

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIVISION DE MEDICINA INTERNA

"DETERMINACIÓN DE PROTEINURIA EN RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS VS
UNA MUESTRA URINARIA MATUTINA PARA EVALUAR DAÑO RENAL EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS DE CONSULTA EXTERNA Y
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
MAYRA PATRICIA CAMPOS SANDOVAL

ASESORA:
JASSIA REMEDIOS DOMINGUEZ CARBAJAL



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza

Dr. Alfonso Galván Montaña
Director de Investigación

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefa de Enseñanza

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de división de Medicina Interna y Titular de Curso de Postgrado

Dra. Jassia Remedios Domínguez Carvajal
Médico Adscrito de Medicina Interna
Asesora de tesis

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Investigador asociado

Dr. Rodolfo Gordillo de Anda
Nefrólogo Asesor externo del Servicio de Medicina Interna
Investigador asociado

Mayra Patricia Campos Sandoval
Residente de Medicina Interna.

Agradecimientos

A mis padres:

Juan Luis Campos

Ojala te enorgullezcas donde te encuentres

Elvia Sandoval

Por estar cuando te necesito

A mis hermanos y mi sobrina:

Por todo el apoyo que me han dado

A mi novio:

Por brindarme su cariño y apoyo.

Índice

• Introducción.....	2
• Resumen.....	3
• Planteamiento del problema.....	4
• Antecedentes.....	5
• Marco de referencia.....	12
• Justificación.....	14
• Objetivos.....	15
• Hipótesis.....	15
• Material y métodos.....	16
• Resultados y Análisis de resultados.....	19
• Conclusiones.....	24
• Anexos.....	26
• Bibliografía.....	28

Resumen

Objetivo: El primer paso para identificar la nefropatía diabética es medir las proteínas en una muestra urinaria, por lo cual se realizó un estudio para comparar la proteinuria obtenida de la recolección de orina de 24 horas con la de una muestra de orina obtenida en la mañana para evaluar nefropatía en pacientes diabéticos.

Métodos

Se incluyeron a los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna con diagnóstico de diabetes mellitus, a los cuales se les realizó una recolección de orina de 24 horas y una alícuota para determinar proteínas y creatinina urinaria. Así mismo se realizó una toma de muestra sanguínea para cuantificar colesterol, triglicéridos, creatinina, ácido úrico y hemoglobina glicosilada.

Resultados.

Se obtuvieron 39 muestras de pacientes diabéticos, 24 mujeres y 15 hombres, con un rango de edad de 26 - 97 años, con proteínas de 3 - 436 mg y 6 - 173 mg de creatinina en muestra urinaria matutina y de 0 - 454 mg de proteínas y 17 - 169 mg de creatinina en la recolección de 24 horas obteniéndose una sensibilidad de 60%, especificidad 50% y de 30 y 60% en la muestra urinaria matutina y la de 24 horas, respectivamente. De acuerdo a KDQI 13 pacientes se encontraban en nefropatía grado 1, 8 en grado 2, 11 en grado 3, 4 en grado 4, y 3 en estadio Terminal.

Conclusiones

La determinación de proteínas en la muestra urinaria matutina y la de 24 horas es similar, sin embargo la sensibilidad y especificidad de ambas es baja, sin embargo, puede utilizarse como prueba de escrutinio en pacientes diabéticos para estimar riesgo de nefropatía.

Introducción

La nefropatía diabética puede ser detectada y tratada cuando es potencialmente reversible. El primer paso en la detección de la microalbuminuria es la medición de la misma en una muestra obtenida en la mañana y la recolección de orina de 24 horas. Mogensen y Jarrett fueron los primeros que exploraron el papel de la microalbuminuria como un marcador de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, ambos reportaron de forma independiente en 1984 que la microalbuminuria es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Existen diversos estudios que confirman la relación entre la microalbuminuria y enfermedad aterosclerótica. Existe un metaanálisis que confirma una fuerte asociación entre la microalbuminuria y mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus. Entonces, la asociación entre microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular no está confinada a pacientes diabéticos, sino que se ha extendido a la población general.

El método de referencia para la medición de la excreción urinaria es la colección de orina de 24 horas, sin embargo, es un método poco práctico cuando se realiza a los pacientes de forma ambulatoria. Una solución a este problema puede ser la toma de una muestra urinaria matutina, en la cual se puede determinar tanto la concentración de albúmina como el índice proteínas / creatinina.

La determinación simultánea de albúmina y creatinina en orina, con el consiguiente cálculo de la relación albúmina/creatinina, consigue disminuir la obtención de resultados falsos positivos o falsos negativos para microalbuminuria en el caso de orinas concentradas o diluidas, respectivamente. También se ha observado que por lo general, tras ejercicio físico intenso, se registra un aumento en la concentración de albúmina en orina. Este incremento desaparece cuando el resultado es dividido por la concentración de creatinina ⁽³⁵⁾. Disponer de métodos rápidos y confiables para la detección de microalbuminuria permitirá el uso precoz de dietas normoproteicas, hipolipemiantes y de sustancias renoprotectoras como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de angiotensina II, que pueden retrasar el camino hacia la insuficiencia renal Terminal. ^(3, 37)

Planteamiento del problema.

¿Tiene la misma sensibilidad y especificidad la determinación de proteínas en la recolección de orina de 24 horas que en una sola muestra urinaria matutina para evaluar el daño renal en pacientes diabéticos?

Antecedentes.

Se define la enfermedad renal crónica como el daño renal o bien, una disminución de la función renal (disminución de filtrado glomerular), durante un período de 3 ó más meses, siendo esta un problema de salud pública a nivel mundial. ⁽¹⁾

Se estima que el número de personas con falla renal que requerirá tratamiento con diálisis y trasplante se incrementara de 340,000 en 1999 a 651,000 en 2010. ⁽²⁾ Existe evidencia que indica que algunos de los efectos adversos de la falla renal pueden ser prevenidos o retrasados con una detección y tratamientos tempranos, desafortunadamente la enfermedad renal crónica está siendo diagnosticada tardíamente y con un mal tratamiento, resultando esto en pérdida de oportunidades para la prevención, siendo esto en parte por una falta de uniformidad en la definición y clasificación de los estadios de la progresión de la enfermedad renal crónica, así como por una falta de uniformidad en la aplicación de pruebas para la detección y evaluación de la enfermedad. ^(2,3)

En febrero del 2002, la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) de la National Kidney Foundation (NKF) publicaron 14 guías de práctica clínica de la enfermedad renal crónica. Las metas de las guías son: 1. definir la enfermedad renal crónica y clasificar sus estadios, independientemente de la causa. 2. Evaluar parámetros de laboratorio para establecer la enfermedad renal. 3. asociar el nivel de función renal con complicaciones de la enfermedad renal crónica; y 4. Estratificar el riesgo de pérdida de función renal y el desarrollo de enfermedad cardiovascular ^(1,4)

Definición Y Clasificación De Estadios De La Enfermedad Renal Crónica.

