PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



VALIDEZ DE LA RELACION ALBUMINA CREATININA EN ORINA VS CREATININA SERICA EN EL CRIBADO DE PACIENTES ADULTOS SIN CONTROL NEFROLOGICO Y CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCES Y CLINICA PAZMIÑO NARVAEZ DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE ENERO 2015 A MARZO 2015.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

RAMIRO JOSÉ RUBIO TRABANCO

Director de Disertación: DR. NELSON CEVALLOS

Directora Metodológica: M.Sc. ANA MARÍA TROYA

QUITO, 2015

DEDICATORIA

A mis padres, sin su incondicional apoyo este proyecto de vida no se habría concluido.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Ramiro Ramadan por haber apoyado a la consecución de este trabajo.

Al Dr. Nelson Cevallos y M.Sc. Ana María Troya por el tiempo y dedicación durante la realización de este proyecto.

A la Clínica Pazmiño Narváez y Hospital Enrique Garcés, por el profesionalismo e incondicional apoyo durante la toma y análisis de las muestras.

Un agradecimiento especial a Audra Cevallos su tiempo y paciencia fueron de gran importancia durante la realización de esta tesis.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO 3

2.1. ANATOMÍA 3

2.1.1. Generalidades 3

2.1.2. Riego Sanguíneo 4

2.2. HISTOLOGÍA 5

2.2.1. La nefrona como unidad funcional del riñón 5

2.2.2. Barrera de filtración glomerular 9

2.2.3. Túbulos 11

2.2.3.1. Túbulo Proximal 11

2.2.3.2. Asa de Henle 12

2.2.3.3. Túbulo Distal 12

2.2.3.4. Túbulos Colectores 13

2.2.4. Aparato Yuxtaglomerular 14

2.3. FISIOLOGÍA 15

2.4. FISIOPATOLOGÍA 20

2.4.1. Nefropatía Diabética e Hipertensiva 21

2.4.1.1. Nefropatía Diabética 20

2.4.1.2. Nefropatía Hipertensiva 22

2.5. EPIDEMIOLOGÍA 23

2.6. PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL 26

2.6.1. Úrea 26

2.6.2. Creatinina Sérica 27

2.6.3. Estimación del filtrado glomerular 28

2.6.4. Proteinuria 29

2.7. JUSTIFICACIÓN 31

2.8. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN 34
2.9. OBJETIVOS 34
2.9.1. Objetivo General 32
2.9.2. Objetivos Específicos 34
2.9. HIPÓTESIS 35

CAPÍTULO III
3. METODOLOGÍA 36
3.1. TIPO DE ESTUDIO 36
3.2. PERIODO Y LUGAR EN EL QUE SE LLEVÓ A CABO LA INVESTIGACIÓN 36
3.3. UNIVERSO Y MUESTRA 36
3.3.1. Criterios de inclusión 37
3.3.2. Criterios de exclusión 37
3.4. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 37
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO 38
3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS 40
3.6.1. Procedimientos de diagnóstico e intervención 40
3.6.2. Método de análisis estadístico 41
3.7. ASPECTOS BIOÉTICOS 41
3.8. APECTOS ADMINISTRATIVOS 42
3.8.1. Recursos humanos 42
3.8.2. Recursos materiales 42

CAPÍTULO IV
4. RESULTADOS 43
4.1. FRECUENCIAS 43
4.2. CORRELACIONES 54
4.2.1. Correlación entre creatinina serica y relacion albumina creatinina en orina 54
4.2.2. Correlación entre relación albumina creatinina y género 55

4.2.3. Correlación entre ACR y edad 56
4.2.4. Correlación entre tiempo de diagnóstico de la primera comorbilidad diagnosticada y ACR 57
4.2.5. Correlación entre el tiempo de diagnóstico de DM 2 y ACR 58
4.2.6. Correlación entre el tiempo de diagnóstico de HTA y ACR 59
4.2.7. Correlación entre el filtrado glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI y la ACR 61

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN 62

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 67
6.1. CONCLUSIONES 67
6.2. RECOMENDACIONES 67
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 69
8. ANEXOS 74

LISTA DE ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad Renal Crónica

HTA: Hipertensión Arterial

FG: Filtrado Glomerular

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular

FSR: Flujo Sanguíneo Renal

GC: Gasto Cardiaco

ADH: Hormona Antidieurética Hipofisiaria

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

INEC: Instituto Nacional de Estadíticas y Censo

TA: Tensión Arterial

ACR: Albumin Creatinine Ratio

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Anatomía del Glomérulo	6
Figura 2.	Anatomía de la Nefrona	7
Figura 3.	Barrera de filtración glomerular	8
Figura 4.	Esquema funcional de la nefrona	14
Figura 5.	Fisiopatología de la ERC	20
Figura 6.	Prevalencia de diabetes en población de 10 - 59 años a escala nacional por grupos de edad	24
Figura 7.	Prevalencia de hipertensión arterial reportada e hipertensión medida en la población de 18 a 59 años	25
Figura 8.	Relación entre cratinina plasmática y el filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de creatinina	28
Figura 9.	Frecuencia por género de la muestra total	43
Figura 10.	Media de las edades de la muestra total	44
Figura 11.	Frecuencia de edad	45
Figura 12.	Frecuencias de valores de creatinina sérica	46
Figura 13.	Frecuencia de los rangos del cociente albúmina creatinina	47
Figura 14.	Frecuencia del FG calculado con la fórmula CKD EPI	48
Figura 15.	Frecuencia del FG calculado con la fórmula MDRD	49
Figura 16.	Frecuencia de la variable primera comorbilidad diagnosticada	50
Figura 17.	Frecuencia de la variable segunda comorbilidad diagnosticada	51
Figura 18.	Frecuencia de la variable cociente albúmina creatinina en pacientes con HTA	52
Figura 19.	Frecuencia de la variable relación albúmina creatinina en pacientes DM 2	53
Figura 20.	Relación entre las variables creatinina sérica y cociente albumina creatinina	55

Figura 21. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y género 56
Figura 22. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y edad 57
Figura 23. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico en meses 58
Figura 24. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico de DM2 59
Figura 25. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico de HTA 60
Figura 26. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y FG estimado con la fórmula CKD - EPI 61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Filtrado glomerular según el tipo de sustancia.	11
Tabla 2.	Esquema general de las funciones del riñón	15
Tabla 3.	Medidas Simétricas entre las variables valor de creatinina sérica y cociente albúmina creatinina	54
Tabla 4.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y género	55
Tabla 5.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y edad	56
Tabla 6.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico en meses	57
Tabla 7.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico de DM2	58
Tabla 8.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico de HTA	60
Tabla 9.	Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y el filtrado glomerular calculado con la fórmula CKD - EPI	61

LISTA DE ANEXOS

Anexo1. Criterios de derivación al especialista en Nefrología en pacientes con Albuminuria significativa y sostenida 74

Anexo 2. Consentimiento Informado 75

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es una entidad, no transmisible multifactorial de evolución silente cuyo diagnóstico tardío es causa de abstinencia laboral, incapacidad y muerte, de ahí la importancia de un diagnóstico temprano para de alguna manera retrasar el curso natural de la misma.

El objetivo principal de esta investigación fue demostrar que el uso de la creatinina sérica de manera aislada para evaluar la función renal es insuficiente, por tal razón se procedió a validar el cociente albúmina creatinina como prueba de tamizaje en paciente con factores de riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

El estudio realizado entre los meses de enero a marzo de 2015 es de tipo prospectivo que posee ciertas características analíticas, de intervención en el cual se realizó la validación de una prueba diagnóstica.

Dentro de los resultados obtenidos se demostró que la creatinina sérica sobreestima la realidad del funcionamiento renal, por tanto, se debe usar el cociente albúmina creatinina como prueba de tamizaje para el seguimiento de pacientes con factores de riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

Palabras clave: cociente albúmina creatinina, creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a non transmisible, multifactorial desease with a silent course whose delay iagnostic, cause laboral withdrawl, incapacity and death, that is why an early diagnostic is important for delaying the natural course of the disesase.

The objective of this study was based on demonstrate that the use of serum creatinine is insuficient for evaluate kidney function, therefor, the albumin creatinine ratio was validated as a screening test in patients with risk factor for chronic kidney disese.

This prospective study was conducted in the months between January and March 2015 and posses certain analytical characteristics of intervention in which a diagnostic test validación was perfom.

In the results obtained, we observed that the serum creatinine overrated the kidney function, therefore, the albumine creatinine ratio must be used as a screenning test for the follow up of patients with risks factors por developing chronic kindney disease.

Key Words: Albumin creatinine ratio, serum cretinine, chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, high blood pressure.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCION

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una patología multifactorial no transmisible de gran prevalencia a nivel mundial y que supone un alto coste a los servicios de salud pública, ausentismo laboral, discapacidad y muerte. (1)

En el hemisferio occidental las dos causas fundamentales de ERC son la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial, la primera con un crecimiento alarmante debido al estilo de vida actual (sedentarismo, mala alimentación, etc.) constituye una epidemia mundial y se estima que aumente de “171 millones de personas en el 2000 a una cifra de al menos 366 millones para el año 2030”. La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal y cifras cercanas al 20 a 40% de los pacientes entran en terapia sustitutiva de la función renal. (2)

Tomando en cuenta el carácter asintomático de estas etiologías una gran cantidad de pacientes se mantienen sin diagnóstico y por tanto sin tratamiento, lo cual acelera exponencialmente el avance hacia el daño de órgano blanco característico de estas entidades. Por otra parte el daño renal también se traduce en afectación cardio y cerebrovascular lo cual incrementa el riesgo global de mortalidad.

La segunda causa de ERC es atribuida a la HTA, más prevalente en población afroamericana, datos estadísticos indican que la HTA acompañada de fallo

renal presenta un riesgo cardiovascular mayor que los pacientes únicamente hipertensos.

Los mecanismos implicados en el fallo renal secundario a HTA o DM 2 implican factores hemodinámicos y no hemodinámicos, los primeros relacionados directamente con una disminución del Filtrado Glomerular (FG) lo que se traduce en hiperfiltración por parte de las nefronas remanentes sanas seguido de un incremento en la presión arterial en el capilar glomerular lo que lleva a una glomeruloesclerosis, por otro lado se genera un incremento en la producción de factores de crecimiento, endotelina y una alteración del sistema renina angiotensina intrarrenal que contribuyen aún más al daño de las nefronas, por último, alteraciones estructurales generaran fibrosis, incremento de la matriz extracelular y engrosamiento de la membrana basal, este daño estructural es el responsable también de la alteración en la polaridad del glomérulo lo cual se traduce en proteinuria, primer indicador de fallo renal. [3][4][5]

El presente estudio pretende demostrar que la valoración de la función renal usando únicamente la creatinina sérica no es adecuado sobre todo cuando se la utiliza en pacientes en riesgo de desarrollar ERC ya que estos requieren de métodos más específicos que demuestren la presencia de proteínas en orina aun cuando la ERC este en sus estadios incipientes.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANATOMIA

2.1.1. Generalidades

Los riñones, son estructuras pares situadas en la pared abdominal posterior (retroperitoneo) uno a cada lado de la columna vertebral, aplicados a los músculos psoas mayor.[6]

Miden aproximadamente 3x12x6 y un peso aproximado de 150 gramos. Topográficamente tienen 2 caras: [7]

- Anterior
- Posterior

Dos bordes:

- Interno o medial: Cóncavo; (donde se sitúa el hilio renal, lugar de entrada y salida de los vasos principales del riñón, además los uréteres salen del hilio renal)
- Externo o lateral: Convexo

2 polos: superior e inferior, a nivel del polo superior su encuentran las glándulas suprarrenales; las cuales constituyen una parte importante del sistema endocrino.

2.2. Riego Sanguíneo

El flujo sanguíneo renal (FSR) constituye en condiciones normales del 22 al 25% del gasto cardiaco (GC) lo que supone aproximadamente unos 1100 a 1200 ml/minuto. [3]

Las arterias renales nacen de la aorta, por debajo del origen de la mesentérica superior, llegan de manera casi horizontal al hilio renal donde se dividen en varias ramas terminales. [7][8]

Poseen dos ramas: la primera anterior (prepiélica) la cual permanece siempre por delante de la pelvis renal, al llegar al seno se subdivide en 4 ramas (arteria del segmento antero inferior, 2 arterias del segmento antero superior, arteria del segmento inferior y arteria del segmento superior) y la segunda posterior (retropiélica) que pasa por detrás de la pelvis renal y el cáliz mayor dando origen a la arteria del segmento posterior. [8][3]

Los últimos ramos de la arteria renal llegan al parénquima, alrededor de la papila a nivel de las columnas de Bertín. Siguen luego las caras laterales de las pirámides hasta su base en la que dan una gran cantidad de ramificaciones terminales las cuales reciben el nombre de arterias interlobulares éstas, se dirigen hacia la periferia del riñón y discurren por los espacios comprendidos entre las pirámides de Ferrín, continúan su camino formando ramificaciones cada vez más pequeñas llamadas arterias arciformes, arterias interlobulillares y por último las **arteriolas aferentes** las cuales dan origen a los capilares glomerulares. [7]

Los extremos distales de cada glomérulo forman la **arteriola eferente** dando lugar a los capilares peritubulares los que a su vez rodean a los túbulos.

El doble sistema circulatorio, glomerular y peritubular, separados por la arteriola eferente ayudan a regular la presión hidrostática en los dos grupos de capilares, es decir reabsorción y filtración glomerular. Por ejemplo, presiones elevadas en el capilar glomerular (**arteriola aferente**) se traduce en un filtrado más rápido, mientras que presiones bajas en los capilares peritubulares permiten una rápida reabsorción de líquidos respondiendo de manera eficaz a las demandas homeostáticas del organismo. [3][7][8]

Las venas del parénquima renal tienden a converger hacia las pirámides a nivel de su base, y forman las venas peripiramidales las cuales se reúnen en el seno del riñón constituyendo la vena renal. Se ha encontrado más de una vena en el riñón derecho además, la vena renal izquierda no solo recibe sangre del riñón sino también de la glándula suprarrenal, gónada y diafragma del mismo lado [6]

2.2 HISTOLOGÍA

2.2.1. La nefrona como unidad funcional del riñón

Cada riñón está formado por aproximadamente 1200000 nefronas, en condiciones normales todas ellas funcionantes. No se regeneran nefronas, por tanto, enfermedades intrínsecas (glomerulopatías, infecciones, etc.) o extrínsecas (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, consumo de fármacos nefrotóxicos, etc.) y el envejecimiento producen una pérdida gradual del

número de nefronas, tal es así que pasados los 40 años el número total de nefronas funcionantes suele descender un 10% cada 10 años. De tal forma que para los 80 años la mayoría de personas presentarán un 40% menos de nefronas funcionantes, sin embargo, esto no supone un peligro para la vida ya que el resto de nefronas normales han sufrido cambios adaptativos, que les permite mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico y eliminar sustancias de desecho [3][9]

La nefrona empieza con un extremo ciego ensanchado, invaginado por un ovillo de capilares formando el corpúsculo renal (Figura 1), a partir de este punto, parten varias estructuras; la primera, el túbulo proximal que presenta una parte enrollada también llamada pars convoluta (túbulo contorneado proximal) y la pars recta la cual a su vez se comunica con la pars recta del túbulo distal por medio del segmento delgado (Figura 2). Después, tras atravesar la mácula densa, el túbulo distal se continúa con su porción sinuosa del túbulo distal. [8]

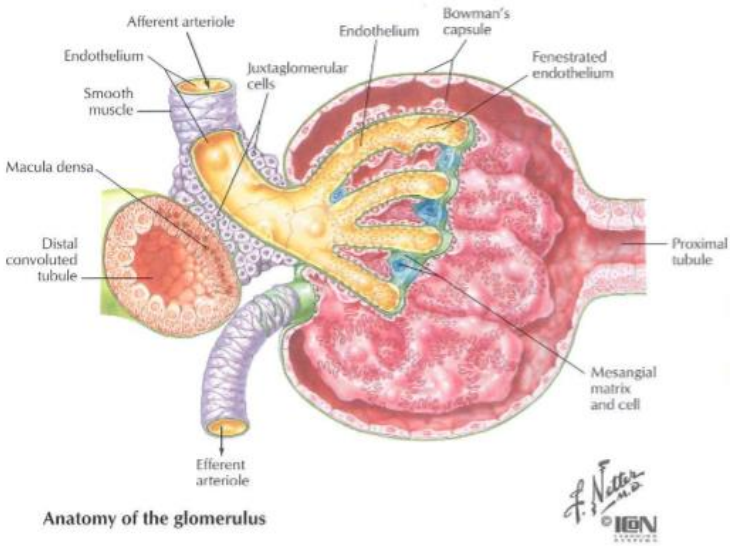


Figura 1. Anatomía del Glomérulo. Tomado de Netter's Atlas of the Human Body.

