



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

“DIVISIÓN CIRCADIANA DE LA DEPURACIÓN DE CREATININA
PARA DETERMINAR LA FUNCIONALIDAD RENAL EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ESTUDIO TRANSVERSAL ANALÍTICO

PRESENTADO POR CELESTINO MANUEL MARTÍNEZ MENDOZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1.- Resumen	1
2.- Summary	3
3.- Introducción	5
4.- Planteamiento del problema	25
5.- Pregunta de Investigación	25
6.- Justificación	26
7.- Hipótesis	27
8.- Objetivos	
8.1.- Generales	28
8.2.- Particulares	28
9.- Tipo de estudio	29
10.- Definición de variables	29
11.- Cálculo de la muestra	31
12.- Criterios	
12.1.- Inclusión	32
12.2.- No inclusión	32
12.3.- Exclusión	33
13.- Material	34
14.- Método	35
15.- Análisis estadístico	36
16.- Resultados	37
16.1.- Tabla de valores y captura de datos	39
16.2.- Tablas y gráficas	42
17.- Discusión	51
18.- Conclusiones	53
19.- Anexos	54
19.1.- Instrumento de registro	55
19.2.- Hoja de consentimiento informado	56
20.- Bibliografía	57

RESUMEN

“División circadiana de la depuración de creatinina para determinar la funcionalidad renal en pacientes con Diabetes Mellitus”.

HOSPITAL DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO: Hospital General de Ticomán, Medicina Interna, SSDF, México, D.F.

INTRODUCCIÓN.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es la novena causa de muerte en nuestro país, siendo la Diabetes Mellitus responsable del 42% de todos los casos, de ahí la importancia en la temprana detección y estadificación de la función renal. Uno de los métodos más utilizados en nuestro país y en el mundo para dicha estimación es la depuración de creatinina en orina de 24hr, sin embargo existe evidencia clínica que sugiere que dicha prueba se pudiera realizar en lapsos menores de tiempo.

OBJETIVO.

Demostrar que la prueba de la depuración de creatinina tiene la misma validez con muestras de orina recolectadas en lapsos menores (6 y 12hr) y no necesariamente en 24hr.

MATERIAL Y MÉTODO.

Estudio Transversal Analítico. Se recolectó la orina de pacientes diabéticos en quienes se sospechara IRC (micro o macroalbuminuria, hiperazoemia o datos ecosonográficos), de los cuales se obtuvieron muestras a las 6hr, 12hr y 24hr para la medición de creatinina urinaria, cuantificándose los mililitros acumulados hasta el momento de la toma. Al finalizar la recolección se determinó la creatinina en suero. Se calculó la

depuración de creatinina de 6hr, 12hr y 24hr en cada paciente, de donde se obtuvieron valores como media, desviación estándar, error estándar de la media, e intervalos de confianza 95%. Se utilizó la prueba de “t” de muestras pareadas para comparar la diferencia de medias y se aplicó correlación de Pearson (r) para las muestras de 6hr vs 24hr y para 12hr vs 24hr.

RESULTADOS.

Se obtuvo un total de 100 pacientes, 39 mujeres y 61 varones, con edades entre 28 y los 88 años (media de 56.2 años); en las depuraciones de creatinina de 6, 12 y 24hr se obtuvieron medias de 41.87, 44.97 y 43.02 y desviaciones estándares de 43.9, 46.7 y 45.3 respectivamente. Al momento de comparar las diferencias de las medias de la depuración de 6hr vs 24hr con la prueba de “t” se obtuvo un valor de $t=-0.947$ ($p=0.346$) y un nivel de correlación (Pearson) de 0.96 ($p=0.0001$). Con respecto a la comparación de 12hr vs 24hr se obtuvo $t=1.7$ ($p=0.092$) y correlación de 0.97 ($p=0.0001$).

CONCLUSIONES.

Los resultados nos muestran que no existe diferencia significativa entre las muestras de 6hr ó las de 12hr vs la de 24hr ($p=0.34$ y $p=0.09$ respectivamente) en la recolección de orina para la depuración de creatinina, corroborándose la hipótesis nula, concluyendo que es lo mismo realizar dicha prueba en lapsos menores de tiempo (6hr o 12hr).

SUMMARY

“Circadian Division of creatinine clearance to determine the renal functionality in patients with Diabetes Mellitus”.

HOSPITAL WHERE THE STUDY WAS MADE: General Hospital of Ticomán, Internal Medicine, Mexico City.

INTRODUCTION. The chronic renal failure (CRF) is the ninth cause of death in our country, being the Diabetes Mellitus responsible for 42% of all the cases, explaining the importance in the early detection and staging of the renal function. One of the most used methods in our country and in the world for this estimation is the creatinine clearance in 24hr urine sample, nevertheless exists clinical evidence that suggests this test could be made in smaller lapses of time.

OBJECTIVE. Demonstrate that the test of creatinine clearance has the same validity with urine samples collected in smaller lapses of time (6hr and 12hr) and not necessarily in 24hr.

MATERIAL AND METHOD. Analytical Cross-sectional study. It was collected urine samples of diabetic patients in those who CRF was suspected (micro or macroalbuminuria, hyperazotemia or ecosonographic data), for which it was obtained urine samples of 6hr, 12hr and 24hr for the measurement of urinary creatinine, quantifying the accumulated milliliters until the moment of the taking. We also determined the serum creatinine. The creatinine clearance of 6hr, 12hr and 24hr was calculated in each patient, from where values like means, standard deviation, standard error of the mean and confidence intervals (95%) were obtained. The paired samples “t”

test was used to compare the difference of means and it was also applied the Pearson correlation (r) for the samples of 6hr versus 24hr and 12hr versus 24hr.

RESULTS. A total of 100 patients, 39 women and 61 men were obtained, with ages between 28 and 88 years (mean of 56.2 years); in the creatinine clearance of 6, 12 and 24hr there were obtained means of 41.87, 44.97 and 43.02 and standard deviations of 43.9, 46.7 and 45.3 respectively. When we compared the differences of the means of the creatinine clearance of 6hr versus 24hr with the paired samples “t” test, we obtained a value of $t = -0.947$ ($p = 0.346$) and Pearson correlation of $r = 0.96$ ($p = 0.0001$). With respect to the comparison of 12hr versus 24hr we obtained $t = 1.7$ ($p = 0.092$) and $Pearson = 0.97$ ($p = 0.0001$).

CONCLUSIONS. The results show that it does not exist significant difference between the collection of urine samples of 6hr and 12hr versus the one of 24hr ($p = 0.34$ and $p = 0.09$ respectively) to determine the creatinine clearance, corroborating the null hypothesis, concluding that it is the same to make this test in smaller lapses of time (6hr or 12hr).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal es un problema de salud de gran magnitud, siendo la Insuficiencia renal crónica en Estados Unidos (EU) la novena causa de muerte, con una incidencia anual mayor a 85,000 casos, afectando a más de 400,000 personas en EU para 1999 quienes requirieron de diálisis o trasplante como tratamiento. Siendo el sexo masculino y la raza negra quienes se encuentran con mayor riesgo de desarrollar Insuficiencia renal Crónica (IRC). (1)

La diabetes es la responsable del 42% de todas las causas de IRC, siendo ésta la principal causa tanto en EU, México y el resto del mundo. En segundo lugar se encuentra el descontrol crónico de la presión arterial sistémica con un 26% de los casos, coexistiendo ambas enfermedades en muchas ocasiones. (2)

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es tanto causa como consecuencia de la IRC. La disminución de la función renal es un componente de la patogénesis de la hipertensión primaria y la IRC es la causa más común de la hipertensión secundaria. La HAS se asocia con una mayor progresión del daño renal, sin importar la etiología de la IRC, es decir, que su presencia predice el incremento de la mortalidad relacionada a la IRC, el daño en parte se da por la elevación de la presión intraglomerular, resultando en una reducción de la funcionalidad de la masa renal, contribuyendo de esta manera a una mayor elevación de las cifras tensionales por una disminución en la eficiencia de la eliminación del sodio, incremento en la producción de vasopresores, expansión del volumen plasmático y el incremento del gasto cardiaco. (1)

La albuminuria es el factor pilar en la predicción del daño glomerular, cuyas consecuencias clínicas son: hipo-albuminemia, hiperlipemia, hipertensión, anomalías hematológicas y desórdenes cardiovasculares. La albuminuria disminuye también la respuesta farmacológica de los antihipertensivos. Las personas con IRC se encuentran con mayor riesgo de generar enfermedad cardiovascular, debido a los factores relacionados con la falla renal como lo son: la anemia, hiperparatiroidismo secundario, la disminución de la función renal, dislipidemia, hipertensión, falla cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad isquémica cardíaca, etc. De ahí la importancia de la temprana detección y tratamiento de la IRC, ya que la falla renal en estadios tempranos muestran muy pocos síntomas, por lo que se requieren de pruebas de laboratorio específicas para la detección temprana, las cuales deberían ser realizadas rutinariamente a las personas que se encuentren en riesgo para la génesis de IRC, como aquellos con historia familiar o antecedentes personales de diabetes, HAS, glomerulopatías, enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico, ingesta crónica de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), hispanos, latinos, raza negra, edad avanzada, etc. Dentro de las pruebas de laboratorio de rutina se deben incluir: biometría hemática, la química sanguínea con valores de urea, creatinina, perfil de lípidos, examen general de orina buscando hematuria, albuminuria y piuria, así como la estimación de la tasa de filtrado glomerular como indicador de la función renal, siendo ésta una forma para disminuir la prevalencia de personas con IRC no diagnosticadas, quienes representan la mayor parte de la población con falla renal. (1)

Es ampliamente conocido que la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) corresponde al mejor índice para evaluar la función renal, ya que indica la capacidad de filtración renal, en donde una disminución de la misma estaría indicando enfermedad renal. Dado que la TFG es igual a la suma de todos los rangos de filtración de cada una de las nefronas funcionales, ésta puede ser usada como índice de funcionamiento de la masa renal, así como para poder predecir el tiempo en el que se llegará a producir la falla renal y el riesgo de complicaciones propias de la enfermedad renal crónica. No dejando atrás el hecho de poder iniciar el tratamiento para cada estadio de la Insuficiencia renal crónica y el ajuste de las dosis adecuadas para cada fármaco necesario que pudiera causar mayor nefrotoxicidad. (3)

La TFG no puede ser medida directamente ya que se necesita de una sustancia de concentraciones plasmáticas estables, fisiológicamente inerte, que presente una filtración glomerular libre y que no pueda ser secretada, reabsorbida, sintetizada o metabolizada por el riñón y que la cantidad de sustancia filtrada por el glomérulo sea igual a la cantidad excretada por la orina. Dentro de éstas sustancias tenemos como ideal al polisacárido fructosado de Inulina el cual ha sido considerado y aceptado como el “estándar de oro” para la medición de la TFG. Donde la cantidad de Inulina filtrada a nivel glomerular corresponde a la TFG multiplicada por la concentración de inulina plasmática, siendo la cantidad de inulina excretada igual a la concentración de la inulina urinaria multiplicada por el volumen de orina excretado por unidad de tiempo.

$$TFG = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

La depuración de inulina se define como una estimación de la TFG (tasa de filtración glomerular) la cual corresponde al volumen de plasma que es aclarado de Inulina por medio de su excreción renal en una unidad de tiempo (ml/min). Obteniéndose valores normales de adultos jóvenes hidratados (ajustado al estándar del área de superficie corporal de 1.73m^2) de $127\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ en hombres y de $118\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ en mujeres con la desviación estándar de $20\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ aproximadamente. La cual posterior a los 20 a 30 años se inicia un decremento de aproximadamente $1\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ por año con una variación interindividual substancial, aun entre personas “sanas”.

El método clásico de la depuración de Inulina requiere de una infusión intravenosa así como colecciones de orina durante un amplio periodo de horas, lo cual hace muchas veces de esta técnica un procedimiento costoso y difícil de realizar, además de que no siempre es fácil poder conseguir dicha sustancia, por lo que se ha recurrido a la búsqueda de alternativas para la estimación de la TFG como lo es la aclaración de marcadores exógenos radioactivos como el ^{125}I -iothalamato y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, mismos que proporcionan excelentes medidas para la estimación de la TFG, sin embargo aun no están disponibles para su uso rutinario.

