



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**  
**ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**

**“CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE  
ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES  
MELLITUS”**

Tesis previa a la obtención del  
Título de Bioquímico Farmacéutico

**AUTORAS:**

María Elizabeth Campoverde Ortiz

Paola Karina Maurat Guaraca

**DIRECTORA:**

Mst. Dra. Sandra Paola Cabrera Feican

**CUENCA- ECUADOR**

**2013**



## RESUMEN

El objetivo fue determinar la correlación entre las técnicas de Microalbuminuria en orina de 24 horas y el Cociente Albúmina/Creatinina en orina matinal; y validar este último como indicador de daño renal.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de la Fundación “Casa de la Diabetes”, Laboratorio de Análisis Clínico de la Universidad de Cuenca y en el Laboratorio de la Clínica Humanitaria “Fundación Pablo Jaramillo Crespo”. Los resultados obtenidos a lo largo del análisis se almacenaron en una base de datos en el programa Microsoft Office Excel v. 2007 y procesados en el programa estadístico SPSS STATISTICS v. 19.0.

En la muestra de estudio se observó predominio de Diabetes Mellitus tipo II (93,33%), la edad promedio fue 57,75 años. Los porcentajes de valores normales y alterados en los diferentes parámetros, de la población global de estudio se distribuyeron de la siguiente manera; Microalbuminuria en orina de 24 horas, 66,67% normales y 33,33% alterados, Microalbuminuria en orina matinal, 73,33% normales y 26,67% alterados; Índice albúmina/creatinina, 71,67% normales y 28,33% alterados. Además se observó que los valores alterados fueron independientes de los años de diagnóstico de Diabetes.

La correlación obtenida entre Microalbuminuria en orina de 24 horas y el Cociente Albúmina/Creatinina en orina matinal, determinada mediante el Cociente de Correlación de Pearson y Chi Cuadrado de Pearson fue  $r = 0.924$  y  $p < 0.05$  respectivamente; por lo cual se comprobó que la correlación entre estos parámetros es fuerte y significativamente estadística, validando el Cociente Albúmina/Creatinina como prueba preventiva y diagnóstica de daño renal.

**Palabras clave:** Nefropatía Diabética, Diagnóstico, Microalbuminuria, Cociente Albúmina Creatinina, Función Renal.



---

## ABSTRACT

The aimed was determine the correlation between techniques of Microalbumin in urine for 24 hours and the albumin/creatinine ratio in a first morning urine specimen, and validate this one as an indicator of kidney damage.

Case-control study, cross-sectional correlational, was done May through August 2013. The study group of 90 patients was chosen for convenience; 60 patients with a Diabetes Mellitus Type I or II diagnostic, and without kidney damage, 15 patients with renal failure as positive control and, 15 patients as negative control who didn't have Diabetes Mellitus or Kidney Disease diagnostic.

Samples were processed in "Casa de la Diabetes" Foundation, "Universidad de Cuenca" Clinical Analysis Laboratory and "Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo" Foundation. The results obtained during the analysis was stored in a database on Microsoft Office Excel v. 2007 and precessed in SPSS STATISTICS v. 19.0.

In the study sample prevalence of Diabetes Mellitus Type II was observed (93.33 %), the average age was 57.75. The percentages of normal and altered values in the different parameters of the overall study population distributed as follows; Microalbuminuria in urine 24 hours, 66.67% normal and 33.33% altered Microalbuminuria in morning urine, 73.33% normal and 26.67% altered; ratio albumin / creatinine, 71.67% normal and 28.33% altered. Also we observed that the altered values were independent of age Diabetes diagnostic.

The correlation between Microalbumin in urine for 24 hours and the albumin/creatinine ratio in a first morning urine specimen, determined by the Pearson Correlation Ratio and Chi square test was  $r=0.924$  and  $p < 0.05$  respectively, it proved that the correlation between this parameters is strong and significant statistically, validating the ratio albumin/creatinina as preventive and diagnostic test for kidney damage.



---

**Keywords:** Diabetic nephropathy, Diagnostic, Microalbumin, Albumin/creatinine ratio, renal function.



CONTENIDO

**CAPÍTULO I** ..... 16

1.1 DIABETES MELLITUS ..... 16

1.2 NEFROPATÍA DIABÉTICA..... 18

1.3 MICROALBUMINURIA..... 29

1.4 CREATININA..... 34

1.5 ÍNDICE ALBÚMINA/CREATININA ..... 36

1.6 VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS ..... 38

**CAPÍTULO II** ..... 39

METODOLOGÍA..... 39

2.1 OBJETIVOS ..... 39

2.2 HIPÓTESIS ..... 39

2.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN ..... 39

2.4 MUESTRA..... 39

2.5 GRUPO DE ESTUDIO Y MUESTREO..... 39

2.6 ÁREA DE ESTUDIO..... 40

2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN ..... 40

2.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ..... 40

2.9 OBTENCIÓN Y MANEJO DE MUESTRA ..... 41

2.10 MÉTODOS Y TÉCNICAS..... 41

**CAPÍTULO III** ..... 47

RESULTADOS Y ANÁLISIS..... 47

3.1 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS..... 47

3.2 BASE DE DATOS ESTADÍSTICA ..... 47

3.3 RESULTADOS ..... 51

3.4 CONTROL DE CALIDAD ..... 66



---

DISCUSIÓN .....	69
CONCLUSIONES.....	71
RECOMENDACIONES .....	72
BIBLIOGRAFIA .....	73
ANEXOS .....	80



Yo, María Elizabeth Campoverde Ortiz, autor de la tesis "CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de BIOQUIMICA FARMACEUTICA. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 06 de Noviembre de 2013.

María Elizabeth Campoverde Ortiz.  
010388876-4.



Yo, Paola Karina Maurat Guaraca, autor de la tesis "CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de BIOQUIMICA FARMACEUTICA. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 06 de Noviembre de 2013.

---

Paola Karina Maurat Guaraca.  
010512795-5.





Yo, María Elizabeth Campoverde Ortiz, autora de la tesis “CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 06 de Noviembre de 2013.

María Elizabeth Campoverde Ortiz.  
0103888764



Yo, Paola Karina Maurat Guaraca, autora de la tesis "CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 06 de Noviembre de 2013.

---

Paola Karina Maurat Guaraca.  
0105127955



## AGRADECIMIENTO

*En primer lugar agradecemos a Dios, por habernos guiado por el mejor camino, por bendecirnos en todos nuestros esfuerzos y darnos la sabiduría necesaria para alcanzar una de nuestras metas.*

*Los resultados de este proyecto, están dedicados a todas aquellas personas que, de una u otra forma, son parte de su culminación.*

*A nuestras familias, por brindarnos el apoyo adecuado para cada una de nuestras necesidades y educarnos con responsabilidad, dándonos su buen ejemplo de vida para alcanzar el éxito.*

*Nuestros sinceros agradecimientos están dirigidos hacia la Dra. Paola Cabrera por su compromiso, dedicación y orientación en el desarrollo de nuestra tesis.*

*Psi. Fernanda Sánchez y Dra. Sandra Chávez por permitirnos hacer uso de las instalaciones de la Fundación Los Fresnos “Casa de la Diabetes” y por el apoyo brindado en todo momento.*

*A todo el personal que conforma el Laboratorio Clínico de la Clínica Humanitaria “Fundación Pablo Jaramillo Crespo”, de manera especial a la Dra. Liuba Jaramillo por permitirnos hacer uso de las instalaciones, su comprensión y apoyo.*

*A la Dra. Norma Cedillo por su valiosa colaboración, paciencia y comprensión durante el desarrollo práctico de la tesis.*

*A nuestros queridos maestros por compartirnos sus conocimientos y experiencias a lo largo de nuestra carrera universitaria.*

*Elizabeth y Paola.*



## DEDICATORIA

*A mi Padre Dios, por regalarme la sabiduría, acompañarme y bendecirme todos los días de mi vida y ser la luz que ilumina mi camino.*

*A mis Padres que día a día estuvieron brindándome su apoyo incondicional; a mi Madrecita querida Marina que jamás dio su brazo a torcer en el arduo camino de mi formación, quien con su amor y buen ejemplo, supo llevarme por el camino correcto, llegando a ser mi modelo perfecto a seguir. Mi Padre adorado Jorge que nunca me ha dejado sola, de una u otra forma siempre me ha demostrado su inmenso amor y con su gran ejemplo me ha conducido por los mejores senderos, por lo que Él es el hombre más valioso y admirable de mi vida.*