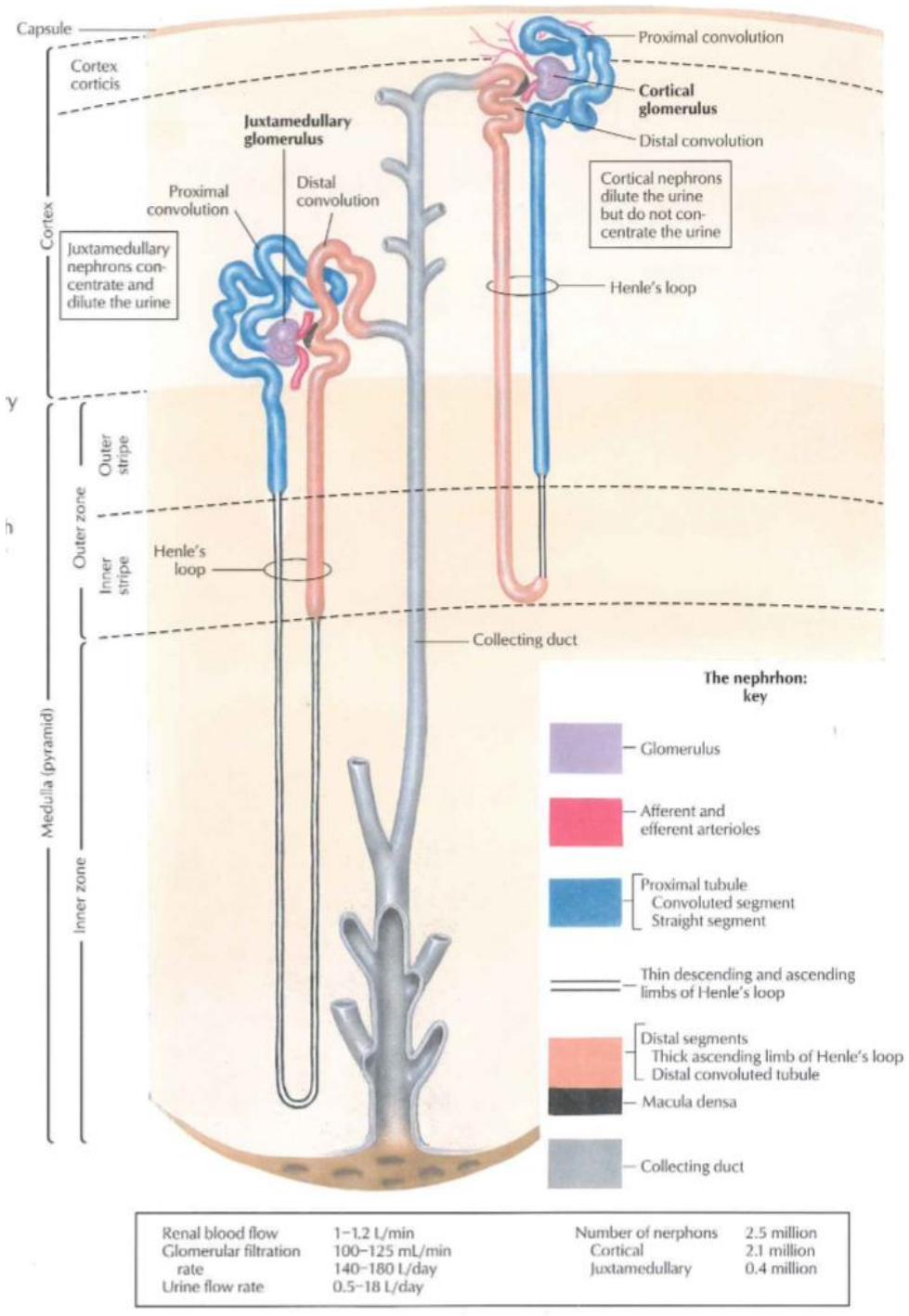


Figura 2. Anatomía de la Nefrona. Tomado de Netter's Atlas of the Human Body

El corpúsculo renal, que constituye la primera porción ensanchada de la nefrona; se localiza únicamente en la corteza y está compuesto por un ovillo

de capilares llamado glomérulo, el cual está rodeado por la cápsula de Bowman (Figura 2). [8]

La cápsula está constituida por 2 capas (Figura 3):

1. Capa parietal (externa): forma el límite exterior del corpúsculo renal y se apoya sobre la membrana basal

2. Capa interna o visceral: recubre los capilares del glomérulo, se compone de una capa de células epiteliales llamadas podocitos, su citoplasma muestra numerosos pedículos separados entre sí por las ranuras de filtración. [8(10)]

Los pedículos de los podocitos están separados del endotelio capilar por ***lámina basal glomerular*** la cual mide aproximadamente 300nm en los adultos y **se engrosa aún más en ciertas patología como la diabetes.** [(10)]

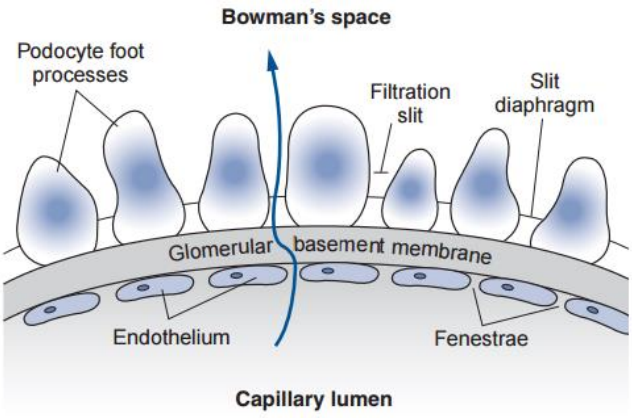


Figura 3. Barrera de filtración glomerular. Tomado de Renal physiology and body fluids. Chapter 22 Kidney Function

La lámina basal está compuesta por 3 láminas:

- La lámina densa (intermedia) formada por colágeno tipo IV y laminina que actúa como filtro para las moléculas de gran tamaño.
- La lámina rara interna (hacia el endotelio).
- Lámina rara externa (hacia los podocitos).

El espacio constituido entre la capa parietal y capa visceral se denomina espacio urinario o capsular o de Bowman, y se comunica con la luz del túbulo proximal Por tanto, el ultrafiltrado del plasma pasa desde el espacio capsular hacia el túbulo proximal, lugar en el cual la capa epitelial se transforma en epitelio tubular después de atravesar la barrera de filtración glomerular. [8]

Opuesto al polo urinario se encuentra el polo vascular lugar por el cual ingresa una arteriola aferente y sale una eferente.

2.2.2. Barrera de filtración glomerular.

Es la barrera encargada de la formacion del ultrafiltrado, separa la sangre de los capilares glomerulares del espacio capsular a nivel del polo urinario (Figura 3) [10] Está compuesta de:

- Endotelio capilar: conformado por miles de agujeros denominados fenestras con carga negativa las cuales **impiden el paso de las proteínas del plasma** [3]
- Lamina basal: conformada por colágeno y una red de proteoglucano (de carga negativa que también impiden el paso de proteínas) a través de los cuales se filtran moléculas pequeñas (solutos) y agua.

- Ranuras de filtración a través de las cuales se desplaza el filtrado glomerular. En este punto, las células epiteliales que constituyen la ranura de filtración poseen carga negativa impiden también el paso de proteínas.

  Por tanto, la barrera de filtración glomerular se vale de los siguientes mecanismos para la formación del ultrafiltrado libre casi por completo de proteínas.

La primera es la **selectividad del tamaño** donde, moléculas iguales o menores a 4nm pasan con total libertad mientras que moléculas más grandes son retenidas casi por completo [11]

Selectividad de peso moléculas cargadas con pesos moleculares inferiores a 10000 pasan sin inconveniente. Cuando el peso molecular se acerca a 100000 son retenidas en su totalidad. [8][11]

Selectividad de carga (fuerzas electrostáticas) moléculas con carga negativa pasan con dificultad independientemente del tamaño y del peso molecular (Albumina). Por último la forma de las moléculas tiene importancia para atravesar la barrera de filtración, moléculas alargadas y flexibles pasan con mayor facilidad que moléculas por ejemplo globulares. El siguiente cuadro resume el coeficiente de filtración de diferentes moléculas a través de esta estructura de la nefrona (Tabla 1). [8]

Substance	Molecular Weight	Molecular Radius (nm)	[Filtrate]/ [Plasma Water]
Water	18	0.10	1.00
Glucose	180	0.36	1.00
Inulin	5,000	1.4	1.00
Myoglobin	17,000	2.0	0.75
Hemoglobin	68,000	3.3	0.01
Serum albumin	69,000	3.6	0.001

Tabla1. Filtrado glomerular según el tipo de sustancia. Tomado de Renal physiology and body fluids. Chapter 22 Kidney Function

Por tanto cualquier alteración de estas barreras, como ocurre en muchos casos de lesión glomerular, grandes cantidades de proteínas logran acceder al filtrado glomerular.

2.2.3. Túbulos

2.2.3.1. Túbulo Proximal.

Es la parte más larga de la nefrona, está constituido por 2 partes: la primera denominada pars convoluta (cortical) la cual, junto con la pars recta (medular) conforman la primera porción del Asa de Henle. A nivel medular la pars recta se continúa con la porción delgada del Asa de Henle. [12]

La pared está conformada por células cilíndricas bajas relacionadas mediante complejos de contacto yuxtaluminales, por debajo de la luz, se ubica la zona occludentess bastante permeable al agua y electrolitos en la pars convoluta. Sin embargo la densidad se ve incrementada en la pars recta. Además se caracteriza por poseer un ancho borde en cepillo encargado de la reabsorción

de agua, electrolitos y glucosa.[9]También es un sitio importante para la secreción de sustancias de desecho, las cuales deben ser eliminadas rápidamente como por ejemplo las sales biliares, oxalatos catecolaminas, uratos y fármacos. [3][13]

2.2.3.2. Asa de Henle.

Está constituida por una porción descendente delgada a través de la cual se reabsorbe alrededor del 20% del agua filtrada, posee poca permeabilidad para solutos. [9][13] Los otros segmentos: la rama ascendente gruesa y rama ascendente delgada se encargan de la reabsorción de solutos, son casi impermeables al agua y su función radica en concentrar la orina[3]

2.2.3.3. Túbulo Distal

Compuesto por:

- La *pars recta*: constituye la tercera parte del asa de Henle, recorre la porción externa de la médula y regresa a su propio corpúsculo renal con el que entra en contacto. [9] El segmento delgado descendente, es muy permeable al agua debido a la presencia de una molecula llamada acuoporina1, sin embargo, no hay resorción de iones de sodio. Los segmentos ascendentes delgado y grueso son impermeables al agua, pero presentan gran reabsorción de electrolitos. Dando como resultado

un líquido tubular hipoosmolar con respecto al plasma al llegar a la *pars convoluta* del túbulo distal. [8]

- Mácula densa: Está constituida por células cúbicas a cilíndricas bajas con un núcleo apical. [8][13]
- La *pars convoluta*: Esta se extiende desde la mácula densa hasta el inicio del túbulo colector. Constituida por células cúbicas con un característico núcleo apical. [8][13]
- La *pars convoluta* es impermeable al agua, aquí continúa la reabsorción de cloruro de sodio con el consiguiente descenso de la osmolaridad del líquido tubular. [8][13]

2.2.3.4. Túbulos Colectores

Inician en la corteza y discurren hacia la médula, recibiendo aferencias de numerosas nefronas. Estas aferencias conforman el denominado **conducto papilar** el cual recorre la papila y desemboca formando el área cribosa. [12][13]

En los túbulos colectores se concentra la orina gracias a su elevada permeabilidad al agua, producto de la presencia de canales de acuoporina2; la cantidad de la misma depende de la regulación de la hormona antidiurética (ADH) secretada en la hipofisis, es decir, que esta controla la permeabilidad al agua de los túbulos colectores [8]

La eliminación de sodio y potasio por la orina, es regulado por los túbulos colectores corticales. El primero, reabsorbido de forma activa en todos los

segmentos del sistema tubular excepto en el segmento descendente delgado del asa de Henle. El segundo es tratado de la misma forma, excepto en su paso por los túbulos colectores corticales donde su eliminación final es regulada por la Aldosterona. (8)

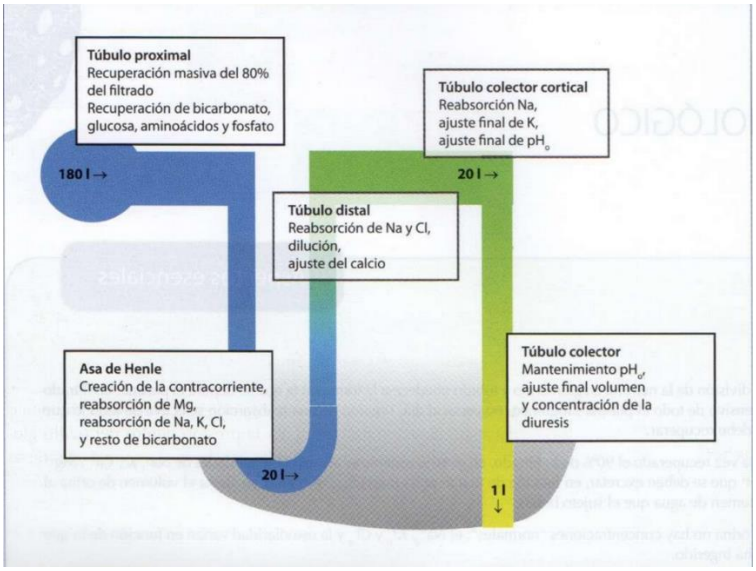


Figura 4. Esquema funcional de la nefrona. Tomado de Manual de Nefrología CTO

2.2.4. Aparato Yuxtaglomerular

Constituye el espacio conformado entre las dos arteriolas y la mácula densa está ocupado por las células mesangiales extraglomerulares las cuales, junto con las células yuxtaglomerulares forman el aparato yuxtaglomerular. Su función es la producción y secreción de renina, la cual escinde el angiotensinógeno a Angiotensina I que posteriormente se convertira en Angiotensina II gracias a la ECA (enzima convertidora de angiotensina) localizada en las células endoteliales. (8)(12)

La liberación de renina depende de varios mecanismos, entre esos los denominados **barorreceptores**, en donde las células yuxtaglomerulares actúan como receptores de estiramiento, reaccionando ante cambios en la presión arterial y la consecuente presión dentro de la arteriola aferente. La activación de los barorreceptores en la arteriola aferente inhibe la secreción de renina. [3][9][10] El otro mecanismo es el de la **mácula densa**, la cual regula la secreción de renina dependiendo de la composición del líquido tubular en el túbulo distal es decir, la disminución en la concentración de sodio conlleva a un incremento de la secreción de renina. [3][9]

2.3. FISIOLOGÍA

Los riñones cumplen varias funciones dentro del organismo, las cuales incluyen (Tabla 2):

• Metabolismo, secreción y excreción de hormonas
• Regulan el equilibrio hidroelectrolítico.
• Regulación de la presión arterial
• Regulación de la osmolaridad plasmática
• Control del equilibrio ácido base
• Eliminación de productos de desecho del organismo además de sustancias químicas extrañas

Tabla 2. Esquema general de las funciones del riñón. Realizado por: Ramiro Rubio

En este estudio se detallará todo lo que corresponde al FG, ya que la alteración de éste es el principal factor en el curso de la ERC, es decir, durante la injuria renal se ven afectados el FG, reabsorción y secreción tubular, recirculación de úrea y eliminación de creatinina. Durante el fallo renal, estos mecanismos se alteran de manera progresiva generando un incremento de estas sustancias toxicas en la sangre con los consiguientes efectos a nivel de casi todos sistemas del organismo.