Los efectos adversos de la falla renal pueden ser prevenidos o retrasados a través de una detección temprana así como el tratamiento de la enfermedad. Los estadios iniciales de la enfermedad renal crónica pueden detectarse a través de mediciones rutinarias de laboratorio. De acuerdo con el grupo de trabajo, la proteinuria persistente es el principal marcador de daño renal. ^(4,5)

Un índice albúmina – creatinina mayor de 30mg/g en una muestra urinaria es considerada anormal usualmente, se han propuesto cifras de corte diferentes para hombre y mujeres, siendo mayor de 17 mg/g y 25 mg/ g, respectivamente ^(6,7) Otros marcadores de daño renal incluyen tanto anomalías en el sedimento urinario como a nivel sanguíneo y alteraciones en estudios de imagen. Las personas con un filtrado glomerular normal, pero con marcadores de daño renal tienen un riesgo incrementado de efectos adversos por la enfermedad renal. ⁽⁷⁾

La tasa de filtración glomerular es la mejor forma de medir la función renal tanto en personas sanas como enfermas. El nivel de esta varía de acuerdo a la edad, al sexo y al tamaño corporal. El filtrado glomerular normal en adultos jóvenes es aproximadamente 120 a 130 ml/min por 1.73 m² y va disminuyendo conforme la edad. ^(8,9) Un nivel inferior de 60 ml/min representa pérdida de más de la mitad del nivel de un adulto con función renal normal, por debajo de este nivel, la prevalencia de complicaciones de la enfermedad renal crónica se incrementa ⁽¹⁾

Aunque se ha considerado normal la disminución de la filtración glomerular con la edad, esta es un predictor independiente de efectos adversos como la enfermedad cardiovascular y la muerte, así mismo, se requiere ajuste en las dosis de medicamentos, como en otros pacientes con enfermedad renal crónica^(9,10,11,12)

Se estima que alrededor de 17% de las personas mayores de 60 años de edad tienen una filtración glomerular por debajo de 60 ml/min. Las guías definen la insuficiencia renal cuando 1. El filtrado glomerular es menor de 15 ml/min cuando se acompaña de signos y síntomas de uremia, o 2. La necesidad de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante).^(1,13)

Cabe aclarar que falla renal no es sinónimo de enfermedad renal en estadio terminal, este último es un término administrativo que indica a los pacientes que se encuentran en tratamiento con diálisis o trasplante⁽¹²⁾

El nivel de función renal, independientemente del diagnóstico, determina el estadio de la enfermedad renal crónica de acuerdo a la clasificación de enfermedad renal crónica K/DOQI. Los datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)⁽¹³⁾ muestran un incremento en la prevalencia de complicaciones de la enfermedad renal crónica a niveles más bajos de filtrado glomerular. Estos datos y otros estudios proveen bases para usar a tasa de filtración glomerular para clasificar el estadio de severidad de la enfermedad renal crónica

Aproximadamente 11% de la población de EUA tienen enfermedad renal crónica, la prevalencia de estadios iniciales de la enfermedad (estadios 1 a 4; 10.8%) es 100 veces mayor que la prevalencia de falla renal (estadio 5; 0.1%)^(3,13)

La siguiente tabla muestra la clasificación de insuficiencia renal según KDOQI⁽¹⁾

Table 4. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Classification, Prevalence, and Action Plan for Stages of Chronic Kidney Disease*

Stage†	Description	GFR, mL/min per 1.73 m ²	Prevalence, n (%)‡	Action§
—	At increased risk	≥60 (with chronic kidney disease risk factors)	—	Screening; chronic kidney disease risk reduction
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥90	5 900 000 (3.3)	Diagnosis and treatment; treatment of comorbid conditions; slowing progression; CVD risk reduction
2	Kidney damage with mild decreased GFR	60–89	5 300 000 (3.0)	Estimating progression
3	Moderately decreased GFR	30–59	7 600 000 (4.3)	Evaluating and treating complications
4	Severely decreased GFR	15–29	400 000 (0.2)	Preparation for kidney replacement therapy
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	300 000 (0.1)	Kidney replacement (if uremia present)

* CVD = cardiovascular disease; GFR = glomerular filtration rate. Modified and reprinted with permission from reference 7.

† Stages 1 to 5 indicate patients with chronic kidney disease; the row without a stage number indicates persons at increased risk for developing chronic kidney disease. Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR less than 60 mL/min per 1.73 m² for 3 or more months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

‡ Prevalence for stage 5 is from the U.S. Renal Data System (1998); it includes approximately 230 000 patients treated with dialysis and assumes 70 000 additional patients not receiving dialysis. Prevalence for stages 1 to 4 is from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 to 1994). Population of 177 million adults age 20 or more years. Glomerular filtration rate is estimated from serum creatinine measurements by using the Modification of Diet in Renal Disease study equation based on age, sex, race, and calibration for serum creatinine. For stages 1 and 2, kidney damage is estimated by using untimed urine samples to determine the albumin-creatinine ratios; greater than 17 mg/g in men or greater than 25 mg/g in women on two measurements indicates kidney damage. The proportion of persons at increased risk for chronic kidney disease has not been estimated accurately.

§ Includes actions from preceding stages.

Evaluación y Tratamiento

La evaluación y tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica requiere desglosarse de acuerdo a diferentes conceptos como el diagnóstico, comorbilidades, severidad de la enfermedad, complicaciones, y riesgo de pérdida de función renal y enfermedad cardiovascular⁽¹⁾

Establecer el tratamiento es esencial para prevenir complicaciones. El definir los estadios de la enfermedad renal crónica es el primer paso para desarrollar un plan de acción clínico apropiado. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de falla renal en los EUA, la manifestación inicial es la microalbuminuria con un filtrado

glomerular normal o elevado. La nefropatía no diabética puede ser debido a otras causas, incluyendo vasculares, glomerulares, túbulo intersticiales y enfermedad renal quística ^(1,2)

Muchos aspectos del tratamiento no son específicos de la causa, se debe tratar las comorbilidades, e intervenir para detener la progresión de la enfermedad renal, así mismo establecer medidas para disminuir el riesgo cardiovascular desde los estadios 1 y 2. La hipertensión es también una causa de daño renal y debe controlarse cuidadosamente en todos los pacientes. La evaluación y tratamiento de otras complicaciones como la anemia, malnutrición, enfermedad ósea, neuropatía, y la disminución en la calidad de vida deben ser consideradas a partir del estadio 3, la preparación para la terapia de sustitución renal es a partir del estadio 4. El inicio de la diálisis y trasplante es sugerido por el inicio de síntomas urémicos, esto es cuando la filtración glomerular disminuye a menos de 15 ml/min (estadio 5) ⁽¹⁾

Personas con un Riesgo incrementado para enfermedad renal crónica.

Existen algunas personas que no tienen daño renal, aún una tasa de filtración glomerular normal, pero que tienen un riesgo incrementado para desarrollar enfermedad renal crónica, como se muestra en la siguiente tabla ⁽¹⁾

Table 3. Risk Factors for Chronic Kidney Disease and Its Outcomes*

Risk Factor	Definition	Examples
Susceptibility factors	Increase susceptibility to kidney damage	Older age, family history of chronic kidney disease, reduction in kidney mass, low birthweight, U.S. racial or ethnic minority status, low income or education
Initiation factors	Directly initiate kidney damage	Diabetes, high blood pressure, autoimmune diseases, systemic infections, urinary tract infections, urinary stones, lower urinary tract obstruction, drug toxicity
Progression factors	Cause worsening kidney damage and faster decline in kidney function after initiation of kidney damage	Higher level of proteinuria, higher blood pressure, poor glycemic control in diabetes, smoking
End-stage factors	Increase morbidity and mortality in kidney failure	Lower dialysis dose (Kt/V), temporary vascular access, anemia, low serum albumin level, late referral

* Kt/V = dialyzer urea clearance multiplied by time divided by volume of distribution of urea. Modified and reprinted with permission from reference 7.

EVALUACION DE MEDICIONES DE LABORATORIO PARA ESTABLECER LA ENFERMEDAD RENAL.

Estimación del filtrado glomerular renal

Es el mejor índice del nivel de función renal.

