



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**"CORRELACIÓN ENTRE HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR Y
PROTEINURIA EN PACIENTES FUMADORES DE MEDIANA EDAD SIN
OTRAS COMORBILIDADES"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. JOSÉ ROBERTO PIÑA GORRAÉZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. CESAR IVAN ELIZALDE BARRERA

DR. VICTOR HUGO GARCIA LOPEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA; CD. MX; 2018

- 2018 -



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.

**"CORRELACIÓN ENTRE HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR Y
PROTEINURIA EN PACIENTES FUMADORES DE MEDIANA EDAD SIN
OTRAS COMORBILIDADES"**

DR. JOSÉ ROBERTO PIÑA GORRAEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN
DE MEDICINA INTERNA

Vo.Bo.

DR.FEDERICO LAZCANO RAMIREZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**"CORRELACIÓN ENTRE HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR Y
PROTEINURIA EN PACIENTES FUMADORES DE MEDIANA EDAD SIN
OTRAS COMORBILIDADES"**

DR. JOSÉ ROBERTO PIÑA GORRÁEZ

Vo. Bo.

DR. CESAR IVAN ELIZALDE BARRERA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TICOMAN

Vo.Bo.

DR.VICTOR HUGO GARCIA LOPEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TLAHUAC

DEDICATORIA

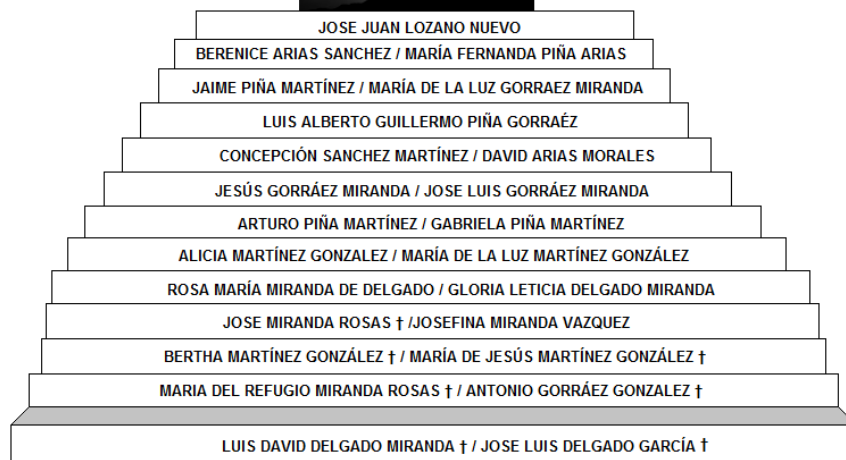
“La escalera que lleva al éxito está formada por muchos peldaños, cada uno de ellos con la misma importancia”

Por eso en esta dedicatoria el orden no implica relevancia, ya que este logro es de todos, por resistir conmigo los desvelos, el llanto, la frustración y el enojo.

A pesar de todo persistieron a mi lado dando ese apoyo que el día de hoy rinde frutos y se ve reflejado en esta tesis que sin alguno de ustedes no se hubiera podido llevar a cabo.

Si alguien me faltara en esta lista recuerden que la tinta y el papel se terminan pero el agradecimiento y el amor hacia todos ustedes es infinito.

Lo Logramos !!!



PORTADA

ÍNDICE

Introducción	1
Marco teórico.....	1
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	19
Justificación	20
Hipótesis	21
Objetivos.....	22
Material y métodos	21
Diseño del estudio	22
Cálculo de la muestra.....	22
Procedimientos	25
Resultados	26
Discusión	32
Conclusiones	33
Referencias bibliográficas	34
Anexos	
Cronograma de actividades	36
Hoja de recolección de datos	36

CORRELACIÓN ENTRE HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR Y PROTEINURIA EN PACIENTES FUMADORES DE MEDIANA EDAD SIN OTRAS COMORBILIDADES

RESUMEN

Introducción.

En nuestro país los reportes mencionan entre 114 y 122 decesos diarios asociados al tabaquismo, aproximadamente 44,000 al año con el patrón de consumo actual, cada vez serán más las personas que mueren por su consumo, se estima que los altos costos actuales a la salud y la economía del país, podrán rebasar los presupuestos destinados a las instituciones de salud. En el año 2011, Hallan y Orth publicaron los resultados de un seguimiento a 10 años de más de 65,000 participantes del estudio HUNT II, concluyendo que el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es 3 a 4 veces mayor en fumadores que en no fumadores. Este estudio pretende demostrar como el uso del tabaco en pacientes sin comorbilidades puede favorecer la hiperfiltración glomerular, aumentando así el riesgo de presentar enfermedad renal crónica.

Material y métodos.

Se realizó un estudio transversal analítico, prospectivo, se seleccionaron 152 pacientes del Hospital General de Xoco, se dividirán en 2 grupos. Se les tomaran muestras de sangre y se analizaran para obtener los valores séricos de creatinina y urea mediante fotometría con el equipo UniCel DXC 608, usando las formulas MDRD y CKD EPI para estimar la tasa de filtración glomerular. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V21, para las variables demográficas se utilizó moda, media y mediana.

Resultados.

La mayoría de la población fumadora tuvieron dependencia alta con 20 casos y una prevalencia del 27.03%. El riesgo relativo y la razón de momios (con los intervalos de confianza) que el tabaquismo le confiere a la Hiperfiltración medida por MDRD, encontrando un RR (0.76 3.01) y una RM (0.91 1.46), así como por CKD-EPI con un RR (1.06 4.56) y una RM (1.01 1.56).

Conclusión.

Se demostró en este estudio una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = .413$, $p < .01$) entre el índice tabáquico y la TFG medida por MDRD. De igual manera se encontró correlación positiva estadísticamente significativa ($r = .238$, $p = .041$) entre el IT y la TFG medida por CKD-EPI.

Palabras clave: Tabaquismo, hiperfiltración glomerular, proteinuria, MDRD, CKD-EPI

CORRELATION BETWEEN GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND PROTEINURIA IN MEDIUM AGE SMOKING PATIENTS WITH NO OTHER COMORBILITIES

SUMMARY

Introduction.

In our country the reports mention between 114 and 122 daily deaths associated with smoking, approximately 44,000 a year with the current pattern of consumption, more and more people who die from consumption, it is estimated that the current high costs to health and The economy of the country, may exceed the budgets allocated to health institutions. In 2011, Hallan and Orth published the results of a 10-year follow-up of more than 65,000 participants in the HUNT II study, concluding that the risk of developing kidney failure is 3 to 4 times higher in smokers than in non-smokers. This study aims to demonstrate how the use of tobacco in patients without comorbidities may favor glomerular hyperfiltration, thus increasing the risk of chronic kidney disease.

Material and methods.

A cross-sectional, analytical, prospective study was carried out. We selected 152 patients from Xoco General Hospital and divided into 2 groups. Blood samples were collected and analyzed for serum creatinine and urea by photometry using the UniCel DXC 608 device, using the MDRD and CKD EPI formulas to estimate the glomerular filtration rate. Statistical analysis was performed with the SPSS V21 program, for the demographic variables we used fashion, medium and median.

Results.

The majority of the smoking population had high dependence with 20 cases and a prevalence of 27.03%. The relative risk and odds ratios (smoking confidence intervals) conferred by MDRD on Hyperfiltration, finding RR (0.76 3.01) and MR (0.91 1.46), as well as CKD-EPI with a RR (1.06 4.56) and an MRI (1.01 1.56).

Conclusion.

A statistically significant positive correlation ($r = .413$, $p < .01$) between the smoking index and the GFR measured by MDRD was demonstrated in this study. Likewise, a statistically significant positive correlation ($r = .238$, $p = .041$) was found between IT and GFR measured by CKD-EPI.

Key words: Smoking, glomerular hyperfiltration, proteinuria, MDRD, CKD-EPI

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

De todos los problemas emergentes de salud pública, el tabaquismo ocupa un lugar especial, se trata de una adicción que durante mucho tiempo fue socialmente tolerada. Hoy, existe evidencia científica que demuestra los graves daños a la salud que produce, no sólo a quienes fuman, sino también a aquellos que en forma involuntaria se ven expuestos al humo del tabaco. En nuestro país hay 13 millones de fumadores, cifra en sí alarmante, pero si añadimos a los fumadores involuntarios o pasivos, resulta que 48 millones de personas, es decir, la mitad de la población mexicana, están expuestas a los daños producidos por el tabaco¹. El tabaquismo reduce la salud y productividad de sus consumidores, pues sus efectos nocivos se expresan justamente en el período más productivo de la vida o sea la edad adulta.

