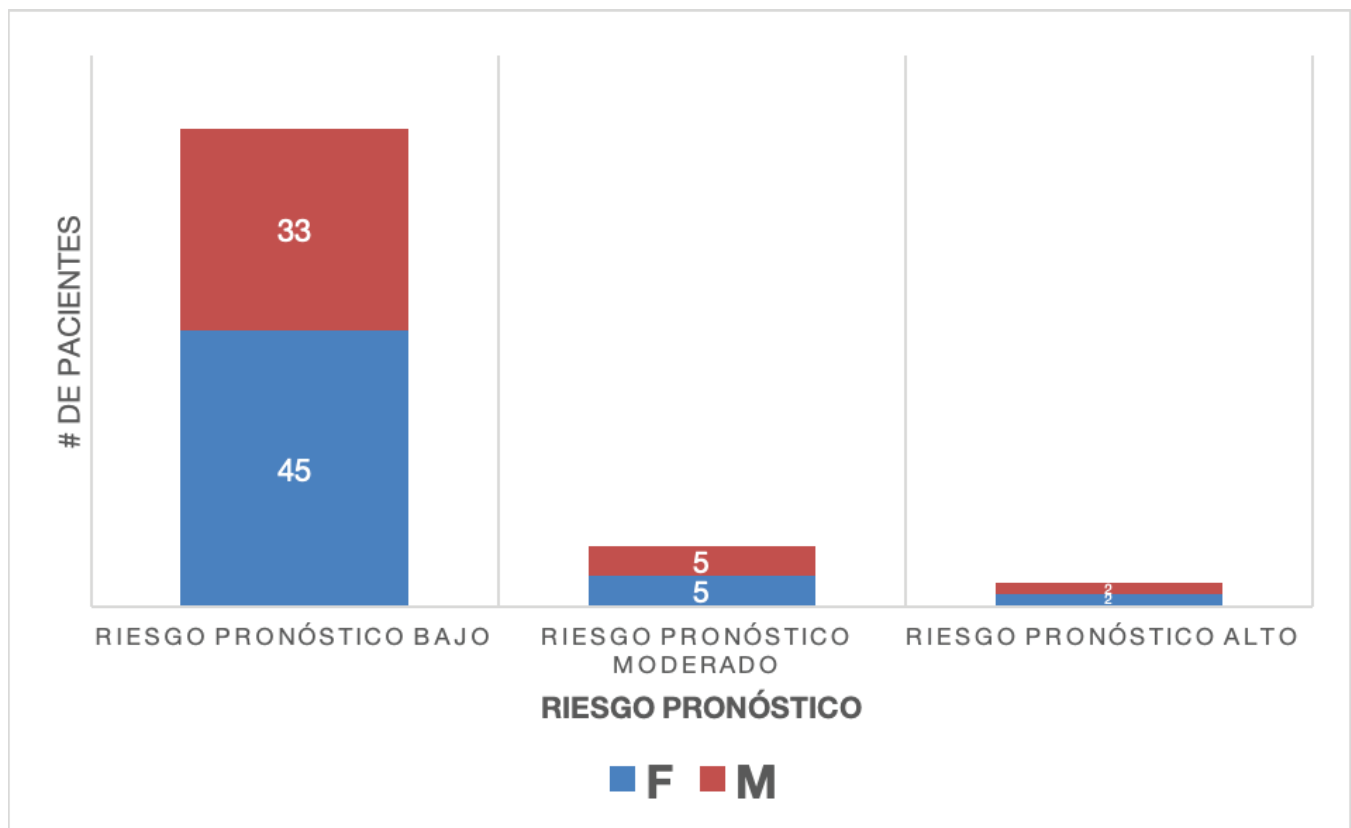
		Riesgo Pronóstico			Total	
		Bajo	Moderado	Alto		
eGFR	Positivo (eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Recuento	5	2	0	7
		% Riesgo Pronóstico	6.4%	20.0%	0.0%	7.6%
	Negativo (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Recuento	73	8	4	85
		% Riesgo Pronóstico	93.6%	80.0%	100.0%	92.4%
Total		Recuento	78	10	4	92
		% Riesgo Pronóstico	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Fuente:** análisis de la base de datos del estudio.

De los 85 pacientes que tenían una tasa de filtrado glomerular por encima de 60, el sexo femenino fue el predominante, representando el 58 %. También