Iniciaremos con el flujo sanguíneo renal (FSR), el cual en condiciones normales constituye aproximadamente el 22% del gasto cardiaco, es decir, son 1100 ml de sangre por minuto los que llegan a la circulación renal. Aunque se formen 180 litros de filtrado diarios, este está desprovisto de proteínas conteniendo solo iones, agua y moléculas pequeñas (menores a 7000 Dalton) [3] [14]. Como se mencionó anteriormente la arteria renal sufre en su trayecto varias ramificaciones hasta formar los capilares glomerulares, es precisamente a este nivel donde se inicia el filtrado de una gran cantidad de líquidos y solutos para empezar a formar la orina. Cabe recalcar que en condiciones normales las proteínas del plasma no se filtran a través de los capilares glomerulares. [3][4][15]

La formación de la orina es el resultado de tres importantes procesos

- Filtración glomerular desde los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman. En un adulto normal equivale a aproximadamente 125ml/m (180l por día)[3][16]. La TFG depende de la presión hidrostática en los capilares glomerulares (proceso de

suma importancia en la fisiopatología de la ERC) promoviendo la filtración, y las que se oponen a esta, es decir la suma de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman y la presión oncótica en los capilares glomerulares.[5] [10] Casi todas las sustancias del plasma se filtran libremente a excepción de las proteínas; dato muy importante ya que son precisamente la presencia o elevación de estas en la orina y sangre, las que nos orientaran al diagnóstico de lesión renal o ERC. Es importante saber que para que mantener constante el FG se necesita mantener una presión de filtración adecuada y constante independientemente de las variaciones sistémicas. [3][14]

- Reabsorción tubular: para que se dé lugar la reabsorción de cualquier sustancia debe ser transportada a través de las membranas del epitelio tubular al intersticio y después desde la membrana de los capilares peritubulares a la sangre; proceso que incluye transportes ya sean activos o pasivos [3][16]
- Secreción desde los capilares peritubulares hacia los túbulos.

Es importante recalcar que sustancias de desecho del organismo como la úrea y la creatinina son excretadas casi en su totalidad por los riñones sanos, es decir, no se secretan ni tampoco se reabsorben. Otras como el calcio y ácidos grasos poseen una importante ligadura proteica que impide que sean filtrados por el riñón.

Por tanto, estos tres procesos determinan las características de un ultrafiltrado libre de proteínas casi en su totalidad, y la reabsorción y secreción de sustancias dependerá de las necesidades del organismo tanto de agua como de solutos. Cuando se produce daño renal, las nefronas dejan de cumplir esta función lo cual se traduce en alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base, acumulación de solutos orgánicos, que como se explicó anteriormente son eliminados por el riñón, además de alteración en el metabolismo y producción de hormonas como la vitamina D y la eritropoyetina. (3)

Durante el curso natural de la enfermedad renal crónica existen mecanismos compensatorios que permiten que el paciente se mantenga asintomático, incluso cuando se han perdido más del 70% de nefronas funcionantes. (5)

En este proceso de compensación se incluyen mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos. Los primeros; la hiperfiltración, en esta caso las nefronas remanentes aún sanas sufren hipertrofia funcional y estructural, lo cual de cierta forma compensa el FG, sin embrago, este proceso es precedido por un incremento en la presión hidrostática en el capilar glomerular, lo que conlleva a una vasodilatación sostenida de la arteriola aferente, además un incremento de la actividad intrarrenal del eje renina/angiotensina también contribuye a la hipertensión de la arteriola aferente y por ende **glomeruloesclerosis**. Por otro lado los mecanismos no hemodinámicos, incluyen estimulación de factores de crecimiento y citocinas que provocan hipertrofia celular mesangial y la acumulación de matriz extracelular. Asimismo, la membrana basal

glomerular pierde componentes como los glucosaminoglicanos, lo cual reduce su carga negativa, que en condiciones normales dificulta su penetración por proteínas de la misma carga, como la albumina [4] [5].

En resumen la hiperglicemia y tensión arterial sostenidas conducen a (Figura 5):

1. Hiperfiltración de las nefronas remanentes aún funcionantes por una hipertrofia funcional y estructural además de la alteración del sistema Renina Angiotensina intrarrenal lo cual lleva a hipertensión glomerular y glomeruloesclerosis.
2. Producción de citocinas y factores de crecimiento que altera la selectividad de carga de los capilares glomerulares lo cual se traduce en proteinuria.

Muchos son los factores involucrados en el fallo renal y consiguiente desarrollo de ERC. Las principales, denominadas enfermedades metabólicas de tipo crónico no transmisibles como la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial.

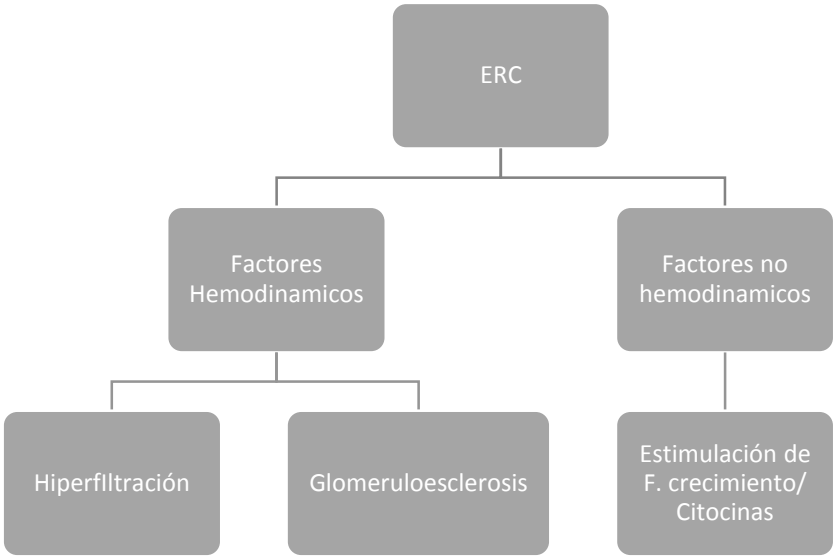


Figura 5. Fisiopatología de la ERC. Realizado por: Ramiro Rubio

2.4. FISIOPATOLOGÍA

2.4.1. Nefropatía Diabética e Hipertensiva

La nefropatía diabética constituye la primera causa de ERC y una de las primeras causas de morbimortalidad relacionadas con la Diabetes Mellitus en países occidentales [(2)]. Los mecanismos fisiopatológicos no están del todo esclarecidos, sin embargo, la hiperglicemia y las cifras de tensión arterial sostenidas producen entre otras cosas una interacción inadecuada de factores de tipo soluble, es decir la producción de factores de crecimiento, Endotelina y Angiotensina II, (esta última provoca un cierre innecesario de la arteriola eferente), alteraciones de la microcirculación (hiperfiltración glomerular e hipertensión capilar glomerular) con la consiguiente glomeruloesclerosis, mencionada anteriormente; y por último alteraciones estructurales. [(5)(17)] Estos cambios estructutrales conducen a alteración de la

polaridad en el glomérulo, y por tanto se manifiesta proteinuria como oligoalbuminuria, aproximadamente 10 años después de iniciada la enfermedad en cerca del 40% de pacientes.[4][5] La oligoalbuminuria predice de manera importante un avance hacia proteinuria franca, cuando esto sucede se produce una disminución sostenida del FG, iniciándose los mecanismos compensatorios anteriormente explicados; dentro del contexto fisiopatológico de la enfermedad más del 50% de los pacientes desarrollaran ERC.[4] Cabe recalcar que los cambios patológicos incipientes y la albuminuria son reversibles con la normalización de la glucosa, de ahí la importancia de la realización de una historia clínica detallada y control periódico de los niveles de proteinuria en pacientes ya diagnosticados de DM 2.

En lo que concierne a la nefropatía diabética, se trata de una condición relativamente frecuente la cual una vez instaurada es irreversible, progresará a enfermedad renal terminal con una alta mortalidad cardiovascular.

2.4.1.1. Nefropatía Diabética.

La nefropatía diabética cursa con varios estadios:

1.- Hipertrofia renal con hiperfunción; se asocia a daño de órgano blanco, en este estadio, se produce un incremento del volumen glomerular con el consiguiente aumento de la superficie capilar, estos dos eventos conllevan a un incremento importante de la presión en el capilar lo que marcara el inicio en la progresión de la nefropatía diabética. Cabe recalcar que este proceso es reversible si se mantiene un buen control glicémico. [18] [19]

2.- Lesión renal: con incremento del grosor de la membrana basal y mesangio, lo que conlleva a un aumento del FG, la albuminuria y creatininuria aún no se encuentran alteradas (<30 mg/24h y menor de 30 mg/gr respectivamente) [18]

3.- Nefropatía incipiente: detectada aproximadamente entre los 6 y 15 años de diagnóstico, en esta etapa la albuminuria se manifiesta con valores de 30 – 300 mg/24h y una creatininuria de 30 – 300 mg/gr. Reversible en algunos casos con control glicémico óptimo (hemoglobina glicosilada <7%).

4.- Proteinuria o nefropatía establecida: etapa caracterizada por una caída del FG del 10% por año, se evidencia albuminuria > 300mg/24h y creatinina > 300 mg/gr en un intervalo de 3 meses o mayor de 500 mg/gr en una sola toma [18] [20] [21]

Cabe recalcar que las complicaciones micro y macro angiopáticas progresan de manera más rápida en pacientes diabéticos, constituyéndose como las principales causas de mortalidad en pacientes transplantados exitosamente, debido a la afectación coronaria y cerebrovascular. [22]

2.4.1.2. Nefropatia Hipertensiva.

Dependiente del tiempo de diagnóstico y control farmacológico se divide en dos:

a) Nefroesclerosis Maligna: Caracterizada por la proliferación de células de músculo liso en la íntima del capilar glomerular, necrosis fibrinoide de las células de músculo liso de los capilares glomerulares, lo que conlleva a un

estrechamiento de la luz vascular, proceso que termina en isquemia glomerular y ERC, todo este proceso es caracterizado por la presencia de proteinuria abrupta y macro o microhematuria. [19]

b) Nefroesclerosis Benigna: Presente en hipertensos no complicados, relacionados con el tiempo de diagnóstico y grado de HTA. Se caracteriza por daño arteriolar debido a fibrosis de la íntima, hipertrofia de la túnica media, alteraciones glomerulares secundarias a isquemia e hipertrofia glomerular con engrosamiento de la membrana basal generándose glomeruloesclerosis. [19]

2.5. EPIDEMIOLOGÍA

Según la última encuesta realizada por el INEC en el año 2013 revela que las complicaciones de estas patologías (insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, Insuficiencia renal crónica y enfermedad cerebrovascular) forman parte de las 10 primeras causas de morbimortalidad en el Ecuador, representando más del 26% de todas las muertes. [23] Su presencia supone elevados índices de discapacidad, ausentismo laboral y un alto costo para los sistemas de salud, por tanto su detección oportuna ayudaría a retrasar su progresión.

La diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial constituyen los padecimientos crónicos no transmisibles de mayor incidencia a nivel mundial, a pesar de que las manifestaciones clínicas en su mayoría se den en la edad adulta estudios realizados en los últimos 40 años demuestran que la enfermedad

cardiovascular, cerebro vascular y renal tiene lugar al principio de la vida y es progresiva durante el transcurso de la misma. [24]

En nuestro país la prevalencia de diabetes mellitus es del 2.57% (proyectada para la población de entre 10 a 59 años) alcanzándose un incremento del 10.3% para los 50 años de vida. Y un 15.2% para la población mayor de 60 años.[23]

Según los últimos datos del INEC en 2013 el número de egresos hospitalarios a nivel nacional por DM 2 fue de 7118 pacientes, encontrándose una prevalencia más alta en Pichincha con un total de 2230 pacientes. [25]

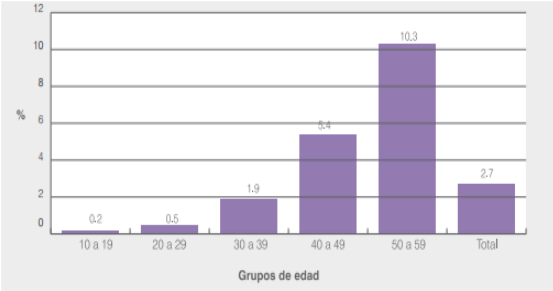


Figura 6. Prevalencia de diabetes en población de 10 – 59 años a escala nacional por grupos de edad. Tomado de ENSANUT

El estilo de vida, es decir tipo de alimentación y sedentarismo se observa más en áreas urbanas que rurales de ahí que, la incidencia de DM II es de 3.6% y 1.2% respectivamente con una prevalencia más alta en Quito (4.8%).

La mortalidad causada por DM 2 según el INEC en 2013 es de 7.44% constituyéndose en la primera causa de muerte en el Ecuador. [25]

Por otro lado la HTA y sus complicaciones, según la encuesta realizada por el INEC en 2013 supone la segunda causa de muerte en el Ecuador con un porcentaje de 6.64% a nivel Nacional.[25]

En población entre 18 y 59 años, el 9.3% padecen de HTA; lo que corresponde al 7.5 y 11.2% en mujeres y hombres respectivamente. Cabe recalcar que se registra una elevada prevalencia de pre hipertensión arterial en adultos jóvenes (26.5%) por tanto no se debe subestimar el control de tensión arterial (TA) en esta población independientemente del motivo de consulta. [23]

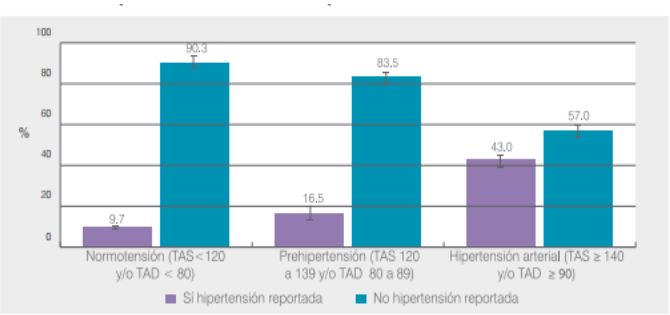


Figura 7. Prevalencia de hipertensión arterial reportada e hipertensión medida en la población de 18 a 59 años. Tomado de ENSANUT

Por otro lado, datos del INEC de 2013 demuestran que la insuficiencia renal crónica es causante de 6048 egresos hospitalarios y un total de 1012 defunciones durante este año en el país.[25]

En resumen los factores de riesgo cardiometabólicos conforman el ya conocido síndrome metabólico (obesidad, dislipidemia, HTA y resistencia a la insulina). Las complicaciones procedentes de estas entidades (enfermedad

coronaria, cerebrovascular y renal) suponen un alto riesgo de mortalidad en el Ecuador con un alto coste para los sistemas de salud pública. [25]

2.6. PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Como se mencionó anteriormente el FG está libre de macromoléculas y se produce por la interacción de fuerzas físicas (presiones hidrostáticas y oncótica) entre los capilares glomerulares y la capsula de Bowman, el área total de la superficie filtrante y la permeabilidad hidráulica de la pared capilar.

2.6.1. Úrea

La úrea, constituye aproximadamente el 50% de los solutos contenidos en la orina [4], su concentración en sangre es de 10-40 mg/dl y lógicamente su incremento en sangre es directamente proporcional a la disminución de FG.

La úrea es el resultado final de metabolismo de las proteínas, durante la digestión estas son separadas en aminoácidos los cuales son escindidos en moléculas más pequeñas; una de estas moléculas constituye el amonio, el cual se une a pequeñas moléculas y forma la úrea la cual, a nivel del túbulo colector sufre una reabsorción del 60%. [26] Tras la reabsorción (mecanismo denominado también recirculación de la úrea) el 90% es eliminado por el riñón y el 10% restante por el tubo digestivo. Es importante recalcar que la porción

no transformada en amonio es utilizada para generar energía en células y tejidos.