*A mi hermano, amigo y confidente Marco, quien es mi mayor fortaleza, siempre ha estado a mi lado llenando mi vida de alegría, su ejemplo ha sido muy importante y con sus valiosos consejos me ha ayudado a ser mejor persona cada día, te quiero muchísimo ñañito de mi corazón.*

*A toda mi familia, que siempre me han brindado su apoyo, especialmente a mis Abuelitos que son mi ejemplo más grande de vida, esfuerzo y amor; a mis Tíos que poco a poco se han convertido en mis Padres, siempre me han estado compartiendo sus conocimientos y experiencias pero sobre todo me han regalado su amor y apoyo incondicional, a mis Tías políticas, Primos y todos quienes han estado a mi lado compartiendo los buenos y malos momentos.*

*A mis amigos, que gracias a su preciada amistad me han regalado los mejores momentos, y me han apoyado siempre compartiendo sus conocimientos, experiencias y por qué no mencionar sus tan divertidas ocurrencias.*

*“Nunca te rindas ante dificultades, siempre sigue adelante que el éxito tarda pero llega”.*

(Anónimo)

*Elizabeth*



---

## DEDICATORIA

*A Dios por darme la sabiduría y la fortaleza para levantarme cuando estaba a punto de caer, porque con su gran amor supo cobijarme y darme ánimo para seguir adelante y poder cumplir esta meta.*

*A mis padres porque siempre han estado conmigo brindándome su amor incondicional, por apoyarme y darme la oportunidad del estudio, quienes me han guiado por el buen camino y me han dado ejemplo de superación, responsabilidad y humildad.*

*A mi querida hermana, quién ha estado conmigo apoyándome en noches de desvelo, quien con sus risas y alegrías me ha enseñado que la vida es mucho más sencilla con una sonrisa.*

*A mis amigas y compañeros que me han enseñado que la edad no es impedimento para forjar una amistad sincera y con quienes hemos compartido experiencias inolvidables durante el transcurso de la carrera universitaria.*

*"El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad."*

*(Víctor, Hugo)*

*Paola.*



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la Diabetes Mellitus es un problema que afecta a gran parte del mundo, caracterizada por la presencia de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lo que lleva a un estado de hiperglicemia y desarrollo de complicaciones de las funciones vitales.<sup>(1)</sup>

La Nefropatía Diabética (ND) es una de las más severas complicaciones de la Diabetes Mellitus. La Diabetes es la causa más común de insuficiencia renal y constituye más del 44% de los casos nuevos, incluso cuando la diabetes está controlada, la enfermedad puede conducir a enfermedad renal crónica e insuficiencia renal. La enfermedad renal es la primera causa de muerte en la diabetes mellitus.<sup>(1)</sup>

El primer indicador temprano de la nefropatía diabética es la microalbuminuria, la presencia de microalbuminuria tiene un poder predictivo positivo para nefropatía de 80%.<sup>(2)</sup> En diabéticos tipo 1 se puede observar a partir de los 5 años de evolución, pues antes de este tiempo no se dan manifestaciones, en los diabéticos tipo 2 se puede observar a partir de su diagnóstico aunque también puede ser indicador de daño cardiovascular, especialmente en aquellos que tienen hipertensión arterial no controlada, por lo que en el presente estudio se ha evitado trabajar con estos últimos.<sup>(1)</sup>

Para la detección de daño renal se usa una técnica denominada “Microalbuminuria en orina de 24 horas”, que consiste en recolectar una muestra de orina de 24 horas para medir la cantidad de albúmina eliminada en la orina, lo que resulta algo incómodo para los pacientes.

Sin embargo, existe otro método sensible y específico, que en nuestro medio es muy poco utilizado llamado “Cociente albúmina/creatinina”, en el cual se realiza la medición de dos parámetros muy útiles como la excreción de albúmina y creatinina en una muestra de orina matinal. Muestra que es de fácil recolección y sobretodo nos da resultados muy confiables.



En lo que respecta al panorama epidemiológico mundial de la situación de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que en el mundo hay aproximadamente 150 millones de personas con diabetes las cuales si no reciben un cuidado estricto de su padecimiento serán las que estarán llenando las Unidades Nefrológicas, que en el momento actual ya están resultando insuficientes para la atención de los pacientes diabéticos con enfermedad renal. <sup>(1)</sup>

Los datos compilados por la OMS muestran la existencia aproximada de 220 millones de personas a nivel mundial con diabetes, predicen que este dato puede ser doblado a más de 450 millones para el 2025. <sup>(1)</sup>Según datos obtenidos, 4.017 personas fallecieron en Ecuador durante 2010 por diabetes y enfermedades producidas por esta patología. <sup>(6)</sup>

La presente investigación ha sido enfocada hacia el diagnóstico de enfermedad renal en pacientes diabéticos, ya que al ser los riñones uno de los principales órganos afectados por esta enfermedad, se requiere de métodos fáciles, rápidos y con alta sensibilidad, que proporcionen un resultado verídico.





---

## CAPÍTULO I

### 1.1 DIABETES MELLITUS

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. <sup>(4)</sup>

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un problema de salud que afecta a más de 347 millones de personas en todo el mundo <sup>(4)</sup>, aunque aproximadamente sólo 150 millones están diagnosticadas. Wild y cols, estimaron en 171 millones (2,8%) el número de diabéticos en el año 2000, cifra que se incrementará al 4,4% de la población mundial en el año 2030, lo que representará 366 millones de personas. <sup>(5)</sup>

#### 1.1.1 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La clasificación se basa fundamentalmente en la etiología y características fisiopatológicas. Esta clasificación contempla cuatro grupos:

**1) DM1:** En ella las células beta se destruyen, conduciendo a la deficiencia absoluta de insulina. Las primeras manifestaciones clínicas ocurren alrededor de la pubertad, cuando ya la función se ha perdido en alto grado y se requiere de insulinoterapia. <sup>(6)</sup>

Existe otra forma de presentación que es de progresión lenta y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. <sup>(6)</sup>

La destrucción de las células beta es autoinmune pero existen casos de origen idiopático. <sup>(6)</sup>

**2) DM2:** Es la forma más común de diabetes. Se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina, en donde la deficiencia en la producción de insulina puede o no ser predominante. <sup>(6)</sup>





Este tipo de diabetes se presenta principalmente en adultos, pero su frecuencia está aumentada en niños y adolescentes obesos. <sup>(6)</sup>

**3) Otros tipos específicos de diabetes:** Pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como la insulina; otros con patologías pancreáticas; endocrinopatías. También algunos fármacos o tóxicos pueden producir diabetes secundaria (corticoides, ácido nicotínico, L-asparagina, interferón alfa); agentes infecciosos y por último, algunas otras enfermedades como Síndrome de Down, Klinefelter, Turner. <sup>(6)</sup>

**4) Diabetes gestacional:** Se caracteriza por hiperglicemia, que aparece en el curso del embarazo. Se define como una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable. <sup>(6)</sup>

### 1.1.2 COMPLICACIONES EN LA DIABETES

Las complicaciones microvasculares están directamente relacionadas con el estado de hiperglicemia sostenida, aunque no está bien clara aún esa relación con las complicaciones macrovasculares. <sup>(7)</sup>

Las complicaciones macrovasculares de la diabetes pueden ocurrir con niveles de glicemia en 126 mg/dl o menos. La crisis metabólica causante de la aparición de la diabetes puede activarse inclusive sin que se manifieste la enfermedad clínicamente. <sup>(7)</sup>

1. Oftalmológicas
2. Retinopatía
3. Disturbio Visual
4. Neuropatía
5. Nefropatía
6. Enfermedad Macrovascular
7. El Pie Diabético
8. Depresión



9. Afecciones Reumatológicas

10. Afecciones Dermatológicas <sup>(7)</sup>

Es muy importante realizar un diagnóstico oportuno, ya que muchas de estas complicaciones no presentan síntomas al principio de su aparición, especialmente la nefropatía diabética, siendo el diagnóstico la mayoría de veces a través de la presencia de proteínas en la orina.