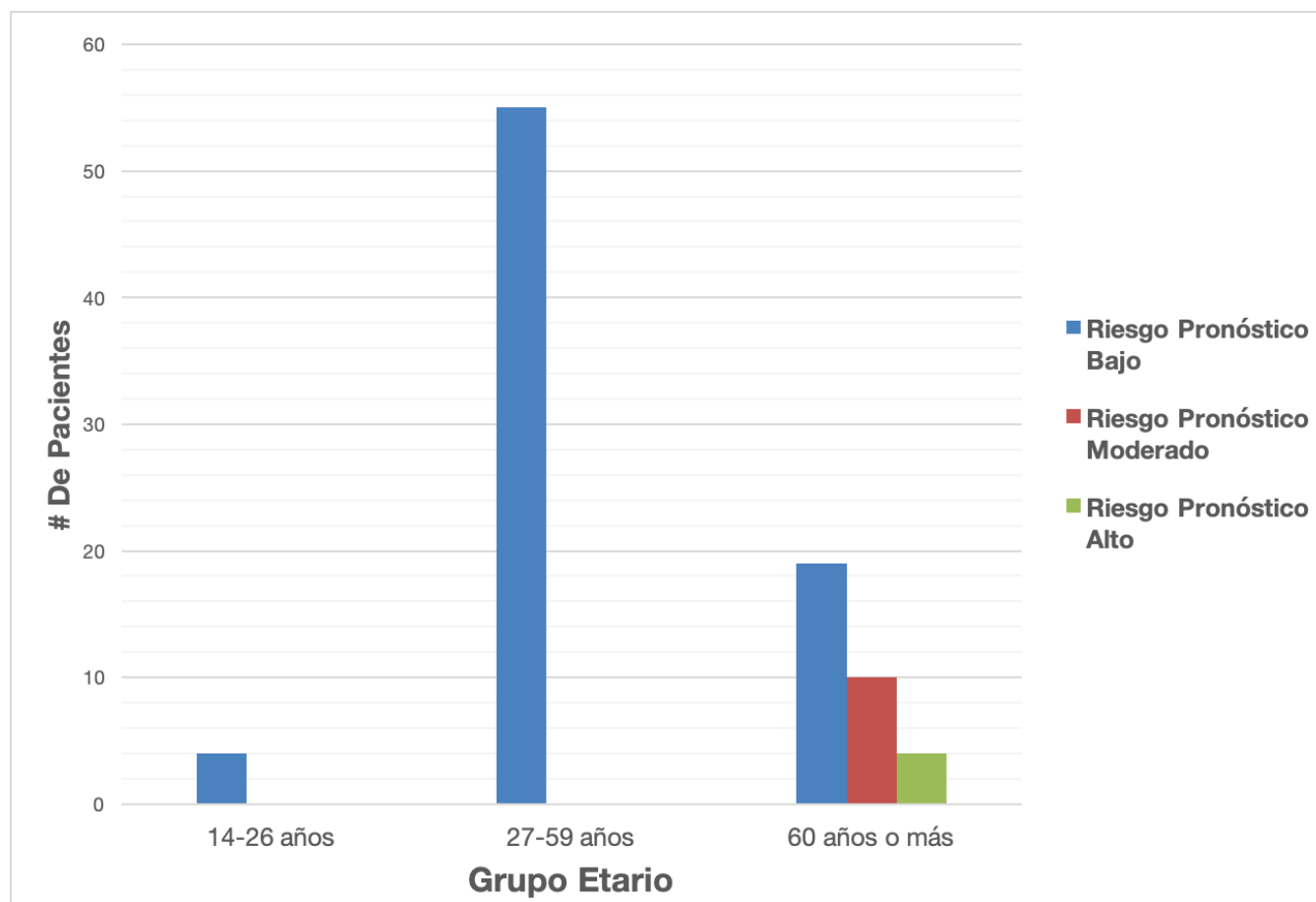
se pudo observar que la media del grupo etario fue 27-59 años con un 64 %.

**Gráfico 1.** Relación de riesgo pronóstico con el sexo



**Fuente:** análisis de la base de datos del estudio.

**Gráfico 2.** Relación de riesgo pronóstico con el grupo etario



**Fuente:** análisis de la base de datos del estudio.

## Discusión

En nuestro estudio se encontró que el grupo etario mayor a 60 años tenía un riesgo pronóstico alto de desarrollar enfermedad renal, donde no hubo un predominio de sexo. En la validación pronóstica del estudio PromarkerD se determinó que esta prueba tuvo una predicción correcta del 86 %, en pacientes previamente libres de enfermedad, que luego desarrollaron enfermedad renal crónica<sup>13,14</sup>. De igual forma, Timothy Davis et al., determinaron que PromarkerD identificó correctamente 95 % de los pacientes con diabetes que se encontraban sanos y luego desarrollaron una enfermedad renal crónica en un periodo siguiente a 4 años<sup>15</sup>. Para poder confirmar

estos datos y determinar su eficacia en nuestra población, es necesario hacer un seguimiento de al menos 4 años de estos pacientes.

Un estudio realizado el 2016 determinó que PromarkerD superó las dos pruebas estándar de oro actuales (Cociente albúmina-creatinina y tasa de filtración glomerular estimada), para el diagnóstico de pacientes que ya padecen ERC. De la misma manera, en nuestro estudio se determinó que la prueba para riesgo diagnóstico tuvo una sensibilidad de un 100 %<sup>11</sup>.

Aunque es necesario un estudio prospectivo, los datos arrojados en nuestro análisis están a favor de la utilización de este tipo de pruebas para la detección

precoz y oportuna de la enfermedad renal, como lo muestran los estudios mencionados anteriormente. De igual forma, estos datos nos ayudan a ver el impacto positivo de estas herramientas en nuestros pacientes y validan la necesidad de una prueba predictora de daño renal que permita evitar complicaciones en un futuro no muy lejano.

