

11227
12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I S S S T E

LA DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE
12 HORAS DURANTE LA NOCHE COMO VALOR
PRONOSTICO EN LA ESTADIFICACION DE LA
INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS 2

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A ;

DR. DAVID LAÑORVE CLAVEL

ASESOR DE TESIS DR LUIS ROMERO GALLEGOS



ISSSTE

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

REVISADO
DIC. 4 1998

JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA

FIRMAS

DR. ENRIQUE RODRIGO JIMENEZ
Coordinador de Curso de
Especialización de Medicina Interna.

DR. JAIME MADARIAGA MARQUEZ
Jefe del Servicio de Enseñanza e
Investigación.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
I. V. I. C.
Dpto. de Investigaciones
DIC. 5 1998
HOSPITAL TACUBA
REVISADO

DR. LUIS ROMERO GALLEGOS
Asesor de Tesis.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. A. M.

DR. DAVID AÑORVE CLAVEL.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTENIDO

➤ RESUMEN

➤ SUMMARY

➤ INTRODUCCION

➤ MATERIAL Y METODO

➤ RESULTADOS

➤ CONCLUSIONES

➤ BIBLIOGRAFIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN



El objetivo es valorar la utilidad que tiene la determinación de la depuración de creatinina en orina de 12 horas en la noche, comparada con la de 24 horas como marcador para clasificación del grado de nefropatía en pacientes con Diabetes Mellitus 2.

Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo y abierto, en pacientes con Diabetes Mellitus 2, del servicio de Medicina Interna del Hospital General Tacuba del ISSSTE que no se encontraran en programa de Hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se estudiaron 88 pacientes de los cuales ingresaron al estudio un total de 39 pacientes, 17 del sexo masculino y 22 del femenino, con edades comprendidas entre 44 y 84 años con una media de 64 años. A todos los pacientes se les tomaron muestras para Química Sanguínea, recolección de orina de 12 horas durante la noche y de 24 horas, con un intervalo de comparación entre las mismas de 24 a 48 horas, las muestras fueron procesadas con un equipo Synchron Cx5, marca Beckman y se realizó el cálculo con la fórmula de depuración de creatinina endógena. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la "t" de Student, con el cual se identificaron los grados de libertad, además de la media y la desviación standard.

Se pudo observar que la depuración de creatinina en orina de 12 horas, es mayor a la de 24 horas, obteniéndose una desviación standard de 33.17 para el grupo de 12 horas y 26.51 para el de 24 horas con una $p < 0.05$, la cual no es estadísticamente significativa.

También pudimos observar que la depuración de creatinina de 12 horas con recolección de orina por la noche, no es un parámetro confiable para la estadificación del daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus 2.

SUMMARY

The objective is to value the utility that has the determination of the creatinine clearance in urine of 12 hours in the night, compared with that of 24 hours like marker for classification of the degree of nephropaty in patients with Mellitus Diabetes 2

It was carried out a study observacional, traversal, comparative and open, in patients with Mellitus Diabetes 2, of the service of Internal Medicine of the Hospital General Tacuba of the ISSSTE that they are not in program of hemodiálisis or dialysis peritoneal. 88 patients were studied of which they entered the study 39 patients' total, 17 of the masculine sex and 22 of the feminine, with range age between 44 and 84 years with media 64 years. To all the patients took them samples for Sanguine Chemistry, gathering of urine of 12 hours during the night and of 24 hours, with an interval of comparison between the same of 24 to 48 hours, the samples were processed with a Synchron Cx5 equipment, Beckman mark and the calculation was made it with the formula of creatinine clearance endógena. The statistical analysis was carried out by means of the "t" of Student, with which they identified the degrees of freedoms, besides the media and the standard deviation.

It could observe that the creatinine clearance in urine of 12 hours, it is higher that of 24 hours, obtaining a standard deviation of 33.17 for the group of 12 hours and 26.51 for that of 24 hours with a $p < 0.05$, which it is not significant.

We could also observe that the creatinine clearance of 12 hours with gathering of urine in the night, it is not a reliable parameter for the estadification of the renal damage in patients with Mellitus Diabetes 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En 1842, William Bowman⁽¹⁴⁾ sugirió, sobre la base de sus estudios anatómicos, que el agua y las sales se filtraban a través de los capilares glomerulares, mientras que los restantes componentes de la orina se secretaban en los túbulos.