En nuestro país los reportes mencionan entre 114 y 122 decesos diarios asociados al tabaquismo¹, aproximadamente 44 000 al año y de persistir los patrones de consumo actuales, cada vez serán más las personas que mueren por causas asociadas al consumo de tabaco, se perderá un número mayor de años de vida saludable y se estima, que los altos costos actuales a la salud y la economía del país, podrán rebasar los presupuestos destinados a las instituciones de salud.

En la actualidad está plenamente demostrado que el tabaquismo constituye una enfermedad prevenible que se relaciona con distintos tipos de cáncer como son: el de laringe, pulmón, cavidad bucal, páncreas, vejiga, riñón, entre otros, así como cardiopatía isquémica, enfermedades vasculares cerebrales, bronquitis crónica, enfisema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica "EPOC", por señalar sólo las más populares. La evidencia de daños a la salud relacionados con el consumo de tabaco, demuestra que existe una clara relación entre el tabaquismo y el aumento de morbilidad y mortalidad. A pesar de que la sociedad está cada vez mejor informada, los índices de

consumo se incrementan, especialmente entre adolescentes y mujeres, quienes, fuman como símbolo de rebeldía, afirmación de personalidad, libertad o integración social¹. El marco legal donde se inscribe el presente y sus antecedentes, se deriva de la Ley General de Salud, del Programa Nacional de Salud 2001-2006 (PNS 2001-2006), de los reglamentos de Control Sanitario de Productos y Servicios (9 de agosto 1999), de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad (4 de mayo de 2000) y Reglamento sobre Consumo de Tabaco (julio de 2000) y de las Normas Oficiales Mexicanas 168-SSA1-1998 del Expediente Clínico (30 de septiembre 1999) y la 028-SSA2-1999 para la Prevención, Tratamiento y Control de las Adicciones.

La nicotina se absorbe con facilidad por la piel, las mucosas y los pulmones. La forma más frecuente de administración de esta sustancia es fumada, pues a través de la absorción por los bronquios, alcanza niveles plasmáticos suficientes para atravesar la barrera hematoencefálica, llegando a la vía dopaminérgica en el sistema nervioso central en pocos segundos, lo que proporciona efectos rápidos y placenteros⁵. Esta vía de administración produce efectos casi inmediatos al fumador, en un lapso de apenas siete segundos lo hace sentir alerta; de manera simultánea, experimenta cierta relajación muscular, por la activación del sistema de recompensa del núcleo accumbens, produciendo concentraciones séricas de glucosa, liberación de catecolaminas y de adrenalina⁴⁻⁵.

El estímulo gratificante inicial va seguido de depresión y fatiga, lo que lleva al adicto a administrarse más nicotina, tanto para obtener los efectos deseados, tales como placer o mejora del rendimiento, como para evitar el síndrome de abstinencia que se caracteriza por ira, ansiedad, necesidad de consumo, dificultad para concentrarse, hambre, impaciencia e intranquilidad⁶. **(Figura 1)** El uso habitual de la sustancia hace que, durante el día, se acumulen en el cuerpo concentraciones de nicotina que persisten durante la noche. Por lo tanto, las personas que fuman cigarrillos en forma continua, exponen su organismo a los efectos de la nicotina las 24 horas del día².

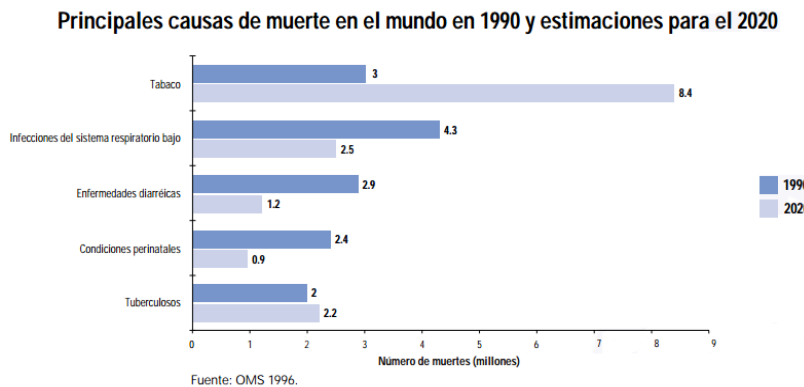
Figura 1.



Fuente: Centro para el Control de Enfermedades de los EE.UU.

Múltiples estudios en diversos países, reportan un ascenso en las tasas de consumo de tabaco, particularmente en adolescentes y mujeres, así como una disminución en la edad de inicio de la conducta de fumar. La Organización Mundial de Salud (OMS) indica que el hábito de fumar cigarrillos es causa directa o indirecta de cerca de 8,242 muertes por día y cuatro millones al año en el mundo, de las cuales la tercera parte ocurre en países en vías de desarrollo⁵. Las tendencias actuales indican que para el año 2020 más de 10 millones de personas morirán a causa del tabaco, la mitad de ellas durante la madurez productiva, con una pérdida individual de 10 a 20 años de vida, para el 2030 siete de cada 10 de las defunciones ocurrirán en países en vías de desarrollo⁵. **(Figura 2)**

Figura 2.



Definición de la Hiperfiltración Glomerular

Barry Brenner y colaboradores elaboraron una teoría que trataba de explicar la progresión hacia la insuficiencia terminal que la mayoría de las enfermedades renales presentan. Se había demostrado que tras la extirpación amplia de masa renal (3/4 ó 5/6 partes) se observaba proteinuria, azoemia progresiva, y lesiones de gloméruloesclerosis en los glomérulos remanentes⁹. Utilizando ratas Munich Wistar a las que se había nefrectomizado un riñón e infartado 5/6 partes del contralateral, el grupo de Brenner estudió mediante micropunción los cambios hemodinámicos que se producían en los glomérulos remanentes. A la semana de la reducción de masa renal se observaba un incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, junto con un incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular.

Diversos estudios de este grupo y de otros fueron confirmando las alteraciones hemodinámicas referidas, que iban seguidas de profundas alteraciones en la estructura normal de los glomérulos:

- a) Vacuolización de las células epiteliales, con despegamiento de la membrana basal.
- b) Proliferación de células y matriz mesangiales.
- c) Cambios estructurales en células endoteliales; y finalmente
- e) Glomeruloesclerosis progresiva.

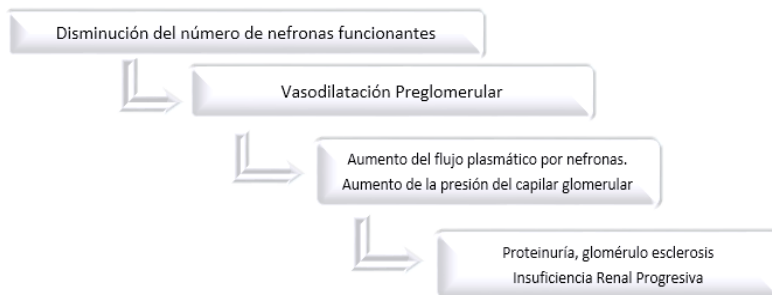
Brenner y sus colaboradores defendieron la hipótesis de que estas lesiones histológicas eran consecuencia del aumento del flujo y de la presión intra glomerulares; La vasodilatación preglomerular que se observa tras la nefrectomía subtotal permitiría la transmisión al capilar glomerular de la hipertensión sistémica.

En este sentido, modelos experimentales de hipertensión arterial con resistencias vasculares elevadas no mostraban incremento de la presión intra

glomerular ni lesiones histológicas; Cuando se nefrectomizaban parcialmente estos animales se observaba una vasodilatación preglomerular, con hipertensión intra glomerular, proteinuria y glomérulo esclerosis progresiva.

En base a estas observaciones experimentales, el grupo de Brenner desarrolló una teoría, conocida desde entonces como teoría o hipótesis de la “hiperfiltración glomerular”, que trataba de explicar la progresión inespecífica de la mayoría de las enfermedades renales hacia la insuficiencia renal terminal (**Figura 3**)⁵: Cuando un determinado proceso, de la etiología que sea, destruye funcionalmente un amplio número de nefronas, se producen en las restantes las adaptaciones hemodinámicas referidas antes: vasodilatación preglomerular, aumento del flujo plasmático por nefrona y aumento de la presión intra capilar glomerular⁹.

Figura 3



Estos cambios hemodinámicos, no obstante, son nocivos a largo plazo, conduciendo a la aparición de glomérulo esclerosis, proteinuria e insuficiencia renal.

Mecanismos Implicados En La Hipertrofia Glomerular

La angiotensina II y la endotelina son agentes vasoconstrictores, pero que también poseen capacidad como factores de crecimiento, cuya síntesis se exagera tras la reducción de parénquima renal. El bloqueo en la síntesis de angiotensina II, con IECA como ya se conoce desde hace años, o con los más

recientes antagonistas específicos de los receptores de angiotensina II (ARA) previene la aparición de proteinuria y glomérulo esclerosis⁷.

