

11230
5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA
RAZA"

ESTUDIO COMPARATIVO DEL
RADIOINMUNOENSAYO (RIA) Y LA TIRA REACTIVA
SEMICUANTITATIVA (Micral test II®) EN LA
DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEFROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. ANA GODOY BERNABE

Tutor académico

Dra. MARIA DEL PILAR OSORIO BRETON

NEFROLOGA Y MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS ADSCRITA AL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
'LA RAZA'.



MEXICO, D. F. 2001 DICIEMBRE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

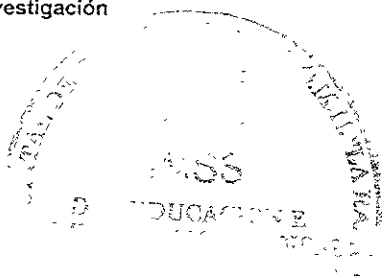
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Dr. Alfonso Luis González Sánchez
Jefe del Servicio de Nefrología

Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe del Departamento de
Educación e Investigación
Médica



Dra. Ana Godoy Bernabe
Residente de Nefrología.

María del Pilar Osorio Bretón
Nefrologa, Maestra en Ciencias Médicas y Profesor adjunto del curso
Universitario.

No. De proyecto. 99-690 0030



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. C.

COLABORADORES.

DR. ISAI CUAMBA NAMBO.

Nefrologo adscrito al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

DR. GABRIEL ORTEGA

RV de Nefrología.

DRA. GABRIELA PASOS ARCE

RIV de Nefrología

DRA. IRENE RAMIREZ

R III de Nefrología.

QFB IMELDA CARDENAS

QFB adscrita al departamento de Medicina Nuclear del HECMR.

DRA. ASUNCION NORMANDIA ALMEIDA.

Jefe de Medicina Nuclear del HECMR.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL RADIOINMUNOENSAYO (RIA) Y LA TIRA REACTIVA SEMICUANTITATIVA (Micral test II®) EN LA DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA.

Godoy-Bernabe A, Cuamba NI, Ortega G, Pasos AG, Ramirez I, Cardenas I, Normandia A y Osorio-Bretón MP. Departamento de Nefrología y Medicina Nuclear del Hospital de

Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".IMSS. **Objetivos** Determinar la correlación entre RIA y tira reactiva semicuantitativa Micral test II® , y determinar la sensibilidad y especificidad de la Tira reactiva semicuantitativa Micral test II® vs RIA para determinar microalbuminuria en este grupo de pacientes **Estudio.** Prueba diagnóstica.

Matenal y Métodos. Se invito a familiares de pacientes con IRC para realización mediante recolección de orina de 24 hrs determinación de microalbuminuna con ambos **Métodos.**

Resultados. Se estudiaron 59 voluntarios familiares de pacientes con insuficiencia renal crónica de los cuales 38 fueron mujeres y 19 hombres. Edad promedio de 33.84 ± 12.77 años, peso de 71.84 ± 15.20 Kg, IMC de 27.44 ± 5.23 Kg M2, PAM de 86.10 ± 10.55 mmHg, Creatinina sérica de $0.88 \pm .16$ mg/dl, y Depuración de creatinina de 108.75 ± 29.52 ml/min

Tabla 1 Con una correlación significativa con una $p < 0.01$ rho de .52 Fig 1. Asimismo la sensibilidad de 0.81% y especificidad de 0.86 %. Tiempo de lectura del Micral test II con una alícuota de 5ml de orina de 3 ± 3.9 minutos. Para la interpretación del RIA además de requerirse una recolección de 24 hrs se requiere juntar todas las muestras de un Kit y después correr todas las muestras en un tiempo aproximado de 4 hrs. **Conclusiones.** La Tira Reactiva en este estudio demuestra poder ser útil en la práctica clínica diaria.