En 1844, Karl Ludwig⁽¹⁴⁾ propuso, que casi todo el proceso de formación de la orina se basaba en la filtración; el agua y otras sustancias aprovechables para el organismo difundían en forma retrógrada hacia la sangre a través de las paredes de los túbulos, que él pensaba que estaban dotados de una permeabilidad selectiva.

En 1874, Rudolph Heidenhain⁽¹⁴⁾, utilizó diversos colorantes que permitieron la observación de que en ciertas circunstancias los colorantes se acumulan en las células tubulares a niveles de presión sanguínea demasiado bajo para justificar la filtración, llegando a la conclusión de que la formación de orina era fundamentalmente un conjunto de procesos secretorios.

En 1895, Overton⁽¹⁵⁾ observó que la solubilidad de una variedad de moléculas en aceite de oliva se correlacionaba con su permeabilidad en membranas celulares.

En 1926, Rehberg⁽¹⁵⁾ utilizó por primera vez la depuración de creatinina endógena como una medida de índice de filtración glomerular. Dado que la creatinina es excretada en el hombre y en los primates por secreción así como por filtración, su depuración excede a la depuración simultánea de inulina.

A inicio de los años 30s, A. N. Richards⁽¹⁵⁾ y sus colaboradores, le proporcionaron el lugar adecuado a la secreción tubular.

En 1935, Richards, Westfall y Bott⁽¹⁵⁾ y por Shannon y Smith⁽¹⁵⁾ utilizaron por primera vez la inulina para medir el índice de filtración glomerular.

En 1937, Homer Smith⁽¹⁴⁾ en su monografía clásica dió los aspectos esenciales del complicado proceso de formación de la orina tal como lo conocemos en la actualidad.

En 1940, Smith⁽¹⁴⁾ y colaboradores hablaron del equilibrio de la presión de filtración, que es la igualdad entre la diferencia de la presión hidráulica transcápilar que favorece la filtración y la diferencia de presión coloidosmótica que se le opone

La teoría moderna de la formación de orina sostiene que el volumen excretado por día es el residuo relativamente pequeño de dos grandes procesos opuestos, en primer lugar la ultrafiltración de líquidos a través de los capilares glomerulares y, por el otro lado, una amplia reabsorción de casi todo este ultrafiltrado en virtud de procesos de transporte que operan a lo largo de los diversos segmentos del nefrón.

El índice de ultrafiltración a través del capilar glomerular está determinado por el desequilibrio entre los gradientes de concentración hidráulico transcápilar y coloidosmótica.

El riñón tiene la capacidad de mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de amplias variaciones de la presión arterial por encima de un valor de aproximadamente 80 mmHg. Este fenómeno se denomina autorregulación del flujo sanguíneo renal.

La determinación del índice de filtración glomerular proporciona una medida cuantitativa no sólo del proceso excretor, sino también del grado de reabsorción y secreción de sustancias por parte de los túbulos renales. La información sobre reabsorción y secreción está dada por la diferencia que existe entre el índice de filtración de una sustancia a través de la pared de los capilares glomerulares y la tasa con la cual la sustancia aparece en la orina final.

La inulina (PM 5,200), es un polímero similar al almidón de fructuosa derivado de la raíz de la planta de dalia y del alcaucil de Jerusalén, la cual ha sido usada desde 1935 como una medida del índice de filtración glomerular, que en el adulto humano es en promedio de 130 ml/min/sc.

Debido a cierto número de dificultades analíticas inherentes a la concentración de inulina en plasma y orina, se han hecho muchos intentos para identificar un marcador

sustituto para el índice de filtración glomerular. Existe un gran número de sustancias examinadas hasta la fecha que dan fe de las relativas desventajas que se tienen con cada una de las alternativas. Sin embargo, diversas sustancias han resultado moderadamente útiles no sólo para dar aproximaciones razonablemente cercanas del índice de filtración glomerular obtenido con inulina, sino también para reducir el tiempo y gastos involucrados en estas mediciones, el sustituto más comúnmente empleado es la creatinina

La creatinina urinaria deriva casi totalmente del catabolismo endógeno de creatinina sérica y de la fosfocreatina. Reconociendo que la creatinina urinaria está entre las más fácilmente medibles de las muchas sustancias concentradas.

