

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANDRÉS VITERI MORA** con C.I. 1715986343 autor del trabajo de graduación intitulado: **"CORRELACIÓN ENTRE EL COEFICIENTE PROTEÍNA / CREATININA EN UNA MUESTRA DE ORINA AL AZAR Y LA PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE JULIO Y DICIEMBRE DEL AÑO 2015"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 27 de abril del 2016



Andrés Viteri Mora
C.I. 1715986343

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**CORRELACIÓN ENTRE EL COEFICIENTE PROTEÍNA / CREATININA
EN UNA MUESTRA DE ORINA AL AZAR Y LA PROTEINURIA EN
ORINA DE 24 HORAS COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE
NEFROPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE JULIO Y
DICIEMBRE DEL AÑO 2015**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

AUTOR: Md. Andrés Viteri Mora

DIRECTOR: Dr. Alberto Castillo

DIRECTOR METODOLOGICO: Dr. Rommel Espinoza de los Monteros

QUITO, 2016

Dedicatoria

A Fernanda compañera y apoyo constante e incondicional en la consecución de este trabajo, tu injustificada fe en mí nunca me deja desistir.

A mis padres pilar fundamental y ejemplo durante toda mi vida, siempre con la palabra justa para animarme.

En Memoria de:

Segundo Mora

Agradecimientos

A mis maestros y compañeros del postgrado en especial al Dr. Alberto Castillo por su paciencia y dirección en la consecución de este trabajo, un ejemplo de profesional.

A la institución Hospital Eugenio Espejo por la apertura para la realización de la investigación, siempre será mi segundo hogar

A todos los que contribuyeron de alguna forma para la ejecución de la disertación. Muchas Gracias.

RESUMEN:

Contexto: El daño renal constituye una complicación crónica de la diabetes que disminuye la calidad de vida del paciente, así como incremento del gasto sanitario correspondiente. La detección temprana con una prueba rápida y sencilla, optimizaría el manejo para toma decisiones en esta patología.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es comparar la capacidad diagnóstica del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar (CPC) con la proteinuria en orina de 24 horas para diagnosticar la Nefropatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Metodología: Se realizó un estudio Observacional Analítico de tipo Transversal de prueba diagnóstica, llevado a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito entre los meses de julio y diciembre de 2015, se utilizó la información de 102 participantes a quienes se realizó dos pruebas diagnósticas, previo consentimiento de participación, luego se correlacionó los resultados de cada prueba, posterior se calculó la sensibilidad y especificidad de la prueba CPC y se hicieron análisis para evidenciar si variables como el género o edad influyen sobre la capacidad diagnóstica de la prueba. Los resultados obtenidos son confidenciales y de carácter anónimo.

Resultados: Existe una correlación elevada entre la capacidad diagnóstica entre pruebas con un índice de correlación de $r: 0,744$ con un valor de $p < 0,05$. El CPC tiene una sensibilidad del 89,4% con una especificidad del 88,6 % con los

correspondientes valores predictivos positivo de 91,3% y negativo de 86,1%, con valores similares en los subgrupos analizados. Se determinó que variables demográficas de la población no influyeron sobre la capacidad diagnóstica sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre ambas pruebas en el análisis ROC (Característica Operativa Relativa).

Conclusión: La conclusión es que el CPC en una muestra de orina al azar en el presente estudio demuestra ser útil para evidenciar nefropatía diabética y su uso es recomendado en unidades que no cuenten con las pruebas consideradas “gold standard”.

INDICE DE CONTENIDOS:

CAPITULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II. MARCO TEORICO	7
2. REVISION BIBLIOGRAFICA:	7
2.1 <i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	7
2.1.1 Definición:	7
2.1.2 Fisiopatología:	7
2.1.3 Epidemiología:	8
2.1.4 Factores de Riesgo	9
2.1.5 Diagnóstico	10
2.1.6 Clasificación:	11
2.1.7 Complicaciones agudas:	11
2.1.8 Complicaciones Crónicas:	12
2.2 <i>Nefropatía Diabética:</i>	13
2.2.1 Definición	13
2.2.2 Epidemiología	13
2.2.3 Fisiopatología:	14
2.2.4 Clasificación de la Nefropatía Diabética:	15
2.2.5 Diagnóstico de Nefropatía Diabética:	16
2.3 <i>Descripción de las pruebas diagnósticas:</i>	17
2.3.1 <i>Proteinuria de 24 horas</i>	17
2.3.2 <i>Coficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar</i>	17
2.3.3 <i>Uso del Coficiente Proteína / Creatinina en muestra de orina al azar (CPC) en Diabetes Mellitus</i>	18
2.4 <i>Valor pronóstico de la Proteinuria en el paciente diabético</i>	20
CAPITULO III. JUSTIFICACION Y METODOLOGIA	23
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. HIPÓTESIS:	25
5. OBJETIVOS:	26
5.1. <i>General:</i>	26
5.2. <i>Específicos:</i>	26
6. METODOLOGÍA:	27
6.1. <i>Tipo de estudio:</i>	27
6.2. <i>Criterios de Inclusión:</i>	27
6.3. <i>Criterios de Exclusión:</i>	27
6.4. <i>Universo y participantes:</i>	28
6.5. <i>Procesamiento de la recolección de información:</i>	28

6.5.1.	Fuentes:.....	28
6.5.2.	Instrumento:.....	28
6.6.	Plan de análisis de datos:	29
6.6.1.	Descripción de resultados:	29
6.6.2.	Comparación de pruebas:.....	29
6.6.3.	Programa estadístico:.....	29
CAPITULO IV. RESULTADOS DEL ESTUDIO		30
7.	RESULTADOS:	30
7.1.	<i>Descripción de la Población Participante:</i>	30
7.2.	<i>Descripción de las pruebas realizadas:</i>	32
7.3.	<i>Sensibilidad y Especificidad del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar para evidenciar proteinuria</i>	33
7.3.1	<i>Análisis ROC entre pruebas diagnósticas</i>	34
7.4.	<i>Correlación entre pruebas diagnósticas:</i>	35
7.4.1	<i>Coeficiente de Correlación intra clase</i>	36
7.5.	<i>Comportamiento de resultados según variables demográficas:</i>	37
7.5.1	<i>Análisis según el género de los participantes:</i>	38
7.5.1.1	<i>Comparación curva ROC según genero</i>	39
7.5.2	<i>Análisis de variaciones según el grupo etario</i>	42
7.5.2.1	<i>Comparación curva ROC según grupo etario</i>	43
CAPITULO V. DISCUSION DE RESULTADOS		46
8.	DISCUSIÓN:	46
CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO...53		
9	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
9.1	CONCLUSIONES:	53
9.2	RECOMENDACIONES:	54
CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		55
10	BIBLIOGRAFIA:	55
CAPITULO VIII. DOCUMENTOS ANEXOS.....65		
11	ANEXOS	65
11.1	<i>Consentimiento Informado</i>	66
11.2	<i>Carta de Confidencialidad</i>	69

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

Tablas de resultados:

TABLA 1: RESULTADOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS	32
TABLA 2: CAPACIDAD DIAGNOSTICA SEGÚN CADA PRUEBA	33
TABLA 3 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	35
TABLA 4 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN MUJERES	40
TABLA 5 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN HOMBRES	41
TABLA 6 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ADULTOS MAYORES	44
TABLA 7 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ADULTOS	45

Gráficos:

GRÁFICO 1 PARTICIPANTES POR GÉNERO	31
GRÁFICO 2 PARTICIPANTES POR GRUPO ETARIO	31
GRÁFICO 3 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	34
GRÁFICO 4 DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN	36
GRÁFICO 5 DIAGRAMA DE DISPERSIÓN COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRA- CLASE	37
GRÁFICO 6 NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN CPC POR GENERO	38
GRÁFICO 7 : NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN PROTEINURIA EN ORINA DE 24H POR GÉNERO	39
GRÁFICO 8 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN MUJERES	40
GRÁFICO 9 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN HOMBRES	41
GRÁFICO 10: NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN PROTEINURIA EN ORINA DE 24H POR GRUPO ETARIO	42
GRÁFICO 11 NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN CPC POR GRUPO ETARIO	43
GRÁFICO 12 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ADULTOS MAYORES	44
GRÁFICO 13 CURVA ROC ENTRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ADULTOS	45

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un problema de salud pública a nivel mundial, constituye una patología del grupo de enfermedades crónicas no transmisibles con alta prevalencia en la población económicamente activa, en Ecuador afecta aproximadamente el 3% de la población entre los 20 y 60 años según datos proporcionados por la encuesta nacional de salud realizada por el INEC en el año 2012 (1).

Al ser la diabetes una patología sin cura definitiva, cuya evolución natural implica daño en órgano diana (riñón, retina, sistema cardiovascular) como complicaciones macro y micro vasculares es una necesidad contar con medios diagnósticos eficaces que permitan tomar medidas oportunas para mantener la calidad de vida de los pacientes el mayor tiempo posible (1,2).

Una de las principales complicaciones micro vasculares se establece a nivel del glomérulo renal por la glicación de la membrana basal, provocando un deterioro progresivo de su funcionalidad con disminución de filtrado renal y alteraciones sistémicas, a este cuadro se conoce como Nefropatía Diabética (2).

La incidencia de Nefropatía Diabética es muy fluctuante de acuerdo a cada población, tomando en cuenta que la mayoría de pacientes no son diagnosticados de DM2 de forma temprana y teniendo en cuenta la evolución natural de la enfermedad, la OMS establece que un número importante de los pacientes al momento de su diagnóstico de diabetes ya han desarrollado la complicación renal, consecuencia de esto, el paciente ingresa a programas de diálisis con disminución de su calidad de vida y su entorno, además de gastos sanitarios elevados, aquí la importancia del desarrollo de pruebas de mayor eficacia y facilidad de realización para brindar un diagnóstico temprano (2).

La Nefropatía Diabética constituye la complicación crónica más frecuente en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en Latinoamérica, trabajos realizados por grupos de estudio regionales establecen que aproximadamente el 15% de los pacientes al momento de su diagnóstico ya presentan un grado de lesión renal importante (3,4).

La detección del daño renal permite realizar una intervención oportuna para diferir al máximo posible la necesidad de terapia de sustitución renal, mejorando de esta manera el manejo integral de los pacientes diabéticos, optimizando el uso de los recursos disponibles en el ámbito de la salud pública (2-4).

Actualmente las pruebas para determinar la lesión renal por DM2 mencionadas en guías internacionales de manejo, se caracterizan por la capacidad de evidenciar pérdida de proteína por la orina de forma temprana; las pruebas validadas por la guía de la American Diabetes Association (ADA) del año 2015, de referencia mundial, son la determinación de micro albuminuria en orina de 24 horas y la relación albuminuria/creatinina en una muestra de orina al azar, siendo pruebas con alta sensibilidad y especificidad, pero con un elevado costo y sin disponibilidad en las unidades de salud pública del Ecuador (3).

La alternativa en el sistema público de salud de nuestro país es la proteinuria en orina de 24 horas, dicha prueba se encuentra validada para su uso por la guía de manejo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), esta prueba sin embargo presenta una importante dificultad para su realización; en el ámbito de la correcta obtención de una muestra, problemática asociada al nivel socio cultural de los pacientes, falta de normatización y desconocimiento de la técnica adecuada de recolección del personal sanitario que colabora con el procedimiento (5).