Comparative assay between semiquantitative strips (Micral test II®) and radioimmunoassay (RIA) in order to determinate microalbuminuria. Godoy-Bernabe A, Cuamba NI, Ortega G, Pasos AG, Ramirez I, Cardenas I, Normandia A y Osorio-Bretón MP. Departamento de Nefrologia y Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".IMSS. **Objetives.** To determinate it's correlation between both assays and to determinate it's sensibility and specificity. **Study designs.** Diagnoses Probe. **Methods** We invitated Renal chronic failure sublings in order to recolect 24 hrs urine in order to assay microalbuminuria with both methods. **Results.** We studied 59 voluntanes patients, 38 females and 19 males, average age 33.84 ± 12.77 years, weigth 71.84 ± 15.20 Kg, Body Indez Mass 27.44 ± 5.23 Kg M2, Mean Arterial Blood Pressure 86.10 ± 10.55 mmHg, Senc creatinine $0.88 \pm .16$ mg/dl, and Clearence creatinine 108.75 ± 29.52 ml/min Table 1. Significant correlation ($p < 0.01$ rho de .52) Fig 1. Sensibility and Specificty of 0.81% and 0.86 % respectively. **Conclusions.** Micral test stripes are a good alterantive in the clinical daily practice .

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

EL 20 al 30% de pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) desarrollan nefropatia diabetica, y de estos el 30 al 40% progresan a la insuficiencia renal cronica en etapa terminal (IRCT) ¹. El desarrollo de ND clinica y de alteraciones vasculares, aumenta el riesgo cardiovascular lo que se asocia con un incremento en la mortalidad de los mismos² y es mayor en relacion con la poblacion no diabetica. La mortalidad varia con la edad de aparicion y tiempo de evolucion de la misma³, asi como en los diferentes paises del mundo⁴.

Las complicaciones agudas como las infecciosas y metabolicas son predominantes en pacientes con corto tiempo de evolucion de la DMID, sin embargo la ND clinica y las enfermedades cardiovasculares se presentan en pacientes de largo tiempo de evolucion de la DMID y corresponden en un 70 a 80% de las causas de defuncion².

En el Instituto Mexicano del Seguro Social hasta 1996 la ND ocupa la primera causa de IRCT⁵, por lo que se considera un problema de salud publica. Lo anterior tiene mucha importancia para tratar de realizar maniobras de prevencion, por lo que si tomamos en cuenta la Historia Natural de la ND y el modelo de intervencion para retardar la progresion del daño renal según estudios multicentricos la determinacion de microalbuminuria es muy importante para prevenir la progresion del daño.

Por tanto en el estadio I y II hasta algunos años no se habian propuesto ninguna intervencion terapeutica preventiva^{6,7}, sin embargo recientemente se ha demostrado en un pequeño grupo de pacientes el reestablecimiento de la reserva funcional renal con el uso de dosis bajas de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina a pesar de estar con descontrol metabolico⁸, lo que traduce mejoría a la hiperfiltración y por tanto a la hipertension

intraglomerular responsables de la expansión glomerular ⁹ y del futuro daño irreversible que favoreciera la aparición de la microalbuminuria.

La microalbuminuria es un marcador de alto riesgo para desarrollar ND clínica o evidente así como de enfermedad cardiovascular en los pacientes tanto con DMID como en los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente(DMNID)¹⁰⁻¹².

La microalbuminuria ha sido definida usando diferentes unidades de medición. De acuerdo a la Convención de Gentoftte-Montecatini¹³, microalbuminuria esta presente cuando la tasa de excreción urinaria de albumina (TEAU) en 24 horas, o en un periodo corto de tiempo de colección de orina durante el día esta en los rangos de 30 a 300 mg-24hrs. (20 a 200ug-minuto) equivalente 0.46 a 4.6 umol-24hrs^{14,15}. Así por acuerdo internacional ^{1,13} se considero como el nivel predictivo mas bajo de 30mg-24hrs(20ug-24hrs) para comparar los resultados de varios grupos internacionales¹³.

La microalbuminuria se ha considerado tambien como un marcador para valorar riesgo de aterosclerosis en poblacion no diabetica¹⁴⁻¹⁵.

El detectar por tanto microalbuminuria en los pacientes diabéticos y no diabeticos es un factor pronostico que nos ayuda a realizar maniobras preventivas dietetico-farmacologicas para evitar complicaciones y mayor costo en los tratamientos de rehabilitacion^{2,6}.

