

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“ESTANDARIZACION DE LA DEPURACION RENAL DE IOHEXOL COMO
MARCADOR DE LA FILTRACION GLOMERULAR.”**

**TESIS QUE PRESENTA
DR. JULIO CESAR LOPEZ REYES
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

ASESORES

DR. JOSE RAMON PANIAGUA SIERRA

DRA. MARIA EUGENIA GALVAN PLATA

MEXICO, DF.

MARZO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DOCTORA

**DIANA MENEZ DIAZ
JEFATURA DE ENSEÑANZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

DOCTOR

**JOSE HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

DOCTOR

**JOSE RAMON PANIAGUA SIERRA
JEFE DE LABORATORIO DE INVESTIGACION DE ENFERMEDADES
NEFROLOGICAS**

DOCTORA

**MARIA EUGENIA GALVAN PLATA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

AGRADECIMIENTOS

**A LA DRA. MARIA EUGENIA GALVAN PLATA
POR SU COLABORACION, DEDICACION Y PACIENCIA PARA LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.**

**AL DR. JOSE RAMON PANIAGUA SIERRA
POR SU COLABORACION, DEDICACION Y PACIENCIA PARA LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.**

**A MI ESPOSA ASUNCION Y A MIS HIJAS KATYA ALEJANDRA Y
MONSERRAT POR EL TIEMPO SACRIFICADO, Y POR ESPERARME TODOS
ESTOS AÑOS.**

A CLAUDIA VOLANTIN POR SU VALIOSA COLABORACION

A MIS PADRES Y HERMANOS POR HABER CREIDO EN MI.

**AL SERVICIO DE LABORATORIO DE INVESTIGACION DE
ENFERMEDADES NEFROLOGICAS DE UMAE CMN SIGLO XXI.**

A1

INDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCION.....	7
JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	12
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
ANALISIS ESTADISTICO.....	21
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	33
ANEXOS.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	37

RESUMEN:

El índice de filtrado glomerular (IFG) es el marcador de daño renal más comúnmente utilizado. Por facilidad se evalúa mediante la depuración de creatinina. Sin embargo, esta técnica adolece de muchos inconvenientes, entre los que se incluyen: su dependencia de la función tubular, necesidad de recolección de orina, dependencia de ingesta de carne y de la masa muscular del sujeto. La técnica de referencia es la depuración de inulina, pero esta es impráctica por la necesaria cateterización del paciente y el tiempo que dura el estudio. En este trabajo se estudió la correlación entre pruebas alternativas para medir la filtración glomerular.

Se realizó un estudio transversal en 41 pacientes. En cada paciente se aplicó iohexol 5 mL IV y se tomaron muestras de sangre a los 2 minutos y 3, 5, 7 y 24 h después de la inyección y se colectó la orina en el periodo entre 7 y 24 h. En las muestras se midieron: creatinina (colorimétrico), iohexol (HPLC) y cistatina (inmunoanálisis). El volumen de distribución del iohexol se calculó por fórmula y por impedancia bioeléctrica. La filtración glomerular (FG) se encontró en un rango amplio entre 20 y 100 mL/min. La filtración glomerular medida por iohexol en muestra única fue dependiente del tiempo y se estabilizó a las 7h de aplicado el bolo. La correlación entre los métodos fue variable pero significativa, con valores máximos de $r=0.823$ ($p<0.01$) entre iohexol a las 7 h y cistatina.

Se concluye que la depuración de iohexol medida en aplicación en bolo y en muestra única, así como la cistatina son alternativas útiles para la evaluación clínica de la filtración glomerular.

INTRODUCCION:

Actualmente, en la práctica clínica diaria, la medición de la función renal es indispensable para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales o simplemente para determinar la disminución fisiológica de la función renal debida al envejecimiento y en consecuencia ajustar las dosis de ciertos medicamentos (1).

El parámetro más importante en la evaluación del funcionamiento renal es el porcentaje de filtración glomerular (2,3). En ocasiones resulta complejo y a veces está fuera del alcance de la práctica clínica la medición de la filtración glomerular; es por eso, que a lo largo de los años se han desarrollado varias fórmulas para estimar esta última, tales como la de Cockcroft-Gault, Levey y la del estudio MDRD (Modification of Renal Disease). Estas ecuaciones han demostrado cierta utilidad pero no del todo precisión, ya que todas ellas utilizan la medición de creatinina. (4, 5, 6, 7).

La creatinina sérica es un mal marcador endógeno de la filtración glomerular ya que se incrementa cuando la función renal disminuye 50% aproximadamente de su valor normal. (8) Su excreción varía con la edad, el género, el ejercicio físico y la masa muscular de cada individuo. La depuración de creatinina sérica endógena, medida en una recolección de orina de 24 horas resulta en una estimación inadecuada de la filtración glomerular especialmente en aquellos pacientes con disminución de la función renal, debido a un aumento compensatorio en la secreción tubular de la molécula de creatinina, lo que limita su validez como marcador. (1).

La filtración glomerular también puede ser determinada midiendo la depuración plasmática de un marcador exógeno administrado directamente al torrente sanguíneo. Un marcador ideal debe tener las siguientes características: ser filtrado libremente en la membrana glomerular, no unirse a proteínas plasmáticas, no ser reabsorbido, secretado o metabolizado por el túbulo renal, y no afectar la filtración glomerular. (2).

Algunos ejemplos de marcadores exógenos son: a) los polisacáridos como la inulina o la inulina marcada, b) quelantes hidrosolubles marcados como el $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{TC-DTPA}$ y los quelantes no marcados como el Gd-DTPA ; c) medio de contraste urográfico marcado con isótopos radioactivos como el I-131-diatrizoato , y el I-131-iotalamato ; y d) medio de contraste urográfico no marcado como los monoméricos iónicos (metrizoate, diatrizoate, iotalamato) y los no monómeros no iónicos (iohexol, iopamidol, iopromide).