Diversos factores de crecimiento como el “Factor de crecimiento similar a la insulina” (IGF), “Factor transformador del crecimiento beta” (TGF- β), “Factor de crecimiento de los fibroblastos” (FGF), “Factor derivado de las plaquetas” (PDGF), aumentan su producción y actividad tras la reducción de masa renal. De ellos, el TGF- β tiene una particular trascendencia patogénica, debido a su potente efecto estimulador de la fibrosis - esclerosis glomerular e intersticial. El TGF- β estimula la síntesis de todas las proteínas de matriz extracelular, a la vez que disminuye la lisis de las mismas a través de una disminución de proteasas y un incremento en la producción de inhibidores de las proteasas⁸. Paralelamente, estimula la producción local de diversas integrinas y TGF- β , estableciéndose un círculo vicioso que conduce a la esclerosis tisular progresiva. El papel cicatrizador de TGF- β , fisiológico en condiciones de daño tisular local, ha demostrado su relevancia patogénica en multitud de enfermedades renales: Glomerulonefritis de diferente etiología, nefropatía diabética, modelos de ablación renal o rechazo crónico del trasplante renal¹¹.

Las bases moleculares que rigen la hipertrofia glomerular postablación, comienzan a ser estudiados mediante el análisis de la expresión genética en este modelo. El ciclo celular, desde fases de reposo (G0) a las de proliferación (G1-S-G2-mitosis) está regulado por un complejo sistema en el que las quinasas ciclina dependientes (CDK) y sus inhibidores específicos juegan un papel trascendental. El TGF- β bloquea la activación de quinasas (ciclina E) necesarias para que la célula, una vez activada, pase de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. De esta forma la célula permanece bloqueada en la fase G1 tardía, hipertrofiada, sin pasar a estadios de proliferación. De gran importancia en esta capacidad de bloqueo del TGF- β son diversos inhibidores específicos de las quinasas celulares, en particular el p21 y el p27. La manipulación genética de la expresión/síntesis del TGF- β , o la de inhibidores de quinasas (p21, p27) pone de manifiesto la trascendencia de estos

mediadores: así, el daño glomerular e intersticial de los modelos de ablación renal se ve contrarrestado en animales con anulación funcional de p2148, o con la administración de anticuerpos anti-TGF- β o de decorin, un proteoglicano de efectos opuestos al TGF- β ^{7,8,9}.

Diversos estudios han mostrado que el exceso de lípidos, en particular las apoB-lipoproteínas¹⁰, estimulan la proliferación de células mesangiales y de matriz extracelular. En las ratas Zucker, las dietas ricas en grasas aceleraban la progresión del daño renal, mientras que los agentes hipolipemiantes (probucol, clofibrato, estatinas) lo reducía. Aunque la mayoría de trabajos experimentales en el modelo de ablación renal se han centrado en las alteraciones glomerulares, varios estudios han mostrado las repercusiones de la disminución nefronal sobre los túbulos e intersticio⁸. El metabolismo de las nefronas residuales se incrementa notablemente, con un aumento del consumo de O₂ y formación de oxígeno activado. Para mantener un equilibrio ácido-base correcto, la excreción de amonio por nefrona aumenta; esta amoniogénesis exacerbada causa una activación del sistema de complemento terminal (C5-C9) a nivel local, con lisis de las membranas celulares⁹.

Cuando las mismas ratas son tratadas con una ingesta abundantes de líquidos, disminuye la expresión de dicho factor y se previene la formación de esclerosis glomerular e intersticial. Además de los tratamientos (restricción proteica, IECA) que han demostrado reiteradamente su eficacia en los modelos experimentales y, de manera más importante, corroborado su influencia favorable en el hombre, otras alternativas terapéuticas ensayadas con éxito en los modelos experimentales de hiperfiltración no han sido evaluadas aún en el ser humano¹².

Proteinuria y Enfermedad Renal

Numerosos estudios clínicos han mostrado que la cuantía de la proteinuria constituye un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía. Con la excepción de la poliquistosis renal y probablemente

bastantes casos de nefroangiosclerosis, la mayoría de los procesos renales que evolucionan hacia la Enfermedad Renal Crónica se acompañan de proteinuria considerable. Sin embargo, estudios recientes están cambiando el concepto tradicional de la proteinuria como un marcador sin más de la severidad del daño renal, demostrando que el paso anómalo de estas proteínas por los túbulos y estructuras glomerulares induce lesiones específicas⁹. Modelos experimentales en los que se induce proteinuria masiva (administración de puromicina o adriamicina), han mostrado que las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben activamente por las células del túbulo proximal⁹.

Esta reabsorción va acompañada de cambios histológicos, particularmente acúmulo de las proteínas en los lisosomas con congestión de los mismos y finalmente rotura. Por otra parte, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis por las células epiteliales de un numeroso grupo de citoquinas y factores de crecimiento: endotelina, TGF- β , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factores quimiotácticos de monocitos (MCP-1) y RANTES⁹. Estos factores llevan a cabo la infiltración celular del intersticio y, a través de sus propiedades profibrogénicas, la aparición de zonas de fibrosis. Estos hallazgos (infiltrados linfocitarios, bandas de fibrosis) son un hallazgo común, conocido desde hace tiempo, en cualquier nefropatía proteinúrica.

Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de los mencionados factores son en gran parte desconocidos, pero comienzan a descubrirse vías de conexión. Por una parte, las células del epitelio tubular proximal presentan en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja escapar al perder su capacidad de selección. También, se ha comprobado que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos a través del factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor κ B). La importancia de este factor de transcripción viene demostrada en estudios que bloquean su producción con agentes específicos: con esta vía de

activación bloqueada, la proteinuria inducida por adriamicina no se acompaña de la esperada inflamación y fibrosis túbulo intersticial^{9,10}.

Características Clínica de la Nefropatía por hiperfiltración.

Al no disponer de los parámetros hemodinámicos (filtrado glomerular por nefrona, presión del capilar glomerular) que caracterizan la hiperfiltración en los modelos experimentales, el diagnóstico o sospecha de esta entidad recae exclusivamente en datos clínicos. Los datos publicados son poco abundantes. Una característica constante parece ser la lentitud del proceso, a diferencia de la rapidez con que las ratas sometidas a ablación renal desarrollan proteinuria y glomérulo esclerosis. En la clínica, se necesitan años de seguimiento para apreciar, cuando ocurren, estas complicaciones.

La diabetes mellitus es la entidad mejor estudiada, pero varios trabajos clínicos han mostrado que los enfermos obesos pueden desarrollar proteinuria y lesiones de glomérulo esclerosis aún en presencia de una masa renal normal. La evolución clínica y los datos histológicos son muy sugestivos de una nefropatía de la hiperfiltración¹⁴.

El papel de los lípidos, y más concretamente de los triglicéridos, ha sido resaltado en la formación de la esclerosis glomerular. La mayoría de los casos descritos de proteinuria asociada a obesidad no reflejan la evolución a largo plazo; de hecho, muy pocos casos con insuficiencia renal terminal por esta entidad han sido descritos y algunos autores sugieren que puede tratarse de un fenómeno funcional de escasa trascendencia clínica¹². En otros estudios con 12 casos de glomérulo esclerosis segmentaria y focal asociada a obesidad y seguidos durante muchos años, se encontró que 6 pacientes (50%) presentaron un deterioro lentamente progresivo de la función, alcanzando la insuficiencia renal terminal y diálisis; los 6 restantes han mantenido una función renal normal: todos los casos fueron tratados con IECA y en todos se pautó dieta hipocalórica con escasos resultados en ambos grupos¹².

La principal diferencia radicaba en la función renal al inicio del seguimiento: todos los casos que evolucionaron desfavorablemente presentaban ya deterioro de función renal cuando fueron remitidos, a diferencia de los 6 restantes, que iniciaron tratamiento con IECA cuando aún tenían función renal normal. Estos datos ilustran la importancia de una detección precoz de esta patología.

El aumento de presión hidrostática dentro del capilar glomerular, con vasodilatación de arteriolas aferentes, incremento del filtrado glomerular por nefrona y aumento de la fracción de filtración se observan muy rápidamente tras la inducción de diabetes con estreptozotocina. Igualmente, la hipertrofia de los glomérulos y las implicaciones de los factores de crecimiento en la patogenia de la nefropatía diabética experimental (en particular el TGF- β) han sido progresivamente aclarados¹⁴. Las mismas medidas que en los modelos experimentales de ablación renal (restricción proteica, IECA) han probado su eficacia, previenen y mejoran las lesiones de la nefropatía diabética. En el paciente diabético se ha constatado la existencia de hiperfiltración glomerular: aproximadamente un 50% de los diabéticos tipo 1 y un 35-45% en la tipo 2 presentan filtrados glomerulares considerablemente elevados (> 150 ml/m), junto con nefromegalia¹³. Estos cambios funcionales y morfológicos pueden revertirse rápidamente con un estricto control de la glucemia o con restricción proteica. A pesar de numerosos estudios siguen sin estar totalmente identificados los mecanismos que inducen hiperfiltración en la diabetes.