Existen diferentes tecnicas para cuantificar albumina (Estándar de oro) las mas comunmente utilizadas son. 1) RIA (radioinmunoanálisis), la cual puede ser llevada a cabo por una tecnica de doble anticuerpo, la albumina en la muestra de orina compete con una suma conocida de albumina marcada por sitios de union fijos de anticuerpos. La albumina puede ser separada de la albumina fijada por inmunoabsorción del anticuerpo. La concentración de la albumina en la muestra es inversamente proporcional a la radioactividad. 2) Técnica inmunoturbidimétrica, depende sobre la turbidez de la solución cuando

albúmina en una muestra de orina reacciona con un anticuerpo específico. 3) Nefelometría con láser, o bien por 4) análisis inmunoabsorbente, cuya sensibilidad y especificidad así como valor predictivo varía entre cada uno de ellos. La precisión de estos diferentes métodos parece ser similar, y la elección entre ellos es ampliamente determinada por aproximación, costo y conveniencia. Así se reporta un coeficiente de variación intra ensayo entre inmunoturbidimetría y nefelometría de 6.6 % 11.5 a bajas concentraciones. Y un coeficiente de variación inter ensayo de 11.4% y 11.5% a bajas concentraciones, y de 5.4 % y 1.4% altas concentraciones entre estas dos técnicas.

Se han ideado nuevas tiras reactivas inmunométricas, que detectan cifras menores de albumina en relación a Albustix® (Bayer), como Micro-Bumintest (Ames, Miles Diagnostics Division, Elkhart, IN), el cual utiliza una tableta reactante que contiene el indicador dye bromphenol azul. Y el otro que es uno de los más extensamente investigado es el Micral test®¹⁹ (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany). Concluyéndose en un estudio multicéntrico (Mogensen) una sensibilidad de 96.7% y una especificidad de 71%, un valor predictivo negativo de 0.95 y un valor predictivo positivo de 0.78 con una prevalencia de muestras de estudios (método de laboratorio) de 52%.

Por tanto el contar con esta técnica de una simple tira reactiva, podrá ser una alternativa para un diagnóstico temprano de daño renal y detener la progresión del mismo.,

En base a lo anterior decidimos realizar un estudio comparativo entre esta tira y RIA en población de riesgo para nefropatía, como lo son familiares de pacientes con insuficiencia renal crónica. Con el fin de obtener experiencia en nuestro medio.

OBJETIVOS.

1. Determinar la correlación entre RIA y tira reactiva semicuantitativa Micral test II®[®], en el diagnóstico de microalbuminuria en población de riesgo para insuficiencia renal crónica.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad de la Tira reactiva semicuantitativa Micral test II®[®] vs RIA para determinar microalbuminuria en este grupo de pacientes.

Programa de trabajo.

Tipo de estudio.

Es un estudio prospectivo, trasversal, observacional, comparativo, abierto.

Descripción general del estudio.

Se invitó a pacientes del servicio de Nefrología familiares de pacientes con Insuficiencia renal crónica, a participar en este estudio, informandoseles que su participación era voluntaria y en caso de aceptar tener el compromiso de llevar a cabo la recolección de orina de 24 hrs y llevarlo al 2° piso de Nefrología para poder hacer las determinaciones de microalbuminuria por RIA y tira reactiva micral test II.

Se tomaran en cuenta tiempo paciente (recolección de 24 hrs) y tiempo personal involucrado en el proyecto (el tiempo utilizado por personal medico para llevar acabo la medición del volúmen de orina de la recolección de 24 hrs y toma de alícuotas, etiquetar, y enviar al laboratorio para centrifugar y procesar después por la química involucrada en el proyecto para determinar la microalbuminuria por RIA, así como el tiempo en la lectura por el investigador responsable y el asociado con la tira reactiva micral test II®. En esta primera fase en la hoja de recolección de datos se medirá tiempo requerido en cada una de las técnicas. Siendo los siguientes los criterios de inclusión. Pacientes de ambos sexos , de 18 a 50 años de edad, con antecedente de familiares con insuficiencia renal crónica sin infección de vías urinarias detectada por tira reactiva (labstixs), con presión arterial controlada, sin insuficiencia cardiaca, no encontrarse menstruando. Criterios de no inclusión con descontrol de la presión arterial, con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia cardiaca o bien en el caso de ser mujer estar menstruando. Los criterios de exclusión. Pacientes que decidan retirarse del estudio después de haber aceptado participar en el estudio, imposibilidad para obtener la muestra o para completar su lectura.