La depuración de inulina sigue siendo considerada como estándar de oro sin embargo su precio es elevado, el proceso consume mucho tiempo, requiere de una infusión constante para mantener niveles plasmáticos estables y de la colección de orina de 24 horas, lo cual limita su utilidad en la práctica clínica. Los agentes radioisotópicos como el $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{TC-DTPA}$ han mostrado resultados comparables con los de la inulina, sin embargo el tiempo para poder determinar el índice de filtrado glomerular con estos marcadores es de aproximadamente 24 horas, en comparación con el Iohexol el cual puede determinar la función renal con una sola toma a las 5 horas de administrado. Además, a diferencia del Iohexol, ambos marcadores aunque

en bajo grado son agentes radioactivos, y esto limita su uso principalmente en mujeres embarazadas. (1)

En 1984, la depuración de Iohexol se introduce en Europa como método de determinación de la filtración glomerular, y desde 1998 es el método estándar de mediciones de filtración glomerular en estos hospitales.

El Iohexol es un medio de contraste no iónico de baja osmolaridad, exento de efectos adversos, que puede ser utilizado con seguridad también en mujeres embarazadas y niños. Es considerado como un marcador adecuado de la filtración glomerular ya que después de la administración endovenosa de un solo bolo, se recupera completamente en la orina; la eliminación ocurre por filtración glomerular, sin evidencia de secreción tubular o reabsorción. La depuración del iohexol ha sido utilizada en hospitales de Europa desde hace más de 15 años , mostrando ser un método exacto y confiable en la determinación de la filtración glomerular.(9) además de que el proceso es altamente reproducible y tiene correlación con la depuración renal de inulina y la depuración plasmática del ^{51}Cr - EDTA.(10)

El Iohexol puede ser cuantificado por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), por mediciones químicas basadas en la determinación de iodinación, o por absorción de rayos X. En la práctica clínica, HPLC tiene sus ventajas por la sensibilidad y especificidad lo cual responde bien a las demandas logísticas de la medicina clínica. El HPLC es una técnica basada en la separación y cuantificación de Iohexol por afinidad cromatográfica después de la precipitación de proteínas plasmáticas, el Iohexol esta presente

en el plasma en forma de dos isómeros, los cuales pueden ser usados para su cuantificación.

En la práctica clínica, se han descubierto numerosas sustancias endógenas y exógenas, que pueden intervenir en la cuantificación del iohexol especialmente un metabolito del paracetamol (glucurónico de paracetamol) el cual interfiere con los picos cromatográficos de Iohexol.

La depuración de Iohexol fue originalmente descrita usando un diseño similar al empleado para la depuración de ^{51}Cr -EDTA. Sin embargo, en la mayoría de los sujetos la depuración y la curva de eliminación, pueden ser exactamente estimadas por una sola toma después de tres o cuatro horas de la inyección de Iohexol. Un prerequisite para esta simplificación es la distribución del volumen corporal, el cual debe ser calculado exactamente por los datos antropométricos (peso, talla, edad y sexo). En la práctica la concentración calculada a la hora 0 y las concentraciones medidas a las 3 a 4 horas proveen una determinación exacta de la filtración glomerular.

La depuración de iohexol además de ser segura y por su bajo costo, ofrece ser un método preciso, con la cualidad de poder ser determinado en un breve periodo de tiempo (5 horas) después de ser administrado por vía intravenosa, lo cual reduce el tiempo de evaluación de la función renal en pacientes ingresados a hospitales como el nuestro: por lo que es necesario la estandarización de la prueba en nuestro ámbito de trabajo clínico.

Por lo tanto el objetivo de este estudio es demostrar que el iohexol es un eficaz marcador de la función renal, el cual puede sustituir la recolección de

orina de 24 hrs, la cual puede estar alterada por múltiples factores externos al momento de la toma de la misma.

A través de este estudio se brinda a los pacientes la determinación de la filtración glomerular de una forma más sensible y específica, así como de menor costo para la institución. Por todo lo anterior resulta de interés para el paciente, el médico y para el sector salud, por lo que se justifica la realización de este estudio a nivel institucional.

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La elevada prevalencia de enfermedades crónico degenerativas, dentro de las cuales las de mayor incidencia y prevalencia siguen siendo la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial como causa de insuficiencia renal crónica terminal, así como la falta de diagnóstico oportuno, y el costo que significa para nuestra institución, por las potenciales complicaciones de los pacientes inherentes al padecimiento motivo de ingreso, y los fármacos que se administran, obligan a buscar una forma de determinación de filtración glomerular por otros medios más sensibles y rápidos, los cuales representan un menor costo, y mayor sensibilidad y especificidad de la función renal, independientemente de la etiología. Actualmente existen pruebas de determinación del filtrado glomerular, que no tienen una buena sensibilidad, y así mismo técnicamente son más difíciles de realizar, como por ejemplo la determinación de creatinina en orina de 24 horas, la cual depende del estado nutricional del paciente, y de factores externos como una buena recolección de la orina. Por otro lado, en los pacientes que por algún motivo se encuentran con uso de diuréticos de forma crónica, representa un sesgo, y por lo tanto una determinación no confiable de la filtración glomerular.

Por tal motivo, se realizará el presente estudio, con el fin de estandarizar la filtración glomerular por medio de la determinación de un medio de contraste no Ionizado (Iohexol), el cual técnicamente es más fácil de realizar, y representa menor costo a nivel institucional. Además de su baja nefrotoxicidad.