### **Conclusión**

De acuerdo con los datos recolectados y a nuestros análisis, se ha podido determinar que la recomendación de este tipo de pruebas, como la INNOVATIO DN2, tienen un gran peso al nivel de la prevención del desarrollo de nefropatía diabética en pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2. Lo que traería consigo una reducción en la morbi-mortalidad de estos pacientes, al mismo tiempo que una reducción en peso socio-económico de su condición.

### **Agradecimientos**

Se realiza este apartado con el motivo de agradecer a las instituciones Macrotech, el Hospital General Plaza de la Salud (HGPS), y OMICS. Estas instituciones proporcionaron el financiamiento de este estudio, por lo que hicieron posible su realización.

### **Bibliografía**

1. Enfermedades V, epidemia” O, OPS/OMS Rep. Dom. - OPS: La diabetes se convierte en una epidemia. OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2020 [Acceso el 25 de agosto del 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/dor/index.php?option=com\\_content&view=article&id=172:ops-diabetes-convierte-epidemia&Itemid=215](https://www.paho.org/dor/index.php?option=com_content&view=article&id=172:ops-diabetes-convierte-epidemia&Itemid=215)
2. Friedman E, Friedman A, Eggers P. End-stage renal disease in diabetic persons: Is the pandemic subsiding? *Kidney International*. 2006;70:S51-S54.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 2019;157:107843. [Acceso el 29 de agosto del 2020]
4. Martínez-Castelao A, Górriz Terue J, de Álvaro Moreno F, Navarro González J. Epidemiología de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética. Repercusiones sociales de la pandemia. *Nefro-Plus* [Internet]. 2008;1(1). [Acceso el 25 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-epidemiologia-diabetes-mellitus-nefropatia-diabetica--X1888970008000095>
5. Instituto Nacional de la Diabetes y las enfermedades digestivas y renales (NIDDK, por sus siglas en inglés). La enfermedad de los riñones causada por la diabetes. [Internet] [Acceso el 27 de agosto del 2020] Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/prevenir-problemas/rinones>
6. Torres Zamudio, C. Insuficiencia renal crónica. [Internet] 2003. [Acceso el 27 de agosto del 2020] Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2003000100001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2003000100001)
7. American Kidney Fund. Enfermedad de los riñones. [Internet] [Acceso el 27 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.kidneyfund.org/en-espanol/enfermedad-de-los-rinones/causas-y-factores-de-riesgo/>
8. Peters KE, Xu J, Bringans SD, Davis WA, Davis TME, Hansen MK, et al. PromarkerD Predicts Renal Function Decline in Type 2 Diabetes in the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS). *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3212.

9. PromarkerD. PromarkerD test system. [Internet] [Acceso el 17 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://promarkerd.com/the-test/>
10. Peters K, Davis W, Davis T, et al. Validation of a protein biomarker test for predicting renal decline in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. [Internet]; 2019 [Acceso el 20 de julio del 2020]. Disponible en: <https://promarkerd.com/wp-content/uploads/2020/06/Prognostic-Validation-Study.pdf>
11. Bringans S, Ito J, Davis W, Davis T, et al. Comprehensive mass spectrometry based biomarker discovery and validation platform as applied to diabetic kidney disease. [Internet]; 2017. [Acceso el 17 de agosto del 2020] Disponible en: <https://promarkerd.com/wp-content/uploads/2017/06/EuPA-Proteomics-publication.pdf>
12. Proteomics international. PromarkerD ADA virtual booth. PromarkerD. [Internet]; 2020 [Acceso el 17 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://promarkerd.com/product/>
13. Promarker D. Clinical studies. [Internet]. [Acceso el 22 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://promarkerd.com/science/clinical-studies/>
14. Peters K, Davis W, Stoll T, Davis T, et al. Novel circulating biomarkers predict rapidly declining renal function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. [Internet]. [Acceso el 22 de agosto del 2020]. Disponible en: [https://promarkerd.com/wp-content/uploads/2020/07/ADA-2017-TDavis-poster\\_BiomarkersKidney-Degression\\_170602.pdf](https://promarkerd.com/wp-content/uploads/2020/07/ADA-2017-TDavis-poster_BiomarkersKidney-Degression_170602.pdf)
15. Peters K, Davis W, Ito J, Davis R, et al. Identification of novel circulating biomarkers predicting rapid decline in renal function in type 2 diabetes: The Fremantle diabetes study phase II. Diabetes care [Internet]. 2017;40:1548-55. [Acceso el 22 de agosto del 2020] Disponible en: <https://promarkerd.com/wp-content/uploads/2019/04/Identification-of-Novel-Circulating-Biomarkers-Predicting-Rapid-Degression-in-Renal-Function-in-Type-2-Diabetes-The-Fremantle-Diabetes-Study-Phase-II.pdf>