Probablemente los cambios en la reabsorción tubular de sodio, inducidos por la presencia anómala de glucosa en los túbulos, tenga importancia decisiva, a través de una modificación de la retroalimentación túbulo - glomerular.

Aunque existen datos contradictorios, varios estudios han mostrado que la presencia de hiperfiltración glomerular predice la ulterior aparición de nefropatía diabética¹²: Tras varios años con filtrados glomerulares elevados, muchos de estos pacientes comienzan a presentar microalbuminuria, tendencia a hipertensión arterial y evolución del filtrado glomerular hacia

valores normales⁹. De hecho, la fase de hiperfiltración es considerada por muchos autores como el primer estadio de la nefropatía diabética. Por el contrario, en la diabetes tipo 2 persisten algunos aspectos por determinar: uno de ellos es la coexistencia de otros factores asociados a hiperfiltración, como la obesidad.

Las implicaciones de la obesidad en la patogenia de la nefropatía diabética tipo 2 han sido insuficientemente analizadas, teniendo en cuenta la gran prevalencia de obesidad en estos enfermos y las conexiones que antes apuntábamos entre obesidad y proteinuria/esclerosis glomerular. A modo de ejemplo, uno de los colectivos donde la diabetes tipo 2 ha sido más estudiada debido a su enorme prevalencia es el de los indios PIMA: el IMC medio de los pacientes estudiados en los años 60 - 70 era de 32 y en los últimos trabajos alcanza nada menos que 35 kg/m² ⁹.

Esto, junto con otros datos epidemiológicos, ilustra acerca del gran impacto de la obesidad en los colectivos más propensos al desarrollo de diabetes. Otra situación que pone de manifiesto la importancia de la hiperfiltración en la nefropatía diabética la constituyen aquellos pacientes diabéticos con reducción de masa renal.

El estudio MDRD mostró que la influencia favorable de reducir la tensión arterial a cifras más bajas de lo previamente aceptado (a valores de 125-130 / 75-80 mmHg) era particularmente evidente, sobre todo en pacientes con proteinuria > 1 g/24 h. Al contrario que las dietas hipoproteicas, los IECA sí han mostrado una importante influencia favorable en la progresión de la IRC. Diversos estudios en la década de los 80 mostraron que todos los IECA poseían un importante efecto antiproteinúrico, en gran medida independiente de su efecto antihipertensivo². En un estudio previo se analizó el efecto del captopril en pacientes con proteinuria nefrótica; la reducción de proteinuria en el total de los pacientes fue de un 50% respecto al valor basal. No obstante, observamos que la respuesta difería notablemente de unas entidades a otras:

en la glomerulonefritis membranosa y en la glomeruloesclerosis idiopática la caída de proteinuria oscilaba entre el 20-40%².

Pero donde el efecto antiproteinúrico resultó ser más llamativo fue en las nefropatías por hiperfiltración, con reducciones de 55-65% en entidades como la nefropatía del reflujo, proteinuria asociada a reducción de masa renal o extracapilares antiguas⁹. La reducción de proteinuria con un IECA (efecto que es ya observable en las primeras semanas de tratamiento) predice el efecto favorable del mismo sobre la progresión del fallo renal. En los últimos años, varios estudios multicéntricos de gran importancia han mostrado la capacidad de los IECA para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal tanto en la nefropatía diabética, como en las no diabéticas⁸.

Un dato común a estos estudios ha sido la confirmación del valor pronóstico del efecto anti proteinúrico: la estabilización de la función guardó una estrecha relación con este dato. Es importante señalar que la influencia favorable de los IECA se observó también en pacientes normotensos, mostrando de nuevo que la prevención de la progresión con estos fármacos es en gran medida independiente de su efecto hipotensor⁸. La difusión de estos estudios multicéntricos ha generado un cierto triunfalismo acerca de la posibilidad de evitar la progresión de las enfermedades renales hacia la uremia terminal. Hay que tener en cuenta que las patologías incluidas en los mismos fueron muy diversas y necesitamos más información acerca de la respuesta específica de entidades concretas. Por otra parte, probablemente lo que estamos consiguiendo ya en la práctica cotidiana es un enlentecimiento de la progresión de algunas entidades, sobre todo las que cursan con proteinuria, pero no una estabilización. Recientemente, Locatelli analizaba la influencia práctica de estas medidas terapéuticas, extrapolando los datos de los estudios multicéntricos más importantes: así, una dieta hipoproteica mantenida durante 9 años retrasaría el comienzo de la diálisis en 1 año; con los IECA, 11 años de tratamiento retrasarían en 4 la entrada en diálisis según el estudio AIPRI,

mientras que según los datos del estudio REIN, 6 años de tratamiento equivaldrían a 3 años de retraso de la diálisis¹⁴.

Con este panorama, no debemos olvidar aquellas medidas que potencian el efecto renoprotector de los IECA: es importante destacar que la adición de una dieta hipoproteica tiene un efecto antiproteinúrico sinérgico con los IECA. Por otra parte, en un estudio realizado recientemente en pacientes con nefropatías diabéticas y no diabéticas y proteinuria > 1 g/24 h, observamos que la combinación de un IECA y un ARA reducía la proteinuria de forma significativamente mayor que estos medicamentos administrados por separado, sin que hubiera diferencias en la TA que justificaran la diferencia.

Efectos Renales del Tabaco. “Mecanismos del daño”.

Los mecanismos patológicos por los que el humo del tabaco ejerce sus efectos adversos son sólo parcialmente conocidos. Es difícil definir qué componente es responsable de tal o cuál efecto nocivo ya que el humo es un aerosol compuesto de 400 a 500 agentes volátiles y más de 3500 semivolátiles, sin considerar aditivos saborizantes, agroquímicos y metales⁵.

Podemos dividir los mecanismos del daño renal inducido por tabaco en hemodinámicos y no hemodinámicos. Dentro de los primeros debemos considerar los cambios en la hemodinamia sistémica y en la hemodinamia renal⁸:

a) Aumento de la presión arterial (entre 3 y 12 mm Hg en la PA media) con alteración de su ritmo circadiano, efectos mediados por activación simpática y liberación de vasopresina.

b) Aumento de la resistencia vascular renal con caída del flujo plasmático renal y el GFR, efecto anulado por β bloqueantes e inhibidores ACE por lo que se presume es mediado por el sistema renina-angiotensina.

c) Hipertensión del capilar glomerular: observable en pacientes con enfermedad renal como consecuencia de la pérdida de la capacidad de autorregulación del riñón.

En personas sanas, la vasoconstricción renal inducida por tabaco, es un mecanismo “fisiológico” que protege al glomérulo del aumento de la PA sistémica

Dentro de los no hemodinámicos mencionamos^{7,8}:

a) Activación de factores de crecimiento (Angiotensina II, endotelina y TGF- β 1) mediado por estimulación de receptores nicotínicos de acetilcolina presentes en las células mesangiales, llevando a la hipertrofia glomerular y posteriormente a la progresión de la IRC.

b) Daño de células endoteliales: El número de células endoteliales descamadas a la circulación aumenta significativamente luego de fumar sólo un cigarrillo. El tabaco inhibe la vasodilatación inducida por óxido nítrico lo que juega un rol crítico en el incremento del tono vascular renal, promueve la proliferación de células musculares lisas vasculares y la proliferación mesangial. El riesgo aterogénico pareciera ser excesivamente alto en pacientes homocigotas para el gen de la sintetasa 4a de óxido nítrico endotelial. Este genotipo predispone a disfunción endotelial y se asocia a un riesgo coronario aumentado en fumadores⁷.

c) Toxicidad tubular: El humo del tabaco contiene cantidades significativas de cadmio y plomo que se acumulan en el parénquima renal más que en ningún otro órgano induciendo disfunción tubular con aumentada excreción de NAG (N-acetil- β - glucosaminidasa) y alteración del sistema de transporte de cationes orgánicos

d) Secreción aumentada de vasopresina que ha sido propuesto como un factor de progresión de la IRC

e) Incremento de agregación plaquetaria ya que las plaquetas de los fumadores son más “activas” , induciendo un estado trombogénico.

f) Metabolismo alterado de lipoproteínas y glucosaminoglucanos con mayor prevalencia de dislipemia entre fumadores.

g) Estrés oxidativo: evidenciable por la extrusión del glutatión de las células endoteliales y la activación del cortocircuito de la hexosa monofosfato, necesario para mantener el glutatión reducido.

h) Aumentada resistencia a la insulina: Fumar aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes y glucemia alterada en ayunas

A partir de 1997 y casi 20 años después de la primera evidencia de nefrotoxicidad por tabaco, se publica en la sección “Perspectivas en Nefrología Clínica” de Kidney International, un artículo emblemático titulado “El riesgo renal de fumar”⁵ donde se hace un claro análisis de la magnitud del problema.