Existen otras sustancias como el iohexol y la Cr-EDTA las cuales requieren de la estimación del tamaño corporal por lo que disminuye su precisión. La electroforesis capilar permite la medida del iothalamato no- radioactivo en la sangre y en la orina con resultados prometedores. Sin embargo para la estimación de la TFG en la práctica médica a nivel mundial la técnica mas utilizada es la depuración de creatinina de 24hr o la concentración de creatinina sérica. (4)

Las ecuaciones para la predicción de la TFG basadas en la depuración de creatinina obtenidas de la creatinina sérica han sido estudiadas y probadas en múltiples estudios. La utilización de ecuaciones relevantes en niños y adultos ha mostrado ser más útiles y válidas para la estimación de la TFG que la sola determinación de creatinina sérica. Las cuales adicionalmente le proporcionan al personal de salud una manera de reconocimiento clínico más fácil para la detección de cambios en el funcionamiento renal a partir de la consideración de varios factores relevantes en el funcionamiento de éste y subsecuentemente en la TFG. (5)

Precisión de la ecuación en la estimación de la TFG.

A la hora de considerar una ecuación predictoría para la estimación de la TFG, uno debe considerar tanto la tendencia como la precisión en el estimado generado por la ecuación.

La creatinina es un importante componente producido por el cuerpo, ésta se combina con el fósforo para producir un componente fosfato de alta energía que es utilizado por el sistema músculo-esquelético para realizar sus contracciones, dando origen al producto final no proteico llamado creatinina, que va a depender de la masa muscular y que además es un buen indicador de la función renal.

Dado lo anterior la generación de creatinina es mayor en el hombre que en la mujer, así como en los jóvenes en comparación de los ancianos y de igual manera en los pacientes de raza negra que en los de raza blanca. Esto conlleva a las diferencias en la concentración de la creatinina sérica entre las razas, géneros, edad. El debilitamiento muscular también es asociado con la disminución de la generación de creatinina, resultando en concentraciones menores que las esperadas para el nivel de la TFG en los pacientes desnutridos con enfermedad renal crónica. Una dieta alta en carnes, nutrición parenteral, algunos fármacos (gentamicina, cimetidina, agentes quimioterapéuticos) y otros tóxicos renales como las cefalosporinas pueden producir elevación transitoria de la creatinina sérica, también puede tener elevaciones diurnas, con el punto mínimo a las 7 am y el punto máximo a las 19hr. Algunas enfermedades renales severas como la glomerulonefritis, pielonefritis, deshidratación y obstrucción urinaria pueden producir elevaciones anormales. El embarazo, la sobrehidratación, las enfermedades hepáticas graves, malnutrición puede producir una disminución de los valores de la Creatinina sérica. (5)

Aunque la excreción extra-renal de creatinina es mínima en las personas con función renal normal. Esta se encuentra incrementada en los pacientes con enfermedad renal crónica debido a la degradación de la creatinina por el crecimiento excesivo bacteriano en el intestino delgado. En ocasiones hasta dos terceras partes del total de la excreción de creatinina al día puede ocurrir por una eliminación extra-renal en los pacientes con función renal severamente reducida.

Como consecuencia de estos tres factores, la excreción urinaria es menor en los pacientes con enfermedad renal, conduciendo a una sobreestimación sistemática de la TFG, poniendo sólo como ejemplo casos en los que se pudiera tener la creatinina sérica con valor menor de 2mg/dl y con una TFG estimada menor a 15-20ml/min/1.73 m². Por lo tanto un nivel de creatinina elevado es un índice insensible de la disminución de la TFG. Sólo el 60% de los pacientes con disminución de la TFG tienen incrementado el nivel de creatinina sérica. Y de la otra manera está establecido que sólo el 40% de los individuos con disminución de la TFG tienen un nivel de creatinina entre los parámetros normales de la mayoría de los laboratorios. (6)

MEDICIÓN DE CREATININA:

En los jóvenes adultos, el valor normal de la creatinina sérica es aproximadamente de 1 mg/dl. El procedimiento tradicional para la medición de la creatinina se realiza con el método picrato alcalino, el cual detecta en sangre la creatinina y los no-cromógenos de creatinina, este último no se encuentra en la orina,

por lo tanto de manera histórica con la medición de la depuración de creatinina se ha sistemáticamente infraestimado la depuración real de creatinina, pero por coincidencia la diferencia entre la medida y la depuración real de creatinina es similar en magnitud a la depuración de creatinina secundaria a la secreción tubular, lo cual hace que la depuración de creatinina se aproxime a la tasa de filtración glomerular.

Las técnicas modernas para la medición de la creatinina sérica poseen menor interferencia debido a los no-cromógenos de creatinina por medio de métodos enzimáticos como la imiohidrolasa o el picrato alcalino-quinético. Consecuentemente los valores normales de creatinina sérica son ahora menores, resultando en valores mayores de la medición de la depuración de creatinina con una sobrestimación de la tasa de filtración glomerular.

Además de los no-cromógenos de creatinina existen otras sustancias que interfieren en la medición de creatinina sérica, por ejemplo las cetonas y algunos medicamentos, dentro de los factores que suelen influir también incluimos: edad, género, raza, tamaño corporal, dieta y algunas drogas, como ya se ha mencionado previamente, en consecuencia la medición de la creatinina sérica no es un valor confiable para evaluar la función renal y el nivel de creatinina sérico por si solo no debe ser utilizado para estatificar el daño renal. (5)

Para la detección de la creatinina sérica se recomienda que el paciente este en ayuno de por lo menos 8 hr antes de la toma de muestra y en ocasiones se sugiere además suspender algunos medicamentos como el ácido ascórbico, barbitúricos y diuréticos.

Los resultados normales de laboratorio varían dependiendo del laboratorio, en general aparecen dentro de los siguientes rangos:

Femenina adulta: 0.5-1.1 mg/dl

Masculino adulto: 0.6-1.2 mg/dl

Adolescente: 0.5-1 mg/dl

Niño: 0.3-0.7 mg/dl

Infante: 0.2-0.4 mg/dl

Recién nacido: 0.3-1.2 mg/dl

La depuración de creatinina es técnicamente la cantidad de sangre que es depurada de la creatinina por unidad de tiempo (ml/min) mostrando rango normal de 120ml/min para un adulto (97-137 en masculinos, 88-128 ml/min en mujeres). Sirve para detectar y evaluar la progresión de la enfermedad renal y en caso de obtener resultados menores de 15 ml/min requerirá de tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis de manera crónica.

Una medida útil para determinar la precisión es la descripción de los percentiles de la distribución de las diferencias entre la tasa de filtración glomerular medida y la estimada. En otras palabras si el 99% del tiempo la ecuación predictoria produce un estimado cerca del 10% de la tasa de filtración glomerular medida, entonces será una herramienta muy útil y precisa. La descripción de un porcentaje del estimado que caiga entre el 30 y el 50% por encima o por debajo de la TFG medida es una medida precisa útil.

La medición de la creatinina por si sola no es un valor preciso para estimar la TFG ya que existen numerosos factores que nos pueden conducir al error en la medición de la misma, sin embargo, ésta se basa en las siguientes suposiciones obviamente falsas y que de alguna manera son importantes, por ejemplo:

- a) La creatinina es un marcador de filtrado ideal cuya aclaración se aproxima a la TFG.
- b) La proporción de excreción de la creatinina es una constante entre los individuos y entre el tiempo
- c) La medición de la creatinina sérica puede ser medida y reproducida con precisión aún entre diferentes laboratorios. (4)

La excreción de creatinina por el riñón es libremente filtrada por el glomérulo pero también es secretada por los tubulos proximales, por lo tanto la cantidad de creatinina excretada por la orina es un compuesto de ambas, tanto la creatinina filtrada como la secretada y puede ser representada por la siguiente ecuación:

$$Ucr * V = TFG * Pcr + TScr$$

TScr = secreción tubular

En consecuencia la depuración de la creatinina sistemáticamente sobreestima la TFG, esta sobreestimación es aproximadamente de un 10-40% en los individuos normales, pero puede ser mayor en pacientes impredecibles con enfermedad renal crónica, en quienes existen otros factores que pudieran alterar la depuración de la creatinina, como los ya mencionados previamente.

La medición de la depuración de creatinina no es sencillo, en adición se requiere de la toma de muestras durante cierto periodo de tiempo, lo que puede ser difícil de obtener y envuelve muchos errores en el proceso de colecta, además de que aun día con día la variación en la excreción de creatinina existe, haciendo la estimación de la TFG aun con muestras de 24hr un método impreciso, sin embargo dada la escasez de otras Técnicas más precisas para estimar la TFG, la depuración de creatinina continúa siendo la más usada a nivel mundial. (5)

NEFROPATÍA DIABETICA

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en Centro y Norte-América, así como en Europa y Japón de acuerdo al US Renal Data System, ocupando más del 40% de todos los pacientes que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal cada año y hasta en un 20 a 40% de todos los pacientes diabéticos, con una incidencia de 136 personas por cada millón. Debido a las múltiples condiciones co-mórbidas de este grupo de pacientes, especialmente las cardiacas y las cerebrovasculares, el rango de morbilidad y mortalidad es mucho mayor que los pacientes no diabéticos.

Es importante recalcar que la incidencia de la nefropatía diabética como causa de enfermedad renal terminal incrementa cada año, atribuyéndose esto al incremento de la población diabética especialmente la tipo 2, dadas las mejorías en el manejo de las enfermedades co-mórbidas con un incremento subsecuente de la supervivencia en dicha población. (8)

Existen muchas similitudes clínicas en la nefropatía diabética entre los pacientes diabéticos tipo 1 y los tipo 2; sin embargo el curso clínico difiere en algunos aspectos: los pacientes con diabetes tipo 1 que desarrollarán nefropatía suele presentarse en un periodo de 15 a 25 años de diabetes y casi inevitablemente conducirá a la enfermedad renal terminal, en contraste debido a la insidiosa presentación de la diabetes tipo 2 y la avanzada edad de los pacientes, así como la comorbilidad frecuentemente encontrada como lo es la HAS y el daño vascular, el daño renal en algunas ocasiones puede pasar desapercibido durante un lapso mayor de tiempo.

Es por esto que se conoce mejor la evolución de la nefropatía en la diabetes tipo 1 describiéndose las siguientes etapas:

1. Hipertrofia e hiperfunción renal. Incremento del flujo renal. Tasa de filtración glomerular incrementada o en rangos normales. Evidente en su inicio y persiste por 5-15 años.
2. La microalbuminuria es la evidencia más temprana de nefropatía incipiente, aparece 10-15 años posterior al inicio de la diabetes, la tasa de filtración glomerular y la presión arterial están en parámetros normales.

3. La macroalbuminuria es evidente tras 1-5 años de la microalbuminuria, con decremento de la tasa de filtración glomerular y la elevación de la presión arterial.
4. Falla renal progresiva con macro albuminuria severa e hipertensión, conduciendo a enfermedad renal terminal 15-25 años posterior al inicio de la diabetes

Tras el inicio de la diabetes tipo 1, en etapas tempranas se produce una hipertrofia renal con incremento en el flujo sanguíneo renal, el cual puede durar hasta por periodos de 15 años con tasa de filtración glomerular alta o normal sin elevación de cifras tensionales. Una década posterior al inicio de la diabetes comienzan a detectarse pequeñas cantidades de albúmina por medio de pruebas basadas en detección de anticuerpos. Posterior a la presencia de micro albuminuria por lapsos de 1-5 años comienzan a evidenciarse mayores cantidades de proteinuria, siendo la micro-albuminuria detectable por tiras reactivas. En este estadio la presión arterial se encuentra generalmente elevada y la función renal comienza a decaer. El rango de disminución de la función varía considerablemente entre cada paciente pero se tiene un promedio de 1ml/min por mes en los pacientes que no reciben terapia renoprotectora.

Típicamente la enfermedad renal terminal es alcanzada alrededor de los 15 a los 25 años. En la diabetes tipo 2 la aparición de la proteinuria y la disminución de la tasa de filtración glomerular ocurre generalmente con frecuencia y en periodos similares a la vista en la diabetes tipo 1, sin embargo hay que tener en consideración que la diabetes predispone a los pacientes de sufrir otras enfermedades como infecciones de vías urinarias recurrentes con necrosis papilar, disfunción autonómica vesical con uropatía obstructiva o la estenosis de la arteria renal por un proceso acelerado de aterosclerosis que pudieran ocasionar exacerbación del daño renal.

Dentro de los cambios patológicos centrales en la nefropatía diabética está la sobreproducción y la imposibilidad para la degradación de los componentes de la matriz extracelular que conducen a la acumulación en las membranas basales, regiones mesangiales del glomérulo y espacio intersticial. El mesangio expandido resulta en una glomeruloesclerosis difusa y en algunas ocasiones acompañada por la formación de estructuras llamadas nódulos de Kimmelstiel Wilson. Este proceso eventualmente conduce a la reducción en la densidad de los capilares y del área de superficie para la filtración glomerular. Decayendo la permeabilidad de la barrera de filtración y consecuentemente una declinación de la TFG.