### 1.2 NEFROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes Mellitus se acompaña durante toda su evolución por anomalías de la función y estructuras renales, estas anomalías pueden terminar en nefropatía diabética, que es una complicación microvascular de la diabetes. <sup>(8)</sup>

La nefropatía diabética (ND) tiene como sustrato histopatológico una glomerulosclerosis específica, asociada a mesangiólisis e hialinización de la arteriola aferente. En su forma más típica, nodular y segmentaria, es conocida como enfermedad de Kimmestiel-Wilson. Se caracteriza por la aparición de albuminuria en diferentes grados, que se acompaña de Hipertensión Arterial y de otras complicaciones microvasculares asociadas a la Diabetes Mellitus (DM). <sup>(9)</sup>

La nefropatía diabética en la actualidad, es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), con necesidad de tratamiento sustitutivo renal. <sup>(5)</sup>

Se produce nefropatía diabética en ambos tipos de diabetes. En el tipo I para que pueda darse el diagnóstico, requiere un tiempo de hiperglicemia crónica para que se manifiesten las primeras alteraciones de nefropatía. En los diabéticos tipo II, es posible que al momento del diagnóstico de dicha patología, ya se manifiesten síntomas de nefropatía, debido al período preclínico hiperglucémico de estos pacientes. <sup>(10)</sup>

La diabetes puede deteriorar los riñones provocando daños:

En las unidades de filtración del riñón que poseen gran cantidad de vasos sanguíneos; con el tiempo, los niveles altos de azúcar en la sangre pueden hacer



que estos vasos se estrechen y se destruyan. Sin suficiente cantidad de sangre, los riñones se deterioran y la albúmina atraviesa estos filtros y termina en la orina, donde no debería estar. <sup>(11)</sup>

La diabetes también puede provocar daños en los nervios del cuerpo que transportan mensajes entre el cerebro y otras partes del cuerpo, entre ellas, la vejiga, informándole al cerebro el momento en que la vejiga está llena. Pero si los nervios de la vejiga están dañados, es posible que no reconozca cuando está llena la vejiga. La presión de la vejiga llena puede dañar los riñones. <sup>(11)</sup>

Si la orina permanece mucho tiempo en la vejiga, puede provocar una infección en las vías urinarias, debido a la presencia de bacterias, pequeños organismos que provocan enfermedades. Crecen rápidamente en la orina que contiene altos niveles de azúcar. A menudo estas infecciones afectan la vejiga, aunque a veces se extienden a los riñones. <sup>(11)</sup>

### **1.2.1 FISIOLOPATOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Numerosos factores actúan sobre los mecanismos de lesión y reparación tisular en las estructuras renales (mesangio, matriz extracelular y vasos), produciendo finalmente glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y daño vascular. La hiperglucemia y la elevación de la presión arterial (PA) son los principales desencadenantes a los que se unen la activación de la angiotensina II (AII) y factores genéticos. Intervienen también en la patogenia la alteración de la vía de los polioles, que produce un exceso de sorbitol intracelular. <sup>(5)</sup>

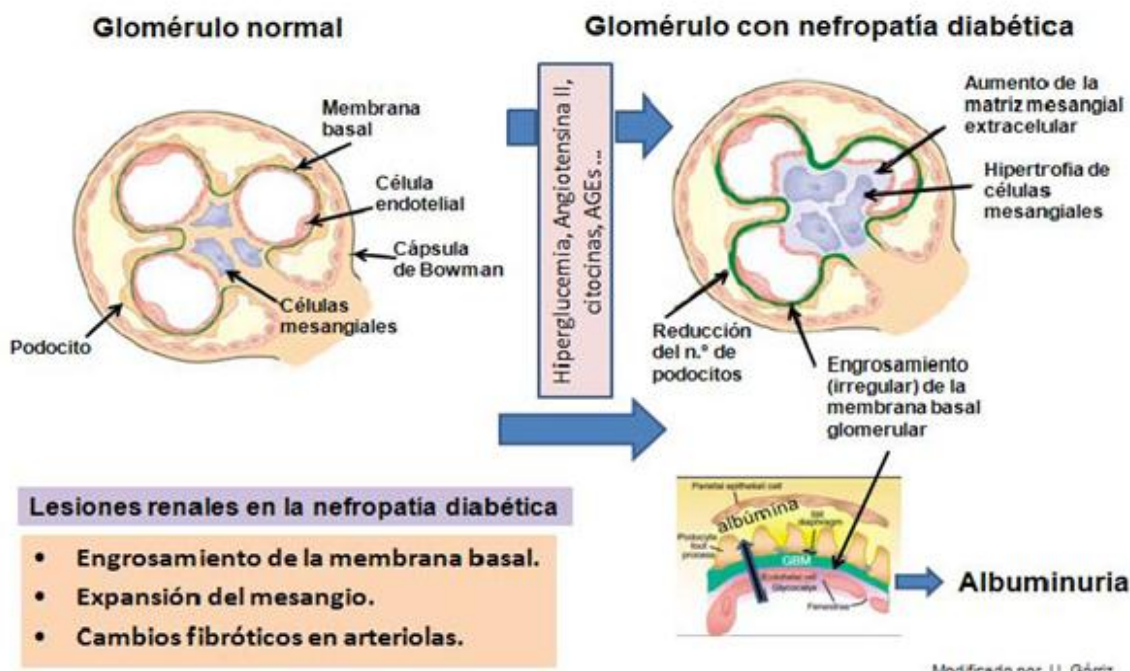
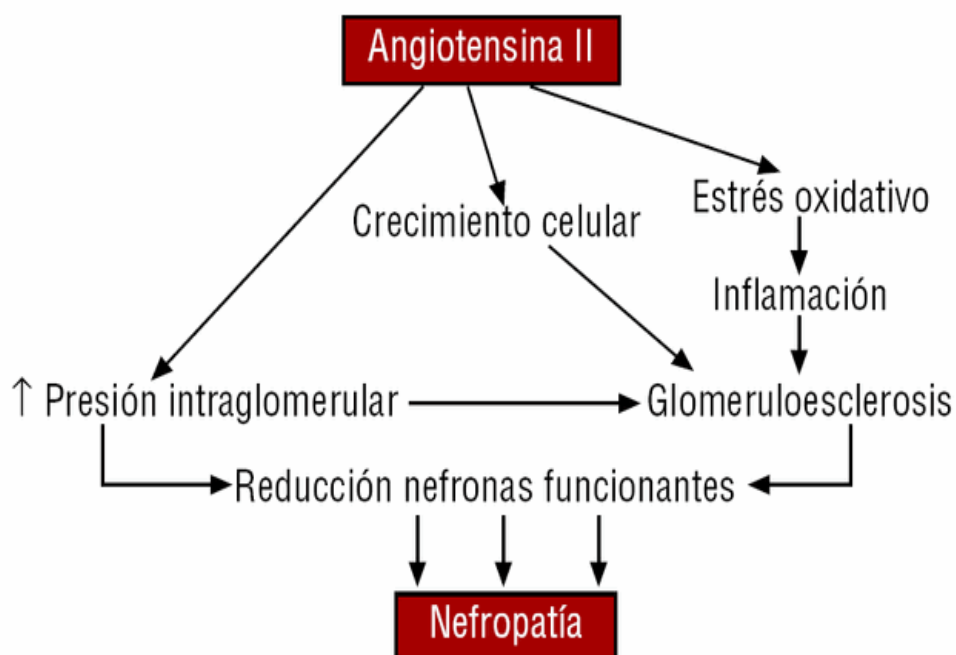


Figura 7. Cambios glomerulares en la diabetes. (12)

La hiperglucemia es la alteración fundamental y la causa de la lesión tisular. Además, otros factores ambientales y genéticos participan en el desarrollo de la nefropatía diabética. Esta es responsable de la glucosilación no enzimática de proteínas circulantes y estructurales. El proceso es capaz de inducir hiperfiltración glomerular e incrementar la secreción de citosinas y factores de crecimiento que producen proliferación mesangial e incremento de la matriz extracelular. Con la expresión y síntesis del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor  $\beta$* ; *TGF- $\beta$* ) y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*Platelet derived growth factor*; *PDGF*), la hiperglucemia por si misma aumenta la expresión de receptores AT, de AII. Ello lleva a un acumulo de matriz extracelular por aumento de producción y reducción de la degradación del colágeno. (5)