1) Microalbuminuria e hiperfiltración en fumadores “sanos”

2) Acelera progresión de nefropatía diabética

3) Acelera progresión de nefropatía hipertensiva

4) Acelera progresión de cualquier enfermedad renal

5) Induce estenosis arterial renal y nefropatía isquémica

6) Reduce sobrevida de injertos renales

7) Carcinoma renal y de vías urinarias

8) Aumenta el riesgo cardiovascular de la enfermedad renal crónica

Hasta el año 2000, las evidencias de este riesgo eran escasas. En la década siguiente varios estudios en diversas partes del mundo (EEUU, Europa, Asia) se enfocaron sobre el riesgo renal de fumar. En el 2000, Pinto Sietsma y colaboradores publican los resultados de un estudio con 7476 participantes

donde encuentran una correlación entre la excreción urinaria de albúmina y el número de cigarrillos fumados. Luego del ajuste para eventuales factores de confusión, los fumadores de 20 cigarrillos por día, tenían un riesgo relativo de “1.33 y 1.98” respectivamente para albuminuria en rango normal alto^{6,7}.

Halimi y colaboradores, también en 2000, estudian 28,409 voluntarios de la población general y observan que los ex fumadores y los fumadores actuales tienen un marcado riesgo de macroalbuminuria (RR 2.69 y 3.26 respectivamente) Briganti, en 2002, estudiando población australiana, muestra que fumar se asocia a riesgo de Enfermedad Renal Crónica en hombres pero no en mujeres, lo que lleva a la hipótesis de que el sexo masculino es más susceptible a los efectos nocivos del tabaco^{8,10}.

Sin embargo, esta diferencia ha sido atribuída a que la prevalencia de fumadores es más baja en mujeres y, además, la cantidad fumada por éstas es menor. Estudios posteriores han mostrado similar susceptibilidad al riesgo entre los sexos: En 2003, Haroun y col publican los resultados de un estudio poblacional prospectivo, con 20 años de seguimiento, mostrando que tanto en hombres como en mujeres, el fumar se asocia a enfermedad renal crónica (Hazard Ratio de 2.4 en los primeros y de 2.9 en los segundos) En 2006, Hallan y col estudian el riesgo de padecer Enfermedad Renal Crónica en relación a obesidad, tabaquismo e inactividad física concluyendo que los hombres no son más susceptibles que las mujeres a estos factores.

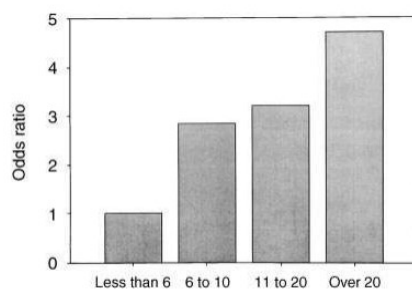
En 2007, un estudio con seguimiento a 10 años en población japonesa que investigó más de 120.000 personas mayores de 40 años, confirma estos resultados mostrando que fumar predice el desarrollo de IRC tanto en hombres como en mujeres (RR 1.13 y 1.16 respectivamente). Recientemente (Septiembre 2011), Hallan y Orth publican los resultados de un seguimiento a 10 años de más de 65,000 participantes del estudio HUNT II en Noruega, concluyendo que el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es 3 a 4 veces mayor en fumadores que en no fumadores con un aumento en el riesgo a mayor número de paquetes año fumados⁶. Si bien fumar se asocia a riesgo de

insuficiencia renal en el largo plazo, el efecto de fumar sobre la función renal en etapas iniciales del daño es menos claro. La mayoría de los estudios transversales muestran que los fumadores tienen filtrados glomerulares elevados respecto a los no fumadores. Un estudio poblacional en Japón, publicado en 2011, con más de 10.000 varones de edad media (40-55 años) sin disfunción renal ni proteinuria al ingreso, mostró que al cabo de 6 años de seguimiento el fumar se asociaba a un riesgo mayor de hiperfiltración y proteinuria⁶.

Tabaquismo y Envejecimiento Renal.

Con la aceptación de riñones de personas añosas como donantes ha sido evidente que al aumentar la edad, aumenta también el daño glomerular, vascular e intersticial.

En fumadores, el riesgo relativo de un aumento de 0.3 mg/dl en la creatinina sérica al cabo de 3 años, se incrementó un 31%. El correspondiente incremento por un aumento de 10 mm Hg en la presión arterial, fue de “sólo” 16%. En el gráfico se muestra el OR de enfermedad renal en relación al número de cigarrillos/ día Otro estudio de 2005, en población italiana, que incluyó personas entre 65 y 84 años de edad, mostró que fumar más de 20 cigarrillos diarios fue el mejor predictor para el deterioro funcional renal y en 2006, un estudio poblacional del sudeste asiático confirma dichos hallazgos⁸.



Odds ratio ajustado de ascenso de creatinina (0.3 mg/dl) según el número de cigarrillos/día

La prevalencia de estenosis arterial renal aterosclerótica va en aumento conforme al envejecimiento poblacional y la nefropatía isquémica es una causa

importante de IRCT en enfermos mayores de 65 años. La incidencia de estenosis vascular renal aumenta con la extensión de la enfermedad vascular periférica y ya que ésta es más común en fumadores, no es sorprendente que tengan mayor riesgo de estenosis crítica de arterias renales. Además del estrechamiento de la luz de las arterias renales principales, el daño arteriolar y ateroembólico contribuye a la pérdida progresiva de la función renal. Así, la teoría de la hipoxia crónica para explicar la naturaleza progresiva del fallo renal, encaja perfectamente en este contexto¹⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país el aumento del consumo de tabaco cada vez es mayor en población joven de acuerdo a la encuesta de tabaquismo en jóvenes, por lo tanto es necesario evidenciar la asociación entre su consumo de tabaco y el deterioro en la función renal; Uno de los marcadores que nos podrían indicar el deterioro de la función renal es la presencia de hiperfiltración glomerular, la cual es consecuencia de la vasodilatación preglomerular, aumento del flujo plasmático por nefrona, aumento de la presión intracapilar glomerular que se da por la disminución del número de nefronas funcionales, esta disminución la puede producir el consumo de tabaco por el daño endotelial crónico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe una correlación entre el consumo de tabaco y la presencia de hiperfiltración glomerular y proteinuria en pacientes jóvenes sin enfermedad renal establecida o alguna otra comorbilidad?

JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que hay alrededor de 1 100 millones de fumadores en el mundo, lo que equivale a un tercio de la población mayor de 15 años, y la mayor parte de este grupo poblacional inició con una exposición temprana al consumo de cigarrillos. Tal como lo demuestra esta obra, en México los futuros fumadores han iniciado su adicción desde los 13 años. Por esta razón, en los próximos 20 años, cuando los jóvenes fumadores de hoy lleguen a la edad mediana, el fumar causará 10 millones de muertes por año a nivel mundial, 70% de las cuales se ubicarán en países con ingresos medios y escasos. De hecho, el tabaquismo es la mayor pandemia que se ha infiltrado en nuestras estructuras sociales, donde se ha constituido en una epidemia global fomentada y tolerada por intereses exclusivamente comerciales, y se ha constituido, por mucho, en la principal amenaza a la salud pública. Está ampliamente documentado que existe una relación inversamente proporcional entre la edad de inicio de la adicción al cigarrillo y la esperanza de vida. De hecho, un fumador joven disminuirá en un promedio de cuatro años su expectativa de vida, y en siete años si fuma o se expone de manera pasiva al equivalente de la combustión de 40 cigarrillos diarios. La enfermedad renal crónica es un síndrome de efectos catastróficos en la salud pública, por lo que se deben identificar factores de riesgo para la presencia de hiperfiltración glomerular y proteinuria que preceden a esta patología.

HIPÓTESIS

H_1 (Alternativa): Existe una asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de hiperfiltración glomerular, proteinuria en pacientes jóvenes sin enfermedad renal establecida ni alguna otra comorbilidad.

$A \neq B$

H_0 (Nula): No existe asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de hiperfiltración glomerular, proteinuria en pacientes jóvenes sin enfermedad renal establecida ni alguna otra comorbilidad.