La fibrosis túbulo-intersticial también conduce a la destrucción de las nefronas y a la falla renal. La declinación de la tasa de filtración glomerular se correlaciona mejor con los cambios intersticiales que con los cambios glomerulares.

En resumen los cambios morfológicos que suelen producirse en el riñón del diabético:

1. Crecimiento glomerular y tubular
2. Engrosamiento de las membranas basales glomerulares y tubulares
3. Expansión de la matriz mesangial con glomérulo-esclerosis nodular y difusa.
4. Formación de gotas capsulares glomerulares y capas de fibrina
5. Hialinosis y arterioesclerosis de las arteriolas aferentes y eferentes
6. Fibrosis túbulo- intersticial

El proceso de hiperfiltración que origina la hipertrofia renal así como el incremento del flujo renal es a consecuencia de la vasodilatación renal, con una mayor dilatación de las arteriolas aferentes que las eferentes a nivel glomerular. El resultado es un incremento de la presión glomerular el cual conduce a una mayor ultrafiltración a través de la pared capilar glomerular. Estos cambios hemodinámicos contribuyen al desarrollo de la nefropatía diabética por el efecto sobre las células endoteliales y mesangiales, las cuales responden con el incremento de factores de crecimiento, citocinas y producción de matriz extracelular. Dentro de los mecanismos que alteran la hemodinamia intrarrenal se encuentran involucrados vasodilatadores como el óxido nítrico, prostanoïdes, factor de crecimiento similar a la insulina, etc.

(9), (10).

La hipertensión arterial también agrava los efectos hemodinámicos en la nefropatía diabética, siendo un mediador para la progresión del daño renal. Desarrollándose ésta en el 20 al 60% de los pacientes diabéticos, dependiendo de la edad, grupo étnico y la masa grasa. En la diabetes tipo 1 la hipertensión usualmente

aparece sólo tras varios años de evolución y se desarrolla en el 12 al 25% de aquellos con microalbuminuria, incrementándose la prevalencia hasta un 75 al 85% de los pacientes con nefropatía agregada. En la diabetes tipo 2 la hipertensión está presente en el 30 al 40% de los pacientes recientemente diagnosticada y su prevalencia incrementa con el tiempo. Mientras en la diabetes tipo 1 la hipertensión parece tener un origen renal, en la tipo 2 la hipertensión se presenta frecuentemente como parte del síndrome metabólico y resistencia a la insulina, donde la hiperinsulinemia juega un papel importante.

La clave para el desarrollo de la nefropatía diabética es el estado de hiperglucemia, el cual se ha postulado media sus efectos de múltiples maneras, primero la glucosa en altas concentraciones produce toxicidad directa en las células alterando el crecimiento de las mismas y la expresión génica y proteica así como incrementando la matriz extracelular y la producción de los factores de crecimiento, en segundo lugar induce efectos de manera indirecta a través de la formación de derivados metabólicos como los oxidantes y los productos glucosilados . La formación de los productos finales de glucosilación avanzada pueden producir daño celular por las modificaciones de las proteínas de la matriz extracelular y de las proteínas celulares, siendo también estos productos capaces de unirse a las células asociadas a proteínas que modifican de forma anormal la función celular.(11)

La producción sostenida de ciertos metabolitos de la glucosa resulta en la continua activación de señales que envuelven a los fosfolípidos y a las quinasas. La vía del poliol es una de ellas. La excesiva entrada de glucosa a través de esta vía resulta en la acumulación de sorbitol en los tejidos lo cual conlleva a la formación de catarata y daño vascular osmótico. La activación de esta vía también altera varias funciones enzimáticas y por lo tanto contribuye a los cambios patológicos. La hiperglucemia sostenida también resulta en el incremento de los niveles de diacilglicerol con la activación de la proteína C-quinasa. Esta quinasa ha sido implicada como causa de la alteración del flujo filtración renal, la permeabilidad vascular y el incremento de los factores de crecimiento, así como la producción de la matriz extracelular en el riñón del diabético.

Existe una gran evidencia de que el TFG- B (factor de crecimiento B) es uno de los mayores mediadores pro-escleróticos. Su producción es estimulada por la angiotensina II y por la glucosa directamente.

Recientemente se ha demostrado que la proteinuria severa aparte de ser un marcador de daño glomerular severo también acelera la progresión de la nefropatía diabética y de otras nefropatías proteinúricas.(24).

DIAGNÓSTICO

El establecimiento de la nefropatía diabética es generalmente silente, de ahí la importancia que todo paciente diabético se haga rutinariamente pruebas de laboratorio en búsqueda de evidencia de daño renal, como lo es la búsqueda de microalbuminuria por ser ésta la manifestación mas temprana de nefropatía. Cantidades mínimas o en trazas no son detectables por tiras reactivas, por lo que tendrán que ser medidas por pruebas sensibles de inmuno-ensayo.(8,13). La microalbuminuria o los niveles bajos de proteinuria son de los datos clínicos más tempranos para evaluar la evidencia de neuropatía diabética, la cual se desarrolla tanto en la diabetes tipo 1 como la tipo 2. (23,24).

La medición de la proteinuria puede ayudar a establecer el diagnóstico y la predicción del establecimiento de la mayoría de las enfermedades renales, sin embargo requiere de la medición de concentraciones en colecciones de orina en determinado tiempo, siendo la de 24hr la mas comúnmente utilizada debido a las variaciones de la proteinuria durante el día y aun así ocasionalmente imprecisa y con gran consumo de tiempo. En los pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, se puede utilizar una alternativa como la utilización de la medición de la relación proteínas: creatinina en una muestra única de orina matutina, ya que se correlaciona con la excreción proteica de las muestras de 24hr prediciendo de manera muy precisa el deterioro de la función renal que puede condicionar la falla renal terminal. (14,15)

Es recomendable la recolección de muestra matutina ya que durante el periodo nocturno se evitan los cambios en la concentración de la proteinuria propiciado por factores como la dieta, la deambulacion, esfuerzo físico, deshidratación, estrés emocional, enfermedad aguda, etc sin embargo en caso de que esto no fuera posible se pueden realizar recolecciones en periodos cortos de tiempo como lo son de 4 hr, obteniendo resultados muy similares a los de las recolecciones de 24hr para evaluar la proteinuria.

La depuración de creatinina, el cual es el método actual para estatificar la función renal, sin importar la causa etiológica de la nefropatía, no toma en consideración los niveles de proteinuria, situación frecuentemente encontrada en los pacientes con nefropatía diabética, por lo que se recomienda se continúe correlacionando con los niveles en la depuración de creatinina, ya que sirve como principal factor pronóstico para evaluar la progresión del daño renal, así como factor determinante en el tratamiento de estos pacientes. (16,17, 22)

Muestra única de orina mcg /Cr (mg)	Muestra de orina de 24hr mg/24hr	Tiempo de colección mcg/min	Significado
< 30	< 30	<20	Normal
30 – 299	30 - 299	20 – 199	Microalbuminuria (nefropatía incipiente)
>= 300	>= 300	>= 200	Macroalbuminuria (nefropatía clínica)

Cr: Creatinina

(18)

Otro de los factores a normalizar para evitar la progresión del daño renal es el descontrol hipertensivo recomendándose mantener cifras por debajo de 130/80 mmHg y en los pacientes con proteinuria mayor de 1g/día y daño renal, las cifras tensionales deberán ser menores a 125/75mmHg, disminuyendo así también la enfermedad cardiovascular. De acuerdo a los estudios “The diabetes control and complications trial (DCCT) y “The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) de manera convincente demostraron que el control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la microalbuminuria y la nefropatía.

(19, 20, 21, 23.)

Aunque la restricción de proteínas no ha mostrado un beneficio claro, basándose en los estudios actualmente disponibles, si se recomienda una ingesta diaria de <0.8 g/kg en los pacientes con macroalbuminuria con mayor restricción cuando la tasa de filtrado glomerular disminuya aun más.*(22, 24)*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Es conocido que la determinación de la tasa de filtración glomerular constituye el “estándar de oro” para el diagnóstico y estadificación de la Insuficiencia renal, la cual puede ser determinada por distintos métodos, siendo el más común en nuestro medio la determinación de la depuración de creatinina de 24hr. Sin embargo suelen influir múltiples factores que impiden la adecuada recolección de la misma en lapsos tan grandes de tiempo constituyendo un retraso en el diagnóstico y estadificación de los pacientes diabéticos con probable daño renal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Tendrá la misma validez la recolección de orina de 6 y 12hr para la depuración de creatinina en comparación de la de 24 hr para evaluar la función renal en los pacientes con diabetes mellitus?.

JUSTIFICACIÓN

- Este estudio tiene la finalidad de proponer un método diagnóstico mas rápido y sencillo en la recolección de orina para la depuración de creatinina en relación a un menor tiempo, facilitándosele de esta manera el diagnóstico y la adquisición de la muestra al equipo de salud que atiende de forma integral al paciente.

HIPÓTESIS

- La recolección de orina de 6 y/o 12hr para la depuración de creatinina pueden proporcionar un resultado cualitativo y significativamente similar al de la recolección de orina de 24hr para la estimación de la tasa de filtración glomerular.

OBJETIVOS

GENERAL

- Demostrar que la prueba de la depuración de creatinina tiene la misma validez con muestras de orina recolectadas en lapsos menores de tiempo (6 y 12hr) y no necesariamente en 24 hr.

PARTICULARES

- Realizar un diagnóstico confiable así como estadificación de la función renal en pacientes diabéticos dentro de un lapso menor de tiempo, con lo que se logra una protocolización más oportuna del mismo.
- Facilitar la recolección de orina para la depuración de creatinina, eliminando los factores que en un momento dado pudiesen alterar la muestra como son: falta de apego por parte del personal de enfermería, inicio tardío de la recolección, susceptibilidad para la contaminación de la misma, etc.

TIPO DE ESTUDIO

- Transversal analítico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

TEMÁTICA Y OPERATIVA

La tasa de filtración glomerular es igual a la suma de todos los rangos de filtración de cada una de las nefronas funcionales, usada generalmente como índice de funcionamiento de la masa renal, así como también para poder predecir el tiempo en el que se llegará a producir la falla renal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

TEMÁTICA Y OPERACIONAL:

Rápido deterioro de la función renal manifestada como incapacidad súbita para regular el balance hídrico y de solutos, lo que causa acumulación de los productos nitrogenados (hiperazoemia).

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

TEMÁTICA:

1. Daño renal mayor a 3 meses definido como anormalidades estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular manifestado por:

A) Anormalidades estructurales

B) Marcadores de daño renal: incluyendo anormalidades en la composición de la sangre, orina o en las pruebas de imagen.

2. Tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73m² por mas de 3 meses con o sin daño renal

OPERACIONAL:

1.- Pacientes con factores de riesgo para la génesis de daño renal, ya sea por patología de base y tiempo de evolución,

2.- Alteraciones en las pruebas de funcionamiento renal ya sea a nivel urinario, sérico o en pruebas de imagen que hagan sospechar de daño renal crónico

3.- Alteraciones en la prueba de la depuración de creatinina, es decir valores fuera del rango previamente establecido (de acuerdo a edad y sexo). Siendo el valor normal de 120ml/min para un adulto (97-137 en varones, 88-128 ml/min en mujeres) disminuyendo 6.5ml/min/1.73 m². Además de un decremento de aproximadamente 1.0 ml/min/1.73m² por año a partir de los 30 años.

DEPURACIÓN DE CREATININA

TEMÁTICA Y OPERACIONAL

Corresponde al volumen de plasma que es aclarado de creatinina por medio de su excreción renal en una unidad de tiempo (ml/min). Utilizada para realizar la estimación de la tasa de filtración glomerular.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{(Z \text{ alfa}/2 + Z \text{ beta})^2 \bar{p} (1-\bar{P}) (r+1)}{(d)^2 r}$$

n= tamaño de la muestra

Z alfa = valor del error I (0.05) = 1.96

Z beta = valor del error II (0.20) = 2.576

\bar{P} = promedio de p2 y p1 $(p2 + rp1)/(1 + r) = (0.75 + 0.05)/2 = 0.4$

P1= 1- 0.25 = 0.75

P2= 1- 0.95 = 0.05

d = 0.25

n = [(12.64) (0.4) (0.6) (2)] / 0.0625 =97

Total pacientes= 97

97 Pacientes x 3 (total de muestras por paciente)= 291 muestras total

CRITERIOS

DE INCLUSIÓN

- Pacientes con Diabetes Mellitus tanto de reciente diagnóstico como de larga evolución, en quienes se desee evaluar la función renal, ya sea como diagnóstico o estadificación.
- Mayores de 18 años.
- Cualquier sexo.
- Pacientes con ayuno mínimo de 8hr previo a la toma de química sanguínea
- Pacientes hospitalizados en Instituciones pertenecientes al Departamento de Salud del Distrito Federal.

DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes en quienes debido a sus antecedentes, cuadro clínico y datos de laboratorio se sospeche en una Insuficiencia renal aguda.
- Pacientes en quienes debido a sus antecedentes y cuadro clínico se sospeche Insuficiencia renal secundaria a cualquier otra causa que no sea Diabetes Mellitus (como factor etiopatogénico principal)
- Pacientes que presenten los siguientes antecedentes previos a la toma de muestra: amputación de alguna extremidad durante las últimas 2 semanas (sin importar la causa), cambios rápidamente progresivos en la función renal.

- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento médico previo a la toma de la muestra, durante un lapso máximo de 2 semanas, a base de: barbitúricos, ácido ascórbico, diuréticos, aminoglucósidos, cefalosporinas, sulfonamidas, nutrición parenteral, agentes quimio-terapéuticos y demás fármacos con acción nefrotóxica.
- Pacientes que decidan no aceptar la toma de la muestra
- Pacientes en los que debido a su condición médica presenten alguna contraindicación en la recolección de la muestra o simplemente no pueda ser viable la toma de la misma.

DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en los que la muestra se considere inadecuada para la realización de la depuración de creatinina ya sea por contaminación, fallas en la recolección y fallas en el equipo de laboratorio que procese la muestra.

MATERIAL (requerido por paciente)

- 1.- Gasas
- 2.- Agua y Jabón
- 3.- Guantes estériles
- 4.- Gel lubricante
- 5.- 1 sonda de Foley
- 6.- 1 bolsa colectora urinaria (cistoflow)
- 7.- 4 jeringas de 10cm
- 8.- 3 tubos de laboratorio estériles para la recolección de la muestra
- 9.- 3 tubos de química sanguínea para la muestra de sangre.
- 10.- 1 recipiente colector (4 litros)
- 11.- Hoja de consentimiento informado
- 12.- Hoja de registro de datos

MÉTODO

1.-Previa asepsia y antisepsia se procede a colocar y fijar sonda de foley, así como bolsa colectora urinaria, acorde con la técnica establecida.

2.-Se realiza el vaciado de la bolsa colectora al iniciar el turno matutino, dejándose posteriormente a derivación.

3.- Se realiza cuantificación y registro de la uresis a las 6, 12 y 24 hr de haber iniciado la recolección de orina, tomándose muestras de orina en tubos estériles de 5 ml, con cada medición respectivamente.

4.- Al finalizar la recolección de orina de 24hr (tomando como punto de referencia la hora en la que inició el día previo) se procede a la toma de muestra para la química sanguínea y posterior determinación de creatinina sérica.

5.- Se retira la sonda de Foley en caso de que el paciente no requiera por indicación médica la permanencia de la misma.

6.- Se realizan las mediciones de creatinina urinaria en cada una de las muestras tomadas previamente (6,12 y 24hr) en un espectrofotómetro automatizado tipo: Dimension RXL marca Dade Behring, realizándose posteriormente el cálculo de la depuración de creatinina con cada una de ellas, tomando en cuenta solamente la cantidad de uresis que se recolectó hasta el momento de la toma de cada una de las muestras respectivamente, por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración Cr} : \frac{[\text{Cr urinaria} \times \text{volumen uresis recolectada (en 6,12 o 24hr) (ml)}]}{[\text{Cr sérica} \times \text{tiempo de la recolección (6,12 o 24hr) (min)}]}$$

7.- Se realizaron las comparaciones correspondientes con los resultados de las 3 depuraciones de creatinina obtenidas de cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el cálculo de la depuración de creatinina de 6, 12 y 24hr de cada uno de los 100 pacientes, tomando estos 3 datos como variables principales de estudio, así mismo se calculó la media, mediana, error estándar de la media, desviación estándar a cada una de las variables. Se ingresaron los datos en el programa estadístico SPSS versión 14.0 para Windows en donde por medio de la prueba de “t” para muestras pareadas, se comparó la depuración de creatinina de 6hr vs la de 24hr y la depuración de creatinina de 12hr vs la de 24hr. Se aplicó correlación de Pearson para muestras pareadas a los resultados de las depuraciones de creatinina de 6hr vs 24hr y a la de 12hr vs 24hr como grupos únicos y como subgrupos una vez clasificados de acuerdo al estadio de la función renal.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 100 pacientes de los cuales 93 tenían el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y sólo 7 pacientes tenían el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. 39 pacientes correspondían al sexo femenino y 61 pacientes al sexo masculino con edades que van desde los 28 y hasta los 88 años, obteniendo una media de 56.23 años.

A) En la depuración de creatinina de 6hr se obtuvo un valor mínimo de 1.11ml/min, valor máximo de 175ml/min con una media de 41.87, mediana de 25.69 y una desviación estándar de 43.93.

B) En la depuración de creatinina de 12hr se obtuvo un valor mínimo de 1.2ml/min, valor máximo de 181ml/min con una media de 44.97, mediana de 32.19 y una desviación estándar de 46.71.

C) En la depuración de creatinina de 24hr se obtuvo un valor mínimo de 1.32ml/min, valor máximo de 182.29ml/min con una media de 43.02, mediana de 30.07 y una desviación estándar de 45.38.

Al momento de comparar las diferencias de las medias entre la depuración de creatinina de 6hr vs la de 24hr por medio de la prueba de "t" para muestras pareadas se obtuvo un valor de $t = -0.947$ que se traduce en una significancia estadística (en curva de 2 colas) de 0.346, siendo éste valor mayor de 0.05 lo que nos muestra que no existe diferencia significativa entre ambos valores. La correlación de Pearson (r) de dichas muestras fue de 0.96 con significancia estadística de 0.0001

Con respecto a la comparación de las diferencias entre las medias de la depuración de creatinina de 12hr vs la de 24hr utilizando la misma prueba de “t” se obtuvo un valor de $t = 1.70$ que se traduce en una significancia estadística de 0.092, valor que continúa siendo mayor a 0.05, lo cual muestra al igual que la prueba de 6hr vs 24hr que no existe diferencia significativa entre ambos valores. La correlación de Pearson (r) fue de 0.97 con significancia estadística de 0.0001. Posteriormente se clasificó a los pacientes en subgrupos de acuerdo al grado de insuficiencia renal, utilizando la clasificación proporcionada por la National Kidney Foundation (DOQUI) que los divide en 5 estadios: estadio 1 (≥ 90 ml/min), estadio 2 (60-89ml/min), estadio 3 (30-59ml/min), estadio 4 (15-29ml/min), estadio 5 (0-14ml/min) basándose en el resultado de la depuración de creatinina de 24hr, obteniendo los siguientes resultados:

- se encontraron 13 pacientes en el estadio 1, 12 pacientes en el estadio 2, 25 pacientes en el estadio 3, 11 pacientes en el estadio 4 y 39 pacientes en el estadio 5.

Al momento de comparar los valores obtenidos en las depuraciones de creatinina de los subgrupos de 6hr vs la de 24hr y la de 12hr vs la de 24hr por medio de correlación de Pearson se encontró lo siguiente:

- Muestra de 6hr vs 24hr en estadio 1: Correlación = 0.55 ($p=0.049$) ($n=13$)
- Muestra de 12hr vs 24hr en estadio 1: Correlación = 0.49 ($p=0.88$) ($n=13$)
- Muestra de 6hr vs 24hr en estadio 2: Correlación = 0.64 ($p=0.022$) ($n=12$)
- Muestra de 12hr vs 24hr en estadio 2: Correlación = 0.43 ($p=0.15$) ($n=12$)
- Muestra de 6hr vs 24hr en estadio 3: Correlación = 0.62 ($p=0.001$) ($n=25$)
- Muestra de 12hr vs 24hr en estadio 3: Correlación = 0.56 ($p=0.003$) ($n=25$)
- Muestra de 6hr vs 24hr en estadio 4: Correlación = 0.78 ($p=0.004$) ($n=11$)
- Muestra de 12hr vs 24hr en estadio 4: Correlación = 0.61 ($p=0.04$) ($n=11$)
- Muestra de 6hr vs 24hr en estadio 5: Correlación = 0.85 ($p=0.000$) ($n=39$)
- Muestra de 12hr vs 24hr en estadio 5: Correlación = 0.91 ($p=0.000$) ($n=39$)

TABLA DE VALORES Y CAPTURA DE DATOS

	Creatina sérica	Creatinina urinaria de 6hr	Creatinina urinaria de 12hr	Creatinina urinaria de 24hr	ml/6hr	ml/12hr	ml/24hr	Depuración Cr 6hr	Depuración Cr 12hr	Depuración Cr 24hr	sexo	edad
1	15	50	48	55	650	1050	1350	6.01851852	4.66666667	3.4375	m	56
2	4.1	43	43	52	400	800	1400	11.6531165	11.6531165	12.3306233	m	65
3	1.1	57	52	63	700	1000	1300	100.757576	65.6565657	51.7045455	f	57
4	0.7	27	26	26	800	1800	3000	85.7142857	92.8571429	77.3809524	m	48
5	1.5	34	28	30	750	1750	3400	47.2222222	45.3703704	47.2222222	m	43
6	2.1	31	37	36	700	1600	2400	28.7037037	39.1534392	28.5714286	f	58
7	1.7	39	33	45	300	700	1300	19.1176471	18.872549	23.8970588	f	50
8	0.49	24	9	13	800	2650	4550	108.843537	67.6020408	83.8293651	m	48
9	0.69	19	21	23	1350	1900	3250	103.26087	80.3140097	75.2314815	f	60
10	1.1	48	43	50	350	800	1500	42.4242424	43.4343434	47.3484848	f	47
11	1.5	33	37	39	600	1100	2100	36.6666667	37.6851852	37.9166667	f	53
12	0.6	45	48	57	450	1300	2500	93.75	144.444444	164.930556	m	36
13	1	59	56	70	300	550	1100	49.1666667	42.7777778	53.4722222	f	70
14	1.2	41	37	38	350	800	1500	33.2175926	34.2592593	32.9861111	m	73
15	6	45	43	54	200	450	900	4.16666667	4.47916667	5.625	f	72
16	4.3	27	34	30	220	550	870	3.8372093	6.04005168	4.21511628	f	54
17	1.7	57	63	69	350	700	1450	32.5980392	36.0294118	40.870098	m	65
18	3.2	58	45	65	210	450	800	10.5729167	8.7890625	11.2847222	m	60
19	0.8	34	30	45	670	1500	2300	79.0972222	78.125	89.84375	f	43
20	5.2	19	27	29	500	750	1300	5.07478632	5.40865385	5.03472222	m	57
21	3.2	48	49	40	350	700	1250	14.5833333	14.8871528	10.8506944	f	45
22	4	30	37	39	170	450	900	3.54166667	5.78125	6.09375	m	65
23	2.3	45	53	59	450	1200	1800	24.4565217	38.4057971	32.0652174	m	69
24	2.8	54	65	60	390	1000	1600	20.8928571	32.2420635	23.8095238	f	47
25	6.9	34	43	46	200	600	850	2.73752013	5.19323671	3.93518519	f	76
26	1.6	60	68	73	600	1400	2100	62.5	82.6388889	66.5364583	f	43
27	1.2	43	47	52	450	800	1700	44.7916667	43.5185185	51.1574074	m	47
28	0.7	54	55	60	650	1500	2000	139.285714	163.690476	119.047619	m	37
29	1.9	34	45	44	750	1250	2400	37.2807018	41.1184211	38.5964912	m	56
30	12	32	37	45	150	340	700	1.11111111	1.45601852	1.82291667	m	55
31	7	25	36	33	170	350	540	1.68650794	2.5	1.76785714	m	76
32	3.8	48	56	58	430	600	960	15.0877193	12.2807018	10.1754386	m	67
33	3.7	60	54	67	570	1320	1870	25.6756757	26.7567568	23.5153904	f	55
34	5.1	45	47	53	320	540	750	7.84313725	6.91176471	5.4125817	f	69
35	2.2	54	58	73	400	780	1600	27.2727273	28.5606061	36.8686869	m	73
36	1.9	56	59	64	360	750	1350	29.4736842	32.3464912	31.5789474	f	57
37	4.1	23	27	36	580	1300	1870	9.03794038	11.8902439	11.402439	f	53
38	1.2	47	56	54	750	1700	2450	81.5972222	110.185185	76.5625	m	43
39	0.9	60	76	69	650	1350	2300	120.37037	158.333333	122.453704	f	45