OBJETIVO GENERAL

¿Es más exacta la determinación de Iohexol como marcador de Filtrado Glomerular, que la determinación de creatinina en orina de 24 horas?

OBJETIVO ESPECIFICO:

Estandarizar la prueba de depuración renal de iohexol como marcador de la filtración glomerular en pacientes sanos y en pacientes con insuficiencia renal crónica, comparado con la depuración de Creatinina en orina de 24 horas.

HIPOTESIS

La prueba de la depuración renal de Iohexol en pacientes sanos y con insuficiencia renal crónica es útil y reproducible como marcador de filtración glomerular, comparado con la depuración de Creatinina en orina de 24 horas.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron un total de 41 pacientes de los cuales 22 correspondieron al servicio de Medicina Interna, 4 del servicio de Oftalmología y 15 pacientes de HGZ de Morelia. A los cuales se les administró una dosis de 5 ml de Iohexol, obteniéndose muestras a las 3, 5,7 y 24 hrs. de administrado el marcador. Asimismo se recolecto orina desde las 3 de la tarde del inicio de la muestra a las 8 de la mañana del día siguiente.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Experimental

UNIVERSO DE TRABAJO

Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que se encuentran hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, en el período comprendido del mes de Septiembre del 2006 al mes de Febrero del 2007.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

- 1. Diabetes mellitus:** Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o ambos. Se trata de una compleja enfermedad en la que coexiste un trastorno global del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas.
- 2. Hipertensión arterial.** Es una enfermedad crónico degenerativa la cual afecta al sistema cardiovascular y que se caracteriza por la presencia de cifras tensionales superiores a 135/85 mmHg.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- 1. Iohexol:** es un agente radiopaco utilizado para diagnosticar ciertas enfermedades. Por lo general, sólo se administra en un hospital o en un entorno clínico. El iohexol contiene yodo. Cuando el iohexol se toma por vía oral o se administra como un enema, el yodo del iohexol hace que las áreas del tracto gastrointestinal (GI) (el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso, el colon) se vuelvan opacas o blancas a fin de

poder ser fotografiadas en radiografías o en tomografías computadas.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se determino por el siguiente Software:
Power and Presicion Versión 2 para Windows.

- 1.- Tamaño de la muestra de 41 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido del mes del 1 de septiembre del 2006 al 28 febrero del 2007.
2. Pacientes mayores de 16 años con o sin factores de riesgo para patología renal.
3. Pacientes con capacidad para deambulación.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes menores de 16 años.
2. Pacientes en estado crítico con asistencia mecánica ventilatoria o con apoyo de aminas.
3. Pacientes con limitación funcional
4. Pacientes que no aceptan ingresar al protocolo de investigación.

PROCEDIMIENTOS

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les invito a participar en el protocolo de investigación. Se les explicó ampliamente sobre el desarrollo del mismo y se les proporcionó hoja de consentimiento informado. A los pacientes seleccionados para su ingreso al estudio se les determino peso y talla, así como índice de masa corporal.

A los participantes del estudio se les colocó el día de inicio del estudio un catéter heparinizado del número 14 o 16, en cualquiera de las extremidades superiores, o bien se tomó la muestra de catéter central subclavio, en los pacientes que tenían vía central. Se inició el estudio con una toma de muestra basal de 5 ml de sangre, posteriormente se administró 5 ml de Iohexol y, luego se tomó una nueva muestra tras la administración del medio de contraste, siendo estos 5 ml más. Posteriormente se tomaron controles a las 3, 5,7 horas después de la muestra basal. Así mismo se inició una recolección de orina de 17 horas, desde las 15 horas concluyendo al día siguiente a las 06 hrs. de la mañana. Tomando muestras sanguíneas de

control al inicio de la recolección de orina y al término de la misma, para determinar cifras de Creatinina sérica, cistatina, y los dos dímeros de Iohexol. Posteriormente tomamos la última muestra sanguínea a las 24 horas de la administración del medio de contraste. Por otro lado se realizó determinación agua corporal total, agua intracelular y agua extracelular así como masa magra y determinación de estado de hidratación por técnica de bio-impedancia.

En el laboratorio la lectura de las muestras se llevó a cabo de la forma siguiente:

1. Protocolo para cuantificación de Iohexol por HPLC:

- a.** Agregar 200 μ L del ácido perclórico (0.33 M) a 50 ml de suero/ plasma y se mezcla.
- b.** Después de la centrifugación, el iohexol en el sobrenadante se separa y se cuantifica por la fase inversa de HPLC usando 4.6 x 200 milímetros, C18.5 mm del tamaño de la partícula, en la columna analítica. La fase móvil contiene 95 % del buffer ácido cítrico/ citrato, 20 mmol/L, pH de 4.5 y 5 % de acetonitrilo y se mantiene en un flujo de 0.9 ml/min.

- c. Después de la separación de ambos isómeros del iohexol (10 minutos) la columna se lava con metanol al 100% durante 1.5 minutos en un flujo de 0.9 ml minuto. Esto elimina la interferencia, en las muestras subsecuentes, y el lavado tardío de los picos desconocidos que pueden ocurrir particularmente en muestras de pacientes con función renal baja. La columna entonces se equilibra con la fase móvil por 8.5 minutos.

- d. La concentración del iohexol se calcula con el área que se encuentra bajo pico más grande del iohexol con respecto a estándares externos.

2. Protocolo de los procedimientos para la investigación de la separación del iohexol.

- a. Se determinó peso e índice de masa corporal.
- b. Se tomó una muestra basal a la hora 0.
- c. Se inyectaron 5 ml de Iohexol.