El rango de filtración glomerular puede ser estimado dependiendo de los niveles de creatinina sérica por ecuaciones de predicción que tienen en cuenta la edad, raza, sexo y tamaño corporal. Dichas ecuaciones son:

Formula de Cockcroft–Gault ⁽¹⁴⁾

$$C_{Cr}(\text{mL/min}) = \frac{(140 - \text{Age} \times \text{Weight})}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ if female})$$

La fórmula abreviada MDRD: ^(15,16)

$$GFR(\text{mL/min per } 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \\ \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \\ \times (1.210 \text{ if African-American})$$

Donde CCr es depuración de creatinina, SCr es creatinina sérica concentración en mg/dL, edad es en años, y el peso es en kg.

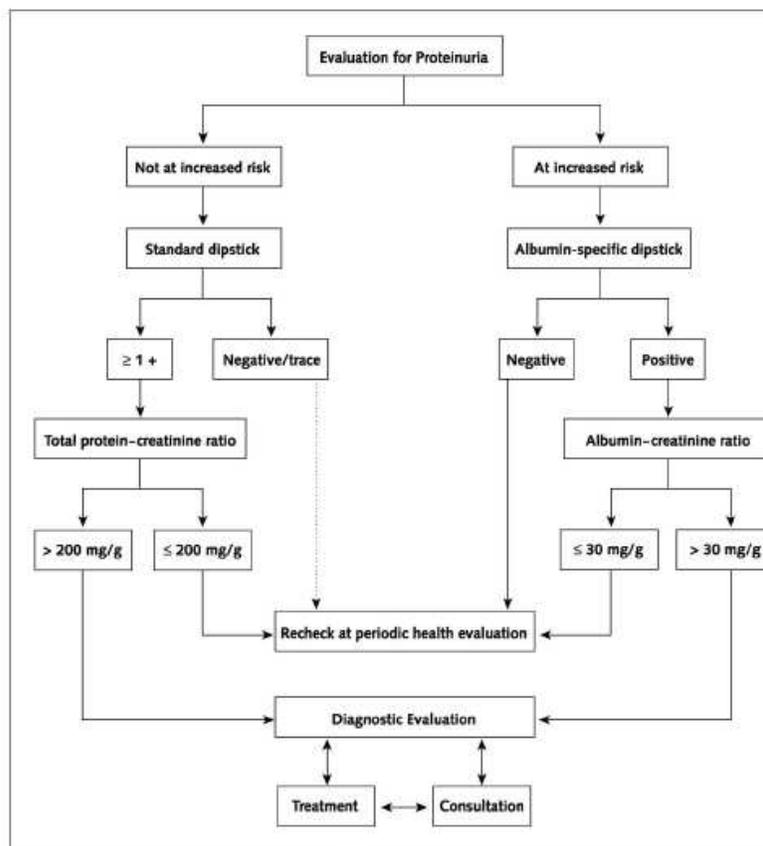
La concentración sérica de creatinina es afectada por diversos factores como lo son el filtrado glomerular, la secreción y generación de creatinina, así como su excreción extrarrenal ⁽¹⁷⁾ En los ancianos, la creatinina sérica no refleja la disminución del filtrado

glomerular con la edad, ya que disminuye la masa muscular, lo cual disminuye la generación de creatinina.

Las diferencias en la calibración de las pruebas de laboratorio para la determinación de creatinina pueden tener errores para la estimación del filtrado glomerular (hasta 20%), siendo principalmente importante en individuos con un valor de creatinina sérica normal⁽¹⁸⁾

La medición de la depuración de creatinina requiere colectar una muestra urinaria en un lapso determinado de tiempo, lo cual en ocasiones es inconveniente, y se realiza de forma inadecuada. En el estudio MDRD se estima el filtrado glomerular en base a un aclaramiento urinario de 125I-iotamolato, el cual puede determinar la depuración de creatinina.⁽¹⁹⁾ Por tanto, las guías recomiendan obtener recolecciones de orina de 24 hrs solo en circunstancias clínicas especiales.

Figure 2. Evaluation of proteinuria in patients not known to have kidney disease.



Las personas normales usualmente excretan muy pocas cantidades de proteínas en la orina. Una excreción incrementada de albúmina es un sensible marcador de enfermedad renal debida a diabetes, enfermedad glomerular e hipertensión. La excreción de globulinas de bajo peso molecular es un marcador de algunos tipos de enfermedad tubulo intersticial.⁽¹⁾

Se entiende como proteinuria el incremento de la excreción urinaria de albúmina o alguna otra proteína específica; albuminuria se refiere específicamente a una excreción aumentada de albúmina urinaria. Microalbuminuria es la excreción de

albúmina que excede el rango normal, pero apenas excede el nivel mínimo de detección de las pruebas de proteínas totales.^(1, 20)

La American Diabetes Association recomienda el escrutinio de proteinuria para detectar la enfermedad renal crónica. El índice de proteínas o albúmina /creatinina en una muestra de orina ha reemplazado la determinación de proteínas en una recolección de 24 horas, siendo el método preferido para la medición de proteinuria,^(21,22,23) Se usa un radio de corrección para variaciones en la concentración de proteínas urinarias debido al estado de hidratación, siendo esto más conveniente que las recolecciones con tiempo establecido.^(21,24)

La presencia de proteinuria se debe generalmente a un aumento en la permeabilidad glomerular, pero también puede ser consecuencia de una sobrecarga proteica que filtra libremente a través del glomérulo, de una menor resorción tubular o una secreción tubular incrementada⁽²⁵⁾

La microalbuminuria (MA) se define como las elevaciones persistentes de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 mcg/min). Estos valores son menores a aquellos detectados con las tiras reactivas para la detección de proteína en orina, lo cual no resulta positivo hasta que la excreción de proteína excede los 300 a 500 mg/día.^(25,26)

La microalbuminuria es un factor de riesgo establecido para la progresión de una enfermedad renal en pacientes con diabetes e hipertensión arterial y su presencia es un signo clínico inicial de nefropatía diabética.^(27,28)

Adicionalmente, diversos estudios sugieren que la MA también es un factor de riesgo importante para una enfermedad cardiovascular y define un grupo de alto riesgo para la mortalidad cardiovascular temprana tanto en la diabetes tipo 2 como en la hipertensión esencial.⁽²⁹⁾

La microalbuminuria también implica una permeabilidad vascular anormal y presencia de aterosclerosis. Entre los pacientes no diabéticos, con hipertensión esencial, la MA se relaciona con presiones sanguíneas elevadas, colesterol total sérico elevado y lipoproteínas de alta densidad-colesterol disminuidas. Así, tomando juntos estos datos, soportan la noción de que la presencia de MA es la indicación renal para el médico/paciente de que existe un problema con la vasculatura. La MA puede reducirse y prevenir su progresión a una proteinuria mediante una reducción agresiva de la presión sanguínea.^(25-28,30)

La National Kidney Foundation recomienda que los niveles de presión sanguínea se mantenga a, o por debajo de, 120/75 mmHg en cualquier paciente con diabetes o presencia de enfermedad renal. Esto debe hacerse con medicamentos antihipertensivos que previenen una elevación de la MA y, por ende, evitar el desarrollo de proteinuria. Tales medicamentos son los inhibidores de la angina convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina y en un menor grado beta-bloqueadores, antagonistas del calcio no relacionados con la dihidropiridina y los diuréticos. En resumen, la presencia de MA es un marcador de disfunción endotelial y un indicador de riesgo cardiovascular notablemente potencial. Todos los pacientes con diabetes y/o hipertensión deben ser analizados para detectar la presencia de microalbuminuria mediante pruebas en orina de la mañana.^(3,28,30,31)