	Creatina sérica	Creatinina urinaria de 6hr	Creatinina urinaria de 12hr	Creatinina urinaria de 24hr	ml/6hr	ml/12hr	ml/24hr	Depuración Cr 6hr	Depuración Cr 12hr	Depuración Cr 24hr	sexo	edad
40	1.4	54	48	57	770	1650	2470	82.5	78.5714286	69.8363095	f	66
41	1.8	59	57	58	650	1350	1950	59.1820988	59.375	43.6342593	m	54
42	2.8	43	47	51	430	750	1350	18.343254	17.485119	17.0758929	m	61
43	3.5	37	41	47	240	430	780	7.04761905	6.99603175	7.27380952	m	71
44	4.8	57	53	44	210	430	690	6.92708333	6.5943287	4.39236111	f	62
45	6.9	45	52	49	150	270	420	2.7173913	2.82608696	2.07125604	m	73
46	1.8	62	72	68	650	1350	1850	62.191358	75	48.5339506	m	37
47	0.8	65	63	71	650	1370	2150	146.701389	149.84375	132.508681	m	39
48	3.7	37	32	41	450	1250	2100	12.5	15.015015	16.1599099	m	53
49	3.2	43	47	51	350	570	940	13.0642361	11.6276042	10.4036458	f	66
50	2.4	45	52	56	370	760	1370	19.2708333	22.8703704	22.1990741	m	42
51	5.8	32	35	39	320	580	760	4.90421456	4.86111111	3.54885057	m	57
52	3.5	32	36	39	310	730	1360	7.87301587	10.4285714	10.5238095	m	48
53	1.5	56	59	61	570	1300	2370	59.1111111	71.0185185	66.9305556	f	54
54	0.6	52	56	62	680	1400	2350	163.703704	181.481481	168.634259	m	43
55	7.3	37	39	44	130	320	570	1.83028919	2.37442922	2.38584475	m	52
56	4.2	32	39	45	310	540	890	6.56084656	6.96428571	6.62202381	m	75
57	2.5	45	41	53	430	1100	1780	21.5	25.0555556	26.2055556	m	45
58	2.8	42	53	56	800	1700	2500	33.3333333	44.6924603	34.7222222	m	42
59	1.3	56	62	66	750	1780	2450	89.7435897	117.905983	86.3782051	m	35
60	4.7	43	47	51	240	450	690	6.09929078	6.25	5.19946809	f	37
61	1.3	46	45	40	670	1570	3100	65.8547009	75.4807692	66.2393162	f	58
62	0.7	47	53	57	670	1100	2350	124.960317	115.674603	132.886905	f	32
63	4.7	32	35	41	250	570	1300	4.72813239	5.89539007	7.87529551	m	78
64	5.9	34	50	52	350	600	1000	5.60263653	7.06214689	6.12052731	m	63
65	3.5	47	70	63	470	980	1570	17.531746	27.2222222	19.625	f	56
66	0.7	46	52	59	650	1100	2500	118.650794	113.492063	146.329365	m	52
67	0.9	67	53	59	430	1100	2400	88.9197531	89.9691358	109.259259	f	41
68	1.7	48	51	57	530	1250	2080	41.5686275	52.0833333	48.4313725	m	40
69	1.9	35	37	42	760	1570	3200	38.8888889	42.4634503	49.122807	m	46
70	3.4	40	45	50	400	850	2000	13.0718954	15.625	20.4248366	m	49
71	5.6	49	53	47	240	550	1100	5.83333333	7.2296627	6.41121032	m	52
72	0.8	56	58	52	700	1330	2500	136.111111	133.923611	112.847222	f	87
73	7.8	45	52	53	140	350	500	2.24358974	3.24074074	2.35933048	f	49
74	2.5	58	62	66	530	1100	1900	34.1555556	37.8888889	34.8333333	m	28
75	9	46	52	57	100	150	300	1.41975309	1.2037037	1.31944444	f	58
76	4.7	46	54	57	350	650	1100	9.51536643	10.3723404	9.2641844	f	51
77	0.9	57	65	61	570	1300	2400	100.277778	130.401235	112.962963	m	63
78	6.4	34	39	44	240	500	750	3.54166667	4.23177083	3.58072917	m	59
79	6.1	45	47	32	350	700	1300	7.17213115	7.49089253	4.73588342	f	66
80	0.6	54	37	45	700	1800	3500	175	154.166667	182.291667	m	58
81	6.8	55	45	47	230	400	700	5.16748366	3.67647059	3.35988562	m	78
82	4.5	67	69	73	300	550	950	12.4074074	11.712963	10.7021605	m	61
83	2.4	47	56	42	670	1600	3200	36.4467593	51.8518519	38.8888889	f	73
84	2	57	59	61	550	1400	2900	43.5416667	57.3611111	61.4236111	m	44
85	6.2	36	46	53	320	700	1200	5.16129032	7.21326165	7.12365591	m	65

	Creatina sérica	Creatinina urinaria de 6hr	Creatinina urinaria de 12hr	Creatinina urinaria de 24hr	ml/6hr	ml/12hr	ml/24hr	Depuración Cr 6hr	Depuración Cr 12hr	Depuración Cr 24hr	sexo	edad
86	2.5	65	57	67	600	1500	3200	43.3333333	47.5	59.5555556	f	74
87	4.9	47	53	49	230	430	750	6.12811791	6.45975057	5.20833333	m	39
88	0.7	47	53	55	750	1540	2950	139.880952	161.944444	160.962302	m	69
89	5.1	47	42	52	400	750	1300	10.2396514	8.57843137	9.20479303	m	37
90	2.5	65	64	56	650	1300	2400	46.9444444	46.2222222	37.3333333	f	48
91	2.2	64	67	59	530	1100	2300	42.8282828	46.5277778	42.834596	m	72
92	4.5	43	48	53	240	430	890	6.37037037	6.37037037	7.27932099	f	73
93	2.8	48	54	59	540	1200	2300	25.7142857	32.1428571	33.655754	m	45
94	5.7	47	49	54	340	550	980	7.78752437	6.56676413	6.44736842	m	59
95	2	68	64	59	650	1250	2600	61.3888889	55.5555556	53.2638889	m	57
96	3.5	65	71	59	430	750	2400	22.1825397	21.1309524	28.0952381	f	77
97	5.6	46	49	58	240	530	1200	5.47619048	6.44097222	8.63095238	f	43
98	2.4	67	63	59	650	1350	2800	50.4050926	49.21875	47.8009259	m	55
99	0.8	67	62	54	650	1400	3460	151.215278	150.694444	162.1875	m	88
100	1.1	45	52	59	650	1240	2300	73.8636364	81.4141414	85.6691919	m	75

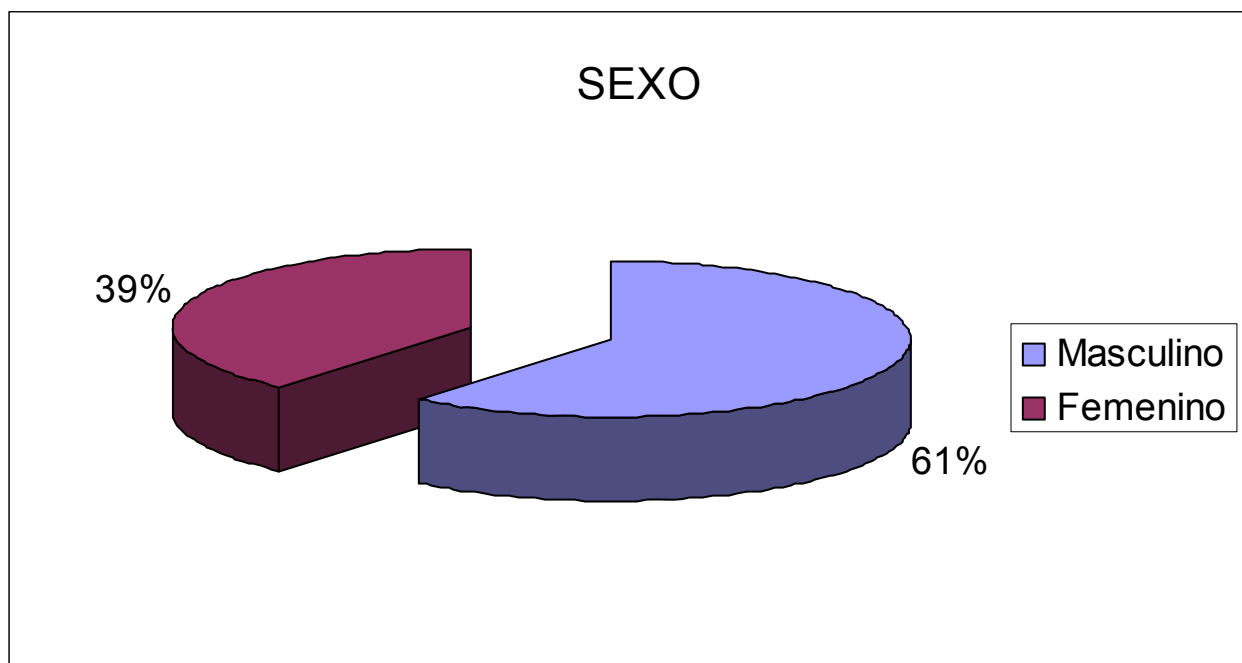
Cr: creatinina

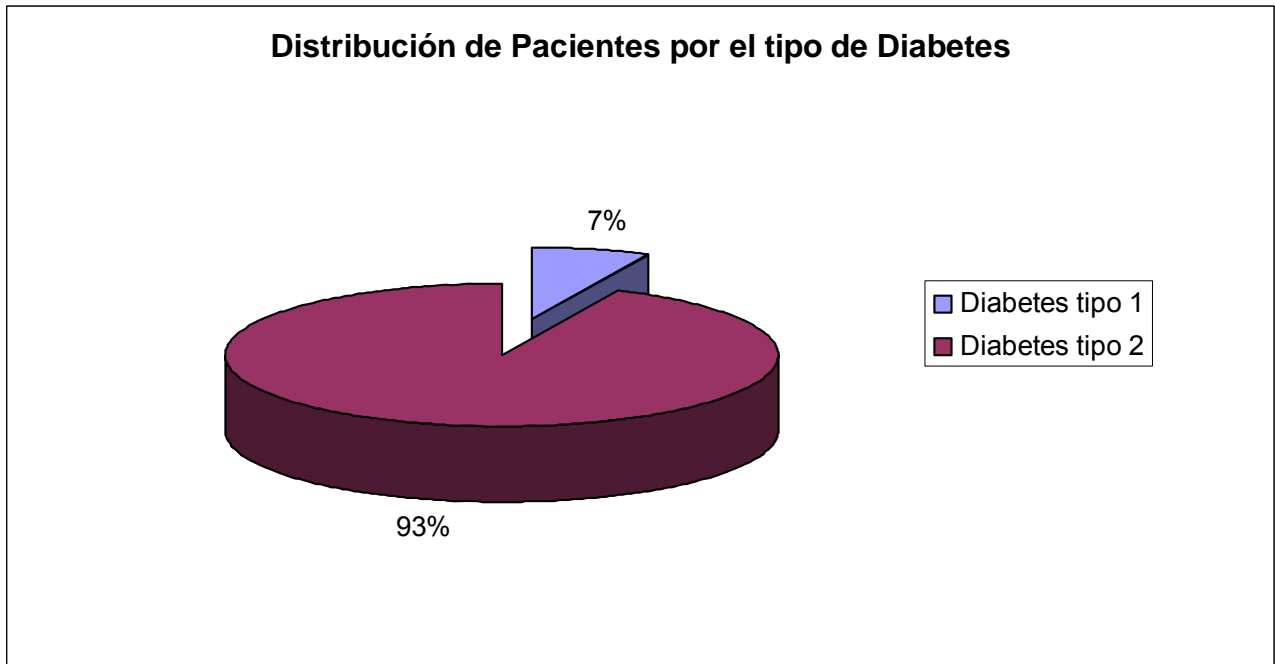
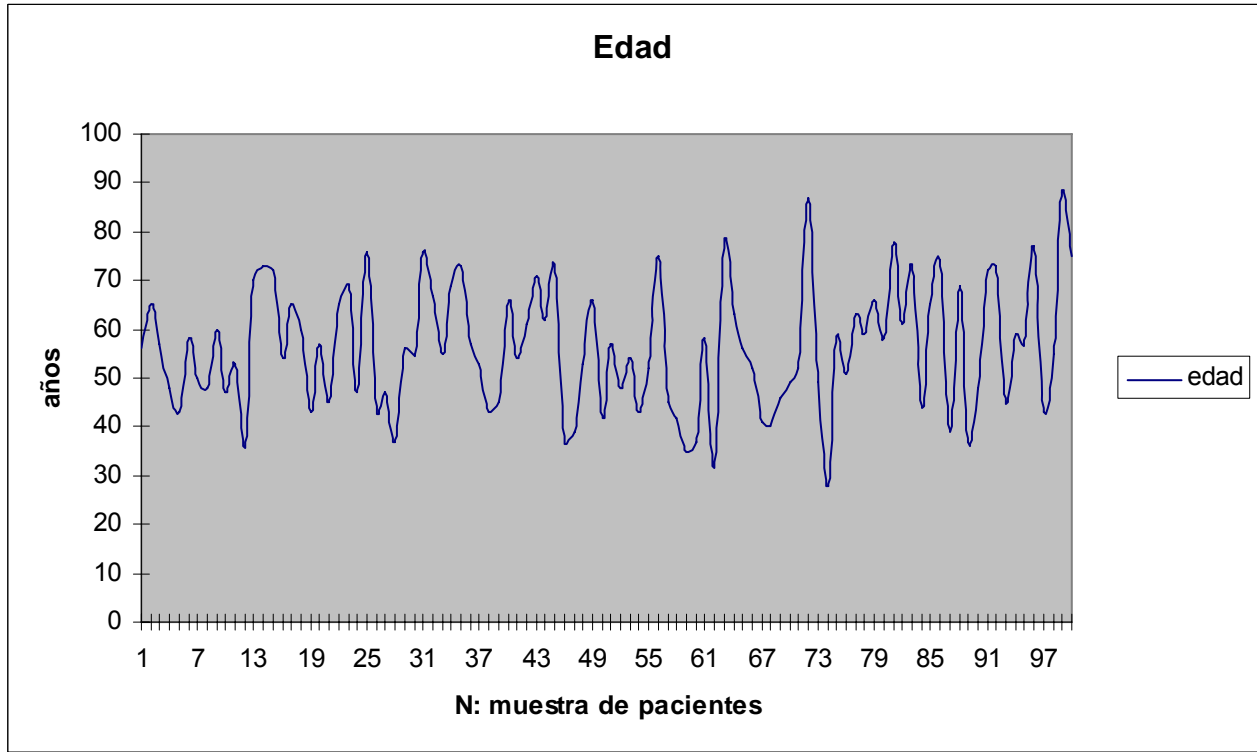
TABLAS Y GRÁFICAS