Estos problemas inherentes a la proteinuria en orina de 24 horas plantea la necesidad de contar con una prueba de sencilla recolección, bajo coste, fácil procesamiento y agilidad en la obtención de resultados para la detección temprana de la Nefropatía Diabética; es ahí donde el Coeficiente de Proteína /

Creatinina (CPC) en una muestra de orina al azar se presenta como alternativa viable para cumplir con este objetivo (8).

Existen estudios y guías internacionales que avalan el uso del CPC como marcador de seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica asociado a otras patologías, sin embargo su utilidad en la patología renal asociada a Nefropatía Diabética aún no se ha establecido con claridad, los estudios existentes se han realizado en pequeñas poblaciones, con resultados favorables que la validan como prueba diagnóstica con una alta correlación en los resultados obtenidos con el CPC comparado con la proteinuria en orina de 24 horas usada como prueba de oro (7-11).

Los documentos de consenso con recomendaciones sobre el valor de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica, determinaron que para la detección y monitorización de la proteinuria o albuminuria no era necesaria la toma de muestra de orina de 24 horas, con resultados similares con la determinación del CPC o Albumina / Creatinina (12,28).

La utilidad del CPC en el seguimiento de otras patologías como: Preeclamsia, Síndrome Nefrótico y Enfermedad Renal Crónica está comprobada, los resultados dan a esta prueba un alto valor predictivo para el seguimiento y así

determinar proteinuria clínicamente significativa, con resultados inconclusos en el caso de niveles de proteinuria por encima de rango nefrótico (17-23,33).

En la DM2 existen pocos estudios que avalan el uso generalizado del CPC, sin embargo por tratarse de un marcador predictor aprobado para el monitoreo de Enfermedad Renal Crónica de bajo coste, facilidad de obtención de muestra y realización; es la prueba llamada a convertirse en alternativa válida para diagnóstico y seguimiento de Nefropatía Diabética (13, 14).

Para obtener este coeficiente se realiza una relación entre los valores obtenidos de proteína y creatinina en una muestra de orina simple, se debe tener en cuenta las unidades utilizadas de acuerdo al método bioquímico con el que se analizó para tener una la relación miligramos de proteína frente a gramos por litro de creatinina donde se considera un punto de corte para la normalidad menos de 30, si la relación es en miligramos por decilitro de ambos marcadores por conversión de unidades correspondería menos 0,3 como normal (4, 12 – 14).

Las ventajas del CPC sobre la proteinuria de 24 horas ya han sido estudiadas y comprobadas en otras patologías, no se han definido puntos de corte para esta prueba en pacientes diabéticos, existe evidencia de su utilidad en varios estudios de pequeño tamaño realizados en pacientes hospitalizados y ambulatorios, en

los mismos se demostró una alta correlación entre los resultados de proteinuria de 24 horas y CPC en una muestra de orina al azar (9, 13-16).

Los estudios de Rehman A y Patil P y col realizados en el año 2014 compararon las dos pruebas, que se proponen en este trabajo, en población diabética exclusivamente con resultados prometedores, lo que motiva la realización de esta propuesta como réplica de los anteriores en pacientes diabéticos de nuestro medio (14,15).

Al momento nuestro país no cuenta con registros del uso del CPC en una muestra de orina al azar con este objetivo, además el teniendo como antecedente el desconocimiento de su utilidad por el personal médico, la dificultad en la toma de la muestra de orina de 24 horas, la falta de socialización del conocimiento actual de la prueba del CPC y el hecho que en los laboratorios de unidades de salud pública no realizan esta prueba de manera habitual, se plante la propuesta del uso del CPC como alternativa de uso rutinario para diagnóstico de Nefropatía Diabética.

A partir de lo mencionado y del conocimiento que la determinación de proteinuria en orina de 24 horas, actualmente la prueba estándar en el país, no está disponible en todas las unidades de salud se propone estudiar la correlación entre estas dos pruebas en los pacientes diabéticos en el Hospital Eugenio Espejo.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2. REVISION BIBLIOGRAFICA:

2.1 Diabetes Mellitus tipo 2

2.1.1 Definición:

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad considerada crónica degenerativa e incurable hasta el momento, cuya base fisiopatológica es el déficit absoluto o parcial de la secreción de insulina además de resistencia a su acción en tejidos periféricos con el consecuente aumento de glucosa en la sangre (1).

2.1.2 Fisiopatología:

La base fisiopatológica de la diabetes es la resistencia insulínica de los tejidos periféricos asociada a la disminución de los niveles de insulina, se evidencia con el aumento del tejido adiposo a nivel de región abdominal y posterior resistencia a la insulina constituyendo este factor la base para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, además se suma el deterioro de la función de la célula beta pancreática (1).

Inicialmente la célula beta comienza un proceso de aumento de la masa celular para producir mayor cantidad de insulina (hiper insulinismo), con lo que de manera temporal consigue compensar la resistencia en tejidos periféricos y así mantener los niveles de glucemia adecuados, este mecanismo a su vez causa un efecto deletéreo sobre la célula y pierde la capacidad de mantener los niveles altos de insulina compensatoria, debido a procesos de estrés oxidativo relacionados a su hiperfunción, provoca un déficit relativo de insulina y destrucción de la célula beta. La resistencia hace que los niveles producidos sean insuficientes causando finalmente hiperglucemia, inicialmente evidenciada en los niveles de glucosa post-prandiales y posteriormente en ayunas (2).

2.1.3 Epidemiología:

La diabetes constituye un problema de salud pública a nivel mundial se estima que hasta el año 2010 en el mundo había de 350 millones de personas con diabetes según datos de la OMS, además que 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencias esta enfermedad, el 80% de las muertes por diabetes se registran en países en vías de desarrollo con sistemas de salud deficientes en políticas de prevención. Para el 2030 la OMS estima que la diabetes será la séptima causa de muerte a nivel mundial con intenso repunte en países de ingresos medios y bajos (3).

La diabetes es una patología que afecta a personas en edad productiva y adultos mayores, constituyendo un factor de elevación del gasto estatal en salud además de un factor para el aumento de discapacidades producidas por las complicaciones a largo plazo que aumentan la necesidad de hospitalización e implementación de programas de salud pública para cuidado permanente específico de este tipo de pacientes (2,3).

La prevalencia de diabetes en Ecuador en la población económicamente activa hasta los 60 años es del 3% y de 12,3% en mayores de 60 años llegando a 15,2% en mayores de 65 años todo esto según datos de la encuesta nacional de Salud y Nutrición 2011-2013 realizada por el INEC y el Ministerio de Salud Pública (4). En Quito según datos de ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) la proporción de incidencia según el sexo de la diabetes es de 4,6 % en Hombres y 7,3% en Mujeres datos obtenidos según el estudio Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (5).

2.1.4 Factores de Riesgo

Son poblaciones que tienen alto riesgo de padecer DM2 y por tanto se les debería someter a pruebas de tamizaje a los sujetos que están en las siguientes condiciones: (1,2)

- Adultos con sobrepeso con IMC >25 o 23 en población con factor genético (Afroamericano, Polinesios, Islas del Caribe)
- Sujetos sedentarios o con profesiones que no implique actividad física constante
- Sujetos con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2
- Mujeres que tuvieron niños con sobrepeso al nacer
- Sujetos que cumplen criterios de síndrome metabólico
- Mujeres con ovario poliquístico

2.1.5 Diagnóstico

Lo criterios diagnósticos de diabetes mellitus son los siguientes, tomados del consenso de la ADA en el año 2015 (1).

- Hemoglobina glicosilada >6.5% prueba realizada en un laboratorio estandarizado
- Prueba de Glucemia capilar >126 mg/dl luego de un ayuno de al menos 8 horas en al menos dos ocasiones o en una ocasión con niveles elevados de Hb glicosilada.
- Un valor >200 mg/dl 2 horas después de realizada prueba de sobrecarga de glucosa siguiendo las indicaciones de carga con 75g de glucosa disuelta en agua según la OMS

- La presencia de síntomas de hiperglucemia con una glucemia capilar al azar mayor a 200mg/dl sin otra causa que los justifiquen

2.1.6 Clasificación:

Se reconocen 4 tipos de diabetes según la ADA las principales que se identifican con números arábigos, así tenemos (1):

1. Tipo 1 (insulinodependiente)
2. Tipo 2 (no insulinodependiente)
3. Gestacional (diagnosticada desde el segundo o tercer trimestre)
4. Tipos específicos
 - a. MODY
 - b. Secundarias a Procesos exocrinos del páncreas
 - c. Por uso de drogas (corticoides y Antiretrovirales)

2.1.7 Complicaciones agudas:

Las complicaciones agudas constituyen situaciones emergentes que se presentan en los pacientes por el estado hiperglucémico y sus variaciones durante el tratamiento, entre estas tenemos (2):

1. Cetoacidosis diabética
2. Estado Hiperosmolar no cetósico
3. Hiperglucemia con descompensación simple
4. Hipoglucemia (Una vez iniciada la terapéutica)

2.1.8 Complicaciones Crónicas:

Están relacionadas con el efecto deletéreo de la hiperglucemia sostenida sobre los tejidos, de la cual se han revelado varios mecanismos fisiopatológicos como el aumento de la actividad de la Aldosa Reductasa, el aumento del Diacilglicerol (DAG) y de la actividad de la β_2 - Proteín Kinasa-C además la aceleración de la glicosilación no enzimática de proteínas, provocando un estado pro inflamatorio generalizado del endotelio (2).

Estas complicaciones se pueden clasificar en dos grandes grupos

Micro vascular:

- Retinopatía Diabética
- Nefropatía Diabética
- Neuropatía Diabética

Macro vasculares:

- Enfermedad Cardiovascular
- Pie Diabético
- Miocardiopatía

2.2 Nefropatía Diabética:

2.2.1 Definición

La nefropatía diabética constituye la complicación micro vascular más frecuente que puede desarrollarse tanto en la Diabetes Mellitus tipo 1 como en el tipo 2, en esta patología se evidencian daños a nivel molecular del tejido renal por la hiperglucemia, se especula que puede presentarse como mínimo a los 5 años de iniciado el cuadro (2).

Se caracteriza por la presencia en un paciente diabético de proteinuria persistente (albuminuria) (> 300 mg/d), una vez descartadas otras causas de lesión renal (1).

2.2.2 Epidemiología

El 10 al 44% de las personas con DM2 presentan daño renal al momento del diagnóstico, esto según datos epidemiológicos sobre la diabetes a nivel mundial proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, siendo la nefropatía diabética la causa principal de Enfermedad Renal Crónica en el mundo y de pacientes que ingresan a terapia de sustitución renal (2, 6).

Según datos proporcionados por la ALAD la prevalencia de Nefropatía Diabética en la población latinoamericana es entre 10 al 20%, establecida en el 15% de los pacientes diabéticos al momento de su diagnóstico (4).

2.2.3 Fisiopatología:

Los cambios funcionales debido al estado pro inflamatorio producido por la hiperglucemia como la vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente, mediado por la interacción de la glucosa con el óxido nítrico y el efecto del angiotensina III los cuales provocan inicialmente el hiper filtrado de la membrana glomerular por el diferencial de presiones, lo que da inicio el daño estructural con aumento del grosor de la pared arteriolar y engrosamiento de la membrana basal glomerular, causando cambios en su polaridad además de aumento de permeabilidad, teniendo esto como consecuencia fuga de proteínas, simultaneo a esto se presenta una multiplicación de células mesangiales con aumento de matriz mesangial en el glomérulo con mayor permeabilidad, ocasionando alteración en la regulación de la tensión arterial, incremento de la misma para compensar la disminución del filtrado; todos los mecanismos mencionados provocan disminución de la luz micro vascular conduciendo a un daño permanente y la insuficiencia renal terminal (2,6).