La microalbuminuria es un factor de riesgo establecido para la progresión de una enfermedad renal en diabetes Tipo 1. Su presencia es el signo clínico más temprano de nefropatía diabética.^(26,27) Entre los pacientes con diabetes e hipertensión arterial

sistémica con microalbuminuria, menos de 50% se encuentran en riesgo de desarrollar una enfermedad renal. Estos hallazgos pueden deberse, en parte, al momento en que inicia la microalbuminuria. La mayor parte de los pacientes que desarrollan microalbuminuria en los primeros 10 años de la diabetes Tipo 1 tienen una progresión de microalbuminuria (>300 mg/día -tira reactiva positiva). No obstante, lo más importante es que diversos estudios sugieren que también es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular y define un grupo de alto riesgo de mortalidad cardiovascular temprana tanto en la diabetes como en la hipertensión esencial.⁽²⁹⁾

Existen estudios que demuestran un incremento en la mortalidad en pacientes con microalbuminuria en comparación con pacientes con excreción normal de albúmina, siendo este incremento en el riesgo independiente de los otros factores de riesgo cardiovasculares. Se ha descrito un incremento similar en el riesgo de mortalidad en pacientes no diabéticos con hipertensión esencial.⁽³²⁾ Adicionalmente, un estudio de seguimiento de 10 años en más de 2000 personas indicó que la presencia de microalbuminuria significó un riesgo de más del doble para desarrollar cardiopatía isquémica. Más aún, en el grupo de personas con una presión sanguínea <140/90 mmHg, la microalbuminuria duplicó el riesgo de enfermedad isquémica comparado con el grupo que tenía normoalbuminuria.⁽²⁹⁾ La asociación aparente entre microalbuminuria y aterosclerosis está relacionada, en parte, a un perfil de factor de riesgo adverso.

Entre los pacientes no diabéticos con hipertensión esencial, la microalbuminuria se relaciona con presiones sanguíneas más altas, colesterol total sérico elevado y colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad) sérico reducido. Si la microalbuminuria está presente, es indicación de una permeabilidad incrementada de las células endoteliales e implica la presencia de cierto nivel de lesión de modo que está comprometida la respuesta vascular. El riesgo mayor de enfermedad cardiovascular con microalbuminuria también puede deberse, en parte, a una asociación con hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para aterosclerosis o hipercolesterolemia.^(30,31)

La medición de la excreción de albúmina en orina está sujeta a múltiples factores, entre los que podemos mencionar la amplia variabilidad intraindividual, y los efectos del ejercicio, la postura y la diuresis. Una forma simple de reducir la influencia de estos factores es utilizar la relación albúmina creatinina (RAC)⁽³³⁾

En un estudio prospectivo realizado en 511 niños con diabetes tipo 1 seguidos durante un tiempo medio de 6 años (1 a 14 años) en los que se determinaba anualmente el RAC, se encontró que el aumento era útil para identificar aquellos individuos en riesgo de desarrollar nefropatía diabética dentro de los primeros años después del diagnóstico, y antes de la aparición de microalbuminuria⁽³⁴⁾.

El índice de proteína o albúmina / creatinina en una muestra urinaria es un estimado del rango de excreción de proteínas o de albúmina⁽³⁵⁾

Se recomienda el uso del índice albúmina/creatinina como estrategia de escrutinio de primera opción para todos los pacientes diabéticos. La microalbuminuria se determina en una muestra de orina de la mañana obtenida del paciente en el consultorio o en el laboratorio y enviada para su análisis tanto de albúmina como de creatinina. Un valor por arriba de 0.03 mg/mg sugiere que la excreción de albúmina está por arriba de los 30 mg/día y, por tanto, se detecta la microalbuminuria.^(35, 36, 37)

Un algoritmo propuesto para distinguir a las personas con proteinuria que tengan un riesgo incrementado de enfermedad renal crónica de aquellas que se encuentran asintomáticas o sanas. Se acepta una muestra urinaria matutina (la primera de la mañana), pero es aceptable a diferentes horas. El algoritmo para adultos con un riesgo incrementado consiste en verificar la proteinuria por medio de un dipstick específico para albúmina, en caso de resultar positivo debe realizarse la confirmación de la proteinuria por medio la determinación del radio albúmina / creatinina en una muestra urinaria, cada 3 meses. Pacientes con 2 ó más resultados positivos espaciados entre ellos por 3 meses, con proteinuria persistente y deben someterse a una evaluación más estricta de la misma ^(35, 38), aunque los adultos con un riesgo incrementado para enfermedad renal crónica con un resultado negativo de proteínas en un dipstick, especialmente en aquellos con diabetes, deben someterse a pruebas de detección de forma más estricta ⁽³⁹⁾, además, la recogida minutada para diferenciar excreción diurna de excreción nocturna permite evitar la influencia de la actividad física y la carga de proteínas de la dieta ^(33, 35)

La aparición de equipos simples para la medición simultánea de albúmina y creatinina abrió un nuevo campo en el seguimiento y evaluación de la terapia en pacientes con diferentes nefropatías, reduciendo además los problemas relacionados con la recogida de la muestra de orina ⁽³⁵⁾

Estudios recientes han demostrado fuertes correlaciones entre la muestra de orina de la mañana y las recolecciones de 24 horas ⁽³⁵⁾. Una muestra de orina por la mañana del paciente puede recolectarse en el consultorio o gabinete y enviarse al laboratorio para la determinación de albúmina y creatinina. La razón para cuantificar tanto la albúmina como la creatinina es que la sola determinación de albúmina puede dar resultados falsos ya que ésta, pero no la velocidad de excreción de albúmina, está influenciada por el volumen de orina. Un valor por arriba de 30 mg/g (0.03 mg/mg) sugiere que la excreción de albúmina está por arriba de 30 mg/día y, por tanto, está presente una microalbuminuria. La deshidratación, fiebre, ejercicio, insuficiencia cardíaca y un mal control glucémico se encuentran entre los factores que pueden causar microalbuminuria transitoria. ^(33, 40, 41)

Marco de referencia.

Mogensen y Jarrett fueron los primeros que exploraron el papel de la microalbuminuria como un marcador de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, ambos reportaron de forma independiente en 1984 que la microalbuminuria es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Existen diversos estudios que confirman la relación entre la microalbuminuria y enfermedad aterosclerótica. Existe un metaanálisis que confirma una fuerte asociación entre la microalbuminuria y mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus. Entonces, la asociación entre microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular no está confinada a pacientes diabéticos, sino que se ha extendido a la población general.