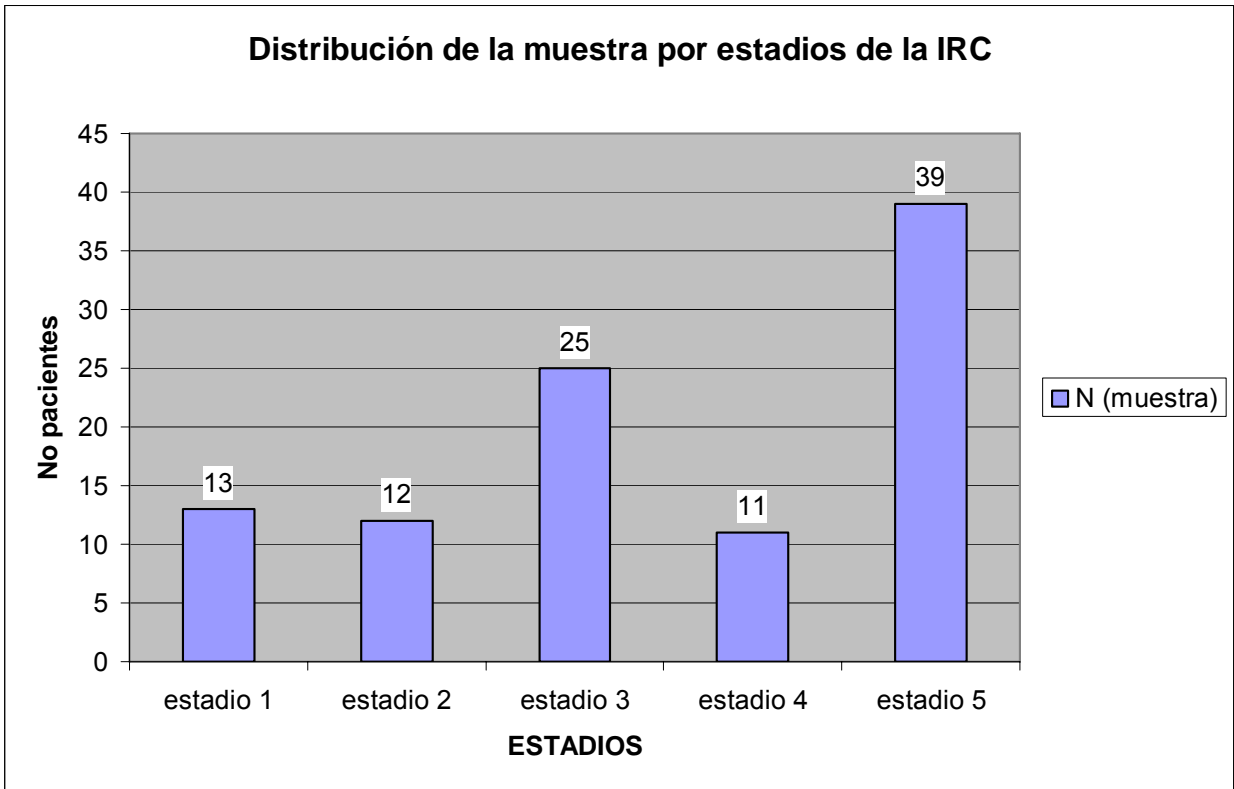
FRECUENCIA POR SEXO Y PORCENTAJE

		Frecuencia	Porcentaje
Valor	F	39	39.0%
	M	61	61.0%
	Total	100	100.0%

M : masculino F : femenino

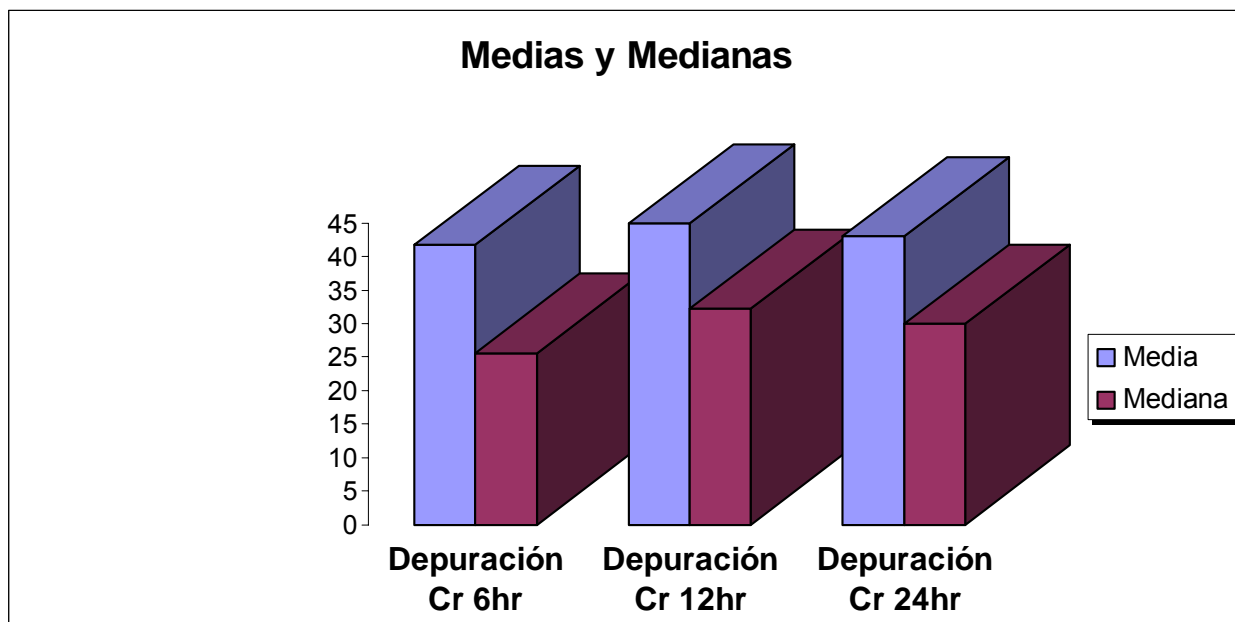




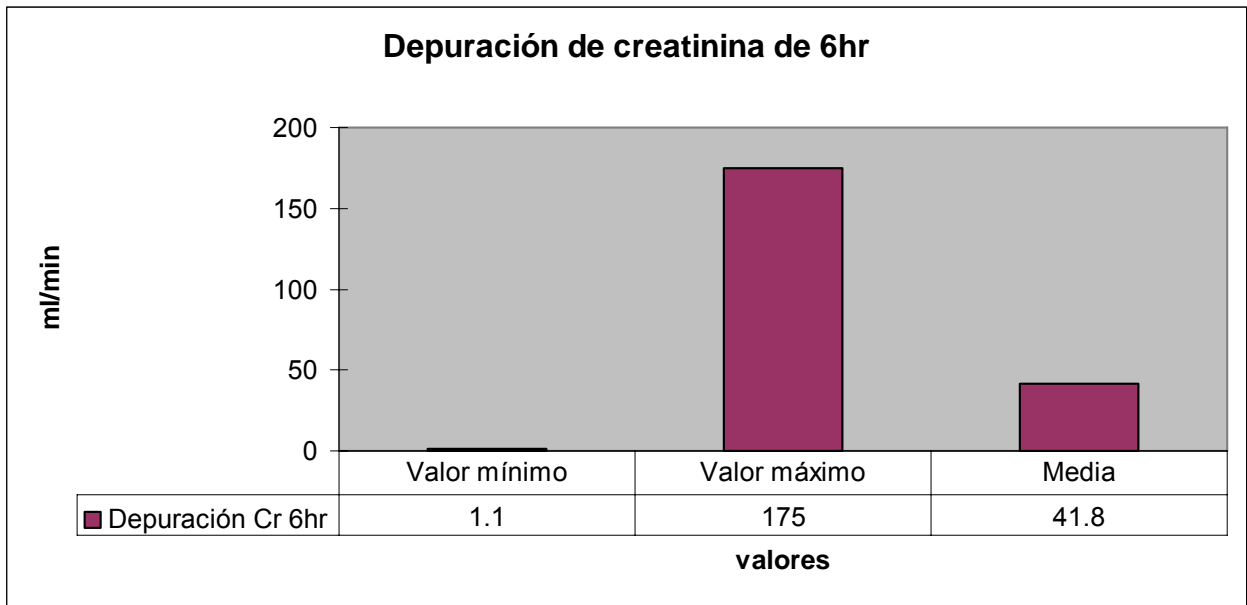


ESTADÍSTICAS

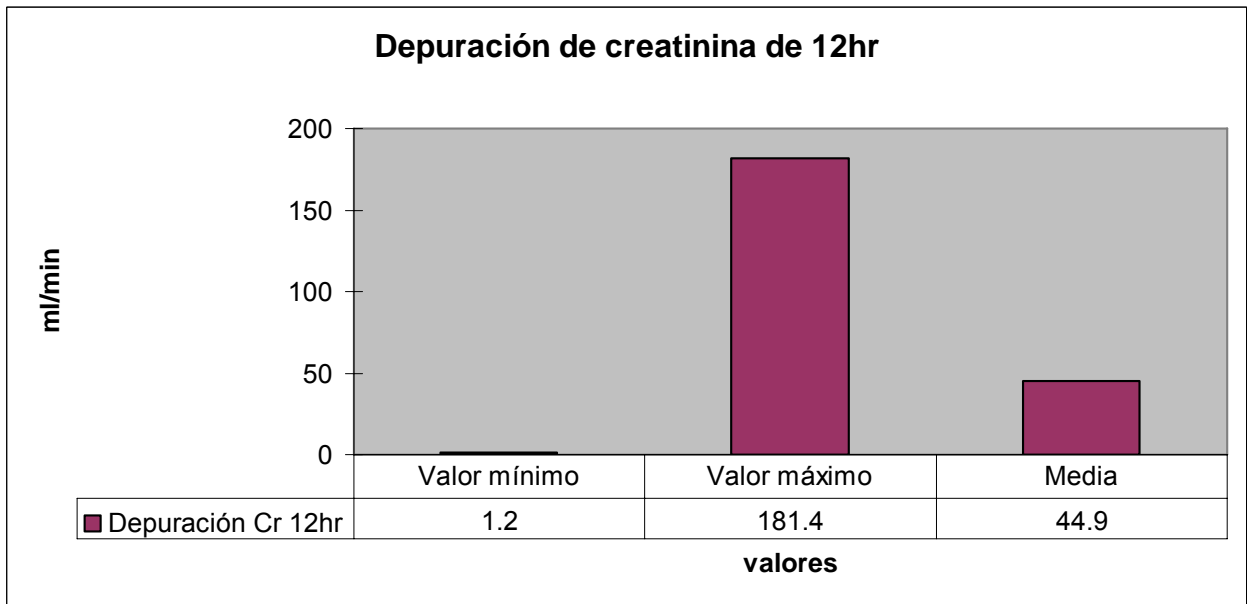
	Depuración de creatinina de 6hr	Depuración de creatinina de 12hr	Depuración de creatinina de 24hr	Edad
N (población)	100	100	100	100
Media	41.8773	44.9725	43.0257	56.23
Error estándar de la media	4.39368	4.67147	4.53900	1.299
Mediana	25.6950	32.1925	30.0752	56.00
Moda	3.54	1.20	1.32	43
Desviación estándar	43.93684	46.71468	45.38999	12.990
Varianza	1930.446	2182.262	2060.251	168.745
Kurtosis	0.754	0.745	1.257	-0.618
Error estándar de la Kurtosis	0.478	0.478	0.478	0.478
Valor mínimo	1.11	1.20	1.32	28
Valor máximo	175.00	181.48	182.29	88