El hecho de que el efecto nocivo de la hiperglucemia altera desde el inicio a la estructura y función renal hace necesario su diagnóstico precoz para optimizar el

control de la patología y evitar el eventual efecto deletéreo de la hiperglucemia, que por las diferentes vías provoca daño glomerular con la disminución del filtrado además de los cambios en la permeabilidad de la membrana que provoca la pérdida de proteína en la orina como signos iniciales de Nefropatía Diabética, catalogado antiguamente como micro albuminuria en base a la prueba de proteinuria en orina de 24 horas (1, 2, 26).

2.2.4 Clasificación de la Nefropatía Diabética:

Para el estudio la clasificación más adecuada es la ofrecida por las guías de consenso KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) que clasifica en cinco grados según el nivel de excreción urinaria de albúmina (6).

1. Hipertrofia renal-Hiper filtración glomerular.
2. Normo albuminuria: excreción urinaria de albúmina (EUA) menor de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$. ($< 30\mu\text{g}/24\text{h}$; $< 30\text{mg}/\text{g}$ de creatinina).
3. Nefropatía diabética incipiente con EUA de 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$. (30-300 $\text{mg}/24\text{h}$; 30-300 mg/g de creatinina).
4. Nefropatía establecida con albuminuria $>200 \mu\text{g}/\text{min}$ ($>300 \text{mg}/24 \text{h}$; $> 300 \text{mg}/\text{g}$ de creatinina).
5. Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT)

2.2.5 Diagnóstico de Nefropatía Diabética:

El diagnóstico de Nefropatía Diabética esta evidenciado por la cantidad de proteína que se pierde por la orina; las nuevas guías establecen la cuantificación de albumina en orina de 24 horas como mucho más sensible y específica, otras pruebas validadas por guías más cercanas a nuestra realidad como las de la ALAD son:

- Índice albúmina/creatinina en una muestra al azar que ha demostrado igual sensibilidad y especificidad que la proteinuria en orina de 24 horas (11).
- El estimado de filtrado glomerular en base a una muestra de creatinina sérica (1, 2-6).
- La proteinuria en orina de 24 horas (4,6).

Actualmente el método utilizado en nuestro país es la proteinuria en orina de 24 horas, el CPC en una muestra al azar es mencionado como un posible método diagnóstico debido a su equivalencia ya demostrada, con la prueba de proteinuria en orina de 24 horas en los casos de preclamsia y síndrome nefrótico sin embargo no existe el consenso generalizado para su uso entre las guías de diagnóstico de Nefropatía Diabética a nivel mundial (6, 7).

2.3 Descripción de las pruebas diagnósticas:

2.3.1 *Proteinuria de 24 horas*

Con esta prueba se cuantifica la cantidad exacta de proteína secretada en la orina en un período de 24 horas. Se recolecta la orina a partir de la segunda emisión de orina del primer día hasta la primera del segundo día. Se considera proteinuria en la orina en cantidad superior a 150 mg la cantidad es variable por múltiples situaciones (10, 11).

Para considerarse Nefropatía Diabética teniendo como punto de partida la excreción de albúmina en base a la proteinuria en total, el punto de corte para considerar macro albuminuria es 300mg en 24 horas (1,2).

Los principales problemas que se presentan a la hora de la recolección de la muestra se atribuyen a la dificultad que se presenta especialmente en pacientes mujeres y ancianos para coleccionar la totalidad de la misma, las condiciones de almacenamiento, de especial dificultad cuando se realiza en domicilio, debido a envases inadecuados y la falta de comprensión o destreza del paciente (13).

2.3.2 *Coficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar*

Se recoge la orina desde segunda micción de la mañana, desechando los 20-25 primeros mililitros, tras lo cual, y sin interrumpir la micción, se recoge la orina en

el recipiente, en esta muestra se cuantifica la cantidad de proteína, así como la de creatinina (10).

Se obtiene un producto dividiendo la proteína en miligramos para la creatinina en miligramos, los rangos aún no están definidos de manera sistemática sin embargo al comparar en varios estudios se ha demostrado que su equivalencia es bastante cercana al estudio de 24 horas (9-12).

Se considera marcador de Enfermedad Renal Crónica con una excreción de proteína patológica si el CPC en una muestra al azar supera el punto de corte de 0,3 mg/mg/dl o 30 mg/g/l (21).

2.3.3 Uso del Coeficiente Proteína / Creatinina en muestra de orina al azar (CPC) en Diabetes Mellitus

El uso de esta relación data de hace más de 20 años cuando se observó la uniformidad de los resultados obtenidos del producto de ambos valores con valores relativamente constantes de creatinuria frente a las variaciones de la proteinuria en una muestra simple de orina espontánea, la observación permitió establecer un valor arbitrario asignado a esta relación que se correlacionaba de gran manera con los valores obtenidos en la cuantificación total en orina de 24 horas por lo tanto útil para estimar sus valores (2,7,10,16).

Se han publicado documentos de consenso de recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica que determinó que en la detección y monitorización de la proteinuria o albuminuria no era necesaria la recogida de orina de 24 horas (7,14).

En estudios con otras patologías como Preeclamsia, Síndrome Nefrótico y para evaluar la progresión de la Enfermedad Renal Crónica se obtuvo un alto valor predictivo del CPC en una muestra de orina al azar para determinar valores de proteinuria patológicamente relevante (17, 18, 19,33).

En Diabetes Mellitus sin embargo existen pocos estudios que avalen su uso generalizado sin embargo por tratarse de un marcador predictor que está aprobado para el monitoreo de Enfermedad Renal Crónica, bajo coste, facilidad de obtención de muestra y realización es la prueba llamada a convertirse en una alternativa válida para el diagnóstico y seguimiento de Nefropatía Diabética (15).

La relación se realiza tomando en cuenta las unidades utilizadas en varios estudios con la relación: miligramos de proteína frente a gramos de creatinina considerándose un punto de corte normal < 30 , en otros estudios se realiza la relación en miligramos de ambos marcadores sin establecer un punto de corte pero realizando la conversión de unidades correspondiente, en el estudio realizado por Yadav et al en 2010 se compara las dos pruebas y se demuestra

un índice de correlación alto entre los resultados de proteinuria de 24 horas con un punto de corte para considerar normal si es menor de 0,3 (10,14,13).

Existen estudios que han comparado las dos pruebas en la población diabética en control ambulatorio con resultados alentadores, lo que hace pensar que eventualmente es una prueba válida para ser usada en pacientes diabéticos por lo que debería ser establecida como medio diagnóstico de esta importante complicación a futuro (10, 17, 20,37).

Las ventajas del CPC sobre la proteinuria de 24 horas son varias, sin embargo no se han definido puntos de corte para esta prueba, al momento existen varios estudios que demuestran una equivalencia aceptable lo cual sumado a las ventajas señaladas hacen necesario más estudios en poblaciones más grandes para determinar el valor de esta prueba (9, 10, 15).

2.4 Valor pronóstico de la Proteinuria en el paciente diabético

El paciente diabético posee una elevada morbi-mortalidad asociada a eventos cardiovasculares respecto a la población general, hecho asociado a las complicaciones macro vasculares específicas de la hiperglucemia y de otros factores de riesgo como: presión arterial elevada, obesidad y mayor incidencia de dislipidemia (38,39).

Al tener en cuenta estos factores se realizaron estudios con grandes cohortes de poblaciones diabéticas a nivel mundial, en los que se ha observado que las tasas de mortalidad por eventos cardiovasculares son estadísticamente más altas en pacientes que ya poseen una afectación renal, con un resultado que duplica la mortalidad en sujetos con proteinuria en rangos patológicos en relación con aquellos con niveles normales de proteinuria (39-41).

El pilar fundamental en la valoración de la función renal de los pacientes diabéticos es la estimación del índice de filtrado renal por minuto con esto establecer la presencia o no de insuficiencia renal sin embargo dicho análisis no brinda información acerca de la integridad estructural del glomérulo y del pronóstico de la evolución de la lesión, a no ser que se encuentre en estadios finales de la enfermedad (6, 37, 42,43).

La relevancia pronostica de la proteinuria en pacientes que padecen DM2 establece un marcador de progresión de la Enfermedad Renal Crónica previniendo las consecuencias inherentes a esta. Establece además una alerta para optimizar los controles glucémicos y prevenir las complicaciones cardiovasculares en esta población (37, 42,43).

La proteinuria en rangos patológicos en esta población permite implementar estrategias adecuadas para la reducción de la pérdida de albúmina, esto debido a que se ha encontrado una relación directamente proporcional entre el aumento de la excreción urinaria de albúmina y el aumento de eventos cardiovasculares graves en estos pacientes (40,42).

En base a lo mencionado anteriormente se justifica que a todo paciente con diabetes se le cuantifique los niveles de proteinuria al momento del diagnóstico y con esa evaluación tomar las medidas adecuadas que disminuyan la mortalidad de estos pacientes. (43)

CAPITULO III. JUSTIFICACION Y METODOLOGIA

3. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública y la Nefropatía Diabética como complicación crónica de la misma constituye un importante aumento del gasto en el cuidado de estos pacientes, al ser la principal causa de ingreso a terapia de sustitución renal (hemodiálisis), dicho antecedente hace necesario la detección temprana de esta complicación para su tratamiento oportuno (6).

La Nefropatía Diabética en estadios iniciales se detecta por el aumento de la excreción de proteínas por orina utilizando como “Gold standard” en nuestro medio la proteinuria en orina de 24 horas constituyendo esta la prueba usada en la hospitalización como rastreo de lesión renal (3).

Debido a la idiosincrasia de nuestra población muchas veces la única manera de evidenciar lesión renal por la DM2 es posible al momento de la hospitalización y para la evaluación oportuna se requiere de una prueba rápida de fácil aplicación y disponible en la mayoría de laboratorios clínicos de las unidades de salud a todo nivel del sistema sanitario (18,36).

El presente estudio desea generar un conocimiento aun nuevo actualmente en el país, acerca del uso del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar como marcador equivalente a la proteinuria en orina de 24 horas para evidenciar lesión renal secundaria a la diabetes, demostrando las ventajas del uso de esta prueba en la práctica médica, y así contar con un instrumento adicional para la detección precoz de una de las principales complicaciones crónicas de la DM2.

4. HIPÓTESIS:

El Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar es equivalente a la proteinuria en orina de 24 horas para el diagnóstico de Nefropatía Diabética en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

5. OBJETIVOS:

5.1. General:

- Comparar la capacidad diagnóstica del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar frente a la proteinuria de orina de 24 horas para evidenciar Nefropatía Diabética.