La elevación de la PA produce daño vascular e incrementa la presión intraglomerular. La transmisión de la PA sistémica a los capilares glomerulares se facilita por la disminución del tono de la arteriola aferente, característica de esta

enfermedad, y por el incremento del tono de la arteriola eferente, inducido por la Angiotensina II. Se provoca así la hipertensión intraglomerular que produce proliferación mesangial y daño glomerular. Aunque en el paciente diabético se reduce la actividad renina-plasmática, se ha demostrado una hiperactivación intrarrenal del sistema renina-angiotensina. Esta hiperactivación local aumenta la concentración de Angiotensina II, que incrementa la expresión de citosinas, factores de crecimiento, el estrés oxidativo y la producción de colágeno tipo IV. Es decir, la hiperactividad de Angiotensina II amplifica los efectos de la hiperglucemia y de la hipertensión. <sup>(5)</sup>



**Figura 1.** Angiotensina II en la fisiopatología de la enfermedad renal. <sup>(13)</sup>

La historia natural de la ND se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones estructurales que implican cambios funcionales hasta Insuficiencia Renal Crónica Total (IRCT), atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de la microalbuminuria y proteinuria. Sin embargo, dicha historia puede ser más compleja, dado que el proceso puede detenerse en un estadio determinado, regresar bajo intervención muy precoz, progresar rápidamente tras



periodos relativamente largos de estabilidad, o finalizar por muerte precoz del paciente, generalmente de causa cardiovascular. <sup>(1)</sup>

Por otra parte, la historia natural de la ND en la DM tipo 1 no es exactamente superponible a la de la DM tipo 2. Los estadios clásicos descritos por Mogensen y cols., pueden no cumplirse en el diabético tipo 2. <sup>(1)</sup>

- I. Hipertrofia renal e hiperfiltración: Se considera desde el comienzo de la diabetes mellitus, se caracteriza por nefromegalia y aumento de la tasa de filtración glomerular. La excreción urinaria de albúmina es normal en este estadio, si bien pueden aparecer períodos de Microalbuminuria intermitente (en respuesta al ejercicio u otros factores desencadenantes como fases de mal control glucémico).<sup>(14)</sup> Algunas personas se quedan indefinidamente en este estadio; otras pasan al estadio II después de algunos años. <sup>(1)</sup>
- II. Lesiones renales sin signos clínicos: La tasa de filtración permanece elevada o a niveles casi normales y los glomérulos comienzan a mostrar daños (engrosamiento de la membrana basal y expansión de la matriz mensajial). Aparecen en la orina pequeñas cantidades de una proteína sanguínea, conocida como microalbuminuria. Las personas que tienen diabetes tipo 1 y 2 pueden permanecer en el estadio II durante muchos años, especialmente si se controlan bien la tensión arterial y las concentraciones de glucosa en la sangre. <sup>(1)</sup>
- III. Nefropatía incipiente: Su característica fundamental es la microalbuminuria persistente (presencia de microalbuminuria en 2 de 3 muestras consecutivas recogidas a lo largo de un período de 6 meses). Algunos pacientes presentan hipertensión arterial. Los glomérulos sufren daños mayores. Los riñones pierden paulatinamente la capacidad de filtrar los desechos y aumentan las concentraciones sanguíneas de creatinina y nitrógeno ureico. <sup>(1)</sup>
- IV. Nefropatía Diabética establecida: La tasa de filtración glomerular disminuye a menos de 75 mililitros por minuto, se excretan grandes cantidades de proteínas en la orina (detectable con tira reactiva convencional) y casi

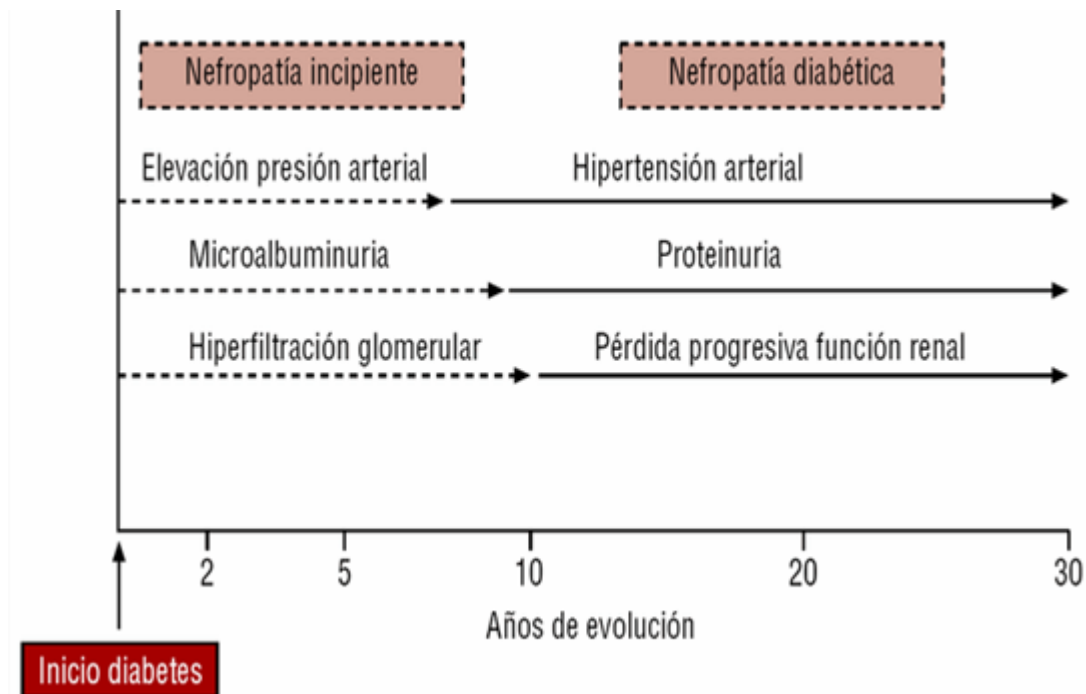
siempre se presenta hipertensión arterial. Las concentraciones de creatinina y de nitrógeno ureico en sangre se elevan aún más. Prácticamente la totalidad de estos pacientes evoluciona hacia insuficiencia renal terminal. <sup>(1)</sup>

- V. IRCT: La tasa de filtración glomerular desciende a menos de 10 mililitros por minuto y se manifiestan los síntomas de insuficiencia renal. <sup>(1)</sup>

Estadio	Características	Estimado de Filtrado Glomerular	Albuminuria	Presión Arterial
<b>Estadio 1</b> Presente al momento del diagnóstico de DM	Hiperfiltración glomerular	Incrementada en DM 1 y 2	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 2</b> Primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio	Normal	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 3</b> 6 a 15 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido en relación a su basal	30 a 300 mg/día	DM1: incrementada DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 4</b> 15 a 25 años	Macroalbuminuria	Normal o disminuido y en descenso progresivo	> 300 mg/día	Hipertensión
<b>Estadio 5</b> 25 a 30 años	Insuficiencia renal terminal	0 a 10 ml/min	Disminuyendo	Hipertensión

**Tabla 1.** Estadios evolutivos de la nefropatía diabética. <sup>(15)</sup>





**Figura 2.** Evolución clínica de la nefropatía diabética en DM-2. <sup>(13)</sup>

## 1.2.2 ETIOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Son múltiples los factores implicados en su desarrollo que actúan provocando trastornos hemodinámicos-funcionales y estructurales.

### 1.2.2.1 FACTORES GENÉTICOS

La existencia de un factor genético es sostenida por una mayoría de los investigadores, como única forma de explicar la gran variabilidad que tiene esta complicación diabética. Pettit en 1990, observó que en determinadas familias una mayoría de sujetos con DM desarrollan nefropatía y en otras está ausente, sugiriendo un factor genético. <sup>(9)</sup>

Este factor genético podría ser de dos tipos:





**a) Sin relación con polimorfismos**

- Influencia racial: ligada a la genética, aunque sin duda otros factores ambientales también intervienen. En sujetos normotensos la prevalencia más alta de ND la tienen los asiáticos.

Entre los hipertensos la mayor prevalencia de Microalbuminuria la tienen los diabéticos negros, seguidos de los hispanos y de los caucasianos.