$A = B$

A = Consumo de tabaco.

B = Presencia de Hiperfiltración glomerular y proteinuria.

OBJETIVOS:

General:

- Determinar la relación entre el fenómeno de hiperfiltración glomerular, proteinuria con el antecedente de tabaquismo en pacientes de mediana edad sin la presencia de comorbilidades ni enfermedad renal.

Objetivos secundarios:

- Establecer la relación entre el tiempo de exposición al tabaco y la presencia de hiperfiltración glomerular, proteinuria.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio trasversal analítico, prospectivo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p (1 - p))}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- p = Prevalencia poblacional. (16% "Lesión renal por tóxicos")¹⁶
- $Z_{\alpha/2}$ = Desviación estándar a usar.
- d = Diferencia entre valor esperado (0.16) y Error aceptable (0.2)

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.16 (1-0.16))}{0.0016}$$

$$n = \frac{(3.84) (0.13)}{0.0016}$$

$$n = \frac{0.51}{0.0016}$$

$$n = 318$$

N corregida

$$= \frac{318}{1+(318/100)} = \frac{318}{4.18} = 76 \text{ expedientes}$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Edad 18 a 45 años de edad.
- b) Ambos sexos.
- c) Fumadores Activos.
- d) Sin antecedente de Diabetes Mellitus.
- e) Sin antecedente de Hipertensión Arterial.
- f) Sin antecedente de Dislipidemia.
- g) Sin antecedente de Nefropatía.
- h) Índice de Masa Corporal 18 a 25 kg/m²

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades crónico – degenerativas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Datos insuficientes para el análisis.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Tipo	Medicion	Definición
Edad	Cuantitativa Discreta	Años	Se realizará Historia Clínica
Sexo	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino	Se realizará Historia Clínica
Peso	Cualitativa Continua	Kilogramos	Se realizará Historia Clínica
Talla	Cualitativa Continua	Metros	Se realizará Historia Clínica
IMC	Cuantitativa Continua	Kg / m ²	Se realizará Historia Clínica
Tabaquismo	Cuantitativa Continua	Paquetes / año	Índice Tabáquico $\frac{\text{Años Fumando} * \text{Cigarros}}{20}$
Dependencia al tabaco	Cuantitativa Discreta	0 – 4: Leve 5 – 6: Moderada 7 – 10: Severa	Test Fagerström
Tasa de Filtración Glomerular	Cuantitativa Continua	ml/min/SC	Se tomará muestra sanguínea para obtener creatinina sérica
Proteinuria	Cuantitativa Continua	mg/dl	Se tomará Examen General de Orina

PROCEDIMIENTO

Se seleccionarán 152 pacientes del Hospital General de Xoco y se dividirán en 2 grupos el primero abarcará pacientes fumadores y el segundo de pacientes no fumadores ambos deben aceptar participar en el estudio y deberán cumplir los criterios de inclusión. Al grupo de pacientes fumadores se les realizará el “Test de Fagerstrom” para determinar su grado de dependencia al tabaco (**Tabla 1**).

Tabla 1. TEST DE FAGESTRÖM

1. ¿Cuánto tiempo pasa entre que usted se levanta y fuma su primer cigarrillo?	Hasta 5 m(3)	6 - 30 m(2)	31 - 60 m(1)	Más de 60 m(0)
2. ¿Encuentra dificultad para no fumar en lugares donde está prohibido hacerlo?			Sí(1)	No(0)
3. De todos los cigarrillos que consume a lo largo del día, ¿cuál es el que más necesita?			El primero de la mañana(1)	Cualquier Otro(0)
4. ¿Cuántos cigarrillos fuma cada día?	Hasta 10(0)	11 a 20 (1)	21 a 30(2)	Más de 30(3)
5. ¿Después de consumir el primer cigarrillo del día, ¿fuma más frecuentemente las primeras horas?			Sí(1)	No(0)
6. ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que estar en cama la mayor parte del día?			Sí(1)	No(0)

Menor de 4 = Baja dependencia De 5 a 6 = Moderada dependencia Mayor a 7 = Alta Dependencia

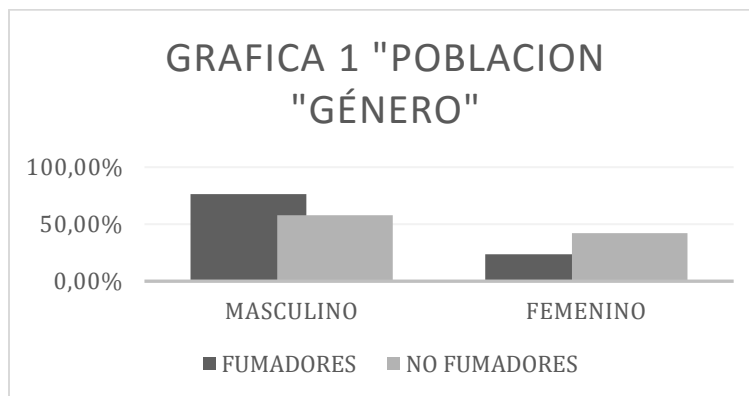
Posteriormente se les tomarán muestras de sangre a los paciente con un ayuno no menor de 8 horas y no mayor de 12 horas, se analizarán en el laboratorio del Hospital General Xoco, para obtener los valores séricos de creatinina y urea mediante fometría con el equipo UniCel® DXC 608, posteriormente usando las fórmulas MDRD y CKD – EPI₁₅ para estimar la tasa de filtración glomerular. Tomando en cuenta la presencia de hiperfiltración glomerular con un resultado mayor a 135 ml/min/SC. Se tomara una muestra de orina aleatoria de cada paciente, el cual será analizado en el Hospital General Xoco para obtener los valores de proteínas cuantitativos en orina con el equipo Arkray®. Se considerará como proteinuria con valores mayores de 30 mg/dl.

ANALISIS ESTADISTICO

Dentro de la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión para variables cuantitativas (desviación estándar y varianza). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V21, en cuanto a la estadística inferencial se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación de variables cuantitativas, así como su coeficiente de determinación. Se esquematizará la correlación por medio de una gráfica de dispersión. La comparación de medianas para variables cuantitativas de muestras independientes se llevara a cabo con la prueba U de Mann – Whitney. Se considerará significativa un valor de $p < .05$.

RESULTADOS:

En el estudio se incluyeron 76 pacientes fumadores activos de los cuales la mayoría fueron del género masculino con una prevalencia de 75.68% y 76 pacientes no fumadores de los cuales la mayoría fueron del sexo masculino con una prevalencia del 57.89 % (*Gráfica 1*)



Se les realizaron a cada uno de las participantes mediciones clínicas y bioquímicas (*Tabla 2a y 2b*).

Tabla 2a. Estadística Descriptiva (No Fumadores)*ESTADISTICA DESCRIPTIVA (GRUPO NO FUMADORES)*

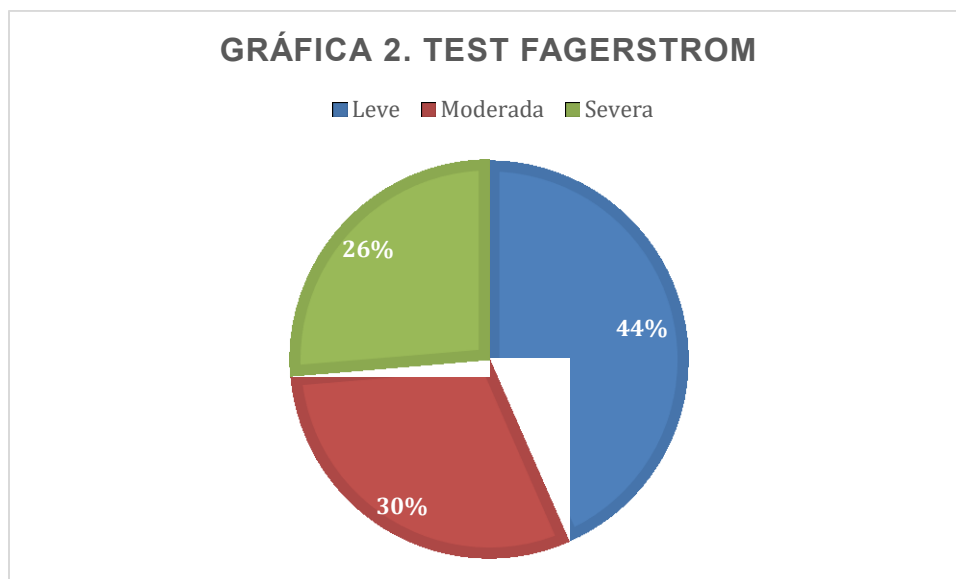
VARIABLE	N	MIN	MAX	MED	DE
<i>Edad</i>	76	18	43	27	7.82
<i>Peso</i>	76	43	74	62	7.17
<i>Talla</i>	76	1.52	1.80	1.67	0.07
<i>IMC</i>	76	15.79	28.25	22.64	2.38
<i>Glucosa</i>	76	56	99	80.82	11.12
<i>BUN</i>	76	6	23	13.97	4.24
<i>Urea</i>	76	12.60	48.30	29.34	8.90
<i>Creatinina</i>	76	0.40	1.00	0.70	0.15
<i>N válido (Según lista)</i>	76				