Un análisis seccional cruzado de 1160 personas diabéticas tipo 1 en el Diabetes Control and Complications Trial mostró que los grados progresivos de albuminuria se asociaron con un incremento en las lipoproteínas de densidad intermedia y partículas de LDL poco densas. Esto sugiere que puede presentarse la dislipidemia asociada por el mayor riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con microalbuminuria. ⁽⁴²⁾

Un resultado superior a 0.03 mg/mg en la determinación de una muestra de orina por la mañana sugiere que la excreción de albúmina está por arriba de los 30 mg/día. Si no es posible contar con los análisis para la correlación albúmina/creatinina, pueden utilizarse las tiras reactivas desarrolladas para determinar las concentraciones aleatorias o de la mañana de microalbúmina en orina como prueba de escrutinio. Los resultados positivos con estas tiras reactivas deben ser confirmados por métodos más específicos. La microalbuminuria debe revisarse anualmente en todas las personas y cada 6 meses durante el primer año de tratamiento para evaluar el impacto en aquellos pacientes en tratamiento antihipertensivo ^(43,44,45) La microalbuminuria es un factor de riesgo establecido para la progresión de una enfermedad renal tanto en diabetes como en hipertensión arterial sistémica, siendo su presencia es un signo clínico inicial de nefropatía. ⁽⁴⁶⁾

Se han realizado varios estudios que muestran que la correlación de proteína / creatinina en una muestra urinaria matutina predice adecuadamente la pérdida de la filtración glomerular y el riesgo de progresión a estadios terminales en pacientes no diabéticos con proteinuria. Un análisis demostró que la correlación proteína / creatinina fue más predictiva que la proteinuria de 24 horas y en un análisis multivariado fue solo una variable que predijo progresión de la enfermedad renal. Los pacientes con un índice de correlación < 1.7 tienen el menor índice de disminución de función renal, manteniendo una función renal de 95% a los 12 meses de seguimiento. Por otro lado, pacientes con un índice > 2.7 pierden más de 10/ml/1.73m² de filtración por año y tienen a los 12 meses una función renal <80% ⁽³⁵⁾

Los resultados de varios estudios indican que las proteínas filtradas a través de los capilares glomerulares pueden tener una toxicidad renal intrínseca, aunque hay factores independientes como la hipertensión, que pueden tener un papel que contribuya a la progresión del daño renal. Existe evidencia de una elevada correlación entre la excreción urinaria de proteínas en 24 horas y la disminución de la filtración glomerular ⁽⁴⁷⁾. Así mismo, hay evidencia que muestra que el índice de correlación

creatinina / proteína es más específico que la recolección de 24 horas, esto puede ser por que la toma de la muestra urinaria por la mañana es independiente de errores para recolectarla durante 24 horas y es poco afectada por cambios en la postura, actividad física, ingesta de proteínas y factores hemodinámicas, estas variaciones pueden depender también de la severidad de la proteinuria ^(35, 48-50)

La prevalencia de proteinuria en México es alta. Se ha demostrado que la presencia de proteinuria en orina, el nivel de presión arterial, índice de masa corporal (sobre todo siendo superior a 30 m²/kg) y una glucemia anormal en ayuno permiten identificar a los pacientes con alto riesgo de proteinuria, y, en consecuencia de enfermedad cardiovascular. ⁽⁵¹⁾

Se realizó un estudio a 8913 personas aparentemente sanas, identificándose factores de riesgo cardiovascular, y se realizaron mediciones para establecer la filtración glomerular, el seguimiento de los mismos fue a 10 años, se concluyó que la disminución en la función renal es un factor de riesgo cardiovascular independiente en personas de la población aparentemente sanas ⁽⁵²⁾

Justificación.

La utilización del índice albúmina/creatinina evita la necesidad de una recogida de 24 h, las variaciones diurnas en la excreción de albúmina y los efectos del ejercicio, la postura y la diuresis generalmente obligan a la recogida de una muestra cronometrada y a una correcta preparación del paciente. Al medirse de forma simultánea las concentraciones de albúmina y creatinina y calcular su relación, permite utilizar cualquier muestra de orina para discriminar entre valores normales y anormales de microalbuminuria. Se debe tener en cuenta que la albúmina urinaria fluctúa de un día a otro en el mismo individuo; por consiguiente, el análisis de tres muestras de orina a lo largo de un período de 3 a 6 meses podría aumentar el valor predictivo, siendo dos muestras positivas indicativas de nefropatía incipiente.

Por otra parte, la determinación simultánea de albúmina y creatinina en orina, con el consiguiente cálculo de la relación albúmina/creatinina, consigue disminuir la obtención de resultados falsos positivos o falsos negativos para microalbuminuria en el caso de orinas concentradas o diluidas, respectivamente. También se ha observado que por lo general, tras ejercicio físico intenso, se registra un aumento en la concentración de albúmina en orina. Este incremento desaparece cuando el resultado es dividido por la concentración de creatinina ⁽³⁵⁾. Disponer de métodos rápidos y confiables para la detección de microalbuminuria permitirá el uso precoz de dietas normoproteicas, hipolipemiantes y de sustancias renoprotectoras como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de angiotensina II, que pueden retrasar el camino hacia la insuficiencia renal Terminal. ^(3, 37)

La toma de una muestra única de orina matutina, permitirá por la facilidad de toma, realizar un escrutinio en mayor cantidad de pacientes, con menos complicaciones en la recolección, transporte y manejo de las muestras, así como, mayor seguridad, en evitar variación en el cálculo, por no tener un volumen mayor o menor.

La importancia de encontrar técnicas para un escrutinio más amplio radica en el incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, así como, que en cualquier laboratorio que cuente con la infraestructura básica se puede repetir el estudio con la suficiente sensibilidad y especificidad para poder tomar decisiones clínicas.

Objetivo.

Conocer la sensibilidad y especificidad de la determinación de proteínas en orina de 24 horas comparada con la obtenida de una sola muestra urinaria matutina

Hipótesis.

Si la nefropatía diabética es el resultado del daño glomerular secundario a un mal control glucémico y la determinación de proteínas en una recolección de orina de 24 hrs tiene alta sensibilidad y especificidad para valorar el daño renal, entonces la cuantificación de proteínas en una sola muestra urinaria realizada por la mañana puede tener la misma sensibilidad y especificidad.

Materiales y método.

Se incluyeron para el estudio a pacientes que hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" con diagnóstico de Diabetes Mellitus, definiéndose esta con los criterios establecidos por la ADA y WHO

Diagnóstico	Glucemia plasma en ayunas (mg/dl)	Glucemia plasma 2 horas después de SOG
Normalidad	<110	<140
Intolerancia	>110 y <126	≥140 y <200
Diabetes	>126	≥200

El número total de casos del estudio: 39, calculándose este en base a la sensibilidad y especificidad encontrada en la literatura con respecto a estudios similares (Sensibilidad y especificidad de 73% y 69%, respectivamente) Razón de 1 muestra de 24 horas y 1 muestra de orina matutina. Con precisión del 10%, Nivel de confianza de 95%.

Criterios de Inclusión.

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" con los criterios antes mencionados.

Criterios de exclusión.

Pacientes en tratamiento con fármacos nefrotóxicos
Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda
Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Pacientes con deshidratación
Pacientes con fiebre

Criterios de eliminación.

Pacientes con diagnóstico de descompensación de Diabetes Mellitus, definiéndose esta como estado hiperosmolar y cetacidosis diabética

Definición de variables

Variables Independientes

Variables dependientes

EDAD	Años	CREATININA URINARIA MUESTRA DE 24 HRS	EN 1.0 – 1.6 g/ día
GLUCEMIA	75 – 110 mg/dl 110 – 125 mg/dl > 125 mg/dl	CREATININA URINARIA MUESTRA MATUTINA	EN
TABAQUISMO	Meses	PROTEINAS URINARIAS MUESTRA DE 24 HRS	EN < 150 mg/ día
Hb GLUCOSILADA	< 7% > 7%	PROTEINAS URINARIAS MUESTRA MATUTINA	EN
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DM	Meses / Años		
IMC	Normal: 18.5 – 24.8 Kg/ m ² Sobrepeso: 25-29.9 Kg/ m ² Obesidad: > 30 Kg/ m ²		
TENSIÓN ARTERIAL	PAD Hg mm Hg Normal <80 Prehipertensión 120–139 80 -89 HTA: Estadio 1 140–159 90 -99 HTA: Estadio 2 >160	PAS mm	
COLESTEROL	200 Deseable 200-239 Límitrofe >240 Alto		
TRIGLICERIDOS	< 160 normal > 160 alto		
HDL	40 Bajo >60 Alto		
LDL	100 Óptimo 100-129 Subóptimo 130-159 Límitrofe 160-189 Alto >190 Muy alto		
ACIDO URICO	Varones: 2.5 – 8 mg/dl Mujeres: 1.5 – 6 mg/dl		
CREATININA SERICA	< 1.5 mg/ dl		

Descripción de procedimientos.