- Cociente Na/Li: el intercambio Na/Li a nivel de la membrana tiene una agregación familiar marcada y parece que está determinado por un solo gen. No se conocen sus polimorfismos pero una mayoría de investigadores consideran que este cociente está relacionado con la HTA así como con las nefropatías hipertensiva y diabética.
- Hipótesis de Steno: en 1989 Decker elabora esta atractiva hipótesis que atribuía la vasculopatía diabética, micro (retino-renal) y macro, a un déficit congénito de componentes aniónicos de la MEC (matriz extracelular) como el proteoglican heparán sulfato que juega un papel determinante en detener el filtrado de proteínas por su carga eléctrica. Si está reducido se favorece el paso de proteínas en general y de albúmina especialmente, por su bajo peso molecular. La hipótesis, que podría explicar la conexión entre albuminuria y Enfermedad Cardiovascular, nunca fue confirmada pero abrió las puertas a nuevas investigaciones.<sup>(9)</sup>

**b) Polimorfismos genéticos**

En la última década se ha vinculado de una forma directa a la genética del RAS (sistema renina angiotensina), y concretamente al gen de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA) con la nefropatía diabética. El alelo D se asocia a una mayor ECA circulante y ésta con los niveles de AII y daño renal. El genotipo DD (dedo acusador) ha sido relacionado tanto con el inicio de la nefropatía diabética como con su evolución. Por otra parte, al igual que ocurría con la Ribonucleoproteína(RNP), el polimorfismo Gln-Arg 192 Q/R (PON1-192) se asocia también con la nefropatía diabética, y el polimorfismo G276T de la adiponectina se



ha relacionado con insulín-resistencia, aceleración de la aterosclerosis y con el riesgo de sufrir microangiopatía retino-renal en pacientes con DM2. El mayor riesgo lo presentan los sujetos homocigotos GG. Los sujetos AA tienen un polimorfismo protector. Los sujetos heterocigotos presentan un riesgo intermedio. <sup>(9)</sup>

En relación con la genética de la ND es importante matizar que hay factores genéticos protectores, posiblemente ligados a polimorfismos descritos, de forma que si pasados 20 años de enfermedad no aparece daño renal, se puede decir que el riesgo de padecerla es < 1% anual, esto fue manifestado por Krolewski en 1987. <sup>(9)</sup>

### **1.2.2.2 FACTORES METABÓLICOS RELACIONADOS CON EL CONTROL GLUCÉMICO**

La hiperglucemia crónica es el motor patogénico de la ND. Parece evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente de la tasa de progresión de la ND. <sup>(9)</sup>

En la DM1, estudios aleatorizados han mostrado que el tratamiento intensivo retrasa el comienzo y la progresión de la nefropatía diabética. En el DCCT (Diabetes control and complications trial), el tratamiento intensivo redujo el riesgo de incidencia de MA en la cohorte de prevención primaria (sin MA) un 34%, y la excreción de albúmina en un 15% después del primer año de tratamiento. En la cohorte de prevención secundaria (con MA), el tratamiento intensivo redujo el riesgo de MA en un 43%, el riesgo de una progresión de la MA en un 56% y el riesgo de Proteinuria en un 56%. Este efecto beneficioso fue mantenido a los cuatro y ocho años de finalización del DCCT, según resultados obtenidos del EDIC (Epidemiología de las Intervenciones Diabetes y Complicaciones Estudio). <sup>(9)</sup>

En la DM2, el estudio de la Universidad Kumamoto publicado en 1995 y 2000 y llevado por el equipo del profesor Shichiri, demostró que el buen control metabólico (HbA1c = 7,1%) obtenido con un tratamiento intensivo, cuando



comparado con el grupo convencional (HbA1c = 9,4%) reducía el riesgo primario de MA en un 21% y la evolución (prevención secundaria) en un 20,5%. Similares resultados se obtuvieron en el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS-33) con una reducción del 25% de la afectación combinada microvascular (retino-renal) y del 29% de la MA aislada. En dicho estudio se demostró que los pacientes diabéticos tipo 2 que progresaban a microalbuminuria y proteinuria era menor en aquellos que habían seguido un tratamiento intensivo (HbA1c media = 7%) frente a los sometidos a terapia convencional (HbA1c media = 7,9%). <sup>(9)</sup>

Un estudio retrospectivo realizado por Krolewskiet *al.* en 1995, reveló que el riesgo para MA aumentaba de forma brusca en DM1 para valores de HbA1c > 8,1%, y desde entonces la mayoría de los autores consideran este umbral para el desarrollo de ND. No se sabe si este umbral es extrapolable para la DM2, porque en esta población la HTA es una constante y probablemente con HbA1c más bajas pueda hacerse el mismo daño. <sup>(9)</sup>

A nivel renal destacan los efectos indirectos de la glucosilación no enzimática de las proteínas, dando origen a los productos de glucosilación avanzada (AGEs) implicados en el entrecruzamiento de proteínas de larga vida media en la matriz extracelular, y en la activación de receptores específicos (RAGES) en macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso y células mesangiales. <sup>(9)</sup>

### 1.2.2.3 FACTORES HEMODINÁMICOS

Los cambios hemodinámicos son también críticos para el desarrollo de ND. Estudios demuestran que el clampaje unilateral de la arteria renal protege a ese riñón de los cambios morfológicos asociados a la diabetes, mientras que el riñón no clampado desarrolla un cuadro de ND. Al inicio de la diabetes, virtualmente todos los pacientes presentan cambios funcionales, entre los que destaca un aumento de la tasa de filtración glomerular. En modelos experimentales, esta alteración se asocia con un incremento en el flujo plasmático renal y con un aumento del gradiente de presión hidráulica transcápilar a nivel glomerular. <sup>(16)</sup>



#### 1.2.2.4 FACTORES DE RIESGO

Son múltiples los factores de riesgo que predisponen a la aparición o agravamiento de la nefropatía; dentro de los más destacados se encuentran al sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, dietas inadecuadas con exceso de proteínas, grasa y sal, la presencia de dislipidemias, deshidratación, infecciones, el uso de tóxicos renales en forma de medicamentos o contraste radiológicos<sup>(17)</sup>

#### 1.2.3 DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La meta fundamental debe ser la detección precoz de nefropatía diabética, con objetivo de aplicar diversos tratamientos, capaces de alterar la historia natural de la enfermedad.<sup>(14)</sup>

**1) Tensión arterial.-** La aparición de ND incipiente suele coincidir con elevaciones subclínicas de la tensión arterial. Por ello es conveniente registrar un primer valor basal de tensión arterial para compararlos con futuras valoraciones.<sup>(14)</sup>

**2) Aclaramiento de creatinina.-** Algunos estudios sugieren que la hiperfiltración glomerular predice la aparición de microalbuminuria. Se determinará con una frecuencia anual.<sup>(14)</sup>

**3) HbA1c.-** Permite evaluar en forma retrospectiva que tan buen control glicémico se lleva durante los últimos 3-4 meses, para realizar los ajustes de rigor, y en forma prospectiva determina un pronóstico, aceptándose un valor promedio ideal  $\leq 7\%$  en pacientes diabéticos, alcanzado con tratamientos intensivos que generan una baja prevalencia de ND a largo plazo, en ambos tipos de DM.<sup>(14)</sup>

**4) Microalbuminuria.-** La determinación de Microalbuminuria se realiza anualmente en DM tipo I desde el quinto año de diagnóstico, y en DM tipo II a partir del momento del diagnóstico.<sup>(14)</sup>



5) **Índice albumina/creatinina.**- El análisis de orina de cociente microalbúmina/creatinina mide la cantidad de una proteína, denominada "albúmina", comparándola con la cantidad de creatinina eliminada en la orina. <sup>(18)</sup>

### 1.3 MICROALBUMINURIA

Albuminuria, indica la presencia de albúmina en la orina, y en la mayoría de los casos significa un problema con la función renal. La albúmina es una proteína grande que se encuentra en la sangre (albúmina sérica), constituye alrededor de 60% de la proteína total. Algunas moléculas pueden fijarse a la albúmina para ser transportadas en el torrente sanguíneo. <sup>(19)</sup>

Los riñones evitan que la albúmina y otras proteínas se filtren desde la sangre hacia la orina. Cuando la proteína se filtra hacia la orina (proteinuria), la albúmina constituye alrededor de 33% de la proteína total. <sup>(19)</sup>

La albuminuria puede ocurrir en individuos normales y saludables que permanecen de pie y se están moviendo de un sitio a otro (proteinuria postural), después de ejercicio extenuante, durante estrés emocional intenso, y luego de exposición a temperaturas muy frías, como un baño frío. Puede aparecer también cuando hay fiebre alta y deshidratación. <sup>(19)</sup>

La presencia constante de una cantidad grande de albúmina en la orina se relaciona con enfermedad renal. También muestra vínculo con complicaciones de otras enfermedades, como insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, presión arterial alta (hipertensión), lupus (lupus eritematoso sistémico), infección, preeclampsia, infección por VIH, y artritis reumatoide. <sup>(19)</sup>