Los cambios que la sangre experimenta en su paso por el riñón, en su mayoría, resultan en la formación de la orina. El glomérulo con sus arteriolas aferentes y eferentes, se acoplan a la función de filtración que conduce a la formación de orina primaria. Los capilares que rodean a los túbulos proximales pertenecen al sistema que desplaza la mayoría de ese volumen de regreso a la sangre, mientras que se conservan, en forma selectiva, las sustancias que van a excretarse en el líquido tubular. Los vasos rectos que acompañan a las asas de Henle, a los capilares que rodean al túbulo distal y a los túbulos colectores tienen propiedades que se adaptan al ajuste fino de la composición de la orina, que se relacionan con los requerimientos de la homeostasis del medio interno del organismo. Los riñones, con sólo 0.5% de masa corporal, reciben el 20% del gasto cardíaco. Con un valor promedio de alrededor de 5,000 ml/min/kg, la perfusión renal es más alta que la de cualquier otro órgano. Este promedio refleja fundamentalmente el flujo cortical, que es de 4,000 ml/min/kg, mientras que el de la médula externa es de 1,200 ml/min/kg y el de la parte interna de la médula es de aproximadamente 250 ml/min/kg. Como la corteza comprende más

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

del 75% de la masa renal, es la que recibe más de 90% del flujo sanguíneo total del riñón

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular se interconectan de manera tan íntima que es virtualmente imposible dar una descripción adecuada del primero sin tomar en cuenta debidamente a la segunda, especialmente en los aspectos que tienen que ver con sus regulaciones. "La tasa de filtración glomerular puede definirse como el volumen de plasma que se filtra por unidad de tiempo"

La formación de la orina es el resultado del funcionamiento renal y es el producto final del trabajo de los riñones. La función principal de los riñones es depurar al organismo de los productos de desecho y ayudan a la preservación de la homeostasis del medio interno

En el proceso continuo de formación de la orina se pueden distinguir tres fases consecutivas: La primera es la formación de un gran volumen de filtrado glomerular. En la segunda la mayor parte de este filtrado, todas las sustancias útiles al organismo, se reabsorben y la concentración de las sustancias que van a ser excretadas aumenta. En la tercera fase, la composición de la orina queda sujeta a cambios que son consecuencia de las necesidades de la homeostasis del medio interno

La urea y la creatinina son ejemplos de productos de desecho del metabolismo que se secretan por un mecanismo simple debido a la filtración glomerular. Sus niveles sanguíneos en consecuencia, muestran una relación inversa con la tasa de filtración, la cual es un índice del tejido renal que funciona. La urea es un parámetro menos útil, ya que su producción depende de la ingestión de proteínas y de su metabolismo. La depuración plasmática de creatinina se utiliza como medida de la filtración, ya que es tan exacta como la depuración plasmática de inulina. Como el grado de secreción tubular es variable, el índice de filtración glomerular puede sobrestimarse, pero esto se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

compensa con el hecho de que los métodos convencionales dan valores sanguíneos muy altos, y que la depuración en 24 horas es menor que la depuración en la mañana durante la sobrecarga de agua.

Las lesiones histológicas de la nefropatía diabética se caracterizan por un engrosamiento progresivo y difuso de la membrana basal, que comienza en los glomérulos extendiéndose más tarde a la cápsula de Bowman y a la membrana basal peritubular. La IgG, la albúmina y otras proteínas plasmáticas, infiltran esas membranas basales. Simultáneamente se acumula material amorfo en la matriz mesangial. Esto puede avanzar hasta llegar a la típica glomerulosclerosis nodular y difusa de Kimmelstiel y Wilson. La hialinización de las arteriolas aferente y eferente y el depósito de sustancias eosinófilas homogéneas en las asas capilares y en la cápsula de Bowman, completan el cuadro.