5.2. Específicos:

- Determinar la correlación entre el valor del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar y el valor de proteinuria en orina de 24 horas de cada paciente.
- Establecer la sensibilidad y especificidad de Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar para el diagnóstico de Nefropatía Diabética.
- Evidenciar si existe variación de los resultados del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar asociada al sexo y edad de los participantes comparado

6. METODOLOGÍA:

6.1. Tipo de estudio:

Estudio Observacional Analítico de tipo Transversal de prueba diagnóstica

- *LUGAR*: Hospital Eugenio Espejo Servicio De Medicina Interna
- *TIEMPO*: Julio a diciembre del 2015

6.2. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que cumplan criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del año 2015.
- Edad mayor de 18 años
- Aceptación para participar en el estudio

6.3. Criterios de Exclusión:

- Pacientes en Hemodiálisis
- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica de otra etiología
- Pacientes que se nieguen a intervenir en el estudio

6.4. Universo y participantes:

El universo fueron todos los pacientes con diagnóstico de DM2 que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo entre los meses de julio y diciembre del año 2015. En base a los datos proporcionados por el servicio de estadística del Hospital Eugenio Espejo en base a un muestreo de proporciones con un intervalo de confianza del 95%, un error del 5% y tomando una incidencia de la Nefropatía Diabética del 15% para Latinoamérica se calculó una muestra mínima estimada de 89 pacientes. Finalmente tomaron parte del estudio 102 pacientes que cumplían los criterios de inclusión a los que se le realizó las dos pruebas diagnósticas en el contexto de un estudio de carácter prospectivo.

6.5. *Procesamiento de la recolección de información:*

6.5.1. Fuentes:

Historia clínica del paciente

Resultados de laboratorio de proteinuria en orina de 24 horas

Resultados de proteína y creatinina en orina al azar

6.5.2. Instrumento:

Base de datos donde se recolectarán resultados e información de historia clínica de hospitalización

6.6. Plan de análisis de datos:

6.6.1. Descripción de resultados:

Las variables cuantitativas serán analizadas usando pruebas de tendencia central como:

- Media
- Promedio
- Desviación estándar

6.6.2. Comparación de pruebas:

Para comparar la capacidad diagnóstica de las pruebas se realizará:

- Cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba CPC esto se realizará comparando las pruebas con una tabla de doble entrada, todo esto será expresado en porcentaje.
- Análisis ROC para sensibilidad y especificidad
- Tablas cruzadas para determinar relación con variables demográficas
- **Pruebas de Correlación:** Coeficiente de Correlación de Spearman y coeficiente de correlación intra clase.

6.6.3. Programa estadístico:

SPSS IBM versión 23 para tabulación de variables además de elaboración de la base de datos.

CAPITULO IV. RESULTADOS DEL ESTUDIO

7. RESULTADOS:

7.1. Descripción de la Población Participante:

El estudio fue realizado en su totalidad en el servicio de Medicina interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito durante el tiempo establecido, con cada paciente se verificó si cumplían los criterios de inclusión, se solicitó dar su consentimiento para la realización de las pruebas, luego de realizado este proceso de recolección de datos, se procedió al análisis de la información obtenida.

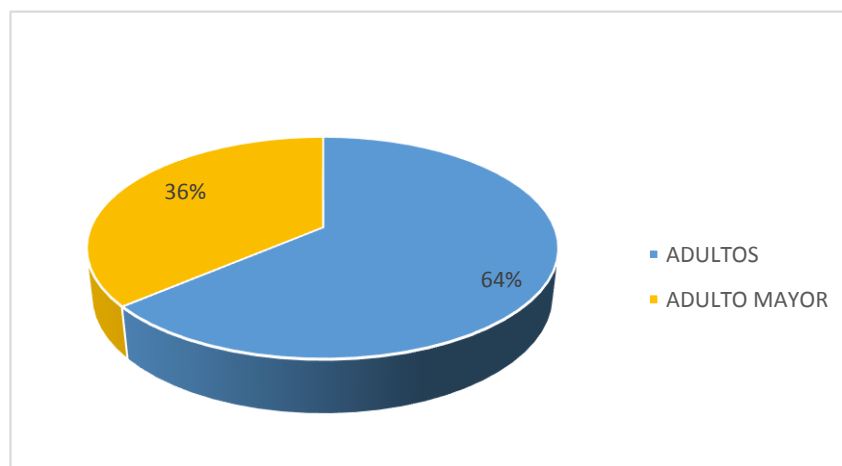
Finalmente tomaron parte del estudio 102 sujetos los cuales ingresaron a hospitalización del servicio de Medicina Interna en el Hospital Eugenio Espejo entre los meses de julio y diciembre del año 2015 con el diagnóstico de DM2. El promedio de edad de los participantes fue 59 años con una Desviación Estándar de 17 con una edad mínima de 18 años y una máxima de 96 años, de esta población el 26% es decir 37 sujetos son de la tercera edad (mayor a 65 años). En cuanto al género el 65,3% de los participantes son del género femenino y 34,7% corresponde al masculino

Gráfico 1 Participantes por Género



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

Gráfico 2 Participantes por grupo etario



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

7.2 Descripción de las pruebas realizadas:

A todos los participantes se les realizó dos pruebas diagnósticas no invasivas (Proteinuria en orina de 24 horas y medición de proteína y creatinina en una muestra de orina al azar para calcular el Coeficiente Proteína / Creatinina) la proteinuria expresada en mg/dl y el coeficiente por ser un valor arbitrario sin unidades, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 1: Resultados de pruebas diagnósticas realizadas

	Proteinuria En Orina De 24 Horas (mg/dl)	Coeficiente Proteína / Creatinina
PROMEDIO (mg/dl)	475,3	0,687
Desviación standard	522,78	0,926
VALOR MINIMO	27	0,1
VALOR MAXIMO	2800	6,2
Dg nefropatía (%)	58 (56,9%)	57 (55,9%)
No nefropatía (%)	44 (43,1%)	45 (44,1%)
Total de participantes	102	102

Fuente: Andrés Viteri. Elaborado con datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

7.3 Sensibilidad y Especificidad del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar para evidenciar proteinuria

La capacidad diagnóstica del CPC en una muestra de orina al azar para evidenciar proteinuria por nefropatía diabética en el presente estudio posee una sensibilidad del 86,2 % con una especificidad del 88,6 % con los correspondientes valores predictivos positivo de 90,3% y negativo de 86,1%, los resultados para el cálculo fueron introducidos en una tabla de doble entrada, con los resultados de las pruebas en cada sujeto.

Tabla 2: Capacidad diagnóstica según cada prueba

TABLA DE DOBLE ENTRADA DE DIAGNÓSTICO SEGÚN CADA PRUEBA		DIAGNÓSTICO DE NEFROPATÍA POR COEFICIENTE PROTEINA/CREATININA EN MUESTRA DE ORINA AL AZAR		
		NEFROPATIA DIABÉTICA	NO NEFROPATIA DIABÉTICA	TOTAL
DIAGNOSTICO DE NEFROPATIA POR PROTEINURIA DE 24 HORAS	NEFROPATIA DIABETICA	50	8	58
		86,2%	13,8%	100,0%
	NO NEFROPATIA DIABETICA	5	39	44
		11,4%	88,6%	100,0%
	TOTAL	55	47	102
		53,9%	46,1%	100,0%

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

7.3.1 Análisis ROC entre pruebas diagnósticas

El Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar (CPC) en comparación con la proteinuria en orina de 24 horas, evidencia un análisis ROC (Característica Operativa Relativa) con una curva del comportamiento de la capacidad diagnóstica de la prueba CPC aproximada de manera significativa a la curva de la prueba de oro utilizada en este estudio con un área bajo la curva de 0,917 con un valor de error de 0,028 y un intervalo de confianza del 95% (0,862 - 0,972) lo cual es estadísticamente significativo, esto sugiere que es una prueba con gran similitud diagnóstica para ser usada en esta patología.

Gráfico 3 Curva ROC entre pruebas diagnósticas

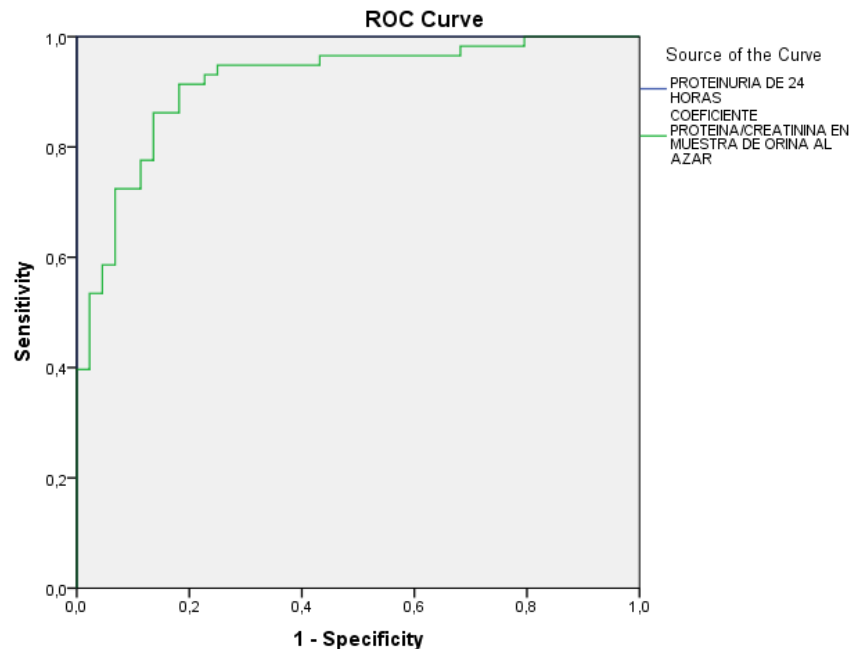


Tabla 3 Curva ROC entre pruebas diagnósticas

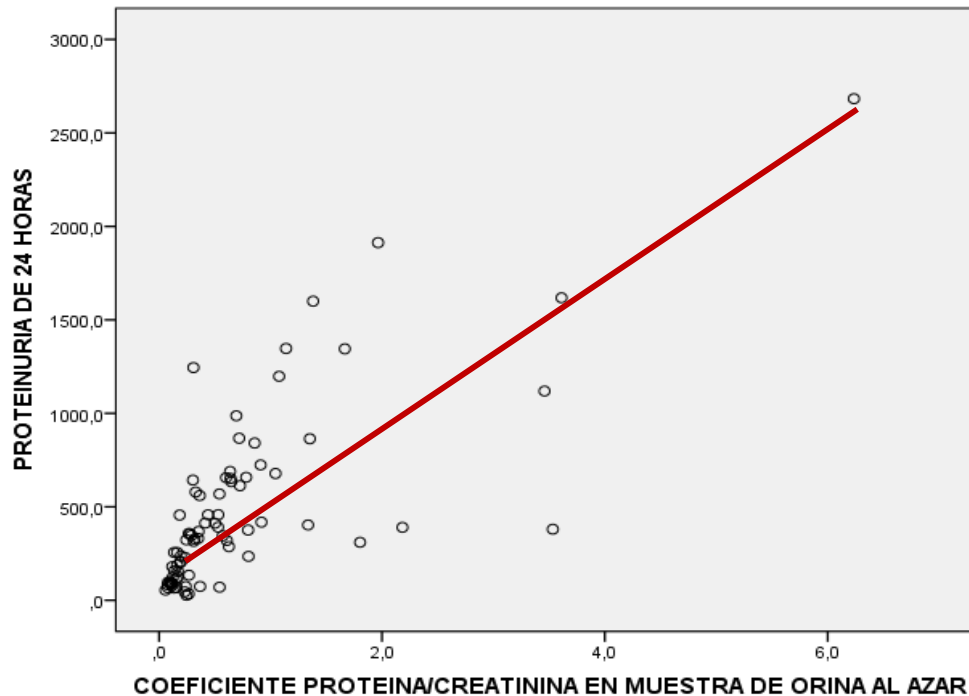
VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA	INTERVALO DE CONFIANZA
PROTEINURIA DE 24 HORAS	1,000	95%
CPC	0,917	

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

7.4 Correlación entre pruebas diagnósticas:

El estudio comparó la capacidad diagnóstica de ambas pruebas con el coeficiente de correlación de Spearman, con el cual se determinó el nivel de correlación entre cada hallazgo diagnóstico brindado por cada prueba y se determinó un diagrama de dispersión mostrando cual era la tendencia entre ambas pruebas y cómo se comporta la curva de correlación entre ambas, este análisis estadístico determinó que el Coeficiente de correlación de Spearman fue de $r: 0,744$ con un valor de $p < 0,05$ lo cual lo hace estadísticamente significativo, con un índice de correlación alto entre las pruebas. El diagrama de dispersión evidencia un comportamiento diagnóstico similar entre ambas pruebas con una relación directamente proporcional de la capacidad diagnóstica.