La microalbuminuria se define como las elevaciones persistentes de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 µg/min). <sup>(20)</sup>

La importancia de la microalbuminuria se debe a su carácter de indicador de lesión glomerular y predictor del desarrollo de nefropatía o su progreso a insuficiencia

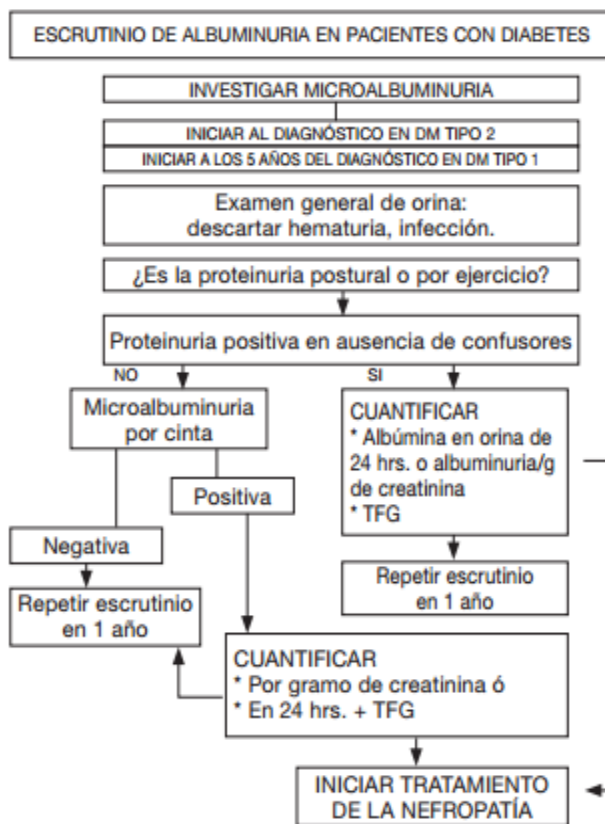


renal, principalmente en pacientes diabéticos e hipertensos. <sup>(21)</sup>Se trata de una complicación vascular crónica, exclusiva de la Diabetes Mellitus, en la que se afecta la microcirculación renal originando una serie de alteraciones funcionales y estructuralmente a nivel glomerular. <sup>(22)</sup>

Más del 95% de la albúmina filtrada por el glomérulo se reabsorbe mediante un proceso activo en el túbulo proximal. En condiciones fisiológicas, alrededor de 10 mg/dl se excretan por la orina. Un aumento de dicha excreción puede relacionarse con una disminución de la resorción tubular o bien con un aumento de la fracción filtrada que satura el proceso de resorción. El aumento de la excreción urinaria de albúmina en la nefropatía diabética es de origen glomerular debido a causas hemodinámicas, a un exceso de permeabilidad de la membrana o a ambas. <sup>(23)</sup>

La microalbuminuria debe revisarse anualmente en todas las personas y cada 6 meses durante el primer año de tratamiento para evaluar el impacto en aquellos pacientes en tratamiento antihipertensivo. La microalbuminuria es un factor de riesgo establecido para la progresión de una enfermedad renal en diabetes tipo 1 y su presencia es un signo clínico inicial de nefropatía diabética. <sup>(20)</sup>

La determinación de albúmina en una muestra de orina de 24 horas: representa el valor de referencia de la determinación urinaria de albúmina, ya que refleja de forma exacta la cantidad de albúmina eliminada en 24 horas. Tiene el inconveniente de que la recolección de toda la cantidad de orina emitida en 24 horas es compleja y es frecuente la recogida incompleta, que puede conducir a errores. <sup>(24)</sup>



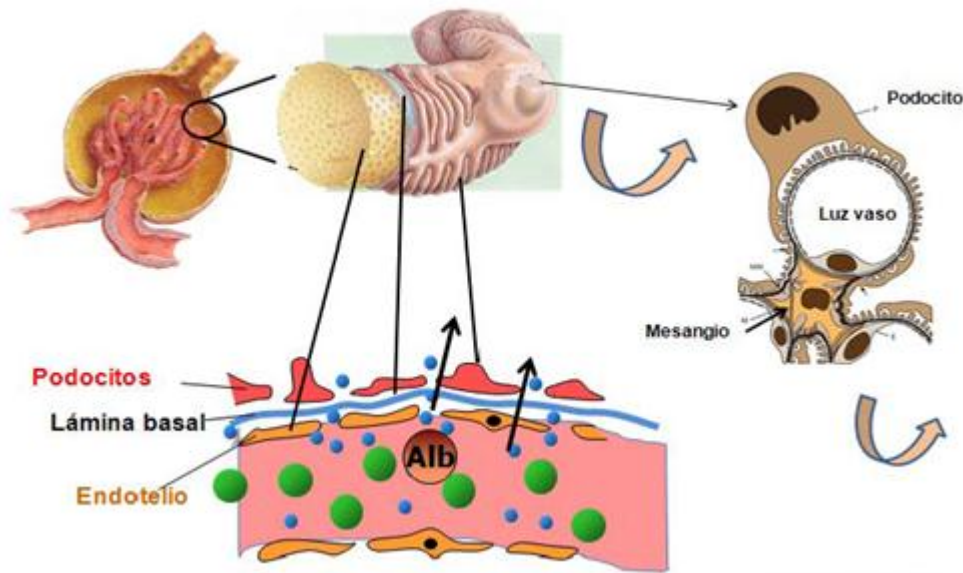
**Figura 3.** Guía para evaluación de albuminuria y diagnóstico de nefropatía diabética. <sup>(15)</sup>

### 1.3.1 PATOGENIA

La barrera de filtración glomerular, compuesta por células endoteliales, membrana basal y células podocitarias, impide que cantidades mayores a 2.000 mg de albúmina, pasen diariamente al espacio de Bowman. La mayor parte de ella es reabsorbida y degradada en los túbulos proximales, excretándose menos de 30 mg/día. <sup>(25)</sup>

Una pequeña cantidad de fragmentos de albúmina pueden aparecer en la orina provenientes de la degradación tubular, pero éstos no son detectados con los métodos utilizados en clínica. <sup>(25)</sup>

Se han planteado mecanismos relacionados a trastornos hemodinámicos y celulares, no excluyentes entre sí, que tratan de explicar el por qué en algunas patologías aumenta la excreción urinaria de albúmina. <sup>(25)</sup>



**Figura 6.** Producción de albuminuria en la Diabetes <sup>(12)</sup>

### 1.3.1.1 Trastornos hemodinámicos

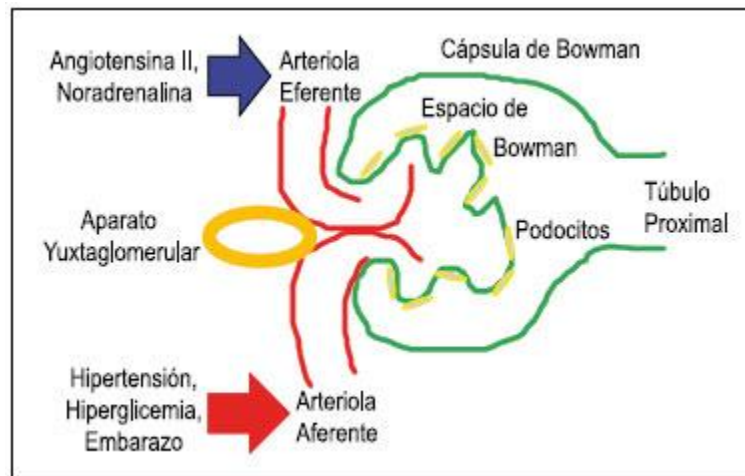
En condiciones normales la presión intraglomerular depende del tono de las arteriolas aferente (AA) y eferente (AE). En condiciones con desarrollo de hipertensión intraglomerular, se produciría mayor filtración de albúmina y luego mayor EUA (excreción urinaria de albúmina). <sup>(25)</sup>

En los diabéticos, en que se encuentra activado el sistema renina angiotensina, se produce una vasoconstricción preferentemente de la AE, y como consecuencia, hipertensión intraglomerular. Fenómeno que se exagera con la vasodilatación de la AA que ocurre en descompensaciones metabólicas. <sup>(25)</sup>



En hipertensos, en la medida que se desarrolla arterioesclerosis en las AA, se interfiere con la regulación de la presión intraglomerular y, por ende, mayor EUA. (25)