Se seleccionó a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital general "Dr. Manuel Gea González" durante el período de tiempo comprendido de mayo a julio del 2007, con los criterios antes descritos. Se excluyeron 3 pacientes por no completar los datos requeridos para el estudio.

Se explicó a los mismos la finalidad del estudio y en caso de aceptar se obtuvo carta de consentimiento para la toma de muestra sanguínea, así como de orina

Se recabaron datos del expediente clínico, tales como edad, peso, talla, antecedentes de tabaquismo, tiempo de evolución de diabetes mellitus.

Se obtuvo una muestra de orina matutina (7:00 a 8:00 hrs), en la cual se realizó la determinación de proteínas, así como de creatinina posteriormente se realizó la recolección de orina de 24 horas en el mismo paciente para realizar la comparación entre ambas

Se cuantificó colesterol, creatinina, hemoglobina glucosilada, ácido úrico en los mismos pacientes para identificar factores de riesgo asociados a la nefropatía.

Todos los estudios mencionados se procesaron en el laboratorio del Hospital General Dr. Manuel Gea González. La excreción de albúmina y la concentración de creatinina urinaria fueron medidas por métodos estándar de laboratorio. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a la proteinuria en normal o proteinuria significativa, definiéndose esta como menor o mayor a 20 mg/dl, respectivamente.

Se calculó la depuración de creatinina, así como el índice de creatinina/proteínas en la muestra urinaria única

Se realizó análisis estadístico con medidas de tendencia central, chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher y coeficiente de correlación de Pearson; se determinó la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas para determinar nefropatía. Se consideró significativa una $P < 0.5$.

Resultados

En total se incluyeron 39 pacientes, 24 femeninos (61.5%) y 15 masculinos (38.5%) (Fig. 1), la edad media de la población del estudio fue de 56.28 años, (rango de 26 - 97 años). los meses de diagnóstico de diabetes mellitus fueron de 1 hasta 336 (Media de 89.69 meses). la glucosa sérica se reportó con una media de 143 mg (40 a 264 mg) y la media de hemoglobina glicosilada fue de 8.9.

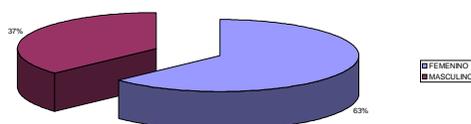


Fig. 1

El tabaquismo fue negativo en 23 pacientes (59%), positivo en 11 (28.2%) y se desconocía en 5 de ellos (12.8%). Respecto al Índice de Masa Corporal (IMC) 23 tenían sobrepeso (59%), 6 obesidad (15.4%) y 10 (25.6%) tenían un peso normal. (Fig. 2)

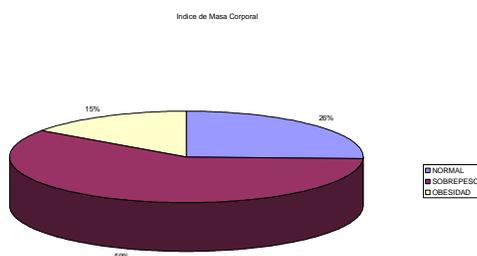


Fig. 2

El 41% de los pacientes tenían cifras de tensión arterial en valores normales (clasificándose de acuerdo al JNC VII) 30.8 % se clasificaban como prehipertensión 25.6% se encontraron en estadio 1 y 2.6% en estadio 2. (Fig. 3)

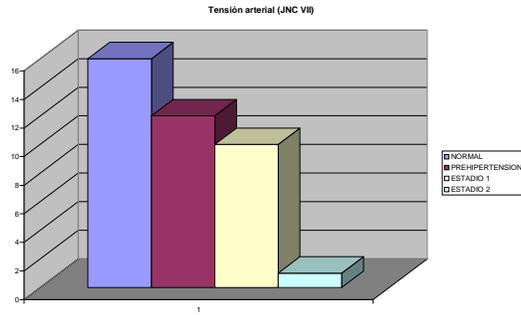


Fig. 3

La media del colesterol fue de 152.9, con un rango de 68- 325 mg, 84% reportándose en valores normales, 10.3% limítrofe y 5.1% elevado (Fig. 4) y triglicéridos normales en 59% y elevados en 41% de los pacientes (Fig. 5)

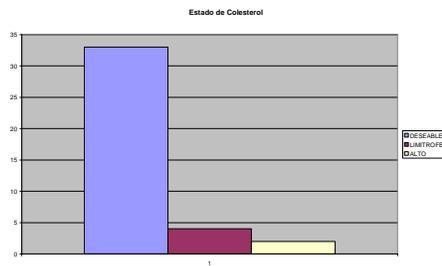


Fig. 4

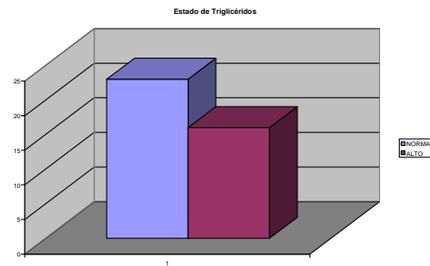


Fig. 5

Los valores de HDL entre 11 y 62 mg (82.1% bajo y 17.9% normal) (Fig. 6). LDL se cuantificó con un rango de 39 – 250 mg (normal en 61.5%, subóptimo en 25.6% limítrofe en 7.7%, alto en 5.2%)

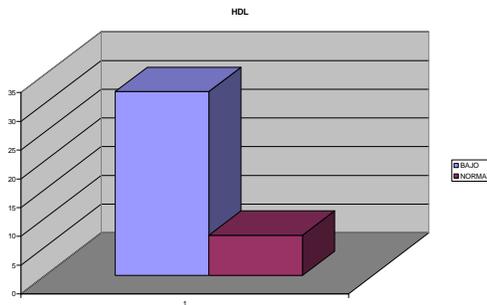


Fig. 6

De los 39 pacientes 14 tenían depuración de creatinina en límites normales y 25 se encuentran en grados de nefropatía 2 a 5 según KDQI, dividiéndose de la siguiente manera: Grado 1; 13%, grado 2; 21%, grado 3; 28%, grado 4: 10% y grado 5; 8% (Fig. 7)

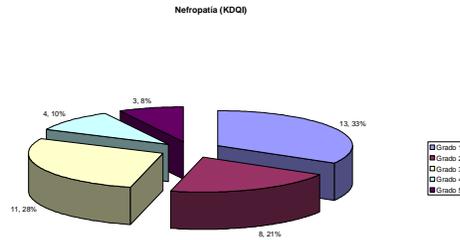


Fig. 7

En 24 de los pacientes (61.5%) se encontró proteinuria significativa en la recolección de orina de 24 horas, comparado con 22 (56.41%) de los que la presentaron en la muestra urinaria matutina. 15 (38.46%) y 17(43.58%) de los pacientes tenían menos de 20 mg/dl de proteínas urinarias en la recolección de 24 horas y en la muestra matutina, respectivamente (Fig. 8)

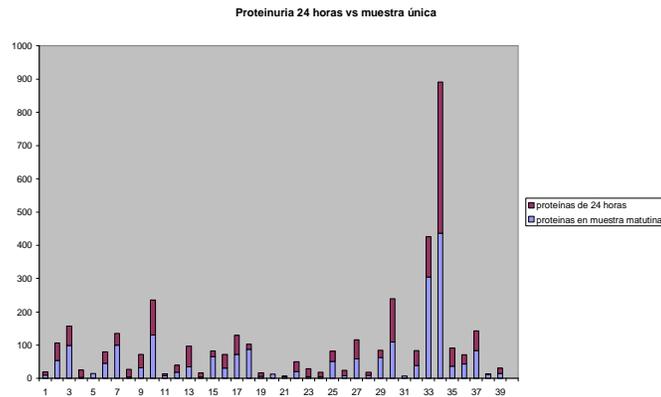


Fig. 8

De la determinación de proteínas de la muestra urinaria matutina 15 (38.46%) de los casos resultaron con proteinuria significativa, asociándose esta a nefropatía, pero no correspondiendo a la misma en 7 pacientes (17.98%). En 10 casos (25.94%), estos fueron clasificados como nefrópatas (depuración menor a 80 ml/min) pero no se reportó proteinuria significativa.