2.6.2. Creatinina Sérica

La creatinina constituye un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina muscular, su concentración sérica es más constante y menos dependiente de la ingestión de proteínas haciéndola más fiable para evaluar la función renal. Su eliminación es exclusivamente por FG. [4] [27] Para evaluar el FG se utiliza el aclaramiento de creatinina cuyo valor normal es de 120ml/m, por tanto, a este valor, le corresponden concentraciones de creatinina en suero de 0.6 a 1.2mg/dl; para cuando las cifras plasmáticas de esta sustancia se elevan es posible que se haya perdido más del 50% del FG, es por esta razón que la utilización aislada de creatinina sérica no es lo más adecuado para evaluar la función renal. Además, la creatinina es secretada también por los túbulos es esta la razón por la cual el aclaramiento de creatinina sobreestima el FG en aproximadamente el 15% (Figura 8).

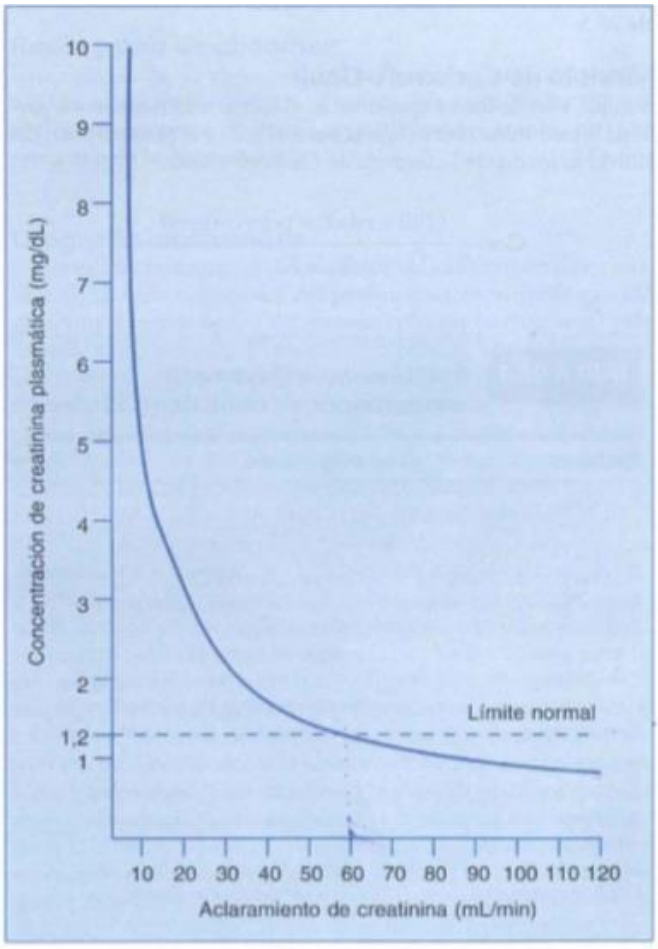


Figura 8. Relación entre creatinina plasmática y el filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de creatinina Tomado de Medicina Interna Farreras y Rozman

2.6.3. Estimación del filtrado glomerular

El FG también puede ser estimado mediante la creatinina sérica sin la necesidad de medir la creatinina en orina únicamente mediante el uso de fórmulas las cuales han sido validadas en grupos poblacionales muy grandes. Son varias sin embargo las más utilizadas son la MDRD Y CKD-EPI. Si bien el uso de estas fórmulas es aceptado mundialmente, su uso puede dar resultados inexactos sobre todo en pacientes con dietas especiales, con alteraciones importantes en la masa muscular o embarazo.[28] [29]

2.6.4. Proteinuria

La proteinuria constituye la presencia de proteínas en orina, en un pacientes sano, su eliminación normal es de aproximadamente 10 a 15mg de albúmina, el resto corresponden a proteínas de Tamm-Horsfall y otras de muy bajo peso molecular. La proteinuria puede ser medida mediante tiras reactivas o directamente en laboratorio. La primera usada como prueba de tamizaje detecta cantidades mayores a 30 mg/dl de proteínas, sin embargo, una orina muy concentrada o con un pH muy alcalino puede provocar varios falsos positivos, mientras que una orina diluida generara falsos negativos. [4]

- La Proteinuria en 24 horas se la mide en laboratorio mediante la utilización de ácido sulfosalicilico (técnica turbidimétrica) o mediante el uso de rojo de pirogalol más sensible y especifica que la anterior, se considerara a la muestra como patológica si se encuentra una concentración de proteínas en orina mayor de 300 mg/gr en 24 horas. [4] [30] [28]

- Albuminuria: en adultos sanos su excreción normal es menor de 30 mg/día. Sin embargo el valor está supeditado al momento de la toma del espécimen, si es aleatorio pues se lo expresará como cociente albumina/creatinina. Por tanto, las guías actuales recomiendan evaluar la albuminuria mediante la toma de una muestra aislada de orina (de preferencia la primera de la mañana) cuyo resultado será expresado en forma de cociente albumina creatinina. Y la recolección de proteínas en 24 horas se reservara únicamente para casos especiales en los que se considere necesaria una recolección más específica. [28] [31] Además,

como la excreción de proteínas es razonablemente constante durante las 24 horas del día la medición del cociente albumina creatinina permite la corrección por la variación de la concentración de orina. Como se ha demostrado la ACR correlaciona bien con los valores respectivos en orina de 24 horas y tiene una utilidad equivalente a los resultados de la recolección en 24 horas. [27]

Según la KDIGO en la última guía de manejo de la insuficiencia renal crónica publicada en 2014 divide al cociente albumina creatinina en tres categorías [28]:

- 1.- A1 < 30mg/gr Normal a ligeramente elevado.
- 2.- A2 30 – 300 mg/gr moderadamente elevada.
- 3.- A3 > 300 mg/gr gravemente elevada.

En un paciente normal el FG equivale a aproximadamente 120 ml minuto. Este disminuye a causa de varias situaciones patológicas en incluyen [4]:

- Hipotensión, lo que se traduce en una disminución de la presión hidrostática intracapilar.
- Incremento de la presión coloidosmótica como ocurre en estadios de deshidratación
- Cuadros obstructivos en los que se produce un incremento en presión hidrostática a nivel de capsula de Bowman
- Disminución del flujo sanguíneo renal

- Cuadros de enfermedad renal intrínseca en los cuales se genera una reducción del área o permeabilidad de los capilares glomerulares.

Cualquiera que sea la injuria renal se traduce en una disminución del FG con consiguiente incremento de sustancias de desecho en sangre.

2.7. JUSTIFICACIÓN

- La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública. Un diagnostico precoz anticipa la posibilidad de daño vascular y sus complicaciones y obliga a tomar medidas terapéuticas rápidas para impedir futuras complicaciones. [32]
- En la práctica clínica habitual el parámetro más utilizado para valorar la función renal es la creatinina sérica. Sin embargo esta no se eleva de manera significativa sino hasta que el filtrado glomerular disminuye en aproximadamente el 50%. Es por esto que se han desarrollado técnicas de diagnóstico más precisas que permiten una detección precoz de daño renal con cifras altas de sensibilidad y especificidad
- La medición aislada de albumina en una sola micción sin medir de manera simultánea la creatinina es más barata pero susceptible de falsos positivos y falsos negativos debido a varios factores como son la variación de albumina en orina, masa muscular del paciente deshidratación, etc. [29] [33]

- Es necesaria la evaluación inicial del cociente albumina/creatinina en pacientes de riesgo para el desarrollo de ERC en una sola muestra aislada de la primera orina de la mañana. Dado lo engorroso de la recolección en 24 horas y las múltiples dificultades que esta plantea se la reservara únicamente para casos especiales en los que se necesite un estimación más precisa [28] [34]
- Numerosos estudios demuestran que la dislipidemia juega un rol importante en la progresión a ERC en pacientes diabéticos. La determinación oportuna de albuminuria en orina en este grupo de pacientes ayudaría a retrasar la progresión de estos hacia una enfermedad renal crónica terminal y enfermedades de tipo cardiovascular. [35] [36]
- La determinación precoz de una albuminuria anormal junto con otros parámetros condicionara el seguimiento posterior del paciente, lo cual incluye el uso de medicación antihipertensiva, dieta, derivación a nefrología entre otros (Ver anexo 1).[37][28]
- Se ha demostrado que cuando el FG se reduce a 25-50 ml/minuto los pacientes disminuyen espontánea y drásticamente la ingesta proteica razón por la cual la creatinina sérica sobreestimaría en estas circunstancias el FG.
- La medición del cociente albumina creatina se la realiza mediante la toma de una muestra aislada de orina siendo más fácil que la recolección de orina de 24 horas parámetro establecido también para la detección de fallo renal en pacientes con factores de riesgo.

- El cociente albumina creatinina (ACR) es mejor que la recolección de orina en 24 horas, ya que esta supone dificultades para el paciente y no siempre la forma de recolectar la orina es la adecuada.[29] [38]
- Según diferentes guías del manejo y diagnóstico de la ERC se recomienda el uso de fórmulas para determinar el estadio de la enfermedad según el valor del filtrado glomerular siendo la más utilizada la CKD-EPI la cual utiliza variables como edad sexo etnia y creatinina sérica. Se utilizara esta fórmula para la determinación del grado de fallo renal y su estatificación. [39]
- La Albuminuria no solo tiene relación con el riesgo de desarrollar ERC, estudios demuestran que también la elevación de esta es proporcional al riesgo de sufrir enfermedades de tipo cardio vascular como Infarto Agudo de Miocardio (IAM) e insuficiencia cardiaca. [29] [37] [40] [41]
- Si bien la recogida de orina de 24 horas es el método más utilizado para evaluar la excreción urinaria de albumina esta es más pesada y añade poco valor a la predicción o exactitud. [29] [28]
- La medición de albumina en una sola micción, es decir, sin la medición simultanea de la creatinina es susceptible de falsos positivos y falsos negativos debido a la variación de la concentración urinaria de albumina por deshidratación u otros factores.[29]

2.8. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Es válida la determinación del cociente albumina creatinina como prueba de cribado en pacientes adultos sin control nefrológico y con factores de riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

2.9. OBJETIVOS

2.9.1. Objetivo General

Determinar la validez del cociente albumina creatinina en pacientes adultos sin control nefrológico y con factores de riesgo conocidos y definir si hay un modelo de paciente en el cual el tamizaje se hace más eficiente.

2.9.2. Objetivos específicos

- Identificar la magnitud de fallo renal incipiente en pacientes con factores de riesgo sin control nefrológico mediante el uso del cociente albumina creatinina
- Demostrar que en pacientes con creatinina sérica normal y factores de riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica se pueden encontrar niveles anormales del cociente albumina creatinina
- Confirmar al cociente albúmina creatinina como prueba para tamizaje en pacientes con factores de riesgo de desarrollar ERC y si esta puede ser implementada en programas médicos de intervención oportuna.

2.10. HIPÓTESIS

El cociente albumina creatinina en orina puede determinar la presencia de fallo renal incipiente en pacientes con factores de riesgo a pesar de que estos presenten niveles séricos de Creatinina normales.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo prospectivo y que posee ciertas características analíticas, de intervención en el cual se realizara la validación de prueba diagnóstica por lo que se le puede adicionar procesos de enseñanza y acción medica; ya que busca obtener información para que posteriormente pueda ser aplicada en programas médicos de intervención oportuna.

3.2. PERÍODO Y LUGAR DONDE SE LLEVÓ A CABO LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se realizó en el año 2015, en los meses de enero a marzo; teniendo como áreas de investigación el Hospital Enrique Garcés y la Clínica Pazmiño Narváez en la ciudad de Quito.

3.3 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo estuvo constituido por pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés y en la Clínica Pazmiño Narváez, que estuvieron de acuerdo con el consentimiento informado, durante el período de enero a marzo del 2015

3.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• Pacientes con factores de riesgo como HTA, diabéicos pacientes oncológicos, pacientes con consumo crónico de AINES y/o glucocorticoides	• Pacientes amputados • Embarazadas • Pacientes con hepatopatía
• Pacientes con dislipidemia	• Pacientes que no deseen participar en el estudio o no estén de acuerdo con firmar el consentimiento informado

3.4. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se inició la recolección de datos con la realización de una historia clínica detallada en la cual se incluyó los antecedentes patológicos familiares del paciente, comorbilidades y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de esta hasta su ingreso a la casa de salud donde se realizó el estudio, medicación utilizada para la misma y adherencia al tratamiento. Se indagó acerca del uso de fármacos nefrotóxicos y su tiempo de consumo. A los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión para el estudio se les realizó la determinación sérica de creatinina y posteriormente se les solicitó la recolección a primera hora de la mañana de una muestra de orina para luego determinar el cociente albúmina creatinina

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Dimensión	Definición	Indicador	Unidad de medida y/o categorización
Edad	Continua	Adultos mayores de 18 años	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad en años	Mediana Media Moda Desviación estándar Coeficiente de variación intercuartílico Asimetría Coeficiente de Kurtosis
Sexo	Categórica o nominal	Masculino o femenino	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Masculino Femenino	Masculino Femenino

Comorbilidades	Cuantitativa	HTA Diabetes mellitus Enfermedades que requieran consumo crónico de AINES, glucocorticoides o uso de quimioterápicos	Comorbilidad que puede presentar el paciente	HTA Diabetes mellitus Consumo crónico de AINES, glucocorticoides o uso de quimioterápicos	HTA Diabetes mellitus Consumo crónico de AINES, glucocorticoides o uso de quimioterápicos
Creatinina sérica	Cuantitativa		Sustancia derivada de la degradación de la creatina a nivel de las células musculares. Se utiliza para estimar la función renal	Valor en mg/dl	Mediana Media Moda Desviación estándar Coeficiente de variación intercuartílico Asimetría Coeficiente de Kurtosis
Cociente albumina/creatinina	Cuantitativa		El resultado de esta relación determina la presencia de albumina en la orina la que nos ayuda a determinar la función renal	Valor en mg/gr	Mediana Media Moda Desviación estándar Coeficiente de variación intercuartílico Asimetría Coeficiente de Kurtosis

3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS

3.6.1. Procedimientos de diagnóstico e intervención

Medición de creatinina sérica: su valor se determinó en mg/dl. Dado que las técnicas de análisis bioquímico en algunas ocasiones difieren de un laboratorio a otro los valores de normalidad se basaron de acuerdo al rango establecido por cada laboratorio donde se realizó el estudio.

La medición del cociente albúmina creatinina se la realizó con la muestra de la primera orina de la mañana y se tomó el valor de la albuminuria y creatininuria; posterior a esto se realizó una fórmula para la transformación de las unidades a mg/gr proporcionándonos de esta manera los rangos establecidos por la KDIGO para ubicar al paciente en los estadios A1 A2 o A3 según corresponda al caso.

Al encontrarse albuminuria se realizó la fórmula CDK-EPI para determinar la tasa de filtración glomerular del paciente y de esta forma saber si ya existía compromiso de la función renal. La determinación de creatinina sérica se realizó mediante una prueba específica con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia (varones: 0.7 – 1.4 mujeres: 0.6 – 1.1) las muestras dividiéndolas en normal y anormal. Como plantea uno de los criterios de inclusión del estudio.

Fórmula CDK- EPI

$GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa,1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa,1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if black]

3.6.2. Método de análisis estadístico

La tabulación de los datos se realizó tanto en el programa Excel como en el programa SPSS (versión 22). Para el análisis de variables nominales se realizaron diversas matrices de datos junto con tablas de frecuencia para valoración porcentual, absoluta y moda. En algunas tablas se aplicó el Chi-cuadrado de Pearson y Coeficiente de Spearman.

Se realizaron asociaciones y se realizaron tablas de correspondencia con dos variables para identificar tipo de asociaciones entre las mismas.

3.7. ASPECTOS BIOÉTICOS

La realización de este estudio fue aprobado por el departamento de Investigación y Docencia y por el Comité de Bioética del Hospital Enrique Garcés, y la Dirección Médica de la Clínica Pazmiño Narváez en la ciudad de Quito.