Así entonces, cualquier enfermedad en que se altere el equilibrio de los tonos de las AA y AE, predispondrá a la aparición de albuminuria. (25)



**Figura 5.** Factores de hipertensión intraglomerular. (25)

### 1.3.1.2 Trastornos celulares

Diversos estudios han demostrado que sustancias derivadas del endotelio son capaces de dañar la célula podocitaria, célula filtro clave, que normalmente impide el paso de albúmina. Ese daño originaría un ensanchamiento de los poros del podocito con la subsiguiente pérdida de albúmina. En este contexto, se ha demostrado que quienes tienen una disfunción endotelial presentan más EUA. (25)

Las condiciones que pueden incrementar la EUA incluyen: infección del tracto urinario, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, ejercicio extenuante, fiebre, posición de pie prolongada, consumo excesivo de alcohol, sobrecarga salina o proteica, deficiente control de la glicemia y contaminación con flujo cervical. (25)



Inicialmente, la EUA se medía en orina de 24h o en una muestra matinal expresada como mg/ml. Estas mediciones presentan múltiples inconvenientes desde la recolección de toda la orina de un día hasta el efecto de la dilución o concentración urinaria. Por ello, se ha propuesto que la determinación se realice en una muestra de orina matinal, efectuando en ella la medición de albúmina y Creatinina, y que los resultados se expresen como el cociente albuminuria/creatinuria, en mg/g. <sup>(25)</sup>

Muestra		Recolección parcial de la primera orina de la mañana	Recolección de orina en 24 horas	Recolección de orina nocturna minutada.
Unidades		Relación microalbuminuria/ creatinuria en mg/ g	Microalbuminuria en mg/ 24horas	Microalbuminuria en mcg/ minuto.
Etapas	No nefropatía	< 30	< 30	< 20
	Nefropatía temprana (microalbuminuria)	30 a 300	30-300	20-200
	Nefropatía clínica (proteinuria)	> 300	> 300	> 200

**Tabla 2.** Métodos para cuantificar microalbuminuria y su interpretación. <sup>(15)</sup>

## 1.4 CREATININA

La creatinina es producida en los músculos como resultado del metabolismo de la creatina. Los aminoácidos glicina, arginina y metionina forman en el hígado la creatina, que por fosforilación de la fosfocreatina, que circula por la sangre hacia el músculo y cerebro, y solamente en cantidades trazas se elimina por la orina. La fosfocreatina acumulada en el músculo es un depósito de energía y con la pérdida del fósforo se convierte en creatinina. La creatinina es, por tanto, el anhídrido de la creatina, la cual una vez que pasa a la sangre no vuelve a ser utilizada y se excreta de forma constante por la orina. La creatina, en cambio, vuelve a ser reabsorbida por los túbulos, lo que explica que sólo aparezcan trazas de este metabolito en la orina. <sup>(26)</sup>



La cantidad producida es proporcional a la masa muscular y posee una tasa de producción relativamente constante. <sup>(27)</sup>

La excreción renal de creatinina es prácticamente igual a su producción diaria, por lo cual, el nivel de creatinina sérica permanece relativamente constante, debido a que se filtra libremente en el glomérulo y no se reabsorbe ni metaboliza en el riñón. <sup>(28)</sup>

Los riñones filtran la sangre para eliminar productos de desecho que el cuerpo no puede utilizar. Si el nivel de creatinina en la orina es bajo, es posible una enfermedad renal, una afección muscular o neuromuscular, o una obstrucción en el tracto urinario. <sup>(29)</sup>

Es posible realizar un análisis de creatinina en orina y otros análisis de orina aunque no sospeche la existencia de una disfunción renal. Esto se debe a que la creatinina se filtra a una velocidad casi constante, lo que permite comparar el nivel de creatinina con el nivel de otras sustancias presentes en la orina para determinar si se las está excretando a una velocidad normal o en cantidades adecuadas. <sup>(29)</sup>

Niveles disminuidos se presentan en cualquier proceso de desgaste muscular profundo como distrofia muscular debido a la baja de masa muscular, lo que conlleva menor concentración de creatina y menos formación de creatinina por día. <sup>(30)</sup>

Hay que tener en cuenta que existen otras causas, diferentes al daño renal, que pueden aumentar los niveles de creatinina en la sangre. Por lo tanto, las causas pueden ser: <sup>(30)</sup>

### **Causas Prerenales:**

- Disminución del índice de filtración glomerular (IFG), por causas pre-renales como en insuficiencia cardiaca congestiva.



- Personas con masa muscular muy elevada o acromegalia pueden dar resultados levemente elevados. <sup>(30)</sup>

### **Causas renales:**

- Insuficiencia renal aguda
- Pielonefritis
- **Insuficiencia renal crónica secundaria a :**
  - Glomerulonefritis crónica
  - Nefrosis diabética
  - Riñón poliquístico
  - Nefroesclerosis
  - Pielonefritis crónica
  - Gota
- Rechazo de trasplante renal <sup>(30)</sup>

### **Causas posrenales:**

- Uropatía obstructiva de larga duración (Obstrucción de la salida normal de la orina), que se presenta en:
  - Hipertrofia prostática
  - Estenosis ureteral
  - Cálculos renales <sup>(30)</sup>

## **1.5 ÍNDICE ALBÚMINA/CREATININA**

La cantidad de albúmina se compara con la cantidad de un producto de desecho de la orina que se denomina "creatinina". El cuerpo secreta creatinina a una velocidad estable; por lo tanto, si se compara el nivel de albúmina con el de creatinina en la misma muestra de orina, es posible determinar si el cuerpo está secretando albúmina en una proporción mayor. <sup>(18)</sup>



En la mayoría de las personas sanas, los riñones evitan que la albúmina y otras proteínas lleguen a la orina. No obstante, si los riñones están lesionados y comienzan a permitir el paso de las proteínas de la sangre hacia la orina, la primera proteína que aparece en la orina es la albúmina. Esto se debe a que las moléculas de albúmina son más pequeñas que las moléculas de la mayoría de las proteínas. La presencia sistemática de pequeñas cantidades de albúmina en la orina recibe el nombre de "microalbuminuria" y se asocia con las primeras etapas de las afecciones renales. <sup>(18)</sup>

El cociente albúmina/creatinina determinado en una muestra de orina matinal es de gran utilidad por tener una sensibilidad y especificidad elevada y lo convierten en una prueba diagnóstica alternativa a la microalbuminuria en 24h en el ámbito de atención primaria. <sup>(31)</sup>

Este cociente tiene la ventaja de que corrige las alteraciones en la concentración urinaria derivadas de los cambios de hidratación al afectar por igual al numerador como al denominador. Además, la recogida de una muestra aislada de orina es cómoda y simplifica la monitorización. <sup>(32)</sup>

La relación albúmina/creatinina en una muestra de orina presenta buena correlación con la proteinuria de 24 horas independientemente de la enfermedad causante, sexo, de la edad del paciente, de la cuantía de la proteinuria o del grado de función renal. Las variaciones en el grado de proteinuria de 24 horas a lo largo del tiempo en cada paciente transcurren de forma paralela a las variaciones en el cociente, lo que lo hace útil para el control de los posibles tratamientos. <sup>(32)</sup>

Uno de los problemas de los cocientes cuyo denominador es la creatinina es la variación en su producción según la masa muscular de cada paciente. Así, se ha demostrado que el uso de un valor fijo para determinar el nivel de microalbuminuria puede subestimar su presencia en sujetos con más masa muscular (varones, afroamericanos) y sobrestimarla en los de menos masa (mujeres, ancianos, caucásicos). <sup>(32)</sup>



	Orina 24 h (mg/24h)	Orina reciente Albúmina/creatinina (mg/g)	Orina reciente (mg/l)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

**Tabla 3.** Denominaciones según resultados de albúmina cuantitativa en orina. <sup>(33)</sup>

### 1.6 VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS

Microalbuminuria		Cociente albúmina/creatinina	
Ventajas	Limitaciones	Ventajas	Limitaciones
<p>* Método ideal de cuantificación.</p> <p>* Es el patrón de oro para la medición de proteínas o albúmina en orina.</p>	<p>- Sometido a fuentes de error e incomodidades.</p> <p>- Alteraciones en el sedimento puede dar valores falsos.</p> <p>- Ejercicio intenso puede causar microalbuminuria transitoria.</p>	<p>- Corrige las alteraciones de concentración urinaria relacionada con cambios de hidratación, al afectar tanto a numerador como denominador.</p> <p>- Recolección de muestra cómoda y simplifica la monitorización.</p> <p>- Prueba con buena sensibilidad y especificidad.</p> <p>- Menor variabilidad.</p>	<p>* Variación de creatinina según la masa muscular de cada paciente.</p>

**Tabla 4.** Ventajas y limitaciones de la microalbuminuria y el cociente albúmina/creatinina.



## CAPÍTULO II

### METODOLOGÍA

#### 2.1 OBJETIVOS

##### 2.1.1 General

- Determinar si existe correlación entre las técnicas de Microalbuminuria en orina de 24 horas y el cociente albumina/creatinina en orina matinal.