Una nefropatía clínicamente evidente aparece, en general, cerca de 10 años después haberse iniciado la Diabetes. Se ha demostrado desde hace mucho tiempo, que el espesor de la membrana glomerular aumenta en forma notable en la Diabetes Mellitus. La nefropatía diabética se caracteriza por cambios funcionales precoces, aumento en la tasa de filtración glomerular y albuminuria subclínica, que pueden persistir durante muchos años, junto con cambios en la composición de la membrana basal y con lesiones en el mesangio. Una nefropatía evidente desde el punto de vista clínico aparece en forma tardía y se caracteriza por una progresión inexorable y rápida hacia la insuficiencia renal.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es:

Valorar la utilidad de la determinación de depuración de creatinina en orina de 12 horas, comparada con la determinación de 24 horas como marcador para estadificar el grado de nefropatía en pacientes con Diabetes Mellitus 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo y abierto, en pacientes con Diabetes Mellitus 2, que no se encontraran en algun programa de sustitución de la función (diálisis y hemodiálisis), que estuvieran hospitalizados en el servicio de Medicina Interna o bajo control en la consulta externa, del Hospital General Tacuba ISSSTE durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo al 1º de Septiembre de 1998.

Se estudió a un total de 88 pacientes, de los cuales solo ingresaron al estudio 39, 17 (34%) del sexo masculino y 22 (66%) del sexo femenino, con edades comprendidas entre 44 y 84 años de edad (Tabla 1) con una media de 64 años, quienes cumplieron con los siguientes Criterios de inclusión: Glucemias centrales menores a 200mg/dl, recolección adecuada de orina de 12 y 24 horas, que no tuvieran enfermedades sistémicas descontroladas, sin tratamiento con diurético y que no se encontraran en programa sustitutivo de función renal, excluyéndose a los que tenían glucemias centrales mayores de 200 mg/dl, recolección inadecuada de orina, enfermedad sistémica descontrolada o agudizada, tratamiento con diurético y que estuvieran con tratamiento sustitutivo de la función renal

De los 49 pacientes que fueron eliminados del protocolo se debió a descompensación y/o muerte durante el estudio, falta de reporte de laboratorio o reportes incompletos.

A todos los pacientes se les tomó muestras de Química Sanguínea, así como recolección de orina de 12 horas por la noche y de 24 horas, con un periodo de diferencia de 24 a 48 horas entre ambas; concentrándose los resultados en la hoja de recolección de datos en la cual se incluyó a pacientes hospitalizados y a los de la



consulta externa.

Las muestras de sangre y orina comparativas de 12 y 24 horas, fueron procesadas con un equipo Synchron CX5, marca Beckman, y el calculo de la depuración de creatinina se realizó con la siguiente formula:

$$\text{Dep. de creatinina endógena} = \frac{\text{Creat. Urinaria) (Vol. Urinario/min)}}{\text{Creatinina sérica}}$$

Realizándose un factor de corrección de 0.85 en el sexo femenino debido a la masa corporal.

El análisis estadístico que se utilizó fue la "t" de Student con el cual se identificaron los grados de libertad, además de la media y la desviación standard.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO FORMA
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se observó que la determinación de creatinina en orina de 12 horas difiere a la de 24 horas, encontrando que el volumen recolectado durante la noche es mayor en relación al volumen emitido durante el día . Por lo tanto la depuración de creatinina fue mayor en el grupo de 12 horas, obteniéndose una desviación standard de 26.51 para el grupo de 12 horas y 33.17 en el grupo de 24 horas ($p < 0.05$), lo cual no es estadísticamente significativo. (Fig 1)

En relación al sexo no hubo diferencias significativas en ambos grupos de estudio (Fig 2 y 3)

Esto nos llevó a determinar que la medición de creatinina en orina de 12 horas NO es un parámetro confiable para estadificar el grado de afección renal en los pacientes diabéticos tipo 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS DE LA DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 Y 12 HORAS

PAC.	SEXO	DEPURACION DE CREATININA (ML/MIN)	
		24 HRS	12 HRS
1	M	49.17	54.75
2	M	26.96	35.33
3	F	40.67	65.27
4	M	6.63	9.57
5	M	82.44	80.48
6	M	69.58	83.33
7	F	86.06	99.17
8	M	22.27	33.27
9	F	11.17	15.13
10	M	71.88	102.15
11	F	4.50	5.57
12	F	48.51	78.26
13	F	41.32	52.04
14	M	15.97	28.28
15	M	52.20	69.62
16	F	25.81	32.11
17	F	25.10	53.83
18	M	11.76	19.42
19	M	100.33	64.68
20	F	66.72	60.97
21	F	48.17	88.61
22	M	29.58	51.39
23	F	79.05	93.49
24	M	87.31	101.33
25	F	84.01	102.39
26	M	43.43	48.59
27	F	56.13	77.68
28	F	32.64	35.22
29	F	88.70	53.64
30	F	84.01	103.44
31	F	72.72	100.75
32	M	25.29	61.26
33	F	63.14	44.36
34	M	19.98	32.88
35	F	40.44	42.42
36	M	37.30	72.13
37	F	27.99	57.89
38	F	57.38	49.67
39	F	61.93	110.71