- d. Se tomaron las muestras a los 5 minutos de administrado el Iohexol, posteriormente a las 3,5 y 7 hrs.
- e. Se analizaron las muestras (excluyendo sustancias que interfieren o iohexol previamente dado) por la técnica de HPLC.
- f. Se calculó el aclaramiento de Iohexol
- g. El aclaramiento de Iohexol se reportó en valores absolutos (mcg/min), y se corrigió para el área de la superficie corporal (ml/min x $1.73 m^2$ de superficie corporal).

ANALISIS ESTADISTICO

Tamaño de la muestra. Contamos con 41 pacientes de los servicio de Medicina Interna, Oftalmología, así como de 15 pacientes de HGZ de Morelia.

El análisis estadístico del presente estudio, se realizó con el cálculo de medias, desviación estándar (DE), y *Coefficiente de Correlación de rangos de Spearman*; este último se designa como rs.

El análisis de regresión lineal se realizó con regresión de mínimos cuadrados. Utilizándose el programa SPSS para Windows versión 14.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dada que el protocolo requiere de la administración de un medio de contraste no Iodado intravenoso a un ser humano, se le explicó ampliamente a los pacientes y sus familiares, sobre el protocolo de estudio, y se les dió a firmar carta de consentimiento informado.

Todo lo cual se apega a la normatividad del código de ética de la Declaración de Helsinki y La Ley General de Salud de de México.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

1. Recursos Humanos:

Residentes del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades (2).

Técnicos de laboratorio de investigación de enfermedades nefrológicas.

Enfermera adscrita al laboratorio de investigación de enfermedades nefrológicas.

2. Recursos Materiales:

Computadora.

Impresora.

Papel.

Bolígrafos.

Tubos de ensaye.

Agujas

Jeringas.

Iohexol.

Espectrofotómetro.

Equipo de medición de flujos renales. (impedanciometro)

Basculas

3. Recursos financieros:

Aportados por el laboratorio de investigación en enfermedades nefrológicas. HE CMN SXXI

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	PERIODO DE REALIZACION
ELABORACION DE PROTOCOLO	1 DE JUNIO AL 31 AGOSTO 2006
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	1 DE SEPTIEMBRE 2006 AL 28 DE FEBRERO 2007
ELABORACION DE TESIS	MARZO 2007

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 41 pacientes, de los cuales 22 pacientes pertenecían al servicio de Medicina Interna, 4 al servicio de Oftalmología, y 15 pacientes correspondían al Hospital General de Zona de Morelia. **(Figura 1)**. De los 41 pacientes incluidos 15 pacientes pertenecían al sexo masculino (36.5%), y 26 al sexo femenino (63.5%). **(Figura 2)**. De estos, 17 pacientes (41.4%) tenían los diagnósticos de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), 7 tenían el antecedente de ser solamente diabéticos (17%), y 3 solo con antecedente de Hipertensión arterial (7.3%), 14 pacientes eran sanos (34.1%). **(Figura 3)** .La media de edad entre los pacientes estudiados fue de 55 años.

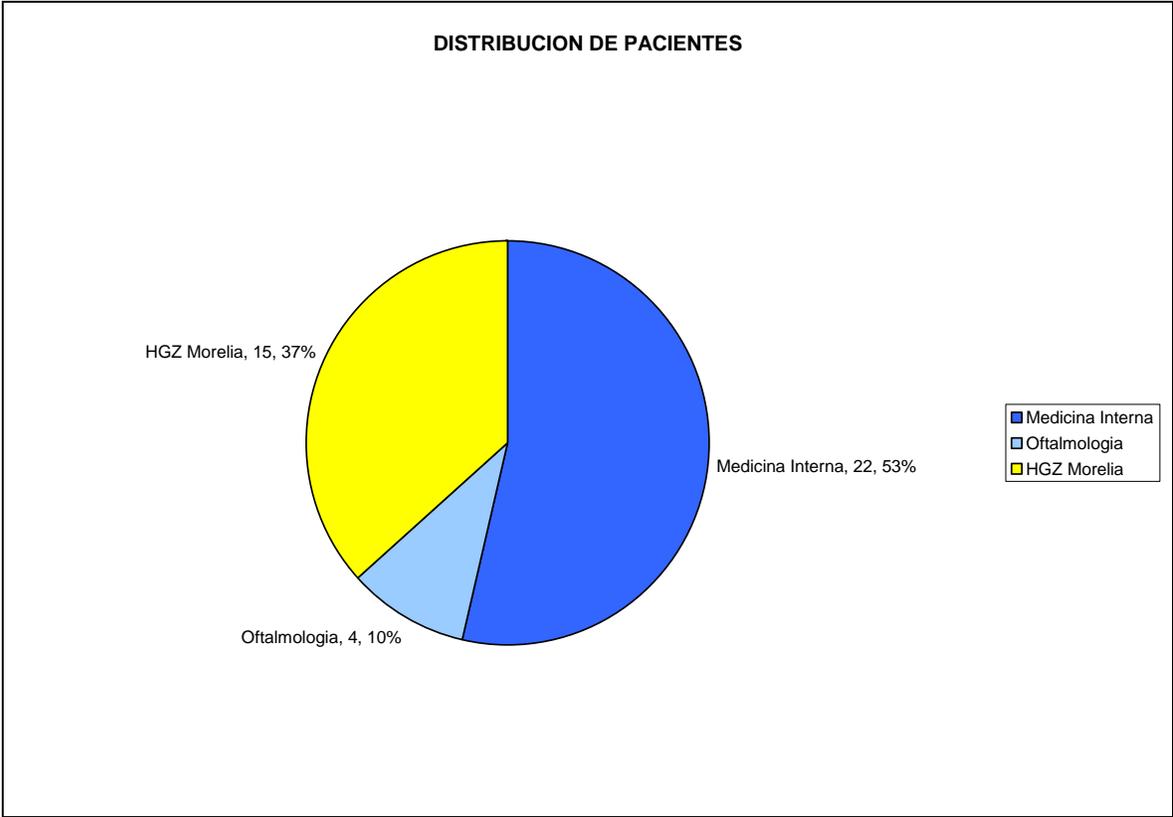


Figura 1.