Tabla 2b. Estadística Descriptiva (Fumadores)*ESTADISTICA DESCRIPTIVA (GRUPO FUMADORES)*

VARIABLE	N	MIN	MAX	MED	DE
<i>Edad</i>	76	18	44	26.76	6.999
<i>Peso</i>	76	54	78	64.93	5.80
<i>Talla</i>	76	1.59	1.80	1.69	0.05
<i>IMC</i>	76	17.87	26.64	22.59	1.59
<i>Glucosa</i>	76	64	101	84.97	9.61
<i>BUN</i>	76	8	22	11.98	2.69
<i>Urea</i>	76	16.80	46.20	25.17	5.65
<i>Creatinina</i>	76	0.30	1.00	0.65	0.16
<i>N válido (Según lista)</i>	76				

No se incluyeron en el estudio paciente renales o con alguna otra comorbilidad, los seleccionados presentaron función renal conservada con un promedio del nivel de creatinina de 0.65 mg/dl. Respecto a las cifras de glucemia se encontró una media de 84.9 mg/dl, inclusive el IMC se encontró dentro de parámetros normales con una media de 22.59, evitando así que posibles comorbilidades que pudieran sesgar el estudio.

A los pacientes fumadores se les realizó el test de Fagerstrom para evaluar el apego al hábito tabáquico. Se encontró que la mayoría de la población con 33 casos tuvieron dependencia baja con una prevalencia del 43.24%, seguido por 23 casos con dependencia moderada con una prevalencia del 29.73% y en tercer lugar la dependencia alta con 20 casos y una prevalencia del 27.03%. (Gráfica 2).



Se calculó el índice tabáquico a los pacientes así como también la tasa de filtrado glomerular (TFG) por medio de MDRD y CKD-EPI. Del mismo modo midió la albuminuria. Se calcularon las medias y desviaciones estándar de estos parámetros. (Tabla 3)

Tabla 3. ESTADISTICA DESCRIPTIVA (FILTRADO GLOMERULAR)

VARIABLE	N	MIN	MAX	MED	DE
<i>Índice Tabáquico</i>	76	1.0	25.0	8.54	7.15
<i>MDRD</i>	76	83.0	364.0	159.51	58.08
<i>CKD-EPI</i>	76	90.0	174.0	130-60	17.60
<i>Albuminuria</i>	76	0.00	3.00	0.67	0.90
<i>N Válido</i>	76				
<i>(Según Lista)</i>					

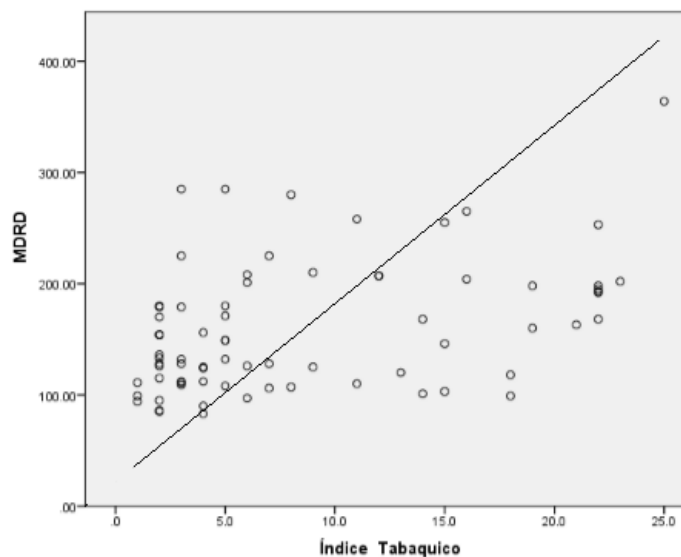
Utilizando el coeficiente de correlación de Pearson en los pacientes fumadores se determinó la correlación entre el índice tabáquico y la TFG. En la siguiente tabla se muestra la correlación entre la TFG por MDRD y el índice tabáquico con un valor de $r = .413$ y un valor de $p < .01$. (Tabla 4)

Tabla 4. CORRELACIONES

		INDICE TABAQUICO	MDRD
<i>INDICE TABAQUICO</i>	Correlación de Pearson	1	0.413
	Sig. (Bilateral)		0.0001
	N	76	76
<i>MDRD</i>	Correlación de Pearson	0.413	1
	Sig. (Bilateral)	0.001	
	N	76	76

En la gráfica de dispersión de la correlación entre el índice tabáquico y la TFG por MDRD se demuestra que si hay diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en función del error α que es menor de 0.01 ($p < 0.01$) (Gráfica 3)

Gráfica 3.

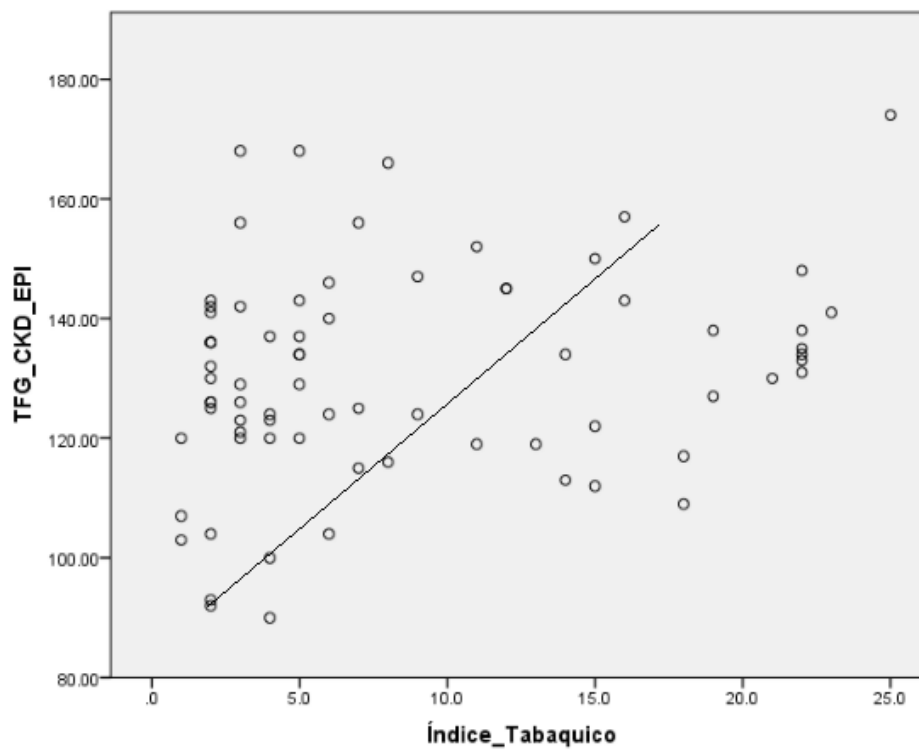


En la siguiente tabla se muestra la correlación entre la TFG por CKD-EPI y el índice tabáquico con un valor de $r = .238$ y un valor de $p = .041$. (Tabla 5)

		INDICE TABAQUICO	CKD – EPI
INDICE TABAQUICO	Correlación de Pearson	1	0.238
	Sig. (Bilateral)		0.041
	N	76	76
CKD – EPI	Correlación de Pearson	0.238	1
	Sig. (Bilateral)	0.41	
	N	76	76

La siguiente figura es la gráfica de dispersión de la correlación entre el índice tabáquico y la TFG por CKD-EPI. (Gráfica 4)