Gráfico 4 Diagrama de dispersión de correlación de Spearman



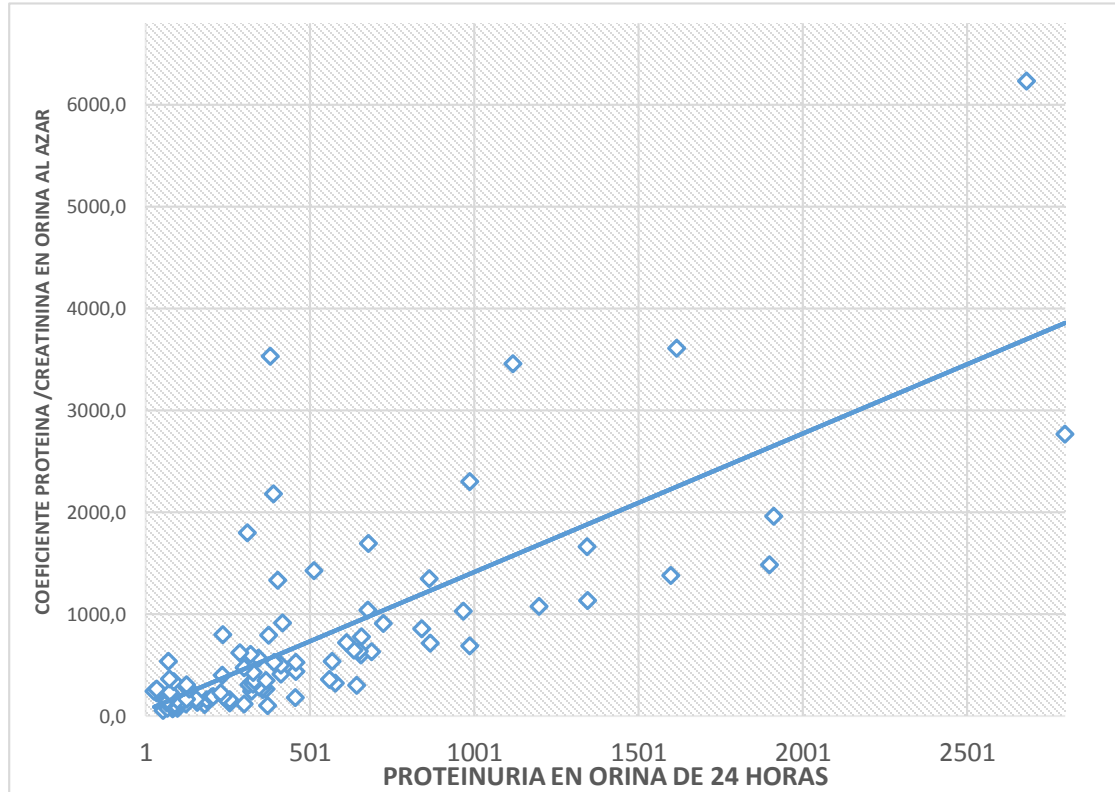
Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

7.4.1 Coeficiente de Correlación intra clase

Además, se calculó el coeficiente de correlación intra clase para comparar individualmente cada observación registrada correspondiente a cada prueba, obteniéndose también un alto grado de correlación estadísticamente significativa con los siguientes valores con una tendencia lineal de fuerte correlación:

Coeficiente 0,637 Intervalo de confianza del 95% (0,567 - 0,740)

Gráfico 5 Diagrama de dispersión coeficiente de correlación intra-clase



Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

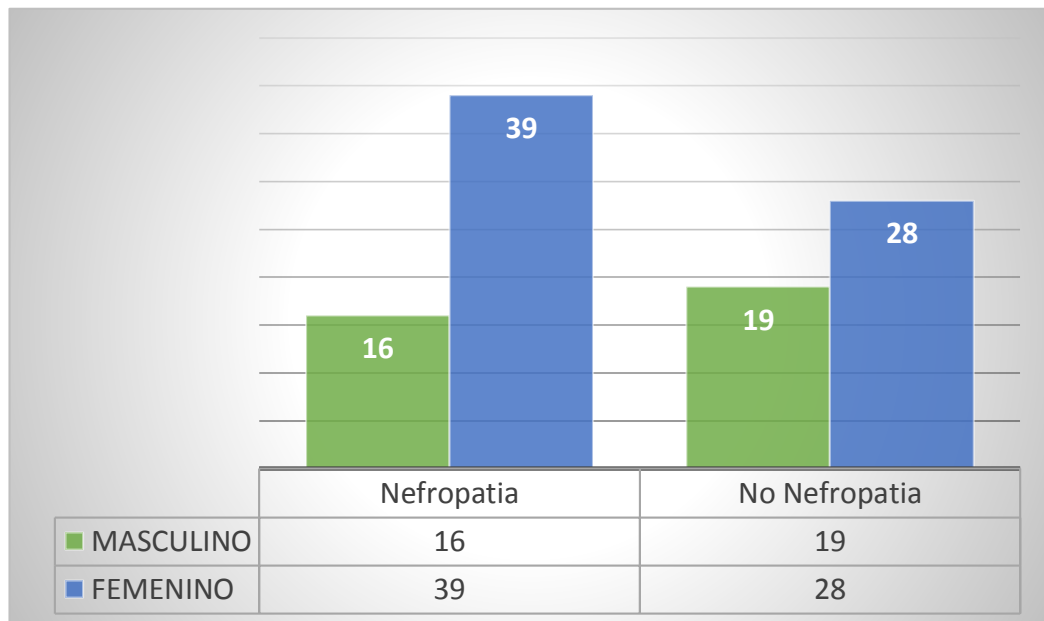
7.5 Comportamiento de resultados según variables demográficas:

Se comparó la capacidad diagnóstica de ambas pruebas en relación al sexo y el grupo etario al que pertenece cada participante, evidenciándose una capacidad diagnóstica similar y de acuerdo a los índices de correlación sin variaciones estadísticamente significativas; en los gráficos siguientes se evidencia en la capacidad diagnóstica de cada prueba.

7.5.1 Análisis según el género de los participantes:

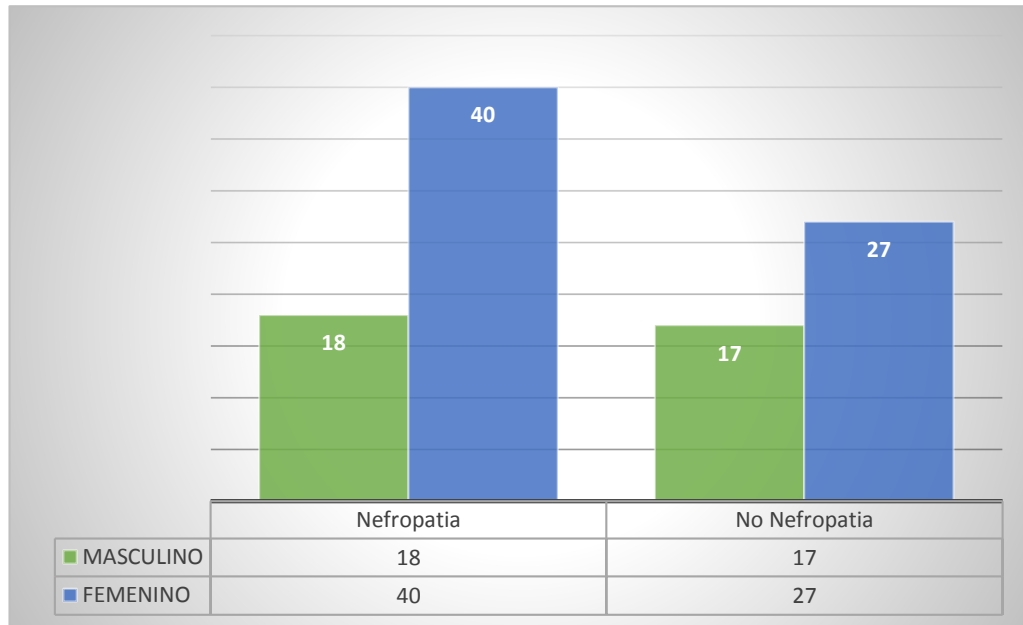
En los resultados del estudio se observó una capacidad diagnóstica similar para detectar nefropatía diabética en cuanto al género con una variación diagnóstica en un solo paciente en cuanto a la capacidad de detectar proteinuria por la prueba de CPC en cada género, con un índice alto de correlación en el diagnóstico con valores de 0,777 en género masculino y 0,723 en género femenino.

Gráfico 6 Nefropatía Diabética según CPC por Genero



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

Gráfico 7 : Nefropatía Diabética según Proteinuria en orina de 24h por Género



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

7.5.1.1 Comparación curva ROC según género

El análisis ROC para cada género, donde se evidencian un comportamiento similar en ambos casos sin diferencias estadísticamente significativas con una sensibilidad entre el 83,3 y 87,5 % y una especificidad entre 85,4 y 94,1 % en los dos grupos, un área bajo la curva en ambos casos mayor a 0,5 (mujeres 0,898 y hombres 0,964) con un intervalo de confianza del 95% en el caso de las mujeres (0,823 - 0,974) con un error estándar de 0,039 y en el caso de los hombres (0,823 - 0,974) con un error de 0,031 dichas variaciones son debidas a la diferencia en el número de sujetos sin embargo las dos son estadísticamente significativas por estar por debajo de la suposición no paramétrica calculada para ambos casos.