Los pacientes fueron informados sobre el propósito del estudio y su consentimiento de participación fue firmado en la hoja de consentimiento informado de cada paciente, se procedió a realizar el interrogatorio para obtención de la historia clínica y la toma de muestras posterior a la firma del mismo. La información obtenida tanto en el interrogatorio como en los resultados de exámenes analíticos serán confidenciales.

3.8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.8.1. Recursos humanos

Autor de la investigación, el mismo que realizó la entrevista con los pacientes, recopilación de resultados de los datos de cada persona, digitación de resultados, análisis de datos y redacción del reporte final.

3.8.2. Recursos materiales.

- Instrumentos: hoja de recopilación de datos de historia clínica y de exámenes de laboratorio y consentimiento informado
- Papel, tinta de impresora y fotocopias

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. FRECUENCIAS

En el periodo de enero a marzo de 2015, 62 pacientes del Hospital Enrique Garcés y Clínica Pazmiño Narváez cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. La muestra estuvo conformada por 29 (46.77%) mujeres y 33 hombres (53.23%), (Figura 9).

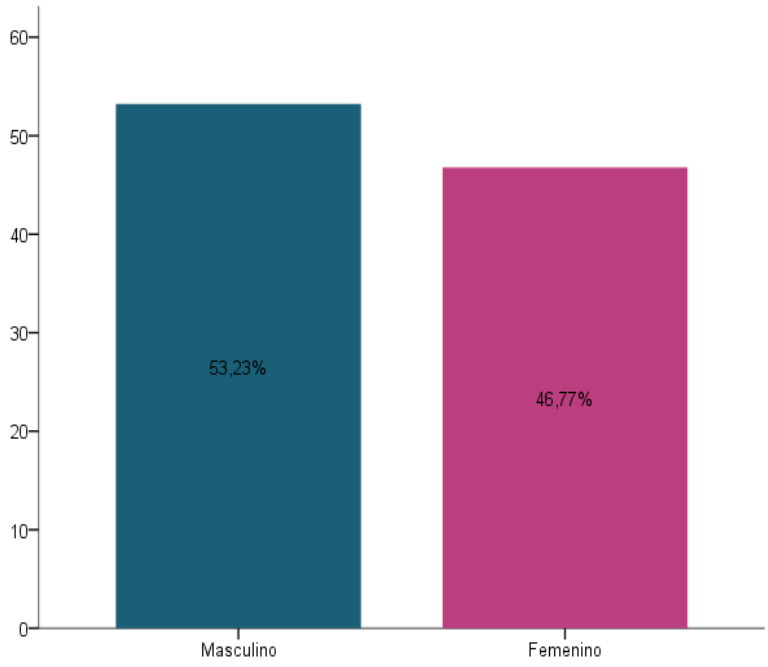


Figura 9. Frecuencia por género de la muestra total

Realizado por: Ramiro Rubio

Los rangos de edad estuvieron entre 30 y 93 años con una media de 62 (Figura 10).

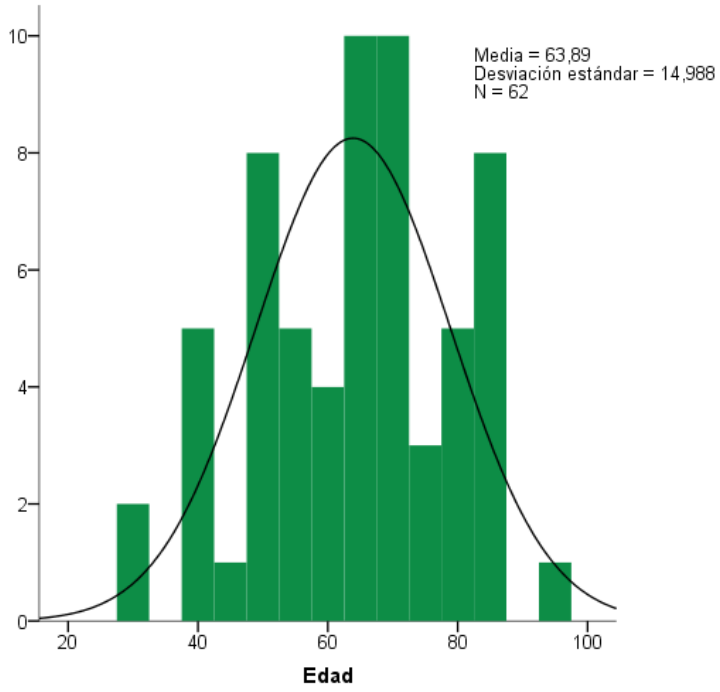


Figura 10. Media de las edades de la muestra total. Realizado por: Ramiro Rubio

Dado que 58 (93.22%) de los 62 pacientes incluidos para estudio fueron mayores a 40 años se decidió dividir la muestra en 5 grupos: de 30-45 años con un porcentaje de 11.86%, de 46-55 años, 20.34%; de 56 a 65, 18.64%; de 66-75 años con un porcentaje de 23.7% y mayores de 76 años 25.42% (Figura 11).

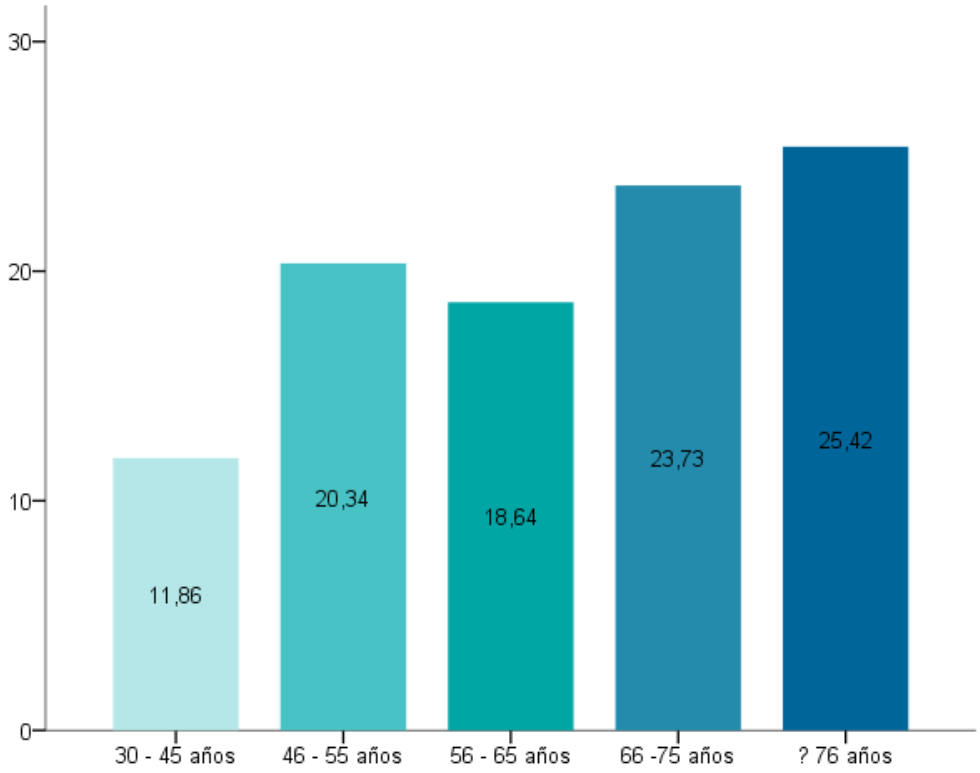


Figura 11. Frecuencia de edad. Realizado por: Ramiro Rubio

Niveles normales de creatinina se encontró en 60 (96.77%) de los pacientes, los restantes 2 (3.26%), presentaron niveles elevados Cabe recalcar que estos últimos tenían valores de creatinina sérica entre 1.30 y 1.46 mg/dl respectivamente. (Figura 12).

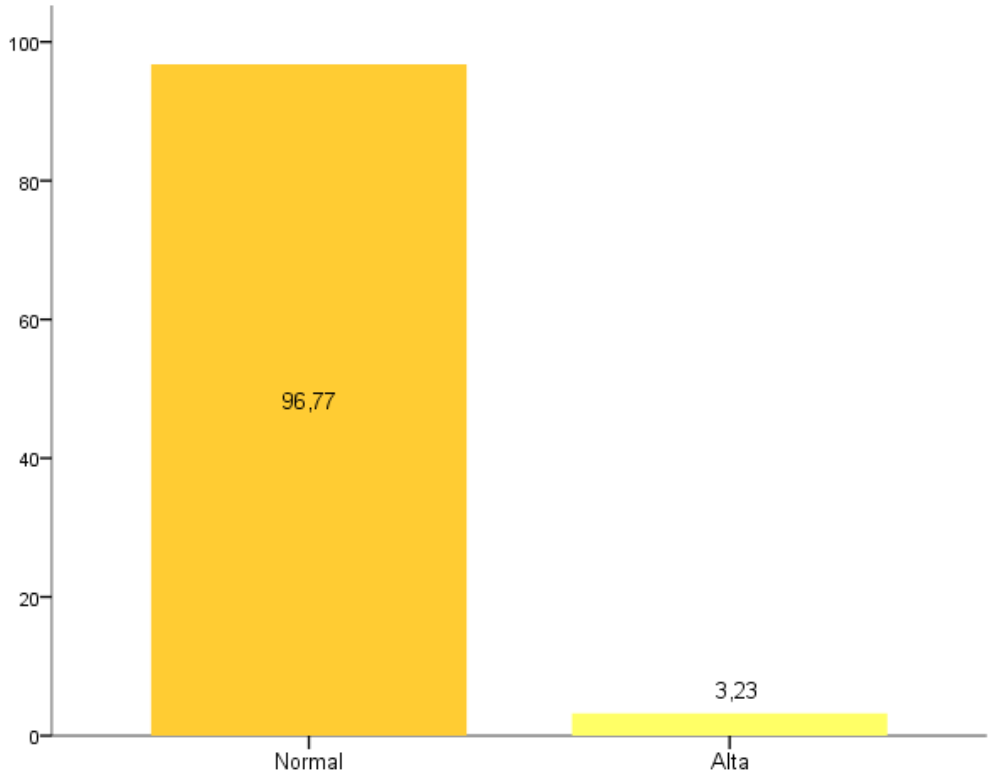


Figura 12. Frecuencia de valores de creatinina sérica. Realizado por: Ramiro Rubio

En cuanto al cociente albumina creatinina, las frecuencias observadas en el estudio fueron 36.26% para el rango ligeramente elevado, 62.9% para el rango moderadamente elevado y 4.84% para los gravemente elevados (Figura 13).

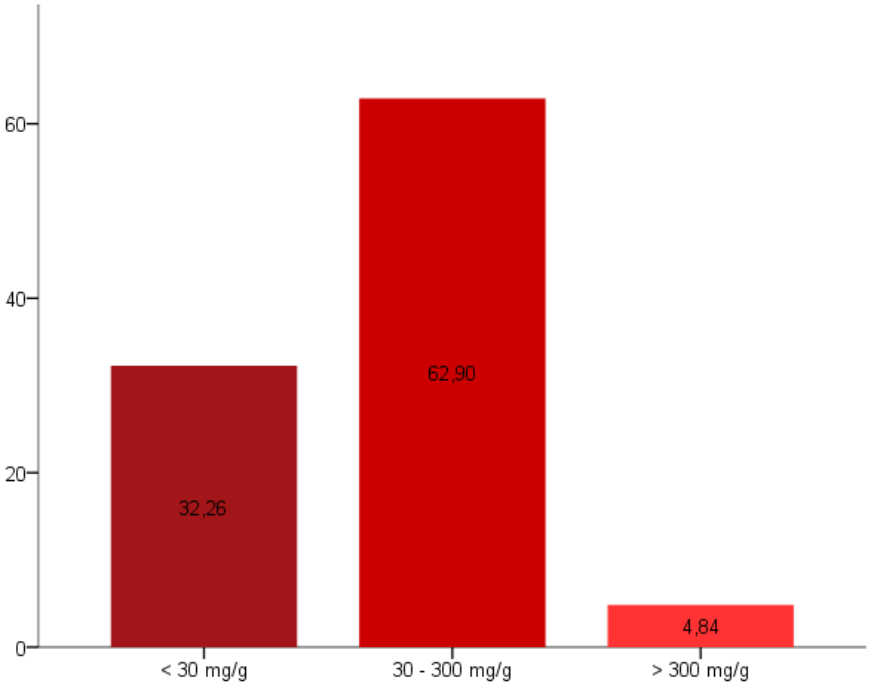


Figura 13. Frecuencia de los rangos del cociente albumina creatinina

Realizado por: Ramiro Rubio

Para analizar el FG se utilizaron dos fórmulas la CKD-EPI y la MDRD obteniéndose los siguientes resultados:

Al calcular la TFG mediante la fórmula CKD-EPI se evidenció que el 9.68% de los pacientes se ubicaban en un rango de FG > 90 ml/minuto; el 59.68% a un FG de 60-89 ml/m; de 45 a 59 ml/m corresponden al 27.42% de los participantes y por último un FG equivalente a 30 a 34 ml/m al 3.24% de los pacientes (Figura 14).

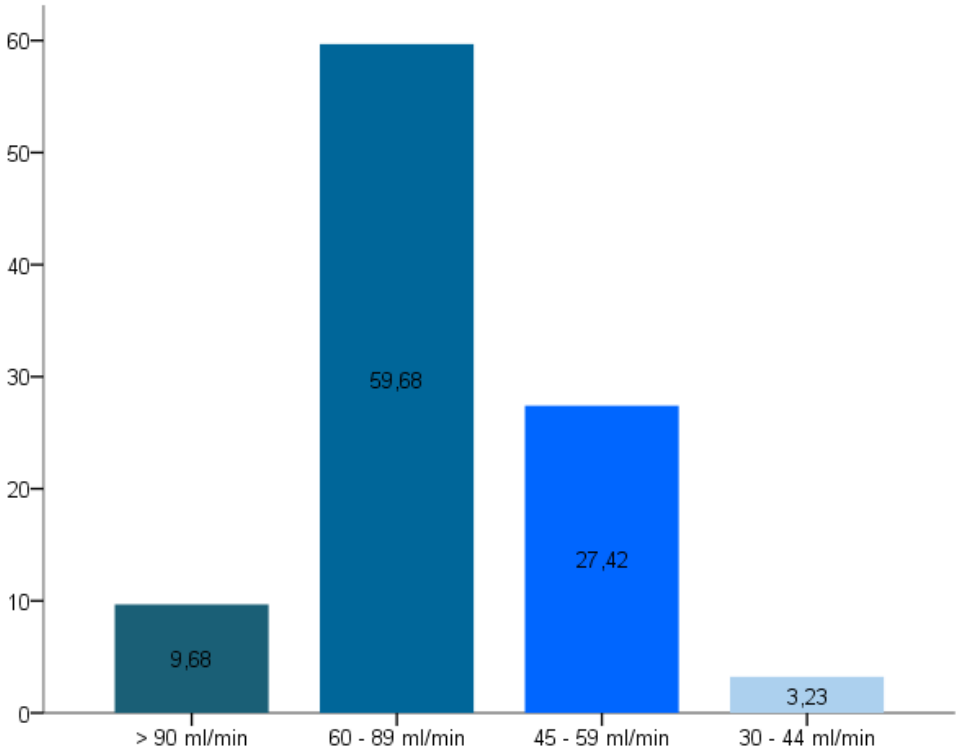


Figura 14. Frecuencia del FG calculado con la fórmula CKD EPI

Realizado por: Ramiro Rubio

Ahora, los resultados obtenidos mediante el uso de la fórmula MDRD fueron:

- 90-120 ml/m correspondiente al 9.68% de la muestra
- 60-89 ml/m que representa el 64.52% de los pacientes
- 30-59 ml/m al 25.81% de los participantes (Figura 15)