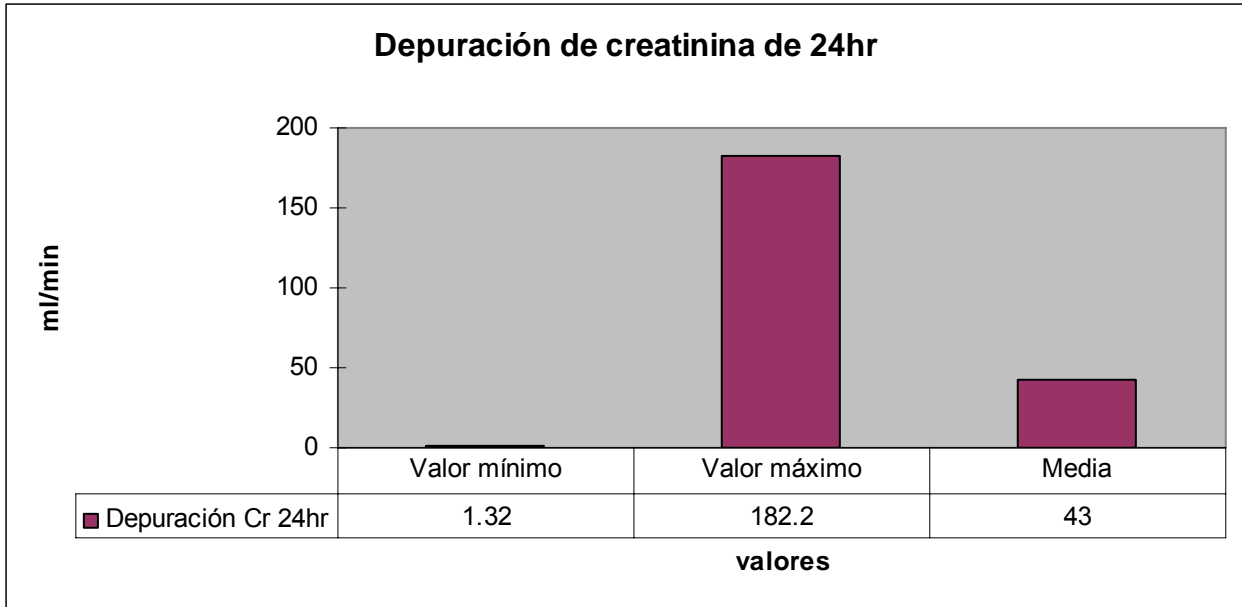
Cr: creatinina



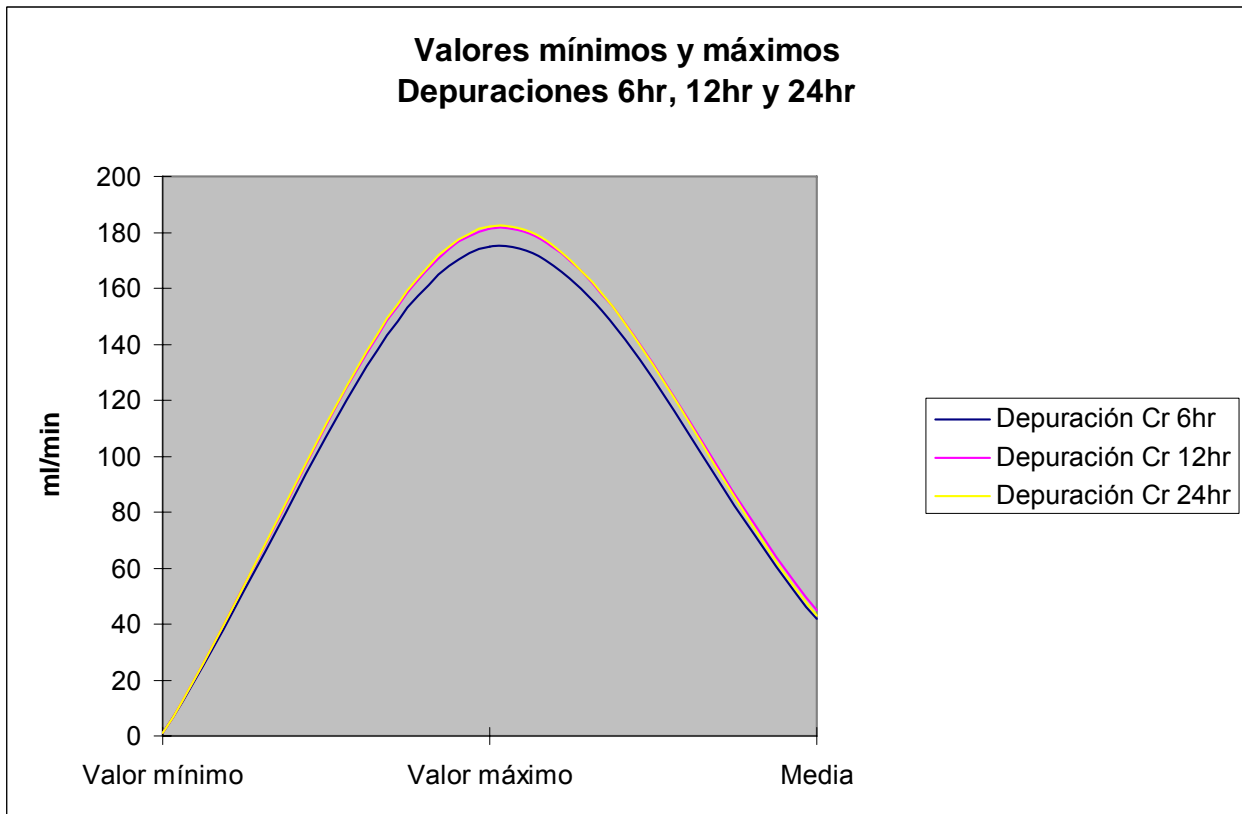
Cr: creatinina



Cr: creatinina



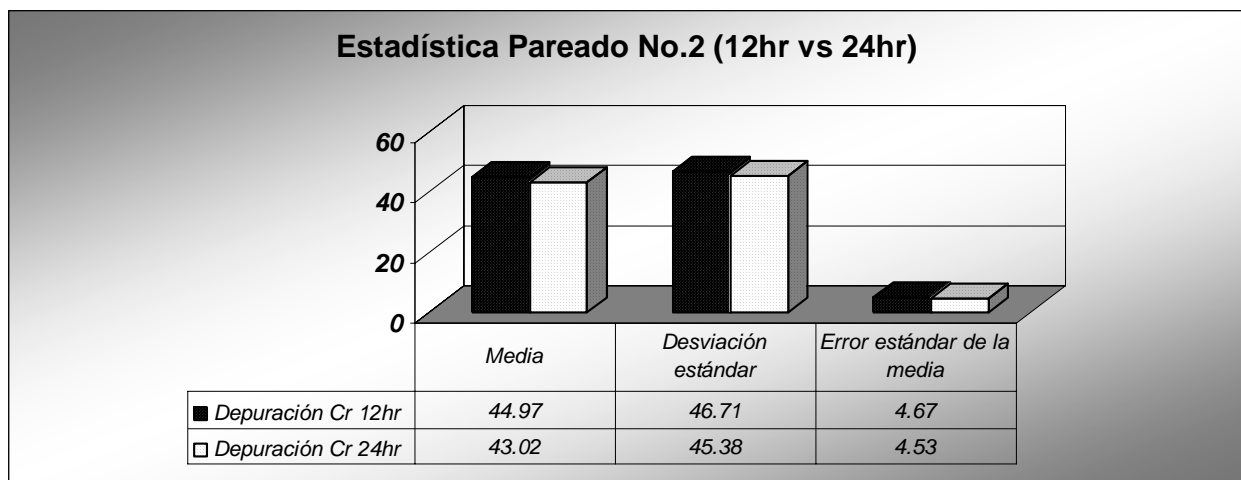
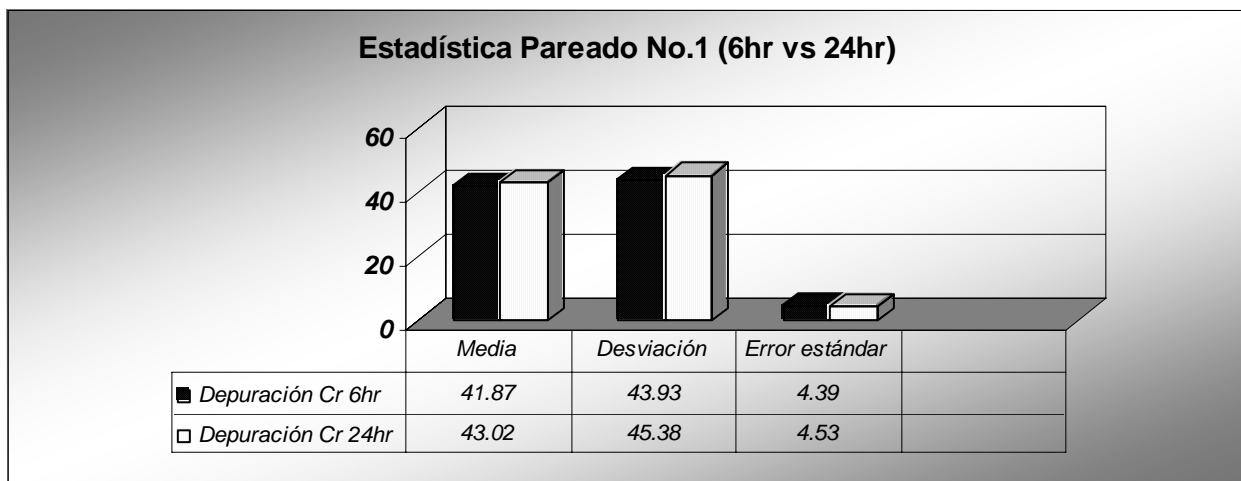
Cr: creatinina



ESTADÍSTICA DE MUESTRAS PAREADAS

		Media	N	Desviación estándar	Error estándar de la Media
Pareado 1	Depuración de creatinina 6hr	41.8773	100	43.93684	4.39368
	Depuración de creatinina 24hr	43.0257	100	45.38999	4.53900
Pareado 2	Depuración de creatinina 12hr	44.9725	100	46.71468	4.67147
	Depuración de creatinina 24hr	43.0257	100	45.38999	4.53900