Con respecto a la proteinuria de 24 horas, 15 pacientes (38.46%) con nefropatía tenían proteinuria superior a 20 mg/dl y 10 (25.94%) tenían valores normales. De los casos con depuración normal 9 (23.07%) tenían proteínas urinarias elevadas y 5 normales (12.82%).

El rango del índice de proteínas/creatinina fue de 0.05 hasta 8.54, siendo en 5 (12.82%) pacientes el riesgo de nefropatía elevado (índice mayor de 2.7).(Fig.9)

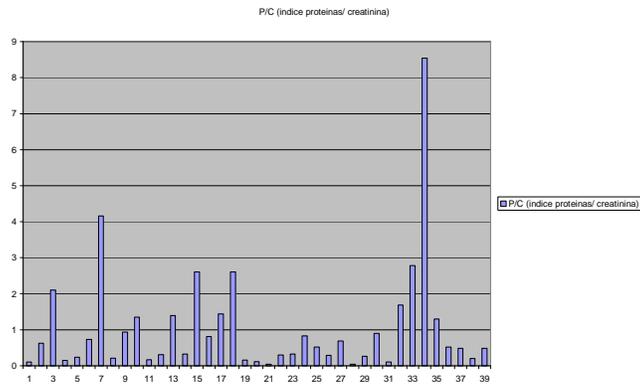


Fig. 9

La creatinina urinaria presentó un rango de 17 mg/dl - 151 mg/dl, en la muestra de 24 horas y de 12 – 173 mg/dl, con medias de 57.24 y 63.12, respectivamente (Fig.10)

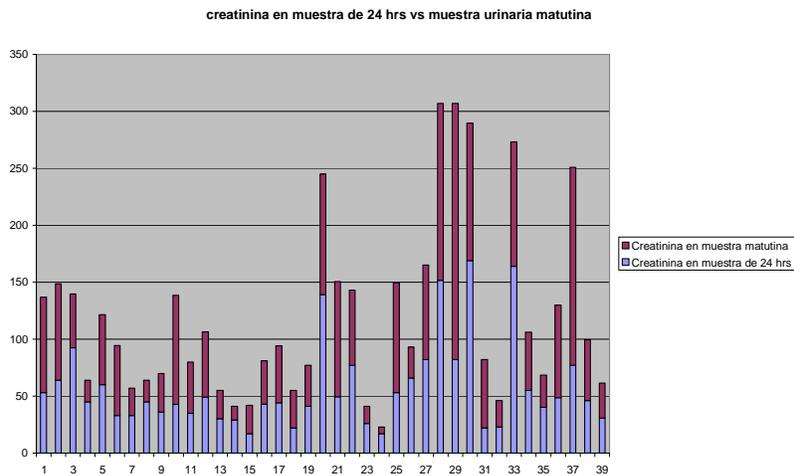


Fig. 10

La especificidad resultó de 50% y sensibilidad de 60%, con valor predictivo positivo de 60% y negativo de 40% en la muestra urinaria matutina. La sensibilidad y especificidad para la muestra de proteínas de 24 horas fue de 30 y 60%, respectivamente, con un valor predictivo positivo de 60% y negativo de 30%. P de 0.393 en muestra matutina y de 0.534 en la recolección de orina de 24 horas

Caracterización de la población

	N (%)	Media	DE
Sexo	39		
• Masculino	24 (61.5)		
• Femenino	15 (38.5)		
Edad	26 - 97	56.2	16.46
Tabaquismo			
• Positivo	11 (28.2)		
• Negativo	23 (59)		
• Desconocido	5 (12.8)		
Meses de diagnóstico de DM	1 - 336	89.69	87.53
IMC	19.48 – 36.72	27.42	3.77
• Normal	10 (25.6)		
• Sobrepeso	23 (59)		
• Obesidad	6 (15.4)		
Tensión arterial (JNC VII)			
• Normal	16 (41)		
• Prehipertensión	12 (30.8)		
• Estadio 1	10 (25.6)		
• Estadio 2	1 (2.6)		
Glucosa	40 - 264	143	54.45
Hemoglobina glicosilada	0 - 15	8.92	4.29
Colesterol	68 - 325	152.95	52.73
• Deseable	33 (84.6)		
• Limitrofe	4 (10.3)		
• Alto	2 (5.1)		
HDL	"11 - 62"	30.87	12.9
• Normal	7 (17.9)		
• Bajo	32 (82.1)		
LDL	39 - 250	93.33	41.44
Triglicéridos	47 - 319	146	69.66
• Normal	23 (59)		
• Elevado	16 (41)		
Depuración de creatinina	2 - 224	79.04	50.33
Índice p/c	0.04 - 8.54	1.2	1.55
Creatinina sérica		1.54	2.7
Creatinina urinaria de 24 horas		57.26	38.95
Creatinina urinaria de alicuota		63.12	47.67
Proteínas urinarias en muestra de 24 horas		44.71	75
Proteínas urinarias en alicuota		54.84	83.96

Conclusiones.

La elevada y progresiva incidencia de la nefropatía diabética plantea un importante problema económico, de continuar esta tendencia el costo económico y social para atender el número de pacientes que requerirán tratamiento sustitutivo de la función renal será muy difícilmente soportable para un sistema de salud como el nuestro. Para contrarrestar este problema se han difundido varias recomendaciones terapéuticas tendentes a disminuir la progresión de esta enfermedad.

La nefropatía diabética en sus etapas tempranas puede diagnosticarse mediante la búsqueda intencionada de microalbuminuria desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus o desde los cinco años de haberse diagnosticado la diabetes mellitus tipo 1.

Se ha considerado que excreción de albúmina en una muestra de 24 horas es el estándar de oro para establecer el nivel de albúmina y microalbuminuria. Muchos estudios han evaluado colecciones alternativas, incluyendo muestras de la primera orina de la mañana, muestras al azar y las obtenidas en diferentes períodos de tiempo.

La excreción de proteínas urinarias de 24 horas se ha considerado inconveniente debido a los errores en la recolección de la misma, ocurriendo esto particularmente en pacientes ambulatorios, siendo más fácil de realizar la determinación de proteínas y creatinina.