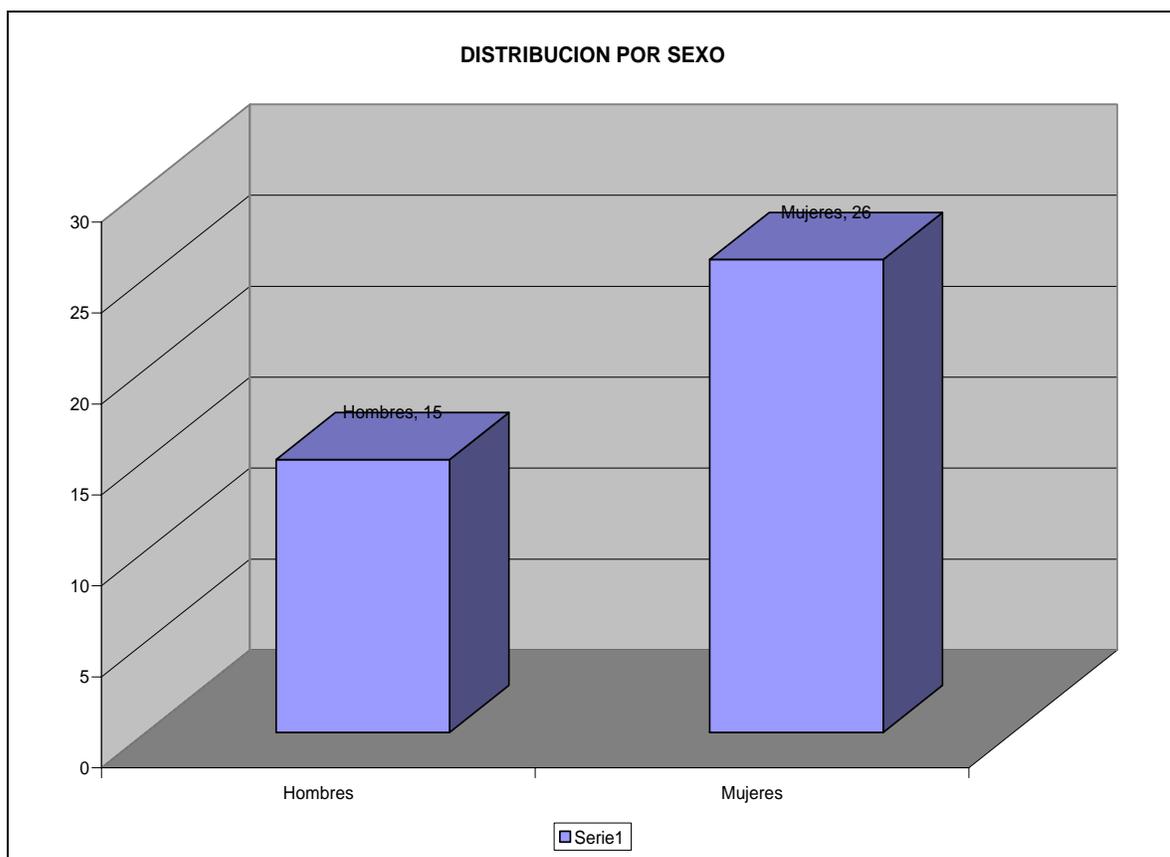


FIGURA 2.