RESULTADOS.

Se estudiaron 59 voluntarios familiares de pacientes con insuficiencia renal crónica de los cuales 38 fueron mujeres y 19 hombres. Edad promedio de 33.84 ± 12.77 años, peso de 71.84 ± 15.20 Kg, IMC de 27.44 ± 5.23 Kg M², PAM de 86.10 ± 10.55 mmHg, Creatinina sérica de $0.88 \pm .16$ mg/dl, y Depuración de creatinina de 108.75 ± 29.52 ml/min Tabla 1. Con una correlación significativa con una $p < 0.01$ rho de .52 Fig 1. Asimismo la sensibilidad de 0.81% y especificidad de 0.86 %. Tiempo de lectura del Micral test II con una alicuota de 5ml de orina (la muestra de la mañana) de 3 ± 3.9 minutos. Para la interpretación del RIA además de requerirse una recolección de 24 hrs se requiere juntar todas las muestras de un Kit y después correr todas las muestras en un tiempo aproximado de 4 hrs.

CONCLUSIONES.

- 1.- En este estudio se comprueba una correlación significativa entre ambos métodos diagnósticos de microalbuminuria.
2. En base a la sensibilidad y especificidad encontrada para la Tira reactiva Micral-test II en relación al Estándar de Oro elegido, se considera un método diagnóstico seguro.
3. Por otra parte el método diagnóstico para microalbuminuria utilizando la tira reactiva Micral- test es muy sencilla, rápida y segura.
4. En relación a lo anterior esta prueba diagnostica en la practica clínica diaria será de vital importancia para realizar diagnóstico oportuno de nefropatia incipiente y saber que pacientes pueden tener riesgo cardiovascular al detectar tempranamente microalbuminuria.

Referencias.

1. The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47;1703-20.
2. Incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus as related to mortality and cost-benefit of early intervention. Knut-Borch-Jonhsen, Mogensen CE (ed) *The Kidney and Hypertension in diabetes mellitus*. Copyright 1996 by Kluwer Academic Publisher, Boston, Dordrecht. London, p107-113.
3. The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull.* 1989;36: 336-348.
4. Diabetes Epidemiology Research International (DERI). Mortality Study Group. Mayor Cross-Country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Care* 1991;14:49-54.
5. Su-Herandez L, Abascal-Macias A, Mendez-Bueno J, Paniagua R and Amato D. *Peritoneal Dialysis Int* 1996;16:362-365.
6. De Fronzo RA (1992). *Diabetes nephropathy-histology*. Tenth comprehensive nephrology review course, UCLA (University of California, Los Angeles,USA) paginas 159-70
7. Renner R, Landgraf R. The PROSIT-Project Proteinuria screening and intervention project.
URL:<http://www.med.uni.muenchen.de/mki/endokrin/diabetes/prosit.htm>
8. Osorio-Bretón MP, Amato-Martínez D, Muñoz R y cols. Recovery of renal functional reserve and modification on metabolites on nitric oxide in stage I-II Diabetic Nephropathy in review.