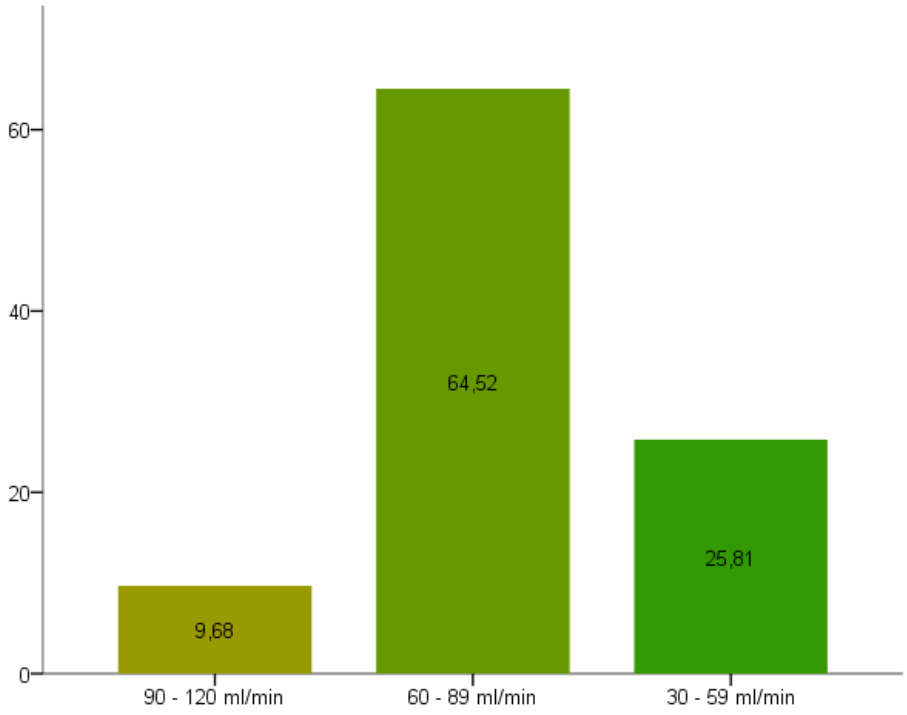


Figura 15. Frecuencia del FG calculado con la fórmula MDRD

Realizado por: Ramiro Rubio

Las comorbilidades incluidas en el estudio fueron: HTA correspondiente a un 54.84%; DM 2 con un 40.32%, enfermedades autoinmunes equivalente al 1.61% y enfermedades oncológicas tratadas con quimioterapia 1.61%. (Figura 16)

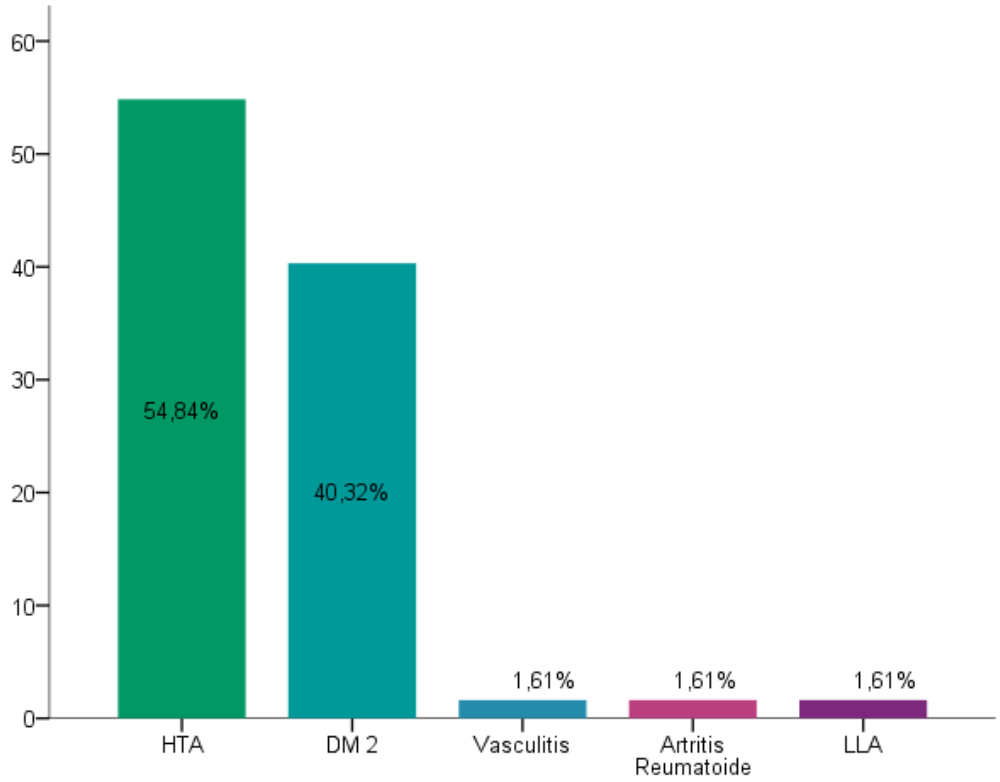


Figura 16. Frecuencia de la variable primera comorbilidad diagnosticada.
HTA**:** Hipertensión arterial, DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2 LLA: Leucemia Linfocítica Aguda. Realizado por: Ramiro Rubio

El 74.19% de los pacientes no presentó una segunda comorbilidad. En los pacientes que si la presentaron, se observó que las más frecuente fue la DM 2 con un 11.29%, seguido de HTA con un 8.06%, ICC con 3.23% EPOC y Artritis Reumatoide con un 1.61%. (Figura 17)

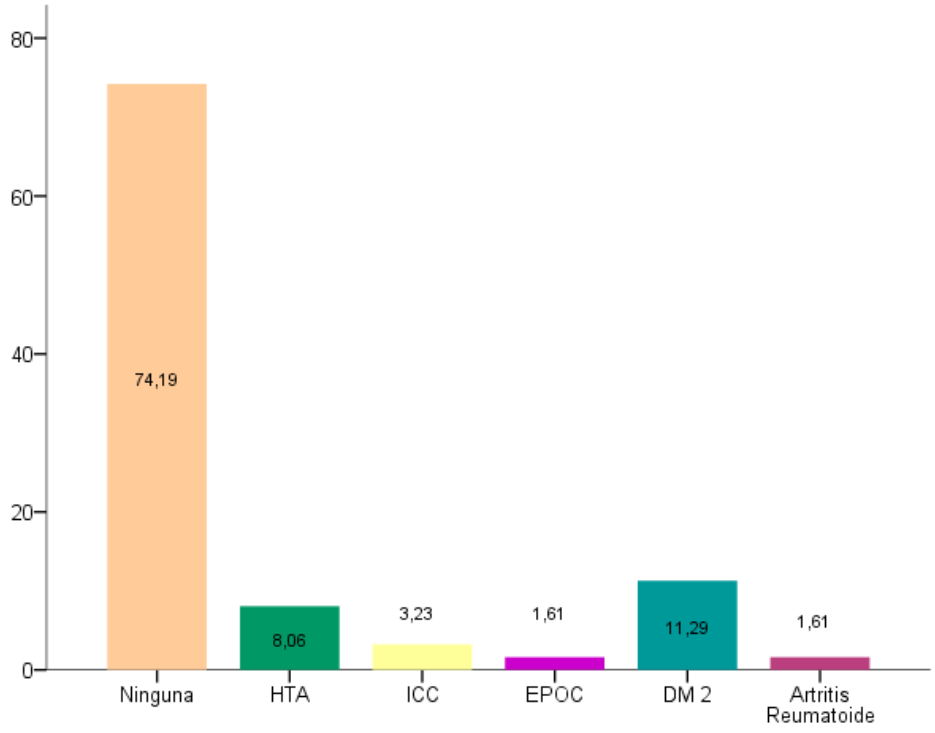


Figura 17. Frecuencia de la variable segunda comorbilidad diagnosticada.
HTA**:** Hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2
Realizado por: Ramiro Rubio

En la figura 18 podemos observar que del total de hipertensos, el 64.71% posee niveles elevados de ACR (30-300 mg/gr) (Figura 18).

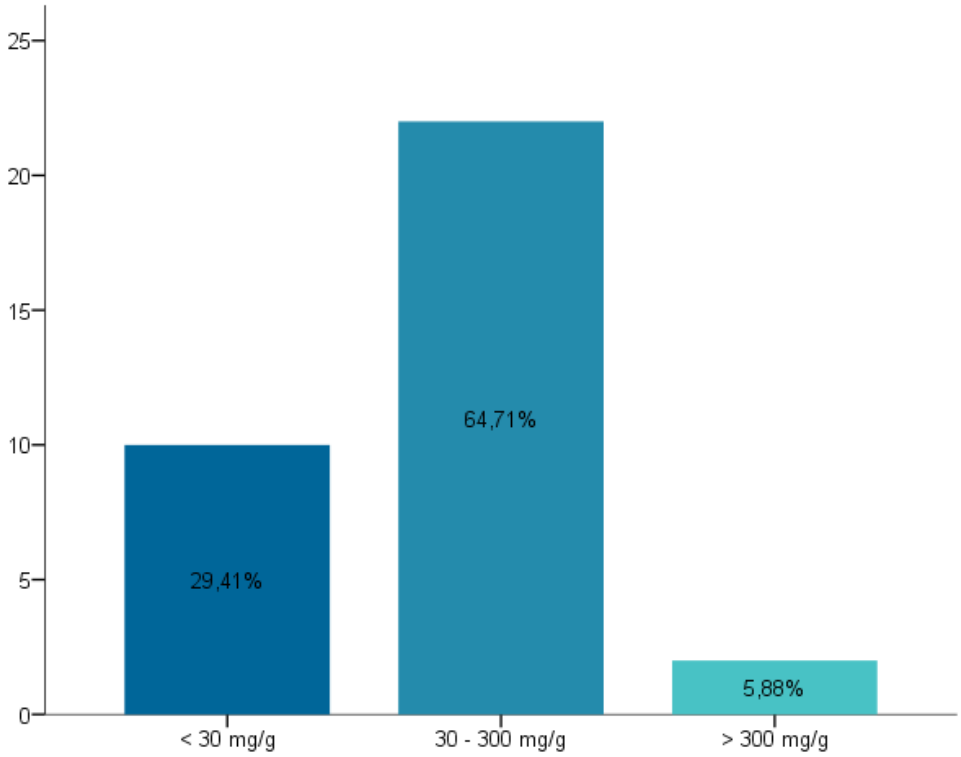


Figura 18. Frecuencia de la variable cociente albúmina creatinina en pacientes con HTA

Realizado por: Ramiro Rubio

Al ser la DM 2 la segunda comorbilidad más frecuente, se la analizo por separado y se observó que el 60% de los pacientes diabéticos (Figura 19), poseen un cociente albumina creatinina de 30 a 300 mg/g.

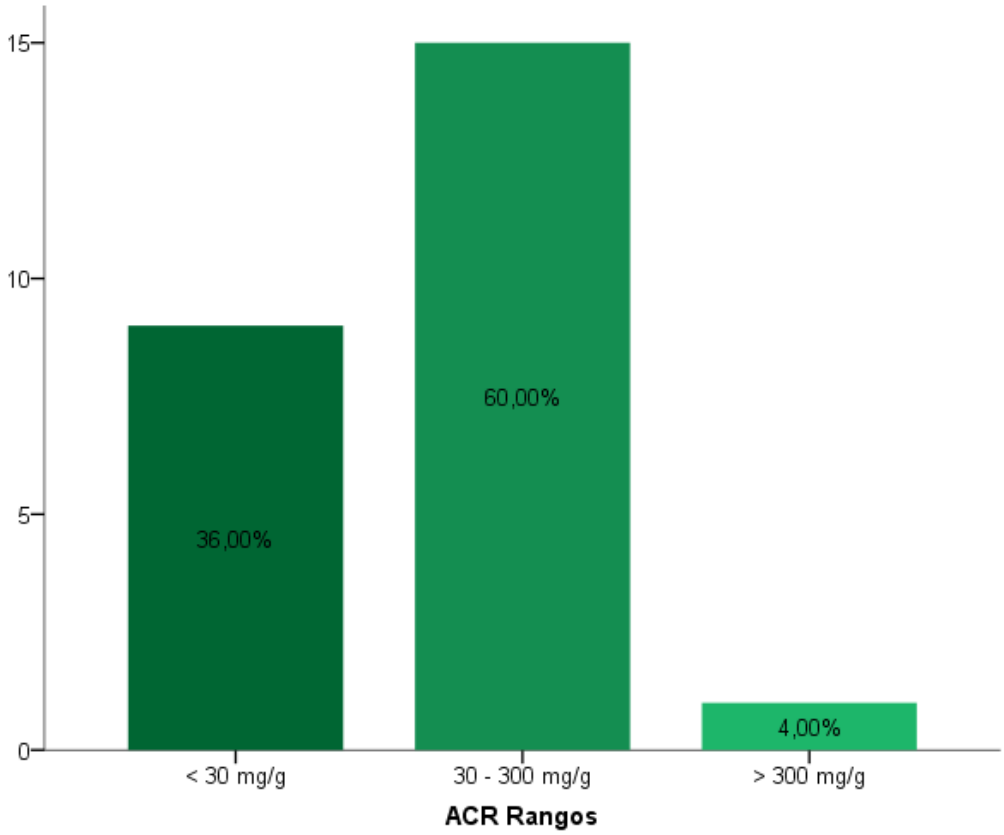


Figura 19. Frecuencia de la variable cociente albúmina creatinina en pacientes con DM 2

Realizado por: Ramiro Rubio

4.2. CORRELACIONES.

Se realizaron análisis de correlación entre las diferentes variables. Para conocer la significancia de éstas, se utilizó la prueba de X^2. En esta prueba se obtuvieron frecuencias esperadas menores a 5, anulando los resultados, motivo por el cual se utilizó el coeficiente de Spearman, para conocer la relación entre variables.

4.2.1. Correlación entre creatinina sérica y cociente albumina creatinina en orina.

Al correlacionar las variables creatinina sérica y cociente albumina creatinina en orina mediante la correlación de Spearman se evidencia una relación positiva débil (0.102) no significativa (Tabla 3). Sin embargo, en pacientes con niveles de creatinina sérica normales la ACR se encuentra elevada (Figura 20).

Tabla 3. Medidas Simétricas entre las variables valor de creatinina sérica y cociente albúmina creatinina. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error estándar asintótico[a]	Aprox. S[b]	Aprox. Sig.
Intervalo por intervalo	R de persona	.092	.040	.716	.477[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.102	.042	.797	.429[c]
N de casos válidos		62			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

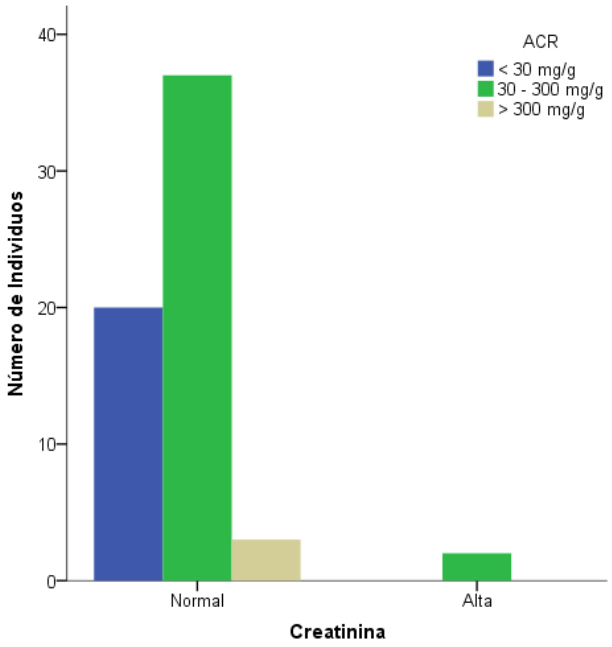


Figura 20. Relación entre las variables creatinina sérica y cociente albumina creatinina. Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.2. Correlación entre el cociente albumina creatinina y género

El resultado de la correlación de Spearman fue de (0.02) lo cual demuestra una relación positiva débil no significativa entre el género y la elevación del cociente albumina creatinina (Tabla 4) (Figura 21).