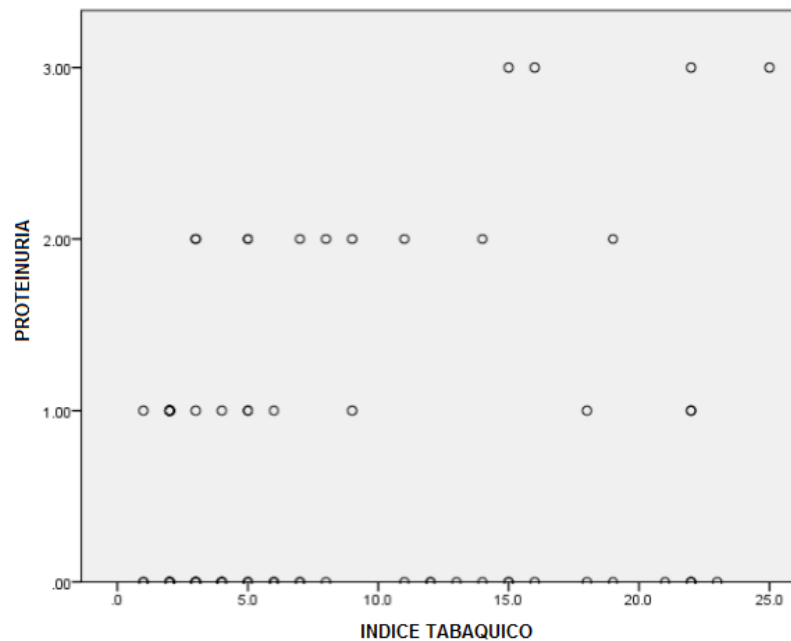
Gráfica 4



Se muestra la correlación entre la albuminuria y el índice tabáquico con un valor de $r = .181$ y un valor de $p = .122$. (**Tabla 6**)

		INDICE TABAQUICO	PROTEINURIA
<i>INDICE TABAQUICO</i>	Correlación de Pearson	1	0.181
	Sig. (Bilateral)		0.122
	N	76	76
<i>PROTEINURIA</i>	Correlación de Pearson	0.181	1
	Sig. (Bilateral)	0.122	
	N	76	76

Se muestra la gráfica de dispersión de la correlación entre el índice tabáquico y la albuminuria. (**Gráfica 5**)



Se incluyó a un grupo de pacientes no fumadores y se comparó la TFG medida por ambos métodos (MDRD y CKD-EPI) entre el grupo de fumadores contra el grupo de no fumadores. En la siguiente tabla se observa la media de la TFG por MDRD y por CKD-EPI entre ambos grupos (Tabla 7).

Tabla 7.

ESADADISTICOS DE GRUPO		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<i>MDRD</i>	Presente	76	159.51	58.08
	Ausente	76	135	37.04
<i>CKD – EPI</i>	Presente	76	130	17.60
	Ausente	76	122	15.57

Se utilizó la prueba no paramétrica “U de Mann-Whitney” en función de la distribución de las variables para realizar la comparación de medianas de TFG entre ambos grupos (fumadores vs no fumadores). Con un valor de $p = .023$ para la TFG por MDRD y $p = .006$ por CKD-EPI. Los cuales tienen diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en nuestro estudio de investigación toman relevancia si consideramos que en ausencia de enfermedad renal, diabetes, hipertensión incluso Dislipidemia u obesidad también se alcanza a distinguir una relación entre el consumo de tabaco y el aumento del filtrado glomerular en población joven (promedio de edad de 26 años), siendo este aumento de la tasa de filtración glomerular definido en la bibliografía como hiperfiltración glomerular un predictor o fase inicial del deterioro en la función renal.

De esta manera el daño endotelial derivado del consumo de tabaco no sólo tendría implicaciones directas sobre cardiopatías o neumopatías, ya que el daño ejercido por el consumo crónico sobre todo se da en el sistema vascular incluyendo también el deterioro de la función renal aun en ausencia de trastornos metabólicos o hemodinámicos previo.

Se debe advertir a la población en general de las posibles complicaciones del inicio del consumo de tabaco a nivel renal dado que esta ha ido en aumento en las últimas décadas en la población mexicana, aumentando los costos en tratamiento médico y hospitalario. En la población con tabaquismo activo y como parte de su abordaje médico se deben implementar estrategias de detección oportuna de hiperfiltración glomerular con el objetivo de limitar la

posible progresión hacia enfermedad renal establecida aun en ausencia de nefropatía diabética o hipertensiva, de igual manera en nuestro estudio se pudo demostrar la ausencia de proteinuria en los pacientes estudiados con presencia de hiperfiltración glomerular lo cual podría ser un foco amarillo para la prevención de la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes que -se encuentran en un alto riesgo de progresión.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar el que se haya realizado en una sola unidad hospitalaria, así como el diseño de tipo retrospectivo el cual nos impidió realizar un mayor control sobre las variables utilizadas en el estudio.

CONCLUSIONES

Se demostró en este estudio una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = .413$, $p < .01$) entre el índice tabáquico y la TFG medida por MDRD. De igual manera se encontró correlación positiva estadísticamente significativa ($r = .238$, $p = .041$) entre el índice tabáquico y la TFG medida por CKD-EPI. Lo cual indica que a mayor índice tabáquico hay mayor hiperfiltración glomerular en los pacientes. Por lo tanto se concluye que el tabaquismo condiciona mayor hiperfiltración glomerular en comparación con los no fumadores y que esta relación es dosis dependiente, dado que al detectar correlación positiva significativa queda claro que conforme aumenta el consumo de tabaco aumenta también la filtración glomerular.

PERSPECTIVA

A manera de perspectiva se plantea realizar nuevos estudios, idealmente multicéntricos y con diseño longitudinal y prospectivo para determinar con mayor precisión la correlación o asociación entre el consumo de tabaco y el aumento de la tasa de filtrado glomerular, así como con diferentes sustancias adictivas como marihuana, cocaína, etc.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rivero, S. Cortés, R. & Arriaga Z.. (2009). Encuesta De Tabaquismo En Jóvenes En México. México: Instituto Nacional De Salud Pública.
2. Franco, F. Tirado, L. Venado, A. Moreno, J. Pacheco, R. Duran, L. & Lopez, M.. (2011, Octubre 13). Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Salud Publica De Mexico*, 53, pp SS506 - 515. Arreola, J. Rincon. R. Cruz, C. Belmont, T Correa, R. & Niño, J.. (2014, Junio 05)
3. Arreola, J, Rincón, R. Cruz, C. Belmont, T. (2014, Junio 5). Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Revista Nefrología*, 34, pp 591-598
4. Halimi, J. Giraudeau, B. Caces, E. Nivet, H. Lebranchu, Y. & Tichet, J.. (2000, April 3). Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney International*, 58, pp 1285 - 1292.
5. Stephan, R. Eberhard, R. & Schrier R.. (1997, September 23). The renal risks of smoking. *Kidney International*, 51, pp 1669—1677.
6. Hyung, Y. Minseon, P. Hyeongseok, Y. Ki, S. Belong Ch. & Suhnggwon, K.. (2009, January 30). The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertension Research*, 32, pp 214 - 219.
7. Jain G, Jaimes EA.. (2013, October, 15). Nicotine signaling and progression of chronic kidney disease in smokers.. *Biochemical Pharmacology* , 8, pp1215-23
8. Hellen, SE. Ubirace, EJ & Macedo, V.. (2014, September, 2014). Smoking as risk factor for chronic kidney disease: systematic review. *Journal Brazilian Nephrology*, 36, pp 519 - 528.

9. Cravedi P, Remuzzi G.. (2013, October). Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease.. *British Journal Clinical Pharmacologic*, 4, pp516 - 523.
10. Jing Zeng. Shanshan Yang. Lei Wu. (2017, July, 11). Prevalence of passive smoking in the community population aged 15 years and older in China: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, Volume 6, Issue 4, pp 5 - 11.
11. Satirapoj B, Adler SG. (2014, September). Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney research and Clinical Practice*, 3, pp121-131.
12. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M. (2017, January, 8). Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression.. *Journal Diabetes investigation*, 8, pp6 - 18.
13. Sheen YJ, Sheu WH. (2014, December, 15). Risks of rapid decline renal function in patients with type 2 diabetes.. *World Journal Diabetes*, 6, pp835 - 836.
14. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V & de Fuentes MM. (2014, September, 15). Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics.. *The Journal Of Physiology*, 18, pp3997-4012
15. Lunyera J, Mohottige D, Von Isenburg M. (2016; March, 7). CKD of Uncertain Etiology: A Systematic Review.. *Clinical Journal American Society of Nephrology*, 3, pp379 - 385.
16. J. Morales. (31, Marzo, 2010). Drogas Nefrotóxicas. *Revista Médica Clínica Condes*, 3, pp 623 - 624.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2014	2015	2016	2017
Preparación de protocolo	Marzo	Enero		
Someter el protocolo a comité de investigación			Marzo	
Reclutamiento de pacientes, medición de variables y recolección de muestras			Abril - Diciembre	
Análisis de resultados y publicación de tesis y preparación de manuscrito				Enero – Abril

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad	Genero	Fuma	Índice Tabáquico	Test De Fagerström	Peso	Talla	IMC	Glucosa	BUN	Urea	Creatinina	MDRD	CKD -EPI	ALBUMINURIA