Se ha encontrado que la determinación de proteínas/creatinina es independiente de la función renal, edad, tamaño corporal y sexo, siendo estas las ventajas de su determinación, se ha sugerido que el uso de la determinación de proteínas – creatinina es válida como forma de monitoreo en pacientes diabéticos, sin embargo no es aceptada de manera universal para identificar riesgo de nefropatía

Hay estudios que han examinado la relación proteínas – creatinina y la excreción de proteínas de 24 horas, muchos de estos se han realizado para determinar la proteinuria en mujeres embarazadas. Robert y cols. Estudiaron a 71 pacientes embarazadas, encontrando una excelente correlación ($P < 0.001$), En un estudio prospectivo realizado en 511 niños con diabetes tipo 1 seguidos durante un tiempo medio de 6 años (1 a 14 años) en los que se determinaba anualmente el índice de proteínas/creatinina, se encontró que el aumento era útil para identificar aquellos individuos en riesgo de desarrollar nefropatía diabética dentro de los primeros años después del diagnóstico, y antes de la aparición de microalbuminuria

La correlación de proteína / creatinina en una muestra urinaria matutina predice adecuadamente la pérdida de la filtración glomerular y el riesgo de progresión a estadios terminales en pacientes no diabéticos con proteinuria. Un análisis demostró que la correlación proteína / creatinina fue más predictiva que la proteinuria de 24 horas y en un análisis multivariado fue solo una variable que predijo progresión de la enfermedad renal. Los pacientes con un índice de correlación < 1.7 tienen el menor índice de disminución de función renal, manteniendo una función renal de 95% a los 12 meses de seguimiento. Por otro lado, pacientes con un índice > 2.7 pierden más de 10/ml/1.73m² de filtración por año y tienen a los 12 meses una función renal $< 80\%$ ⁽³⁵⁾

Los resultados de este estudio muestran una pobre correlación entre ambas pruebas ($P= 0.3$) por lo tanto la muestra urinaria única no debe usarse para excluir a pacientes con proteinuria y no debe reemplazar a la recolección de orina de 24 horas para la cuantificación de proteínas.

Las diferencias y variabilidad entre la muestra urinaria matutina y la recolección de 24 horas pueden incrementarse con niveles de proteínas elevados, ocurriendo algo similar dependiendo de la función renal.

La excreción de proteínas se afecta por cambios posturales, siendo menos en posición supina, por lo cual es importante saber el estado ambulatorio del paciente. La población de este estudio se realizó en pacientes hospitalizados, por lo cual no puede extrapolarse a pacientes valorados de forma ambulatoria.

Otro aspecto por el cual se pudo observar la diferencia entre este estudio y los estudios realizados previamente es la cantidad de pacientes estudiados, contando con una muestra no representativa.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Se me ha explicado que padezco Diabetes Mellitus y se me ha propuesto participar en el protocolo de investigación:
Determinación de proteinuria en recolección de orina de 24 horas vs una muestra urinaria matutina para evaluar daño renal en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Siendo la importancia de este estudio el valorar las proteínas en la orina como indicadores del riesgo de desarrollar insuficiencia renal

Se me ha informado que se me tomará una muestra de 10 ml de sangre por la vena, para determinación de glucosa, colesterol, ácido úrico, triglicéridos, hemoglobina glucosilada, creatinina, así como medición de peso, siendo esta última totalmente inofensiva

Las posibles complicaciones de la toma de la muestra de sangre son: Equimosis (moretones), sangrado e infección. Resolviéndose como máximo en 15 días

Los resultados del presente estudio ayudarán a comprender mejor las complicaciones de la enfermedad que presento, a fin de mejorar mi tratamiento y el de otros pacientes

Entiendo que:

- El ingreso a este estudio es de forma voluntaria
- Se me resolverá cualquier duda acerca del estudio, condiciones, riesgos y beneficios que se obtenga de el
- Los datos serán utilizados de forma anónima y confidencial
- Serán utilizados con únicamente con fin de investigación
- Y que puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se me condicione la atención en ningún servicio de la institución

Se utilizarán los estudios de laboratorio realizados durante su hospitalización en medicina interna y en caso de requerirse más estudios para ser incluido en el protocolo de estudio serán absorbidos por el fideicomiso para la Investigación y no se cobrarán al paciente

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: *Determinación de proteinuria en recolección de orina de 24 horas vs una muestra urinaria matutina para evaluar daño renal en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"*

Nombre y firma del paciente o responsable legal	
Testigo	Testigo
Nombre y firma del testigo: Dirección:	Nombre y firma del testigo: Dirección:
Relación que guarda con el paciente:	Relación que guarda con el paciente:

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Alfonso Galván Montaña, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000 3000 Ext. 3101 y 3217

Bibliografía

1. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137-147.
2. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:S1-S279.
3. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med.* 2002;136:604-15.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-246.
5. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1004-10.
6. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002;25:213-29.
7. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:930-7.
8. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:1114-9.
9. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:278-85.
10. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998;279:585-92.
11. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;62:997-1004.

12. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003;63:1121-1129.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
16. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
17. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38:1933-53.
18. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:920-9
19. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309:1543-6.
20. Microalbuminuria *Clin Lab Med.* 2006; 26: 635–653
21. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:904-9.
22. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1997;20:
23. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1987;10: 414-8.
24. Hofman W, Rossmuller B, Guder WG, Edel HH. A new strategy for characterising proteinuria and hematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:707-11.
25. Bakris GL: Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996; 5:219 223.
26. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:625–630

27. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) *Kidney International*. 2003; 63: 225–232
28. The Association of Microalbuminuria and Mortality in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Systematic Overview of the Literature *Arch Intern Med*.1997;157:1413-1418
29. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1992-97
30. Calvino J, Calvo C, Romero R et.al Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:996-1002
31. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et.al Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension *Lancet* 1994; 344:14-19
32. Relation of Microalbuminuria and Coronary Artery Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus *Am J Cardiol* 2006;98: 279–281
33. Microalbuminuria and Potential Confounders: A Review and Some Observations on Variability of Urinary Albumin Excretion *Diabetes Care*. 1995; 18(4):572-581
34. Schultz CJ, Neil HAW, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1811-5.
35. 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. *BMJ* 1998;316;504-509
36. Are there advantages with U-Albumin/U-Creatinine ratios compared with U-Albumin in monitoring diabetes? *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 439–446
37. Screening for Occult Renal Disease (SCORED) *Arch Intern Med*. 2007;167:374-381
38. A Dipstick Protein and Specific Gravity Algorithm Accurately Predicts Pathological Proteinuria *Am J Kidney Dis* 45:833-841.
39. Evaluation of Measures of Urinary Albumin Excretion in Epidemiologic Studies *Am J Epidemiol* 2004;160:1122–1131
40. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology*. 2006; 11: 245–249
41. The sensitivity and specificity of urine albumin/creatinine ratio in the diagnosis of microalbuminuria: P180 *Diabetic medicine*. 2007; 24 : 82 -7

42. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW et.al Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1165-1171
43. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
44. Measurement of Kidney Function *Med Clin N Am.* 2005; 89: 457–473
45. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2402–2407
46. Utility of Untimed Urinary Albumin Measurements in Assessing Albuminuria in Black NIDDM Subjects *Diabetes Care.*1997; 20(5): 709-713
47. Relationship Between Predicted Creatinine Clearance and Proteinuria and the Risk of Developing ESRD in Okinawa, Japan *Am J Kidney Dis* 44:806-814.
48. Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review *Clinical Chemistry.*2005; 51(9):
49. Evaluación de dos métodos rápidos para la determinación de microalbuminuria y de la relación albúmina/creatinina en orina *An Pediatr (Barc)* 2003;59(2):131-7
50. Timed Urine Collections Are Not Needed to Measure Urine Protein Excretion in Clinical Practice *American Journal of Kidney Diseases.* 2006; 47(1): 8-14
51. Prevalance of proteinuria in Mexico: A conjunctive consolidation approach with other cardiovascular risk factors: The Mexican Health Survey 2000 *Kidney International.* 2005; 68: S112–S119
52. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years *European Heart Journal.* 2007; 28: 478–483