Gráfico 8 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en mujeres

Sensibilidad y Especificidad de CPC en Mujeres

CPC Prot. 24 horas	Nefropatía	No nefropatía	Total
Nefropatía	35	5	40
No nefropatía	4	23	27
Total	39	28	67

Sensibilidad: 87,5% Especificidad: 85.2% Correlación: 0,723 p<0,05

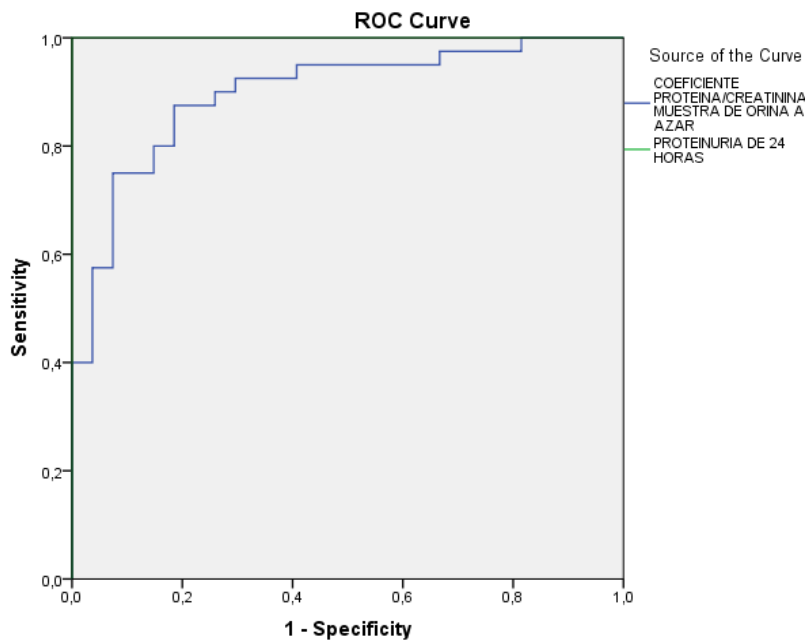


Tabla 4 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en mujeres

VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA	INTERVALO DE CONFIANZA
CPC	0,898	95%

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

Gráfico 9 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en hombres

Sensibilidad y Especificidad de CPC en Hombres

CPC	Nefropatía	No nefropatía	Total
Prot 24 horas	15	3	18
Nefropatía	15	3	18
No nefropatía	1	16	17
Total	16	19	35

Sensibilidad: 83,3% Especificidad: 94,1% Correlación: 0,777 p<0,05

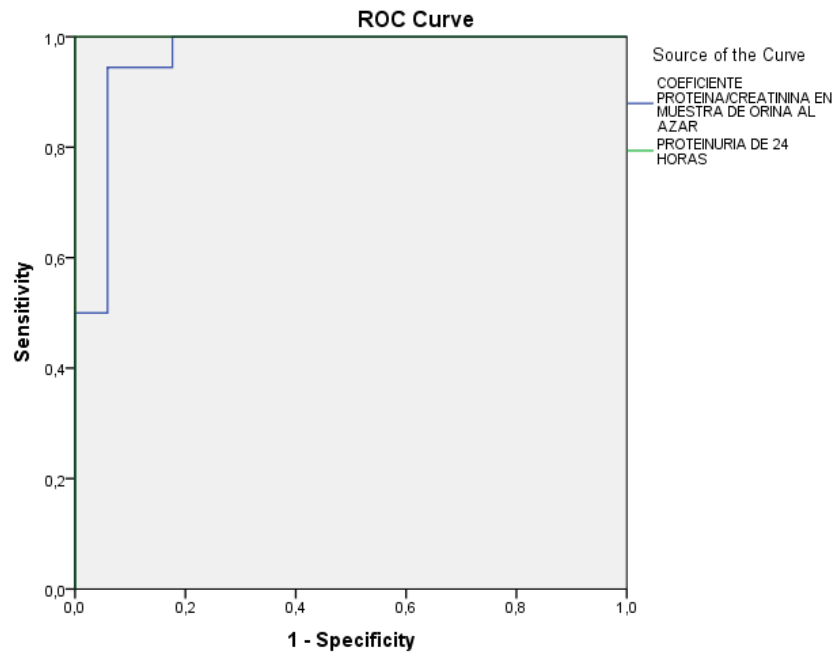


Tabla 5 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en hombres

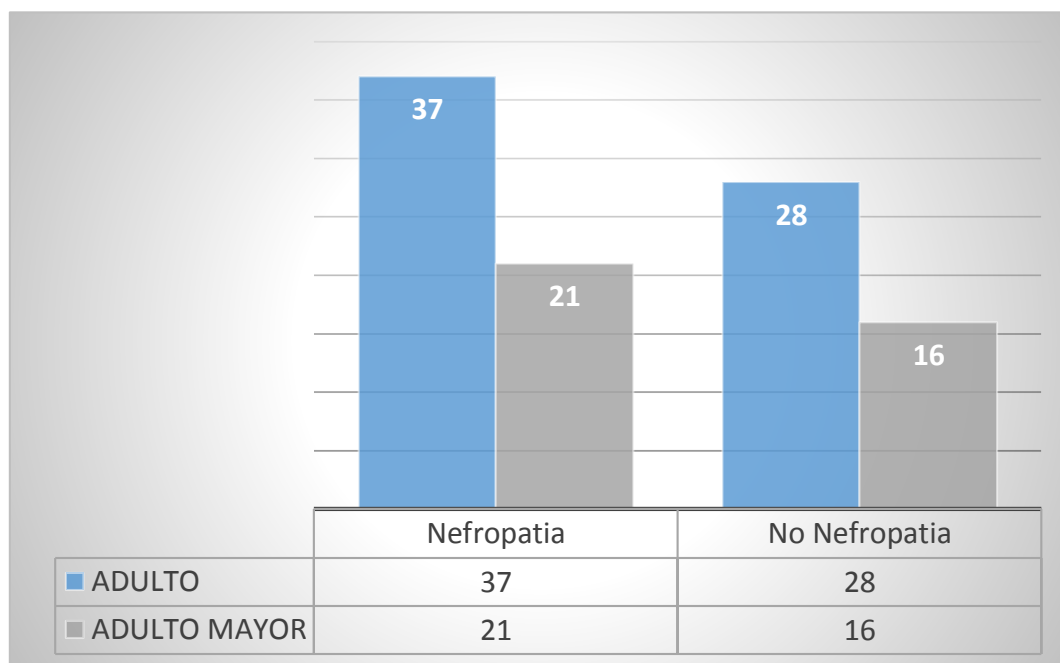
VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA	INTERVALO DE CONFIANZA
CPC	0,964	95%

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23

7.5.2 Análisis de variaciones según el grupo etario

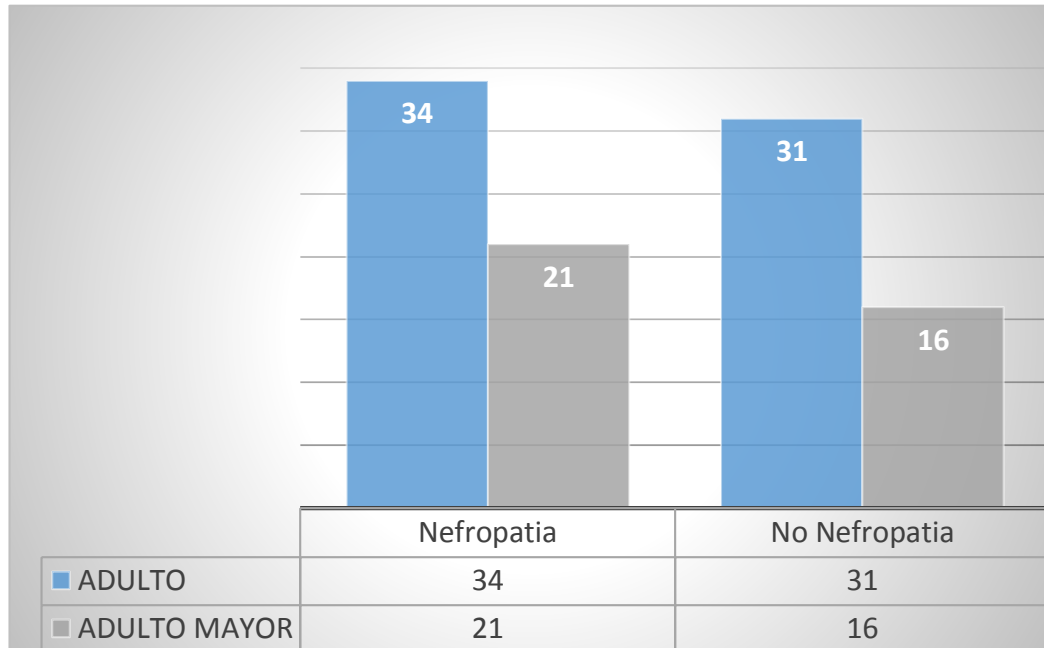
Las observaciones en cuanto al grupo etario evidencian una variación en el diagnóstico de nefropatía en el caso de los pacientes adultos con una variación de tres individuos comparando las dos pruebas con un índice de correlación de 0,726 estadísticamente significativo, en el grupo de adultos mayores no se evidenciaron diferencias en el diagnóstico con ambas pruebas índice de correlación de uno.

Gráfico 10: Nefropatía Diabética según Proteinuria en orina de 24h por Grupo Etario



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

Gráfico 11 Nefropatía Diabética según CPC por Grupo Etario



Fuente: Andrés Viteri. Datos obtenidos de la historia clínica de pacientes participantes entre julio y diciembre de 2015 en piso de hospitalización Medicina Interna Hospital Eugenio Espejo. Quito.

7.5.2.1 Comparación curva ROC según grupo etario

En el análisis ROC con una sensibilidad 83,3% y especificidad del 89,3 % para el grupo de adultos y un resultado idéntico de ambas pruebas para los adultos mayores de 65 años; se realizó el cálculo del área bajo la curva evidenciando que la prueba CPC en ambos grupos está por encima de 0,5, presentando un valor de 0,935 en adultos mayores (0,854 -1,000) y 0,913 en adultos (0,843-0,983) con un intervalo de confianza de 95% para ambos y un error estándar por debajo de la suposición no paramétrica en ambos casos, lo cual hace a estos resultados estadísticamente significativos.

Gráfico 12 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en adultos mayores.

Sensibilidad y Especificidad de CPC en Adultos mayores:

En los adultos mayores del estudio los resultados con ambas pruebas fueron iguales por lo que no fue posible realizar el cálculo, pero se utilizó en análisis de curva ROC.

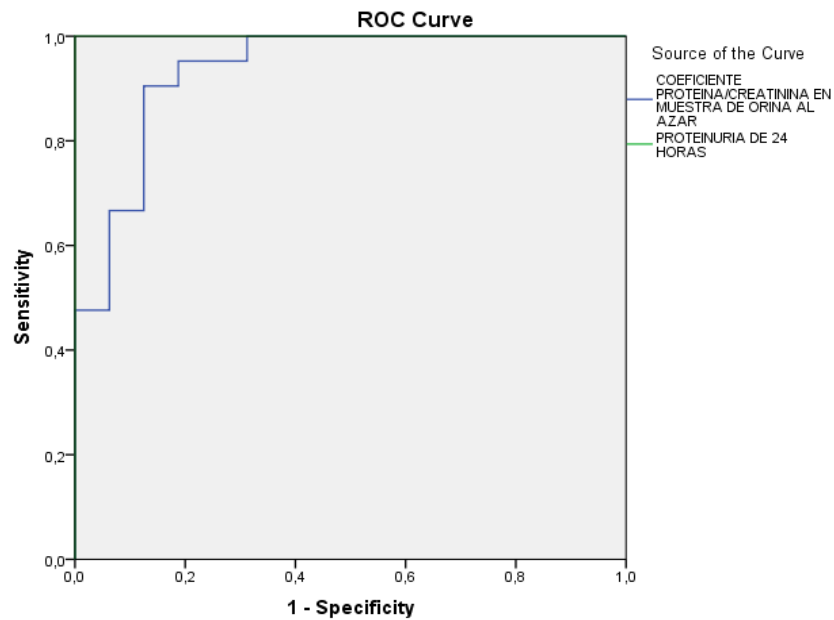


Tabla 6 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en adultos mayores

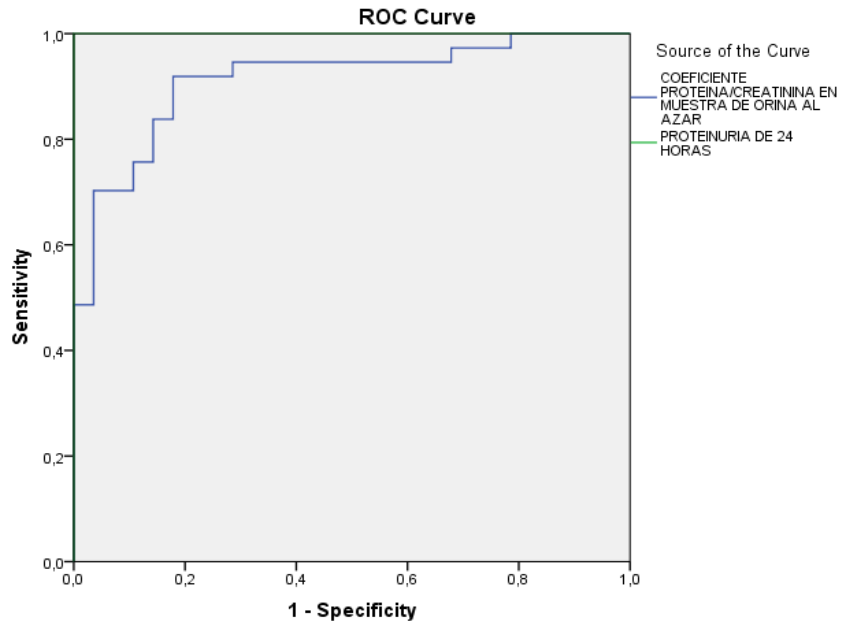
VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA	INTERVALO DE CONFIANZA
CPC	0,935	95%

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23.