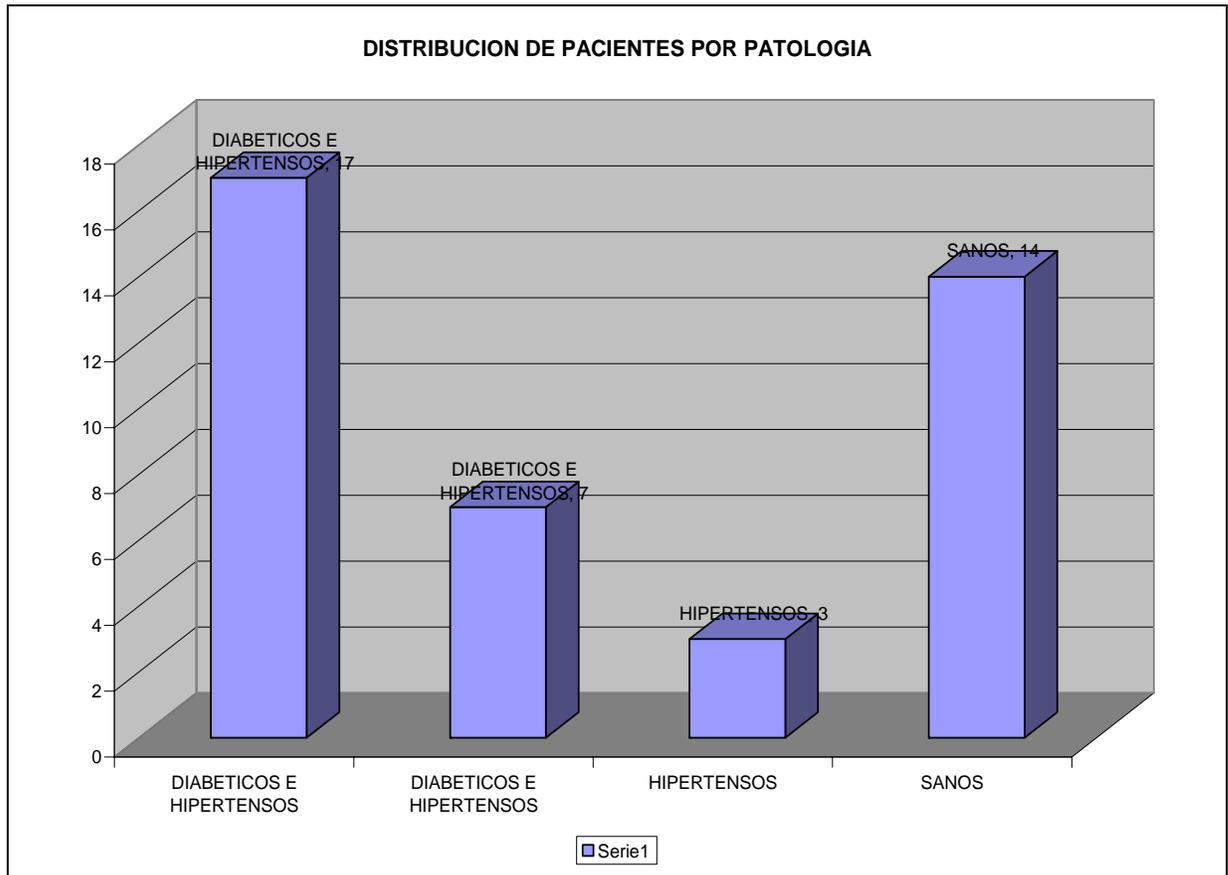


FIGURA 3.

Los valores promedios de cistatina fueron 1.6762 (DE .8530) (n=31), las concentraciones medias de iohexol medido a las 3 hrs fue de 39.8731 (DE 21.3870) (n=41), las concentraciones calculadas a las tres horas fueron de 31.6756 (DE 27.3817) (n=39). Las concentraciones de Iohexol medido a las 5 horas fueron de 34.5411 (DE 16.7297) (n=41), y a las 5 hrs. las determinaciones calculadas tuvieron un promedio 31.8687 (DE 21.2944) (n=39). Las concentraciones medias a las 7 hrs medida fue de 29.2798 (DE 17.0236) (n=41), y las 7 hrs. la determinación media calculada fue de

28.4358 (DE 17.0236) (n=39). Por otro lado se calculó la determinación de Iohexol a las 17 hrs posterior a ser administrado por vía endovenosa obteniéndose cifras promedio de 11.4218 (DE 33.5520) (n=41).

Los valores de depuración de creatinina fueron de 26.8070 (DE 35.5520) (n=41). Tabla 1.

Estadística Descriptiva.

	Media	Desviacion Estandar	N
CIS PROM	1.6762	.8530	31
DEP IO 3A	39.8731	21.3870	41
DEP IO 3B	31.6756	27.3817	39
DEP IO 5A	34.5411	16.7297	41
DEP IO 5B	31.8687	21.2944	39
DEP IO 7A	29.2798	13.3679	41
DEP IO 7B	28.4358	17.0236	39
DEP IO 17	11.4218	9.3118	41
DEP CR	26.8078	33.5520	41

Tabla 1.

Al momento de realizar las correlaciones de los valores obtenidos observamos que la correlación de Pearson para los valores de cistatina a las 7 horas fue de .823 resultando estadísticamente significativa ($p < 0.01$), en comparación con los resultados de la depuración de creatinina calculada con una Correlación de Pearson de .513. Tabla 2

CORRELACIONES

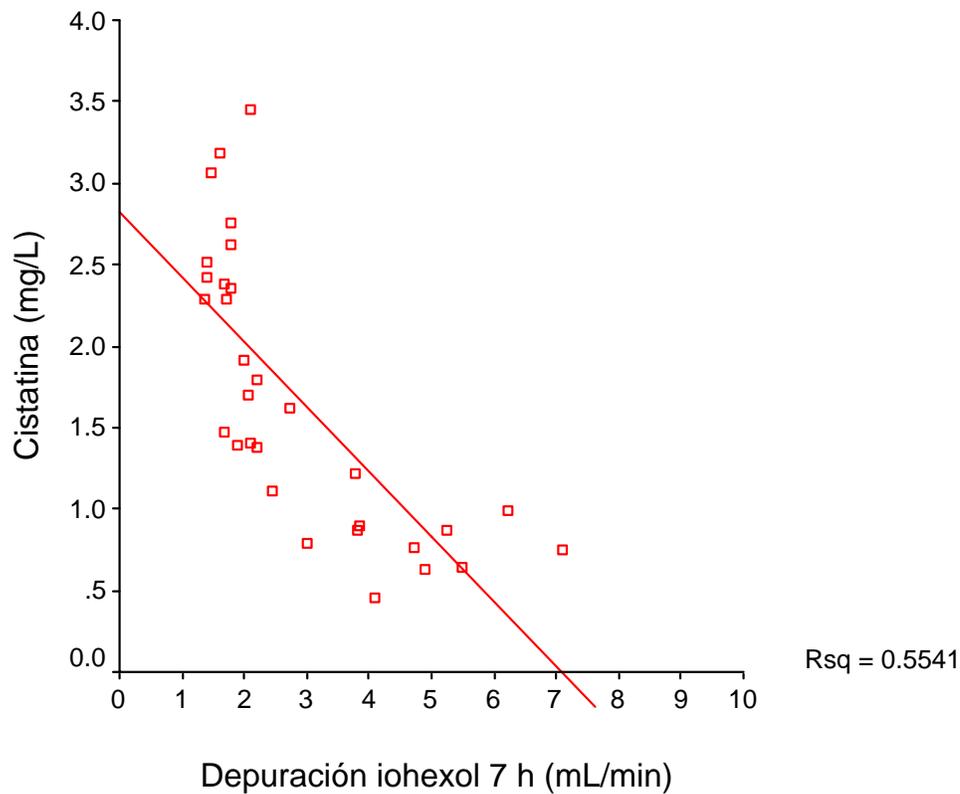
		CISPROM	DEPIO3A	DEPIO3B	DEPIO5A	DEPIO5B	DEPIO7A	DEPIO7B	DEPIO17	DEPCR
CISPROM	Pearson Correlation	1.000	-.682**	-.708**	-.809**	-.812**	-.823**	-.815**	-.580**	-.513**
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.003
	N	31	31	30	31	30	31	30	31	31
DEPIO3A	Pearson Correlation	-.682**	1.000	.980**	.949**	.933**	.911**	.893**	.428**	.250
	Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.005	.115
	N	31	41	39	41	39	41	39	41	41
DEPIO3B	Pearson Correlation	-.708**	.980**	1.000	.954**	.963**	.939**	.940**	.431**	.299
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.006	.065
	N	30	39	39	39	39	39	39	39	39
DEPIO5A	Pearson Correlation	-.809**	.949**	.954**	1.000	.990**	.982**	.964**	.447**	.222
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.003	.164
	N	31	41	39	41	39	41	39	41	41
DEPIO5B	Pearson Correlation	-.812**	.933**	.963**	.990**	1.000	.986**	.985**	.472**	.340*
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.002	.034
	N	30	39	39	39	39	39	39	39	39
DEPIO7A	Pearson Correlation	-.823**	.911**	.939**	.982**	.986**	1.000	.993**	.431**	.190
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.005	.234
	N	31	41	39	41	39	41	39	41	41
DEPIO7B	Pearson Correlation	-.815**	.893**	.940**	.964**	.985**	.993**	1.000	.466**	.338*
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.003	.035
	N	30	39	39	39	39	39	39	39	39
DEPIO17	Pearson Correlation	-.580**	.428**	.431**	.447**	.472**	.431**	.466**	1.000	.437**
	Sig. (2-tailed)	.001	.005	.006	.003	.002	.005	.003	.	.004
	N	31	41	39	41	39	41	39	41	41
DEPCR	Pearson Correlation	-.513**	.250	.299	.222	.340*	.190	.338*	.437**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.003	.115	.065	.164	.034	.234	.035	.004	.
	N	31	41	39	41	39	41	39	41	41