Tabla 4. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y género. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.029	.127	.226	,822[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.020	.128	.159	,875[c]
N de casos válidos		62			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

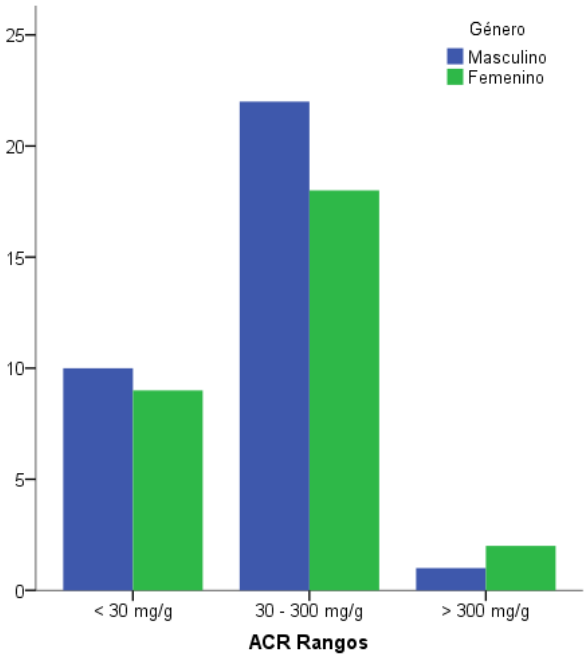


Figura 21. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y género
Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.3. Correlación entre ACR y edad

Como se mencionó anteriormente se dividió la muestra en 5 grupos etarios. Se observó una correlación positiva débil no significativa entre la ACR y la edad. Lo que quiere decir que la edad no es un factor determinante para la elevación de la ACR (Tabla 5) (Figura 22).

Tabla 5. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y edad. Realizado por: Ramiro Rubio.

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.222	.115	1.717	,091[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.224	.119	1.733	,089[c]
N de casos válidos		59			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

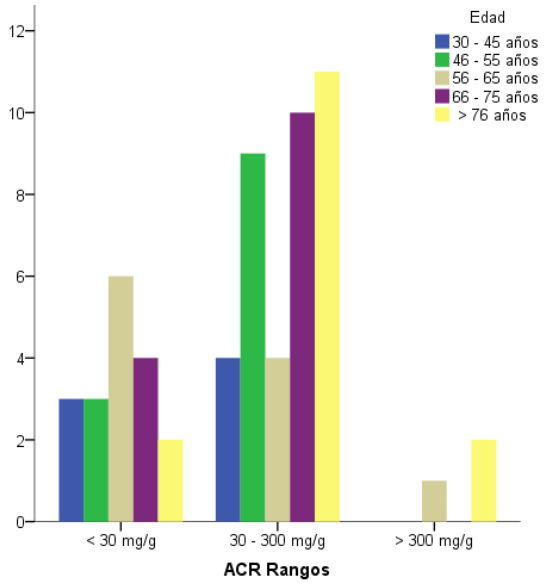


Figura 22. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y edad
Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.4. Correlación entre tiempo de diagnóstico de la primera comorbilidad diagnosticada y ACR

Se observa una correlación positiva significativa entre el tiempo de diagnóstico y la ACR. Lo que se traduce que a mayor tiempo de diagnóstico, existe una elevación de la ACR (Tabla 6) (Figura 23).

Tabla 6. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico en meses. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.279	.135	2.194	,032[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.256	.129	1.995	,051[c]
N de casos válidos		59			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

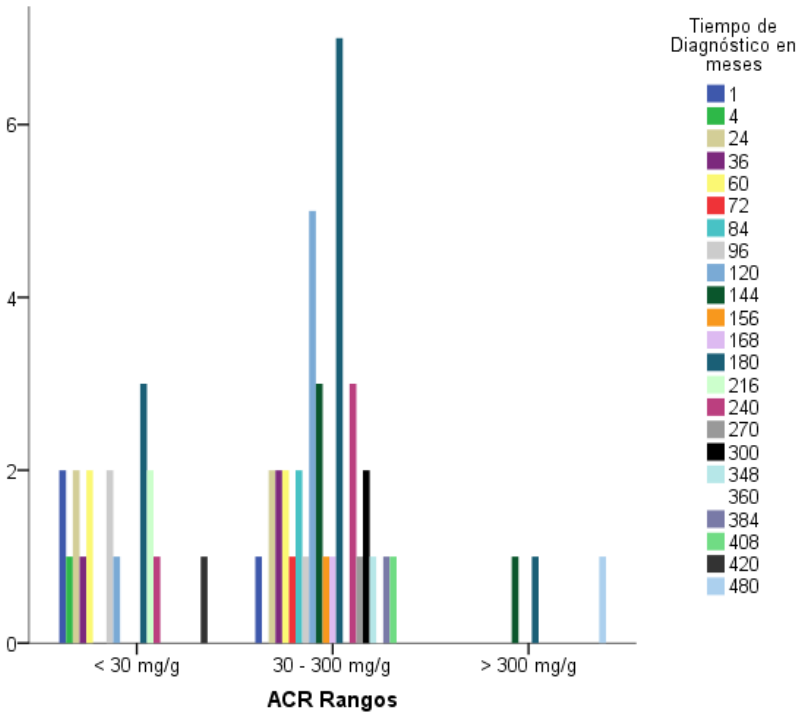


Figura 23. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico en meses. Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.5. Correlación entre el tiempo de diagnóstico de DM 2 y ACR

Basándonos en el coeficiente de Spearman se observa una correlación positiva débil (0.18) lo que indica que a mayor tiempo de diagnóstico de la enfermedad es mayor del cociente albumina creatinina (Tabla 7) (Figura 24).

Tabla 7. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico de DM2. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.049	.205	.236	,816[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.018	.218	.086	,932[c]
N de casos válidos		25			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

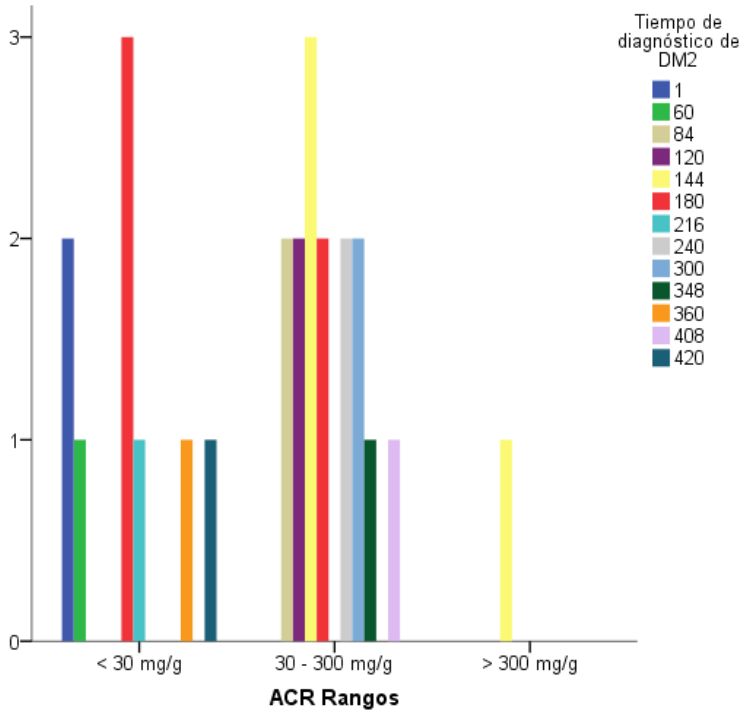


Figura 24. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico de DM2

Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.6. Correlación entre el tiempo de diagnóstico de HTA Y ACR

Al correlacionar el tiempo de diagnóstico de HTA con ACR se pudo observará que existe un coeficiente de Spearman 0.32 demostrando que existe una correlación positiva más fuerte que la que corresponde al tiempo de diagnóstico de DM 2 y ACR (Tabla 8) (Figura 25).

Tabla 8. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y tiempo de diagnóstico de HTA. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.404	.164	2.501	,018[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.324	.165	1.940	,061[c]
N de casos válidos		34			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

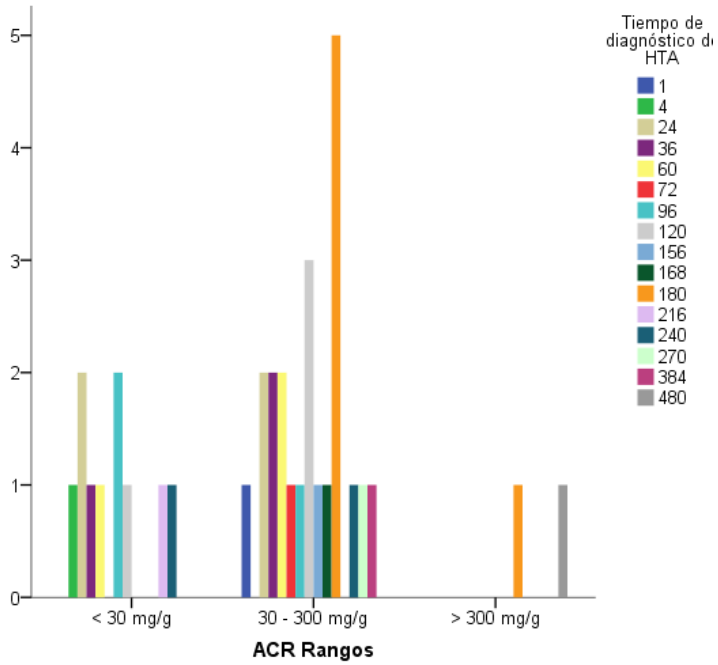


Figura 25. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y tiempo de diagnóstico de HTA
Realizado por: Ramiro Rubio

4.2.7. Correlación entre el filtrado glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI y la ACR.

Se observa una correlación positiva débil significativa entre la medición del FG mediante el uso de la formula CKD-EPI y la ACR. Lo que significa que un incremento en el valor de ACR está relacionado con una disminución del FG (Tabla 9) (Figura 26)

Tabla 9. Medidas Simétricas entre las variables valor de ACR y el filtrado glomerular calculado con la fórmula CKD - EPI. Realizado por: Ramiro Rubio

		Valor	Error típ. asint.[a]	T aproximada[b]	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.220	.124	1.749	,085[c]
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.245	.121	1.954	,055[c]
N de casos válidos		62			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

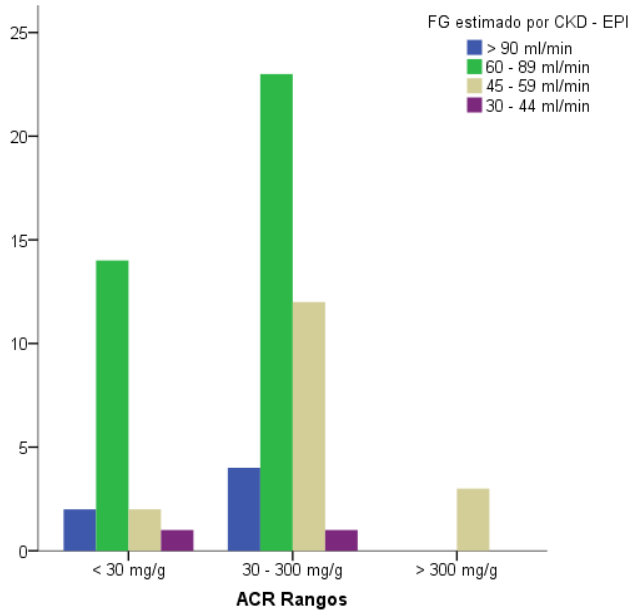


Figura 26. Relación entre las variables cociente albumina creatinina y FG estimado con la fórmula CKD - EPI. Realizado por: Ramiro Rubio

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación fueron comparados con varios estudios actualizados a nivel mundial, donde la ERC ha sido ampliamente estudiada.

La encuesta ENSANUT promovida por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador demuestra datos compatibles con este estudio en los cuales se evidencia que las enfermedades crónicas no transmisibles como la DM II y la HTA y sus complicaciones son causantes del 26% de las muertes en el país. Su detección oportuna sería importante para disminuir estas cifras, a más de suponer una disminución en los costos para el sistema sanitario, ausentismo laboral, discapacidad y muerte.[23] Además, aproximadamente un 84% de pacientes pre hipertenso y el 57% de los hipertensos no conocían su condición, de estos datos parte la necesidad de incorporar más programas de salud en los que se eduque a la población acerca de la característica asintomática tanto de la DM 2 y de la HTA.[23] Lo que va de la mano con los resultados obtenidos en esta tesis en los que existe una importante cantidad de pacientes jóvenes con poco tiempo de diagnóstico cuya función renal ya se encuentra deteriorada.

Este estudio fue realizado en un Hospital y Clínica en la ciudad de Quito donde la prevalencia de pacientes diabéticos e hipertensos es importante. La ERC tiene un impacto social muy fuerte y no solo afecta a pacientes de la tercera edad sino a grupos etarios económicamente activos mermando su capacidad funcional [1] tal y como como se puede observar en el estudio, ya que, más del 50% de los mismos son menores de 66 años.

En nuestro medio la creatinina sérica se utiliza como indicador único de función renal en todo tipo de pacientes, sin embargo, esta se eleva una vez que se ha perdido aproximadamente el 50% de nefronas funcionales limitando de manera considerable su utilidad cuando se trata de evaluar la función renal sobre todo en pacientes con alto riesgo de desarrollar ERC. [3][8]. Es por esto que en el estudio realizado, se tomó como criterio de inclusión, pacientes que tengan valores normales de creatinina sérica, los mismos que dependieron de los valores determinados para cada género.

Por otro lado, variantes como la superficie corporal, tipo de dieta, etnia, género, como se mencionó anteriormente, y uso de cierto tipo de medicamentos dan una estimación incorrecta o lejana de la realidad de la función renal a través de la determinación de creatinina sérica, lo cual en estos casos explicaría la demora a la consulta especializada y una llegada tardía a diálisis. [15]

Por todo lo citado anteriormente se demuestra que la ACR es totalmente independiente de los factores citados y no hace distinciones ubicando a los pacientes en los diferentes estadios, según les corresponda. Por tanto, la determinación de la Albuminuria mediante el uso del cociente albumina creatinina es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de la ERC sobre todo en sus estadios iniciales. [42]

En términos de utilidad el cociente albumina creatinina en orina ha demostrado ser igualmente efectiva en la identificación de proteínas en orina comparada con la proteinuria en 24 horas [43] Por tanto, esta última, se utilizara únicamente en casos en los que la determinación de proteínas en orina requiera de un control más estricto, por ejemplo en pacientes diabéticos con FG < 60 ml/m [28][44]

En este estudio se encontraron a varios pacientes a los que se les había realizado previamente proteinuria en 24 horas, los niveles de proteínas en orina eran similares

a los encontrados con la realización de ACR. Esto indica que se puede evitar lo engorroso de la recolección de orina en 24 horas. Es por eso que, la guías actuales recomiendan la determinación de ACR en una muestra aislada de orina en pacientes con sospecha de nefropatía diabética o hipertensiva porque de esta manera se evitan errores dependientes del volumen, desconocimiento acerca de la toma correcta de la muestra y estado de hidratación del paciente; dejando la recolección de orina en 24 horas para casos excepcionales. [45][46] La ACR no solo es una prueba rápida de orina sino también supone un costo beneficio más alto. [47]

En un estudio realizado en la ciudad de Namwon en Corea de Sur con un total de 7555 pacientes se evidenció que, valores normales altos de ACR son directamente proporcionales a la posibilidad de presentar eventos cardiovasculares, HTA y riesgo de mortalidad [48]. Tomado en cuenta el porcentaje elevado de pacientes con HTA, no solo en este estudio sino a nivel nacional es indispensable la determinación de la ACR para prevenir de manera oportuna el aparecimiento de eventos cardio y cerebrovasaculares[43].