Gráfico 13 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en adultos

Sensibilidad y Especificidad de CPC en Adultos

CPC	Nefropatía	No nefropatía	Total
Prot 24 horas			
Nefropatía	31	6	37
No nefropatía	3	25	28
Total	34	31	35



Sensibilidad: 83, 8% Especificidad: 89,3% Correlación: 0,726 p<0,05

Tabla 7 Curva ROC entre pruebas diagnósticas en adultos

VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA	INTERVALO DE CONFIANZA
CPC	0,913	95%

Fuente: Andrés Viteri Mora. Análisis estadístico del estudio datos de julio a diciembre del 2015. Hospital Eugenio Espejo. Programa estadístico: SPSS 23.

CAPITULO V. DISCUSION DE RESULTADOS

8. DISCUSIÓN:

Las pruebas de despistaje para evidenciar proteinuria en pacientes que sufren de Diabetes Mellitus tipo 2 son una herramienta de gran importancia en el seguimiento y manejo de la Nefropatía Diabética como una de las principales complicaciones crónicas de esta patología. (1,2)

Actualmente en las unidades públicas de atención médica de nuestro país la prueba generalizada para este objetivo es la cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas, utilizando diferentes métodos bioquímicos cuantitativos, en el caso del hospital Eugenio Espejo, donde realizamos el presente trabajo, el método utilizado es espectrofotometría que expresa los resultados en mg/dl.

Esta prueba a pesar de su uso masivo presenta varias desventajas en lo referente a la toma de una muestra adecuada, hecho que ya lo evidencia en su estudio Arshad, et al en 2014, en este trabajo se pudo controlar este aspecto con personal sanitario de la institución para optimizar esos resultados, con este antecedente el presente estudio ha planteado la posibilidad del uso del Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar (CPC) como una prueba válida para evidenciar proteinuria en orina con similar sensibilidad y especificidad a la prueba de proteinuria en orina de 24 horas para diagnóstico de Nefropatía Diabética (5).

Los resultados del estudio evidencian que existe una fuerte correlación entre ambas pruebas en los resultados generales con un índice de correlación de 0,744, con un valor de p menor de 0,05 lo cual es estadísticamente significativo, validando así la hipótesis planteada, este hallazgo es similar a las observaciones realizadas por anteriores investigaciones como la de Yadav et al en 2010 en población diabética y no diabética, es decir se replicó el resultado en el cual el CPC tiene una similar capacidad para evidenciar proteinuria patológica comparada con la proteinuria de 24 horas (13,14).

La sensibilidad y la especificidad del CPC en una muestra de orina al azar calculada con los datos del presente trabajo fueron Sensibilidad:86,2% y Especificidad: 88,6%, valores muy adecuados para una prueba diagnóstica, sin embargo en este estudio los valores son inferiores a los observados en el estudio de Rhenman y Yadav et al realizados en diabéticos, tampoco se superaron a los valores determinados para esta prueba en otras investigaciones que estudiaron la capacidad diagnóstica del CPC con otras patologías que cursan con proteinuria, a pesar de esto en base al estudio actual no se puede desprestigiar su capacidad diagnóstica en población diabética tomando en consideración que los trabajos anteriormente mencionados se llevaron a cabo en un mayor número de sujetos y en muchas ocasiones con pacientes en condición ambulatoria y con mayor cantidad de recursos en el control de la recolección de muestra, además diferentes métodos bioquímicos de cuantificación, este hecho debería ser sujeto

de otro trabajo de investigación tomando en cuenta estas observaciones y variables modificadoras (13-17).

Con los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba en este estudio se realizó el análisis comparativo de la curva de ROC, donde se demostró que la capacidad diagnóstica del CPC expresada como el área bajo la curva es significativa con un valor de 0,917 (0,862 – 0,972) con un intervalo de confianza del 95%, esa aproximación a la unidad de la curva del CPC prácticamente la equipara a la capacidad diagnóstica de la prueba de oro estándar utilizada en la investigación, constituyendo un hallazgo que confirma lo observado en el estudio de Rhenman y el comportamiento de la curva ROC es similar al evidenciado en el estudio de Yadav et al, además los valores tienen gran similitud con los hallazgos observados en el estudio de Montero N. et al en el 2010 en el cual se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el CPC comparado con la proteinuria en orina de 24 horas (9,10,13).

El valor predictivo positivo de 91,3% calculado con los datos en este estudio constituyen un valor elevado, muy adecuado para recomendar la prueba para ser usada como una prueba para despistaje “Screening” inicial de nefropatía diabética, al igual que los estudios que respaldan su uso en el monitoreo, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal crónica de cualquier naturaleza, dados por las guías KDIGO del año 2013 y en pacientes diabéticos en el estudio de Anoop K et al en 2013, el comportamiento de este valor es similar al mostrado

en el estudio de Yadav S en 2010, específicamente cercano a los valores de proteinuria reportados considerados patológicos en dicho estudio excluyendo los valores en rango nefrótico que en el caso del presente trabajo no se presentaron en ningún participante (7-11)

Para evidenciar la correlación entre la observación diagnóstica de cada prueba en cada caso participante se utilizó el coeficiente de correlación intra clase como ya se realizó en el estudio de Montero et al en 2012, los resultados obtenidos muestran un grado alto de correlación con un coeficiente 0,637 con un intervalo de confianza del 95% (0,567 - 0,740) con un grado levemente más alto de correlación que el observado en el estudio de Montero et al y con un comportamiento de la curva de tendencia muy similar entre ambos estudios lo cual corrobora nuestra hipótesis, sin presentar una variación dependiente de los valores de proteinuria, aunque se debe señalar que ninguno de los sujetos de nuestro estudio presentó niveles de proteinuria en rango nefrótico lo cual si dio variaciones de significancia estadística en los estudios de Montero et al, Yadav et al, Rhenman y los otros estudios que valoraron esta prueba en casos con niveles de proteinuria en ese rango (7,9,10,28-31).

Se realizó una comparación de los resultados para ver si factores demográficos de los sujetos participantes como la edad y el género influyen sobre los resultados, para lo cual se hizo un análisis de ROC en base a las sensibilidad y especificidad además de correlación en cada subgrupo resultando valores

similares de sensibilidad y especificidad con altos índices de correlación, en todos los casos la única variación se presentó con un incremento en la especificidad en el caso de los pacientes de género masculino esto sin significancia estadística por los resultados de correlación elevados, en cuanto al análisis de la curva ROC se obtuvieron los siguientes resultados; Hombres: Área bajo la curva: 0,964 IC: 95% (0,903-1,000) Error: 0,031, Mujeres: Área bajo la curva: 0,898 Error: 0,039 IC: 95% (0,823 - 0,974) se observa que ambos casos los valores del área bajo la curva se acercan a la unidad comprobando que para los dos grupos es una prueba diagnóstica válida con sensibilidad y especificidad adecuada.

En cuanto a la edad se observaron los siguientes resultados; Adultos mayores de 65 años: Área bajo la curva: 0,935 IC: 95% (0,854-1,000) Error: 0,041 Adultos menores de 65 años: Área bajo la curva: 0,913 IC: 95% (0,843 -0,983) Error 0,036 Error: 0,039 donde se observa similar comportamiento que se dio en el análisis en cuanto al género, estos resultados permiten inferir como observación de este trabajo que parámetros como la edad del paciente o el género no influyen en mayor medida en la capacidad diagnóstica de la prueba sin embargo para confirmar esta aseveración son necesarios estudios donde específicamente se busquen dichas variaciones del resultado de cada prueba, en la literatura encontramos el antecedente de resultados similares al análisis la influencia de la edad en resultados diagnósticos en el estudio Chen CF et al en 2015 (34).

A pesar de que el objetivo del presente estudio fue evidenciar la equivalencia en la capacidad de diagnosticar proteinuria entre ambas pruebas, queda la interrogante de si el comportamiento de ambas pruebas se ve alterado por estados agudos de enfermedad ya que los pacientes se encontraban hospitalizados al momento de la realización, no se encuentran estudios en la literatura mundial que tengan ese objetivo específicamente sin embargo los escasos hallazgos mencionados en estudios previos no brindan una conclusión clara, lo que sería motivo del diseño de otro estudio (1, 2,31).

En términos de costo beneficio el CPC en una muestra de orina al azar presenta ventajas sobre la proteinuria en orina de 24 horas especialmente en lo referente al tiempo que utiliza el personal sanitario en la recolección de una muestra adecuada además del tiempo de procesamiento en el laboratorio clínico de las unidades, a pesar de que el costo económico de cada prueba es similar por la precisión de los resultados y las ventajas señaladas es una opción económicamente adecuada hecho ya evidenciado en estudios disponibles en la literatura médica sobre el tema (32,37).

Los resultados son favorables para comprobar la hipótesis con una fuerte correlación entre los resultados de cada prueba, además de sensibilidad y especificidad adecuada del CPC obtenido en este estudio, al encontrarse los pacientes en un ambiente controlado como lo constituye la hospitalización, la recolección de la muestra fue optimizada disminuyendo el riesgo de alteraciones

en la obtención de los especímenes de estudio, esto da un mayor valor al interpretar los resultados obtenidos, reforzando el conocimiento ya existente acerca de la utilidad del Coeficiente Proteína / Creatinina en muestra de orina espontánea para evidenciar proteinuria (37).

La capacidad del CPC en una muestra de orina al azar actualmente tiene aplicaciones en la práctica clínica protocolizada en documentos de consenso mundial como consta en las guías de seguimiento de enfermedad renal crónica, no así específicamente en los documentos sobre el manejo de Diabetes Mellitus tipo 2, en nuestra región la guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes utiliza como prueba de rastreo inicial la proteinuria de 24h, con los hallazgos del presente estudio con alta correlación y capacidad diagnóstica significativa sugieren que el uso de esta prueba como alternativa relevante en el conjunto diagnóstico de los pacientes diabéticos tiene especial importancia en las unidades de salud públicas, limitadas generalmente en recursos diagnósticos en el país, por lo que en este estudio se considera que el CPC es altamente recomendable para despistaje inicial de Nefropatía Diabética corroborando la hipótesis planteada en estudios semejantes y en el presente trabajo de investigación (4,9,14,15,34,35,37).

CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO

9 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1 CONCLUSIONES:

- El Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar tiene similar capacidad diagnóstica para evidenciar los niveles de proteinuria en pacientes diabéticos comparado con la proteinuria en orina de 24 horas con un índice de correlación alto $r: 0,744$ con una $p: < 0,05$ estadísticamente significativo.
- El Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar en el presente estudio es equiparable como alternativa para evidenciar proteinuria en niveles de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con una sensibilidad del 86,2%, especificidad de 88,6%, además de un área bajo la curva ROC de 0,917 en relación a la prueba de oro estándar.
- No se evidencian variaciones estadísticamente significativas en la capacidad diagnóstica de cada prueba relacionada al género y edad de cada participante, con un alto índice correlación intra clase entre cada observación y valores del área bajo la curva ROC en cada subgrupo cercanos a la unidad.

9.2 RECOMENDACIONES:

- El presente estudio por índice de correlación, valores de sensibilidad y especificidad recomienda el uso del el Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar para seguimiento y despistaje de nefropatía diabética cuando no se disponga de la prueba de Proteinuria en orina de 24 horas.
- Se recomienda la realización de estudios con mayor número de pacientes además valorando si estados agudos de enfermedad de los pacientes afectan los resultados de cada prueba, y también para corroborar los resultados del presente trabajo.
- Se recomienda la evaluación y actualización constante del personal responsable en el tema de la correcta recolección de la muestra de orina para realizar la cuantificación de la proteinuria en orina de 24 horas, si bien es cierto el Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar prueba su validez, la prueba actualmente usada también debe ser potenciada y optimizada por el bien de la población que sufre de esta patología crónica no transmisible además se debería solicitar en el caso de la muestra de 24 horas los niveles de creatinina para validar la muestra.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

10 BIBLIOGRAFIA:

1. Freire, W.B., Ramírez, M.J., Belmont, P., Mendieta, M.J., Silva, M.K., Romero, N., Sáenz, K., Piñeiros, P., Gómez, L.F., Monge, R. Resumen Ejecutivo Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013. Ministerio de Salud Pública / Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2013. Quito, Ecuador; TOMO I
2. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill; 2012; Vol 1
3. Cefalu W, editor. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. DIABETES CARE. American Diabetes Association. January 2015; 38(1).
4. Aschner P. editor. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2013

5. Arshad AR. Assessment of adequacy of 24 hours' urine samples collection in type 2 diabetic patients undergoing assessment for nephropathy in outdoor clinic. *Khyber Med Univ J* 2014; 6(2): 84-87.

6. Adeera , Stevens EP. Editors. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl* 2013; 3:144-150.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. Clinical. Guideline 73, 2008. [Internet].* Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42117/42117.pdf> [Consultado 3 jul 2015]

8. Anoop K, Sangeeta K, Gupta R.C. Comparison of Urinary Protein: Creatinine Index and Dipsticks for Detection of Microproteinuria in Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 04(4): 622-626 [Internet] Disponible en: http://www.jcdr.net//back_issues.asp [Consultado: 14 Mar 2015]

9. Yadav S, Adhikar S, Gyawal P, Shresth R, B Poude B, Khana M. Use of Protein: creatinine ratio in a random spot urine sample for predicting significant proteinuria in diabetes mellitus. Nepal Med Coll J 2010; 12(2): 100-105

10. Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, Barrios C, Márquez E, Rodríguez E, et al. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrologia 2012; 32(4):494-50.

11. León C, Palacios A , Cieza M, Huapaya J, Cieza J. Correlation between 24-hours proteinuria and proteinuria/creatinine rate in urine aliquots. Value and limitations. Rev Med Hered 2010; 21:59-64.

12. Ali, A., Asif, N., Yaqub, S., Kashif, W., Merchant, D., Yazdant, I. (2008). Spot urine protein: creatinine ratio versus 24 hour urine protein at various levels of GFR patients referred to a tertiary care hospital of Pakistan. Journal of the Pakistan Medical Association, 58(9), 476-479

13. Carbone R, Jimenez GB, Nardi MA, Furci A, Gimenez MI, Oyhamburu JM. Relación Proteína/ Creatinina En Orina Espontánea Como Marcador Precoz De Enfermedad Renal. Memorias Congreso Nacional de Residentes Bioquímicos (2011-08).

14. Rehman A. Assessment Of Adequacy Of 24 Hours Urine Samples Collection In Type 2 Diabetic Patients Undergoing Assessment For Nephropathy In Outdoor Clinic. *KMUJ* 2014, Vol. 6 No. 2
15. Patil P, Shah V, Shah B. Comparison of Spot Urine Protein Creatinine Ratio with 24 Hour Urine Protein for Estimation of Proteinuria. *Journal of the association of physicians of india* • MAY 2014 • VOL . 62. 406-410
16. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *British Medical Journal*. 1998;316:504–9
17. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O`Reilly DS, et al. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9):2991-6
18. Datos del Observatorio mundial de la salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2013 [Internet] Disponible:

<http://apps.who.int/gho/data/view.main.1360?lang=en> [Consultado 15 de septiembre 2015]

19. Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.

20. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014 *Revista Nefrología*. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2014;34(3):302-16 Disponible: <http://www.revistanefrologia.com>

21. Pathania M, Rathaur VK, Yadav A, Jayara A4, Chaturvedi A. Quantitative Micro-albuminuria Assessment from 'Random Voided Urinary Albumin: Creatinine Ratio' Versus '24 hours Urinary Albumi Concentration' for Screening of Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Dec, Vol-7(12): 2828-2831

22. Alegre J, Alles A, Angerosa M, Bianchi M, Dorado E, Etchegoyen M, et al. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*.2013; 47 (3): 613-25
23. Wee Teo B, Tyug Loh P, KinWong W, Joo Ho P, Pui Choi K, et al. Spot Urine Estimations Are Equivalent to 24-Hour Urine Assessments of Urine Protein Excretion for Predicting Clinical Outcomes. *International Journal of Nephrology*.
24. Hossain S, Ghosh A, Chatterjee A, Sarkar G, Mondal S. To evaluate the diagnostic value of protein: creatinine ratio in a single voided urine sample for quantitation of proteinuria compared to those of a 24-hour urine sample in patients with preeclampsia. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 2013, 9(2) 45-53
25. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1355-60.

26. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)* 2006;11:245-9.
27. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46:468-76.
28. Alegre J, Alles A, Angerosa M, Bianchi M, Dorado E, et al. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la ERC. Sociedad Argentina de Nefrología. 2013.
29. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). Chronic Kidney Disease Guidelines: Urine Protein as Diagnostic Test. 2004 [Internet] Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_urineprot_list_pub2004.php. [Consultado: Dic 2015].
30. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577-6.

31. Wahbeh MA, Ewais HM, Elsharif ME. Comparison of 24-hr urinary protein and protein to creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J kidney Dis Transpl* 2009; 20: 443-7.
32. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, *et al.* Cost benefit analysis and prediction of 24-hr proteinuria from the spot urine protein creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55: 436-47.
33. Morris R, Riley R, Doug M, Deeks J, Kilby M. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2012; 345: (43).
34. Chen CF, Yang WC, Yang CY, Li SY, Ou SM, *et al.* Urinary protein/creatinine ratio weighted by estimated urinary creatinine improves the accuracy of predicting daily proteinuria. *The American Journal of the Medical Science*. 2015 June; 349 (6):477-87.

35. Hayashi A, Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Gondo A, et al. Validity of the assessment of urinary protein excretion by spot urine in patients with chronic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2013;55(4):561-6.
36. Methven S, MacGregor MS. Empiricism or rationalism: how should we measure proteinuria ?. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50 (4):296-300.
37. Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clinical Chinese Acta* 2004; 350: 359.
38. King, P., Peacock, I., & Donnelly, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999, 48(5), 643–648.
39. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
40. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.

41. Galceran J. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. Nefrología digital. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. 2010;11(76)
42. Inserra F, Angerosa M. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. Acta bioquímica clínica latinoamericana. 2013; 47(3) [Internet]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000300014&lng=es. [Consultado: 2016 Ene 30]
43. Figueroa Valentín, Urroz-Cárcamo Karla M, Arguedas-Chaverri Carlos. Importancia clínica de la proteinuria en diabetes mellitus. Acta médica costarricense 2001; 43 (2): 50-54. [Internet] Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022001000200003&lng=en. [Consultado 2016 Ene 30]

11 ANEXOS

11.1 Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DECLARACIÓN DEL PACIENTE

Título del Estudio:

“Correlación entre el Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar y la proteinuria en orina de 24 horas como prueba diagnóstica de nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo entre Julio y diciembre del año 2015.”

Nombre del investigador: Andrés Viteri Mora

Lugar donde se realiza: Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Invitación a participar: Usted está siendo invitado a participar en el presente estudio con el objetivo de mejorar el conocimiento académico y fortalecer la formación universitaria.

Objetivo: Este documento tiene como propósito darle a conocer la información que necesite para ayudarlo a decidir su participación en el mismo. Por favor lea este documento luego de lo cual puede hacer preguntas sobre el propósito del trabajo, riesgos, beneficios y cualquier aspecto sobre la investigación.

Procedimiento: Si Usted acepta participar se llenará un formulario información concerniente a su enfermedad y deberá proporcionar dos muestras de orina durante su hospitalización la una servirá para cuantificar la Proteinuria de 24 horas la misma se obtendrá recolectando toda la orina del día para su posterior análisis y la otra muestra será la de la primera orina del siguiente día para cuantificación de proteína y creatinina en la misma.

En el formulario no se registrará su nombre se identificará con un código asignado por el investigador, los resultados de sus exámenes serán informados a su persona o familiar representante.

Propósito y beneficio: El propósito del estudio es comparar dos pruebas diagnósticas para la detección de daño renal por diabetes mellitus además el beneficio que este estudio significará el progreso del conocimiento y mejorar el manejo de pacientes con esta patología a futuro.

Riesgos: Este estudio no implica ningún tratamiento experimental, la recolección de la muestra de orina no implica riesgo físico o psicológico para el participante, tampoco la divulgación de información personal.

Compensación: No habrá compensación económica ni de ninguna clase por su participación en este estudio

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador, sin que ello signifique modificaciones en el tratamiento habituales de su enfermedad.

Conclusión: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, decido SI_____NO_____ otorgar mi consentimiento para participar en el estudio:

“Correlación entre el Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar y la proteinuria en orina de 24 horas como prueba diagnóstica de nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo entre Julio y diciembre del año 2015.”

DECLARACION DEL PACIENTE

Yo.....

Luego de haber recibido la información pertinente acerca del presente estudio de investigación, autorizo mi participación o la de mi familiar en el mismo, ya que no implica ningún daño o perjuicio en la salud del paciente.

Atentamente:

FIRMA:

NOMBRE:.....

C.I:.....

11.2 Carta de Confidencialidad

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El que suscribe, Andrés Viteri Mora como autor de la investigación:

“Correlación entre el Coeficiente Proteína / Creatinina en una muestra de orina al azar y la proteinuria en orina de 24 horas como prueba diagnóstica de nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo entre Julio y diciembre del año 2015.”

Manifiesto mi compromiso de que toda la información derivada de este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, incluyendo el acceso de los investigadores o entidades que supervisan la investigación

Se respetará la confidencialidad de la información procedente de la historia clínica de los participantes en todo momento, cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima

Atentamente,

Andrés Viteri Mora

CI: 1715986343