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

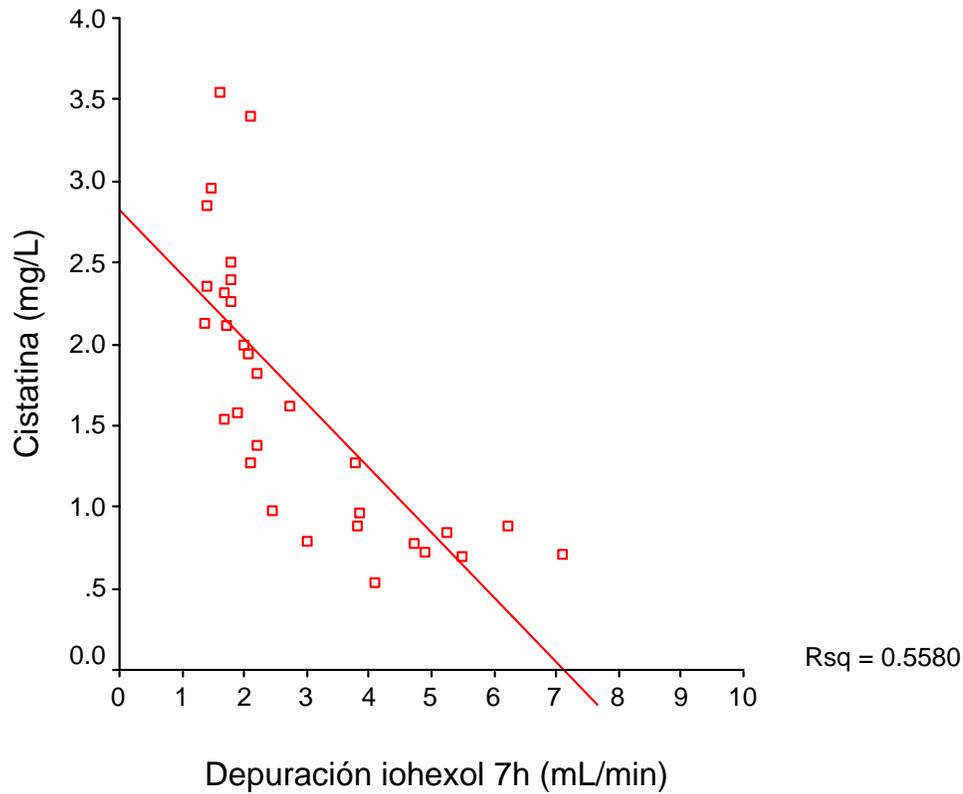
Tabla 2

Por otro lado, se encontró una alta correlación con los niveles de Iohexol medidos (correlación de Pearson .993) ($p < 0.001$), en comparación con las cifras de depuración de creatinina obtenidas, las cuales fueron menores correlación de Pearson de .190 ($p < 0.05$)



Gráfica 4

Al analizar los valores de depuración de cistatina contra la depuración de Iohexol se encontró que las cifras de cistatina más altas corresponden a los pacientes que se ingresaron al estudio en fase de predialisis la regresión lineal que se observa en la presente grafica fue de 0.5541. Por otro lado la determinación de iohexol medido en el espacio de distribución extracelular, correlaciona a las 7 horas con la eliminación prácticamente completa del marcador renal. **Gráfica 4.**