De igual forma, en un estudio poblacional realizado en Australia, se tomó en cuenta comorbilidades como la Diabetes, Dislipidemia, e HTA y su relación con el incremento de los valores de la ACR, se llegó a la conclusión de que la presencia de dichas patologías está directamente relacionada con un incremento del cociente albumina creatinina. Por tanto, la Albuminuria es un marcador fehaciente de enfermedad renal y riesgo cardiovascular[49]. El costo para la salud pública que supone la presencia de ERC y enfermedad cardiovascular es muy elevado, por tanto, un diagnóstico temprano ayudaría a tomar las medidas necesarias para evitar o en su defecto enlentecer el curso natural de la enfermedad. Como se pudo observar en la investigación, otro de los criterios de inclusión fue la presencia de una o varias

comorbilidades que predispongan a ERC siendo de igual forma la HTA y la DM 2 las más prevalentes.

El uso aislado de variables como la edad, etnia, género y obesidad en ausencia de una patología base ya sea HTA, DM 2 o ambas no altera la ACR tal y como se menciona en las guías de manejo NICE [44]. Por tanto, en este estudio se pudo comprobar los antes mencionado ya que al relacionar las variables ACR: edad y género no se encontraron relaciones significativas, sin embargo, al relacionarla con el tiempo de diagnóstico de la comorbilidad de base se pudo observar una relación significativa lo que se traduce en mayor tiempo de diagnóstico, mayores niveles de ACR, lo que quiere decir que la edad per se no tiene relación con un incremento de los niveles de Albuminuria.

En un estudio realizado en 2013 por parte de NIH con 3481 participantes se evidencio que niveles elevados de ACR son directamente proporcionales a la presencia de complicaciones relacionadas con la ERC como por ejemplo niveles bajos de hemoglobina, bicarbonato sérico, PTH, fosforo, potasio y albumina.

En este estudio se evidencia una correlación significativa entre la ACR y el FG calculado mediante la fórmula CKD-EPI, lo que significa que un incremento en los niveles de Albuminuria es directamente proporcional a una disminución en los niveles de FG. Las guías actuales consideran que el uso del cociente Albumina Creatinina, si bien hace más compleja la clasificación del fallo renal, la complementa permitiéndonos tener un criterio más preciso de la función renal del paciente [44] .

Si bien la población estudiada no es grande, con los datos obtenidos se puede demostrar que la función renal de un paciente, sobre todo si tiene factores de riesgo; no puede ser valorada únicamente con una prueba aislada de creatinina sérica. Se

requiere de una investigación más exhaustiva que incluye una historia clínica detallada y pruebas complementarias para confirmar que la función renal de un determinado paciente no está comprometida, es por eso que, la ACR constituye una prueba rápida eficaz y con un costo beneficio alto para diagnosticar o descartar enfermedad renal sobre todo en sus estadios incipientes.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y DISCUSIONES

6.1. CONCLUSIONES.

- El cociente albumina creatinina debe ser usado como marcador de función renal en todo paciente con factores de riesgo de desarrollar ERC.
- La medición de la ACR es un método fácil y práctico para determinar la presencia de proteinuria.
- La evaluación de la función renal mediante el uso únicamente de la creatinina sérica supone un riesgo para el paciente ya que retrasa el diagnóstico de la enfermedad y por ende incrementa el riesgo de llegar a tratamientos de sustitución de la función renal.

6.2. RECOMENDACIONES

- Incluir a la ACR como parte del protocolo de tamizaje para la detección oportuna de ERC en pacientes con factores de riesgo
- El uso de las fórmulas para valorar el FG no se lo debe realizar de manera aislada sino con el uso concomitante de la ACR.
- El estudio debería ser implementado en todos los laboratorios de establecimientos de salud tanto públicos como privados.

- La ACR dese ser considerada como un parámetro importante para proporcionar la terapéutica inicial a un paciente con factores de riesgo o para su remisión a un especialista.
- Educar a la sociedad acerca del contexto asintomático de las enfermedades desencadenantes de ERC (57% de paciente encuestados no conocían su condición de hipertensos y/o diabéticos)

CAPITULO VII

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez Becerra D, Cuéllar Mata P, Delgadillo Mejía MA, Durán Castro E, Deveze Álvarez MA. Prevalencia de daño renal en pacientes diabéticos y/o hipertensos mediante prueba tamiz (RAC) en una clínica de Guanjuato. Revista Latinoamericana de Patología Clínica. 2012 Marzo; 59(1).

2. Cárdenas Rea TA. Prevalencia y etiología de Enfermedad Renal Crónica en el Hospital Carlos Andrade Marín en el período Enero 2011 - Agosto 2012. 2012.

3. Guyton CG, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. Décimo primera ed. Madrid: Elsevier; 2006.

4. Obrador Vera GT. Enfermedad Renal Crónica. In Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina Interna. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 889 - 897.

5. Bargman JM, Skorecki K. Nefropatía Crónica. In Fauci S, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico DF: Mc Graw Hill; 2009. p. 1761 - 1771.

6. Rouviere H. Compendio de Anatomía y Disección. Tercera Edición ed. Barcelona: Salvat; 1984.

7. Gardner E, Gray J, O'Rahilly. Anatomía de Gardner. Quinta Edición ed. Mexico DF: Interamericana McGraw HIll; 2001.

8. Geneser F. HIstología sobre bases biomoleculares. Tercera Edición ed.: Panamericana; 2000.

9. Ham A, Cormack. Tratado de HIstología. Novena Edición ed.: Harla; 2001.

10. Tanner G. Kidney Function. In Rhoades RA, Bell DR. Medical Phisiology. Principles for Clinical Medicine. Baltimore: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 399 - 426.

11. Greger R. Introduction to renal function, renal blood flow and the formation of filtrate. In Greger R, Windhorst U. Comprehensive Human FIsiology from cellular mechanisms to integration. Berlin: Springer - Verlag; 1996. p. 1469 - 1487.

12. Marieb E. The Urinary System. In Marieb E. Human Anatomy and Physiology.; 2006. p. 960 - 961.

13. Krause WJ. Krause's Essential Human HIstology for Medical Students. Tercer Edición ed. Krause WJ, editor. Missouri; 2005.

14. Bucalo ML, Ricón Bello A, Tejedor JA, Vega Martínez A, Yuste Lozano C. Manual CTO de Medicina y Cirugía Nefrología. Octava Edición ed. Madrid: Grupo CTO; 2011.

15. Corrales C. EL significado de la creatinina sérica en la estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con hipertensión arterial como primer diagnóstico. Revista Salud Bosque. 2012 Octubre; 2(2).

16. Roger M. Renal Physiology.; 2004 [cited 2015 04 20. Available from: http://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-542j-quantitative-physiology-organ-transport-systems-spring-2004/readings/renal_physiology.pdf.

17. Morgado E, Leão Neves P. INTECH. [Online].; 2015 [cited 2015 04 15. Available from: http://www.intechopen.com/books/antihypertensive-drugs/hypertension-in-chronic-kidney-disease-cause-and-consequence-therapeutic-considerations-.

18. Martin López A, Soto Montenegro ML, Jara Albarrán A. Nefropatía Diabética. Medicina Clínica. 2002; 118(8).

19. Pereira Caetano ER, Nery Praxedes J. Lesão renal na hipertensão essencial. HiperAtivo. 1998 Octubre - DIciembre; 5(4).

20. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origin and development of ideas. Diabetología. 1999; 42.

21. Martínez - Castelao A, Martín de Francisco AL, De Álvaro F. El riñón en las enfermedades metabólicas. Nefropatía diabética. In Hernando Avedaño L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S. Nefrología clínica. Madrid: Panamericana; 1997. p. 294 - 310.

22. Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, Colville D, Jerums G. Early neprhopathy predicts visions-threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol. 1998; 9.

23. Freire W, Ramírez MJ, Belmont P, Mendieta MJ, SIlva KM, Romero N, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. Quito: Ministerio de Salud/ Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2013.

24. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Estudio sistemático de los lípidos y la salud cardiovascular en la infancia. Pediatrics. 2008; 66(1).

25. INEC. INEC. [Online].; 2013 [cited 2015 Junio. Available from: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/.

26. Noguera Cárdenas P. Pruebas de Función Renal. 2012.

27. Ramírez P. Función Renal. 2009.

28. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disese. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013 Enero.

29. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. 2014.

30. Castellano I. Pruebas diagnósticas en un paciente con proteinuria. Sección de Neforlogía Hospital San Pedro de ALcántara. 2008 Diciembre;(1.718).

31. Montañés Bermúdez R, García GS, Pérez Surribas D, Matínez Castelao A, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad crónica renal. Resvist Nefrología. 2011 Enero; 31(3).

32. Peralta C, Shlipak M, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai N, et al. Detection of Chronic Kidney Disease With Creatinine, Cystatin C, and Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Association With Progression to End-Stage Renal Disease and Mortality. JAMA. 2011 Abril; 305(15).

33. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M, et al. Documendo de la Sociedad Española de Nefrología spbre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Revista Nefrología. 2010 Febrero; 34(3).

34. Mrinal Pal SD. Comparison between different methods of urine collection for estimation of albumin-creatinine ratio in patients with type-2 diabetes mellitus. Advances in Biological Chemestry. 2013 Junio; 3.

35. Wang SH, Wang L, Zhou Y, Guo YJ, Yuan Y, Li FF, et al. Prevalence and control of dslipidaemia among diabetic patients with microalbuminuria in a Chinese hospital. Diabetes and Vascular Disease Research. 2013 Agosto; 10(169 - 178).

36. Poch E, Deulofeu R, Mas E. Criterios actules para la evaluacion de la funcion renal. JANO. 2013 Enero - Febrero; 27(1.592).

37. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa L, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease. The New England Journal of Medicine. 2010 Septiembre; 363(10).

38. Alizadeb Naderi AS, Reilly RF. Primary Care Approach to Proteinuria. Journal of the American Board of Family Medicine. 2008 Noviembre - DIciembre; 21(6).

39. Grootendorst DC, Michels WM, Richardson JD, Jager KJ, Boeschoten EW, Dekker FW, et al. The MDRD formula does nor reflect GFR in ESRD patients. Nephrol DIal Transplat. 2011 Noviembre; 26.

40. Schutte R, Schmieder RE, Huisman HW, Smith W, Van Rooyen JM, Fourie CM, et al. Urinary albumin excretion from spot urine samples predict all-cause and stroke mortality in Africans. AM J Hypertens. 2014 Junio;(6).

41. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, et al. Association of subcutaneous and visceral apdiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. Obesity. 2011 Junio; 19(6).

42. Li CI, Liu S, Liu CS, Lin WY, Lin CH, Lai MM, et al. Risks of decreased renal function and increased albuminuria for glycemic status and metabolic syndrome components: Taichung Community Health Study. BioMed Research International. 2014; 2014(841497).

43. Kestenbaum B, de Boer IH. Urine Albumine-to-Creatinine Ratio: What's in a NUmber? J Am Soc Nephro. 2010; 21.

44. National INstitute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.

45. Montero N, Soler J, Pascual J, Brarrio C, Marquez E, Rodríguez E, et al. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. Revista Nefrología. 2012 Abril; 32(4).

46. Alegre J, Alles A, Angerosa M, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, et al. Documento de consenso sobre la implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. 2013.

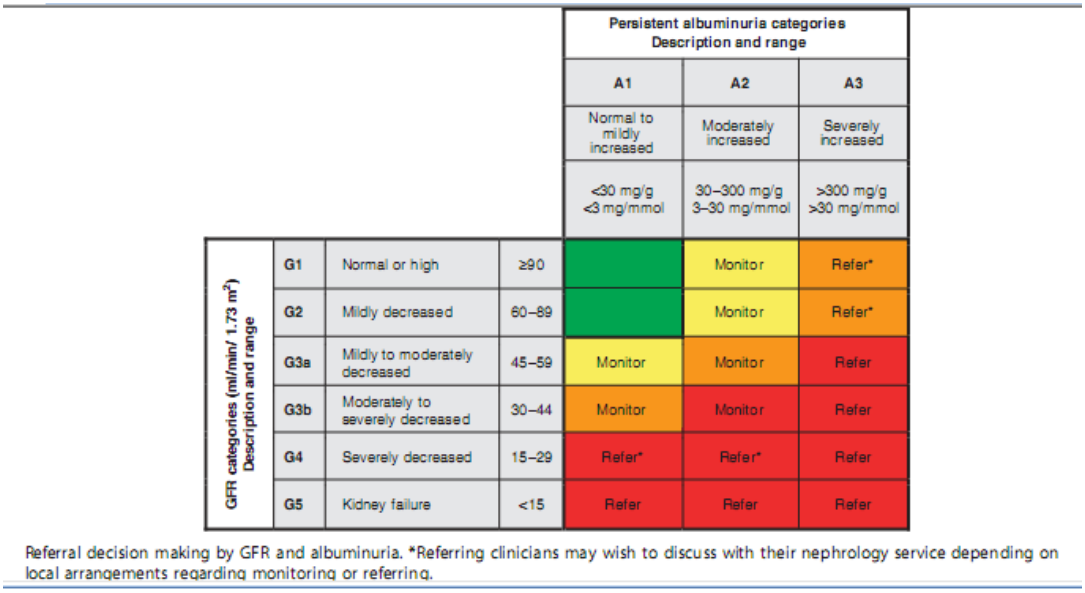
47. Friedman A, Marrero D, Ma Y, Ackermann R, Narayan V, Barrett E. Value of Urinaty Albumin - to Creatinine Ratio as a Predictor od Type 2 Diabetes in Pre-Diabetic Individuals. Diabetes Care. 2008 Diciembre; 31(12).

48. Kweon SS, Shin MH, Lee YH, Choi JS, Nam HS, Park KS, et al. Higher normal ranges of urine albumine- to- creatinine ratio are independently associated with carotid intima-media thickness. Cardio Vascular DIabetology. 2012; 11(112).

49. Wang Z, Hoy W, Wang Z. THe correlates of urinary albumin to creatinine ratio (acr)min a high risk Australian aboriginal community. BMC Nephrology. 2013; 14(176).

ANEXOS

1. Criterios de derivación al especialista en Nefrología en pacientes con Albuminuria significativa y sostenida



GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90		Monitor	Refer*
	G2	Mildly decreased	60–89		Monitor	Refer*
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Monitor	Monitor	Refer
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Monitor	Monitor	Refer
	G4	Severely decreased	15–29	Refer*	Refer*	Refer
	G5	Kidney failure	<15	Refer	Refer	Refer

Referral decision making by GFR and albuminuria. *Referring clinicians may wish to discuss with their nephrology service depending on local arrangements regarding monitoring or referring.

Tomado de KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for the evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

2. Consentimiento informado

Se le solicita colaborar con la realización de un examen de laboratorio (de orina) y que conteste unas preguntas y nos permita identificar sus factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica. La finalidad de este estudio es validar la relación albumina creatinina vs creatinina sérica en el cribado de pacientes sin control nefrológico y factores de riesgo para enfermedad renal crónica.

Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su negativa no le traerá ningún inconveniente.

1) **¿Por qué se realiza este estudio?**

Se realiza para validar la relación albúmina creatinina en orina vs. Creatinina sérica como método de cribado en pacientes sin control nefrológico y con factores de riesgo de enfermedad renal crónica.

2) **¿Qué se conoce sobre el tema en investigación? ¿Se hicieron otros estudios similares con anterioridad?**

Se conoce acerca de la relación albumina creatinina, su uso, interpretación y utilidad, factores de riesgo para enfermedad renal crónica para lo cual se han realizado estudios internacionales que lo avalan

3) **¿Tendré beneficios por participar?**

Es probable (aunque no seguro) que Ud. si se beneficie con los resultados de este estudio; esperamos que sí sea útil para su seguimiento y tratamiento.

4) **¿Tendré riesgos por participar?**

Ud. no tiene riesgo de lesiones físicas si participa en este estudio; el riesgo potencial es que se pierda la confidencialidad de sus datos personales. Sin embargo, se hará el mayor esfuerzo para mantener su información en forma confidencial.

5) **¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿Cómo harán para que mi identidad no sea conocida?**

Los datos que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, Ud. no podrá ser identificado.

En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada.

6) **¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?**

El equipo de investigación podrá acceder a toda aquella información recabada a los fines de este estudio de investigación.

He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se me han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria.

Presto mi consentimiento para la recolección de datos/la realización de la encuesta propuesta y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al investigador responsable del estudio.

Firma.

_____