N: muestra



CORRELACIÓN DE PEARSON PARA MUESTRAS PAREADAS

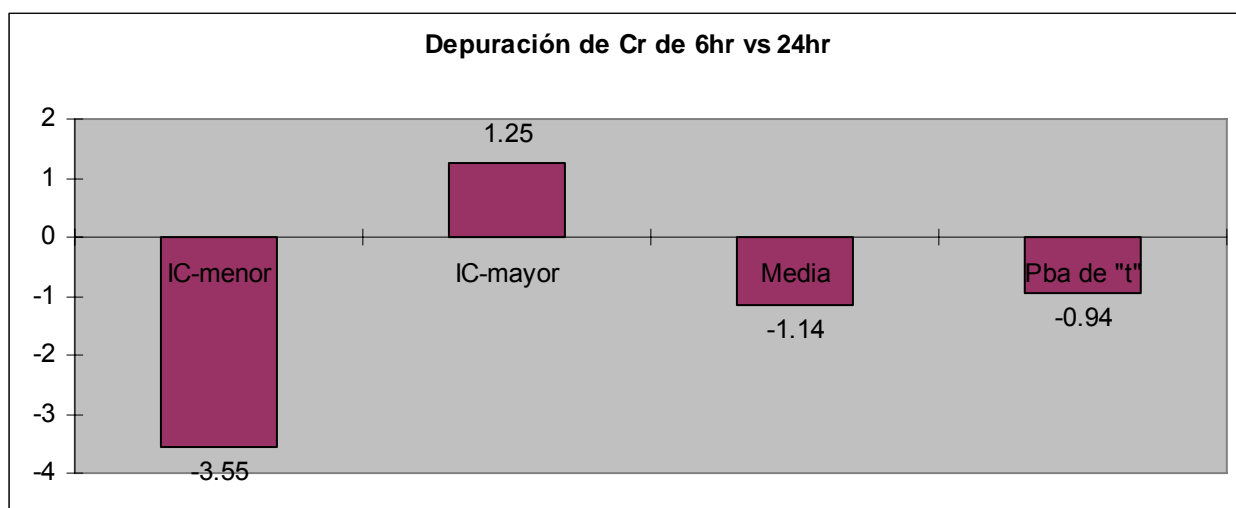
		N	Correlación (r)	Significancia
Pareado 1	Depuración de creatinina de 6 hr vs 24hr	100	0.964	0.0001
Pareado 2	Depuración de creatinina de 12hr vs 24hr	100	0.970	0.0001

N : muestra

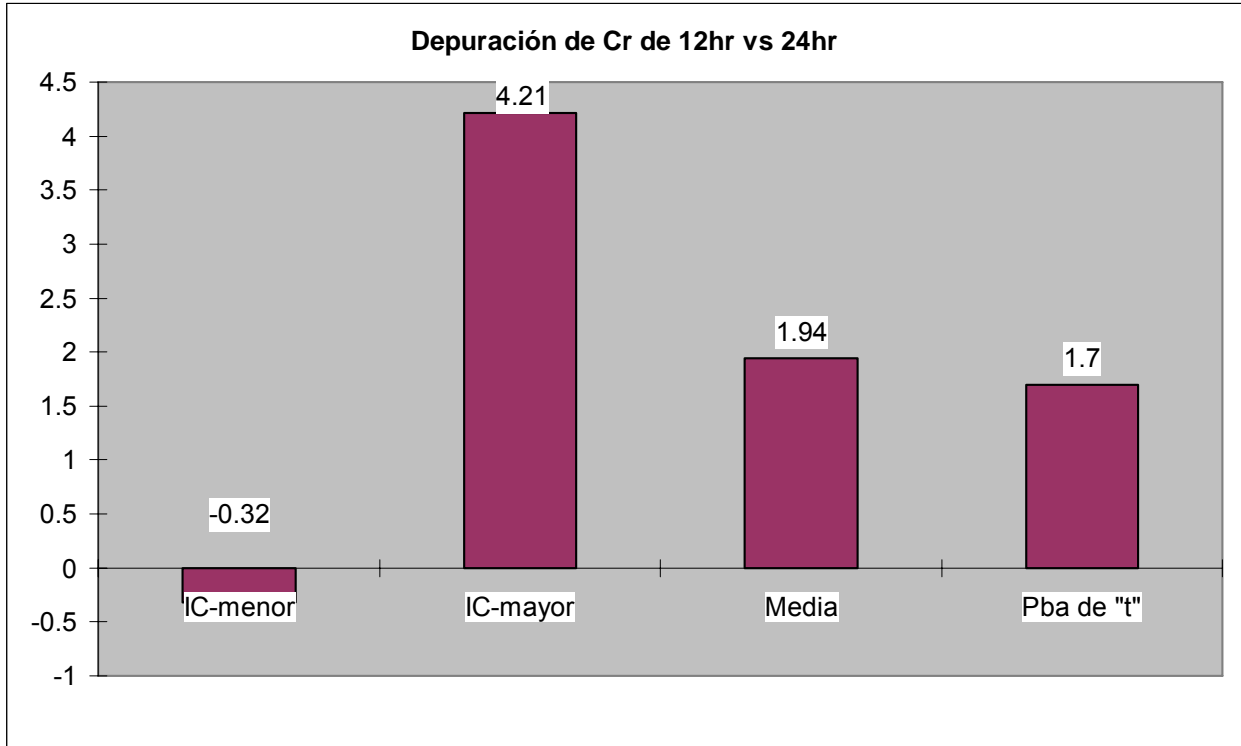
PRUEBA DE T PARA MUESTRAS PAREADAS

		Diferencias pareadas				Prueba de "t"	Significancia (2 colas)	
		Media	Desviación estándar	Error estándar de la media	Intervalos de confianza - 95% de la diferencia.			
					menor			Mayor
Pareo 1	Depuración de Cr. de 6 hr vs 24hr	-1.1484	12.13178	1.21318	-3.555	1.25873	-0.947	0.346
Pareo 2	Depuración de Cr. de 12hr vs 24hr	1.94680	11.43719	1.14372	-0.322	4.21618	1.702	0.092

Cr : creatinina



IC: Intervalo de confianza
Cr: Creatinina



IC: Intervalo de confianza
Cr: Creatinina

DISCUSIÓN

La depuración de creatinina con muestra de orina de 24hr suele ser la prueba más usada en nuestro medio para obtener la estimación de la tasa de filtración glomerular, sin embargo existe evidencia clínica que sugiere que dicha prueba se puede realizar en lapsos menores de tiempo como lo son 6hr o 12hr. Los resultados de éste estudio son concluyentes con los previamente reportados en la literatura, en donde se demuestra que no existe diferencia significativa entre la recolección de 6 o 12hr vs la de 24hr. Sin embargo al momento de desglosar los resultados por estadios de la función renal (de acuerdo a las guías de la National Kidney Foundation) se evidencian algunos resultados distintos, ya que a menor grado de Insuficiencia renal (estadios 1 y 2) disminuye la correlación entre ambas muestras y por el contrario, entre mayor sea el estadio de Insuficiencia renal (estadios 3, 4 y 5) mayor correlación entre las muestras, llegando a valores en el caso del estadio 5 de hasta 0.85 para la muestra de 6hr vs 24hr ($p=0.0001$) y de 0.91 para la muestra de 12hr vs 24hr ($p= 0.0001$). Esto se debe a que en los estadios tempranos (1 y 2) el resultado de la creatinina urinaria es uno de los datos mas influyentes para el resultado de la depuración total, a diferencia de estadios mas avanzados, donde aunque exista una variación importante de la creatinina urinaria no se modifica de manera significativa el resultado de la depuración total. Esto tendrá que ser analizado en estudios posteriores que dispongan de una mayor muestra poblacional, ya que la de este estudio fue calculada para un solo grupo de pacientes sin tomar en cuenta los subgrupos; obteniéndose de esta manera sólo 13 pacientes en el estadio 1 y 12 pacientes en el estadio 2 lo que corresponde sólo al 25% de la población estudiada, considerando además que la muestra debiera tener una distribución equitativa y aleatorizada entre los distintos subgrupos.

Otra de la limitante del estudio es que solamente se obtuvo población con Diabetes Mellitus quienes poseen ciertas características morfológicas y funcionales a nivel renal que los hacen únicos, por lo que no necesariamente se obtendrán los mismos resultados en población no diabética, lo cual también tendrá que ser analizado en estudios posteriores donde se dispongan de una población que incluya pacientes con otras causas de insuficiencia renal.

CONCLUSIONES

Los resultados anteriores nos muestran que no existe diferencia significativa entre las muestras de 6hr o las de 12hr vs la de 24hr en la recolección de orina para la depuración de creatinina, corroborándose así la hipótesis nula, concluyendo que es lo mismo realizar dicha prueba en lapsos menores de tiempo (6hr o 12hr) y solamente en los casos donde la depuración de creatinina sea mayor de 60ml/min los resultados deberán ser tomados con reserva debido a lo ya mencionado en la discusión, hasta que no se realicen otros estudios clínicos que demuestren lo contrario.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE REGISTRO

NOMBRE DEL PACIENTE:		NO. EXPEDIENTE
EDAD:	SEXO:	

DX PRESUNTIVO DE INGRESO:
DX DE CERTEZA:
TIEMPO DE DX DIABETES MELLITUS:
PARACLÍNICOS QUE SUSTENTEN O SOSPECHEN DAÑO RENAL CRÓNICO:
TERAPÉUTICA EMPLEADA PREHOSPITALARIA:
TERAPÉUTICA EMPLEADA INTRAHOSPITALARIA:

Glucosa sérica(mg/dl)	Creatinina sérica:
-----------------------	--------------------

Creatinina Urinaria a las 6hr:	mg/dl	Volumen urinario a las 6hr:	cc
12hr:	mg/dl	12hr:	cc
24hr:	mg/dl	24hr:	cc

Depuración de Creatinina de 6hr:	ml/min
Depuración de Creatinina de 12hr:	ml/min
Depuración de Creatinina de 24hr:	ml/min



SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: “División circadiana de la depuración de creatinina para determinar la funcionalidad renal en pacientes con Diabetes Mellitus”. Que se realiza en esta institución, cuyos objetivos consisten en demostrar que la muestra en la recolección de orina de 6 y 12 hr para la depuración de creatinina tiene la misma validez que la muestra de 24 hr en los pacientes con diabetes mellitus.

Estoy conciente de que los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos mencionados consisten en la recolección de una muestra del total del volumen urinario en un lapso de 24hr por medio de la colocación de sonda Foley y bolsa colectora. Y que los riesgos a mi persona serán los propios del procedimiento

Entiendo que el presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: lograr realizar las recolecciones de orina para la depuración de creatinina en lapsos menores a 24 hr.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. Si resultara dañado directamente por la investigación recibiré atención médica proporcionada por esta institución. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre _____ firma _____
En caso necesario padre, tutor o representante legal.

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del investigador: _____

México D.F. a _____ de _____ del 20 _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-**Journal of the American Society of Nephrology, 14; No. 7, July 01, 2003.
- 2.-**Xue JL, Ma JZ Louis TA, Collins AJ: Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. J. Am Soc Nephrol 12; 2753 - 2758, 2001.
- 3.-**National Kidney Foundation: Kidney disease outcomes quality initiative guideline. Am J Kidney Disease 39; S1-1266, 2002.
- 4.-**Abi Berger: Renal function and how to assess it. British Medical Journal, Dec 9 2000.
- 5.-**KDOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39: S1-S246, 2002.
- 6.-**William F. Keane: Advances in slowing the progress of diabetic nephropathy. Patient care, sep 30, 2001.
- 7.-**Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Diabetic nephropathy: Diabetes Care 26 (Suppl 1): S94–S98, 2003.
- 8.-**Ralph Rabkin: Diabetic Nephropathy, Clinical Cornerstone. volumen 5, numero 2, Enero, 2003.
- 9.-**Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advance glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N England J Med 318: 1315-1321, 1998.

10.-Roger M. Mason, Nadia Abdel Wahab, Extracellular Matrix Metabolism in diabetic Nephropathy; Journal of the American Society of Nephrology, volumen 14, Number 5, May 2003.

11.-The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993.

12.-O'Connor AS: Diabetes and the Kidney. Am J Kidney Dis.; 46(4): 766-73, Oct 01, 2005.

13.-Journal of the American Society of Nephrology, volumen 14, numero 7, July 01, 2003.

14.-Piero Ruggenti: Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. British Medical Journal feb 14, 1998.

15.-Tim Cundy: Prediction of albumin excretion rate from albumin to creatinina ratio. Diabetes care, May 2000.

16.-William F. Keane: Advances in slowing the progress of diabetic nephropathy. Patient care, Sep 30, 2001.

17.-Michael F. Carroll: Proteinuria in adults; a diagnostic approach. American Family Physician, Sept 15, 2000.

18.-Bakris GL. Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it?. J Clin Hypertens (Greenwich);3:99-102, 2001.

19.-The writing Team for the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 287: 2563-2569. 2002.

20.-Turner RC. The U.K. Prospective diabetes study. A review. Diabetes care; 21 (suppl 3): C35-C38.1998.

21.-Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 118: 129-138, 1993.

22.-Pedrini MT, Levey AS, Lau J. Chalmers TC, Wang PH; The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal disease: a meta-analysis: Ann Internal Medicine; 124: 627-632, 1996.

23.-Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes: N Engl J Med; 346:1145–1151. 2002.

24.-Raptis AE, Viberti G; Pathogenesis of diabetic nephropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 109: S424-S437. 2001.

25.-Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P : Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care. 26: S80-S82, 2003.