Gráfica 5

En la gráfica número 5 se observa la relación entre los valores de cistatina y de iohexol calculados en los cuales la regresión lineal es de 0.5580. Esto indica niveles de cistatina elevados y los niveles de iohexol son elevados en pacientes en predialisis. Gráfica 5

DISCUSIÓN

En nuestro estudio comparamos la medición del Índice de Filtrado glomerular usando un marcador de baja osmolaridad no Iodado (Iohexol), usado desde hace mas de 15 años en países Europeos, comparándolo con la determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas. Encontramos en este estudio que la determinación de Iohexol por técnica de HPLC demostró ser más eficaz para determinar el Índice de Filtrado Glomerular, al compararlo con la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

El Iohexol como método de medición de función renal es técnicamente aplicable, ya que este puede ser determinado por los niveles de concentración que se encuentran bajo la curva que indica la eliminación del marcador a nivel plasmático (12). Los valores de aclaramiento fueron corregidos por la formula de Brochner-Mortensen.

El propósito del método de medición de la filtración glomerular en plasma con Iohexol es una buena alternativa y es adecuada en la práctica clínica para evaluar el índice de filtración glomerular.

La reducción del número de las tomas de sangre da lugar a una ventaja importante en términos de la seguridad y de la comodidad para el paciente y así mismo en la reducción de los costos de determinación de la función renal.

En el presente estudio concluimos que con una sola determinación sanguínea a las 7 horas posteriores a la administración de iohexol, es suficiente y segura para determinar el índice de filtrado glomerular.

Comparando estudios previos, con nuestros datos encontramos una alta correlación de la disminución del Índice de Filtrado Glomerular y la eliminación de Iohexol, así mismo observamos que la depuración de creatinina en orina, no es de tanta sensibilidad y especificidad para determinar la función renal.

Se considera entonces la estandarización del método de aclaramiento de iohexol como "método de referencia" para la determinación del índice de filtrado glomerular.

Esta técnica evita la necesidad de recolectar orina en 24hrs y por otro lado la infusión continua de marcadores de filtración glomerular (EDTA e

Inulina) para determinar el filtrado glomerular, ya que estas técnicas implican múltiples determinaciones sanguíneas.

CONCLUSIONES

Se incluyeron un total de 41 pacientes, con el objetivo de determinar la filtración glomerular, por medio de la estandarización de un marcador no Iodado (Iohexol), el cual es completamente filtrado a nivel renal.

El Iohexol es una prueba simple, exacta y confiable para la determinación de la filtración glomerular, ya que es un marcador que se elimina por completo y no se absorbe ni secreta por los tubulos renales. Por otro lado la correlación de los resultados es bastante estrecha, porque los pacientes con función renal alterada presentan mayor concentración del marcador a las 24 horas. En los pacientes con función renal conservada, el marcador es prácticamente indetectable a las 24 horas.

El Iohexol tiene las ventajas de ser un marcador de filtración glomerular no iónico, de bajo peso molecular, según lo divulgado por estudios clínicos, esto ofrece ventajas significativas en cuanto a la comodidad y seguridad para el paciente en el momento de la administración del marcador.

El funcionamiento total del método analítico para determinar el Iohexol es óptimo en términos de exactitud y precisión, además, facilita la velocidad en la preparación de la muestra y rapidez en la lectura por la técnica de HPLC (menos de 9 minutos cuando se analiza el Iohexol) permiten la determinación de GFR en una sola toma de muestra sanguínea (en contraste con el análisis de cinco a seis muestras) en 24 horas.

Así, la técnica proporciona una alternativa útil para las medidas exactas de índice de Filtrado glomerular, evitando la inconveniencia y las restricciones asociadas a la medición de otro tipo de marcadores radiactivos.

Se concluye que la depuración de iohexol medida en aplicación en bolo y en muestra única, así como la cistatina son alternativas útiles para la evaluación clínica de la filtración glomerular.

XII.- ANEXOS

I.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:		
Numero de seguridad social:		
Edad:	Genero:	
Deambulaci3n:	S3:	No:
Creatinina s3rica:	Mayor a 1.3	Menor a 1.3
Depuraci3n de creatinina en orina de 24 hrs:		
Peso:	Talla:	IMC:
Depuraci3n de iohexol:		

ANEXO II

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: _____

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: _____

El objetivo del estudio es:

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: _____

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

8

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Testigos

9

9

Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810 – 009 – 013

BIBLIOGRAFIA

1. Spencer K: Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinina. *Ann Clin Biochem* 23:1–25, 1986

- 3.- Egresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud, 2000
salud pública de México / vol.44, no.2, marzo-abril de 2002

4. Swan SK: The search continues: an ideal marker of GFR. *Clin Chem.* 43:913–914, 1997

5. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P: Plasma clearance of a new contrast agent, Iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 104:955–961, 1984

6. Brown SC, O'Reilly PH: Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 146:675–679, 1991

7. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A: Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 40: 1921–1926, 1994

8. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 39:89–104, 2002.

9. Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45:97–101, 1985
10. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A: Relationships among serum Cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 59: 587–592, 1999
11. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J: Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta* 291:89– 95, 2000
12. Randers E, Erlandsen EJ: Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function: a review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389–395, 1999
13. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41, 1976.
14. Eva Braändstroöm¹, Andrzej Grzegorzczak .Measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrology Diálisis Transplantation*.
15. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I: Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerularfiltration rate. *J Lab Clin Med* 104:955–961, 1984

16. Brown SC, O'Reilly PH: Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 146:675–679,1991.
17. Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine as index of renal function: new insights into old concepts (review). *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
18. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49:221-5.
19. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical Practise Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-200, 2002.
20. Wasen E, Isohaho R, Mattila K: Serum cystatin C in the aged: relationships with health status. *Am J Kidney Dis* 42: 36-43, 2003.