9. Kilaru PK, Bakris GL. Calcium channel blockade and /or ACE inhibition in diabetic hypertensive nephropathy. In combination Drug Therapy for Hypertension, Opie LH, Messerli F, eds. 1996
10. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T et al. Cohort study of predictiv value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871-874.
11. Messent JWC, Elliot TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H et al. Prognostic significance of microalbuminuriain insulin -dependent diabetes mellitus. A Twenty three follow-up study .*Kidney Int* 1992; 41:836-839.
12. Mattok MB, Morrish NJ, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald AP et al. Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992;41:736-41.
13. Mogensen CE, Chchati A Christensen CK, Close CF, Deckert T et al. Microalbuminuria: an early markers of renal involvement in diabetes. *Uremia invest* 1985-86;9:85-95.
14. Yudin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects: Islington diabetyes survey. *Lancet* 1988;ii:530-33.
15. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen :Microalbuminuria as predictorincrease mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.
16. Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria potencial marker for increased cardiovascular risk factors in non diabetic subjects. *Arterioesclerosis* 1990;10:727-31.
17. Mogensen CV et al, Multicenter Evaluation of Micral-tesdt II® Strip, an Immunologic Rapid Rapid test for Detection of Microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1642-46.

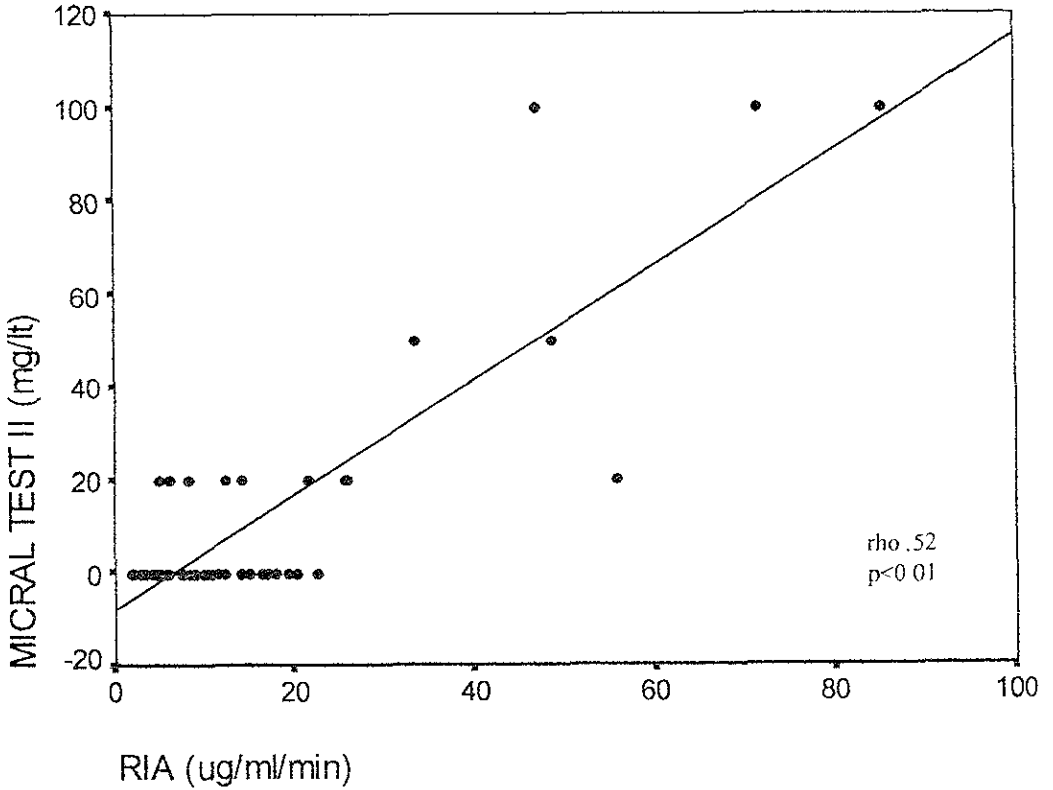
Tabla 1.

Datos generales.

Pacientes No.	59
Sexo F/M	38/19
Edad (años)	33.48 ± 12.77
Peso (Kg)	71.84 ± 15.20
IMC KgM2	27.44 ± 5.23
PAM (mmHg)	86.10 ± 10.55
Creatinina sérica mg/dl	0.88 ± .16
Depuración de creatinina ml/min	108.75 ± 29.52

RIA vs Tira reactiva semicuantitativa Micral test II®

Determinación de Microalbuminuria



1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025