Tabla 1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 Y 12 HORAS

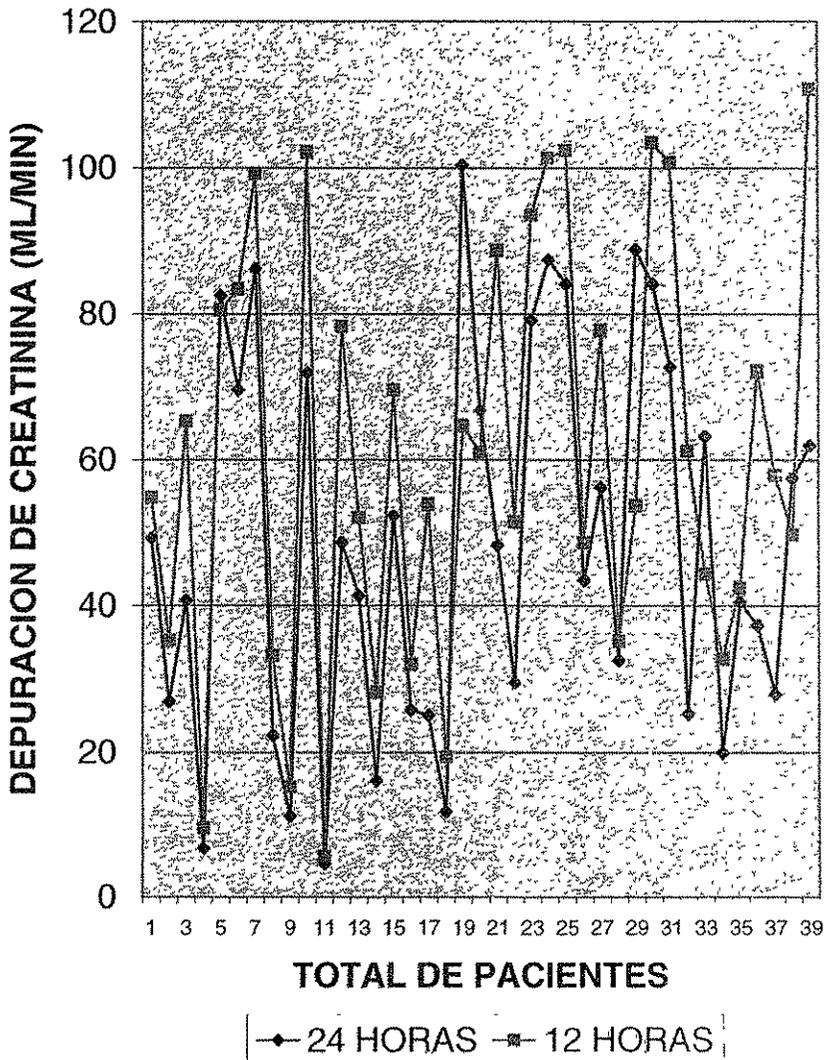


FIGURA 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEPURACION DE CREATININA EN EL SEXO MASCULINO

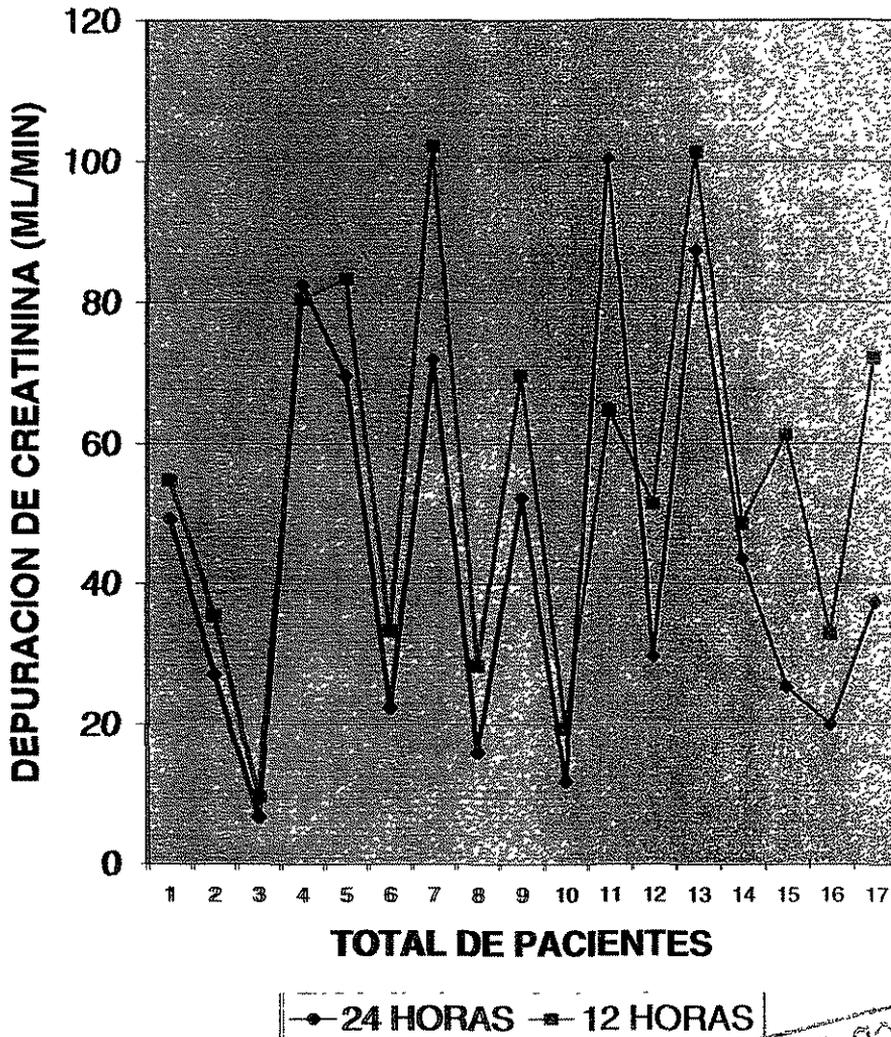


FIGURA 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEPURACION DE CREATININA EN EL SEXO FEMENINO

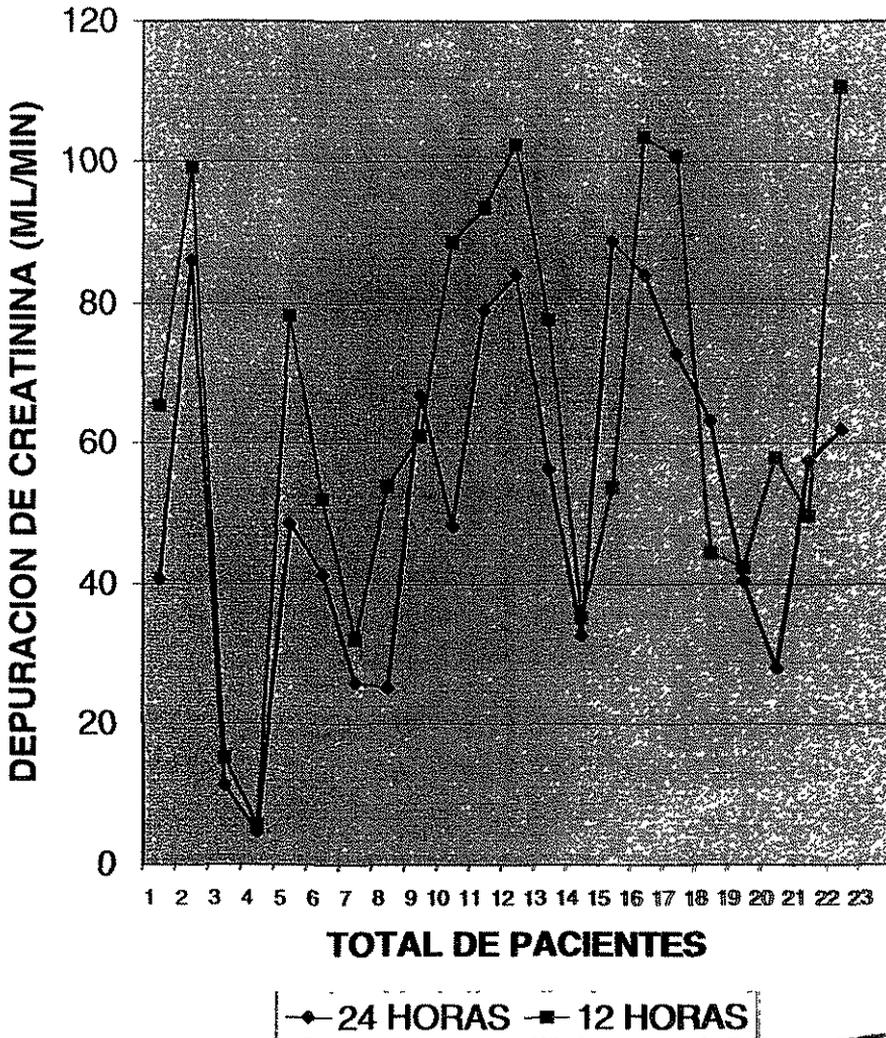


FIGURA 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

En el presente estudio observamos que la depuración de creatinina de 12 horas con recolección de orina por la noche NO es un parámetro confiable para estadificar el daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus 2. Por lo que debe continuarse la recolección de orina de 24 horas, que es el parámetro confiable para predecir el grado de daño renal de acuerdo a la clasificación internacional de Mogensen, la que también tiene valor pronóstico en estos pacientes. Aunque deberá de tomarse en cuenta la edad y evolución de la patología de base así como la actividad física del paciente además de ritmo circadiano para obtener mejores elementos para apoyar esta conclusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1.- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine
Nephron 1976;16(1) 31-41

2.- Deray G, Achour A, Cacoub P, Baumelou A. Creatinine clearance in chronic renal
failure. Comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine
Nephron. 1987;47(1):74.

3.- Endres P, Kley R, Heintz R. The effect of acute diuresis aumtentation on urea and
creatinine clearance in healthy people and in patients with chronic renal insufficiency
Klin Wochenschr 1975,53(12):575-578.

4 - Friedman JR, Norman DC, Yoshikawa TT Correlation of estimated renal function
parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly J Am Geriatr
Soc 1989,37(2):145-149



5.- Kesteloot H, Joossens JV On the determinants of the creatinine clearance a
population study. J Hum Hypertens. 1996;10(4):245-249

6 - Labeeuw M, Fouque D, Hadj Aissa A, Laville M, Zech P, Pozet N (Is it possible to
use creatinine for following the development of renal insufficiency)?
Nephrologie.1990,11(4):231-235.

7 - Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during
antihypertensive treatment. Lance 1995,345(8952) 749-751

8.- McElduff A, Shuter B, Cooper R, Davies L, Fulcher G, Hoschl R, Wilmshurst E. Measuring renal function in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1997;11(4):225-229.

9.- McLigeyo SO. Calculation of creatinine clearance from plasma creatinine. *East Afr Med J*. 1993;70(1):3-5.

10.- Rosansky SJ, Menachery SJ, Wagner CM, Jackson K. Circadian blood pressure variation versus renal function. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):716-721.

11.- Schuck O, Teplan V, Nadvornikova H, Skibova J. Relation between creatinine clearance and glomerular filtration in various stages of chronic renal disease. *Vnitř Lek*. 1992;38(12):1181-1186.

12.- Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. *Clin Chem*. 1994;40(12):2276-2281.

13.- Svendsen UG, Munck O, Czartoryski A, Stafanger G. (51Cr)EDTA plasma clearance and endogenous creatinine clearance in advanced renal insufficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;38(8):777-779.

14.- Barry M. Brenner. *El riñón*. Edición tercera, Buenos Aires Argentina; Editorial Médica Panamericana. 1989, pp 97-147.

15.- G. K. Van Der Hem. *Nefrología*. Edición tercera, México D.F; Editorial El Manual Moderno. 1997, pp 15-38.