##### 2.1.2 Específico

- Determinar si el cociente albúmina/creatinina es indicativo de diagnóstico de la nefropatía diabética y daño renal en general.

#### 2.2 HIPÓTESIS

El cociente albúmina/creatinina en orina matinal, puede correlacionarse con la Prueba de detección de Microalbuminuria en orina de 24 horas.

#### 2.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN

##### 2.3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y controles, correlacional con corte transversal.

#### 2.4 MUESTRA

##### 2.4.1 TAMAÑO DE MUESTRA: 90 pacientes.

#### 2.5 GRUPO DE ESTUDIO Y MUESTREO

Se realizó muestreo no probabilístico. El tamaño de la muestra fue por conveniencia ya que se analizaron muestras de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión, de esta manera el grupo de estudio estuvo conformado por 60 pacientes, entre hombres y mujeres, diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo I o II.



Se utilizó un grupo control conformado por 30 pacientes de los cuales, 15 fueron control positivo, correspondientes a pacientes insuficientes renales crónicos del Hospital General “Vicente Corral Moscoso” y 15 control negativo, que no presentaron Diabetes ni Enfermedad Renal.

Previo al desarrollo del presente estudio los pacientes fueron informados de forma verbal sobre los exámenes a realizarse y su correcta toma de muestra, aclarando todas sus inquietudes o dudas y, de forma escrita haciendo uso del consentimiento informado (ANEXO# 1).

Los datos obtenidos de los pacientes se registraron en el documento de recolección de datos (ANEXO# 2).

Los resultados de los análisis se entregaron a los pacientes de acuerdo al formato solicitado por la Fundación Los Fresnos-Casa de la Diabetes. (ANEXO# 3).

## **2.6 ÁREA DE ESTUDIO**

El presente estudio se realizó en la Fundación Los Fresnos-Casa de la Diabetes/ Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, durante el periodo comprendido entre mayo-julio de 2013.

## **2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I y tipo II; en el caso de pacientes con Diabetes Mellitus tipo I, se tomó en cuenta para el estudio aquellos que tienen una evolución de la enfermedad entre 5 a 10 años, mientras que en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II se tomó en cuenta para el estudio a todos los pacientes a partir de su diagnóstico.

## **2.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que hayan realizado actividad física 12 horas antes del examen.
- Pacientes diabéticos-hipertensos no controlados.





## 2.9 OBTENCIÓN Y MANEJO DE MUESTRA

Para el estudio la recolección de la muestra de orina se realizó en dos recipientes, uno para orina de 24 horas y otro para orina matinal, teniendo en cuenta que esta última formaba parte de la recolección de 24 horas, por lo cual los pacientes recibieron algunas instrucciones (ANEXO # 4)

## 2.10 MÉTODOS Y TÉCNICAS

### MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria (MA) se define como las elevaciones persistentes de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 mg/L).

La microalbuminuria es marcadora de una enfermedad renal incipiente, aunque todavía no de manifestaciones clínicas, ya que en todos los casos el riñón sano no excreta proteínas. Las dos enfermedades que originan microalbuminuria más frecuentemente son la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial. <sup>(34)</sup>

Los métodos de laboratorio usados en la actualidad para la determinación de microalbuminuria son: semicuantitativos y cuantitativos.

### Métodos Semicuantitativos

Se han descrito varias pruebas semicuantitativas para la determinación de microalbuminuria:

- Pruebas Basadas en turbiedad. Por ejemplo: Test de Ácido Sulfosalicílico. El test de turbidez de ácido sulfosalicílico (ASS) es un método semicuantitativo que detecta cualquier tipo de proteína urinaria mediante precipitación de ácido.<sup>(42)</sup>
- Colorimetría y en la aglutinación de partículas de látex, para esta última prueba se señala una sensibilidad y una especificidad de un 95%. Dentro de estas podemos citar cintas reactivas especialmente desarrolladas para



el tamizaje de microalbuminuria. La albúmina en la orina se une al conjugado anticuerpo-enzima en la cinta de prueba. El exceso de conjugado se retiene en una zona de separación que contiene albúmina inmovilizada y únicamente difunden a la zona de reacción los inmunocomplejos conjugado albúmina. Estos reaccionan con el sustrato presente lo que produce una coloración. La intensidad de color es proporcional a la concentración urinaria de albúmina. <sup>(41)</sup>

## Métodos Cuantitativos

Los métodos para la cuantificación de microalbuminuria deben ser basados en unión de la albúmina a indicadores y en la precipitación proteica. Hay pruebas sensibles y específicas para la determinación de albúmina en orina, que tienen fundamentos inmunoquímicos y utilizan anticuerpos contra albúmina humana. <sup>(41)</sup>

Existen varias opciones para el análisis:

- El radioinmunoensayo (RIA), se basa en la identificación del antígeno o anticuerpo mediante el uso de radioisótopos (sustancias tóxicas radioactivas, sirven para hacer los conjugados).<sup>(41)</sup>

El RIA fue el método que se estableció primero, ha sido desplazado por pruebas inmunoenzimáticas (ELISA).

- ELISA es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable como cambio de color o algún otro tipo; en ocasiones, con el fin de reducir los costos del ensayo, nos encontramos con que existe un anticuerpo primario que reconoce al antígeno y que a su vez es reconocido por un anticuerpo secundario que lleva enlazado la enzima anteriormente mencionada. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra.<sup>(41)(43)</sup>



- Métodos inmunoturbidimétricos. La albúmina reacciona con el anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez causada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de albúmina en la muestra y puede ser medida espectrofotométricamente.<sup>(41)</sup>
- Métodos nefelométricos: La inmunonefelometría tiene su base en una reacción inmunológica, y la dinámica de formación de dicho complejo (por lo cual es cinética) será la clave para la valoración de la concentración del parámetro a determinar. Esta técnica mide el aumento de la intensidad de la luz dispersada por los inmunocomplejos generados. El sistema monitoriza dicha dispersión en la reacción inmunológica, al final de la cual se realiza un cálculo matemático de la velocidad de cambio de la señal de dispersión.<sup>(41)</sup>
- Inmunodifusión radial, la inmunodifusión radial es una técnica que puede determinar cuantitativamente la concentración de un antígeno. Es una técnica sensible que es usada clínicamente para detectar niveles de proteínas plasmáticas. es lenta y poco sensible ya que necesita mucha cantidad de anticuerpos (o antígeno) para que se formen complejos.<sup>(41)</sup>

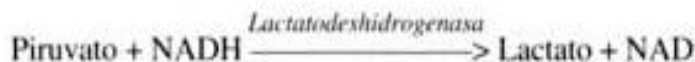
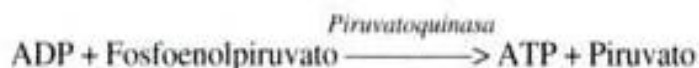
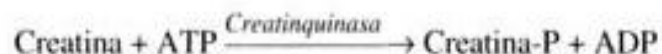
## CREATINURIA

La determinación de creatinina es un indicador útil para evaluar la función glomerular renal. La creatinina sufre filtración glomerular pero no se reabsorbe y su secreción tubular es mínima, por lo cual al ser eliminada por completo y de forma continua, el análisis en orina puede utilizarse como evaluación de la función renal.<sup>(39)</sup>

Las técnicas analíticas de determinación de la creatinina se resumen en el método colorimétrico de Jaffé y en el método enzimático de la creatinasa.



- En la reacción de Jaffé, el ácido pícrico en medio alcalino forma con la creatinina un tautómero de picrato de creatinina de color naranja rojizo brillante que se mide a 500nm.<sup>(44)</sup>
- El método enzimático se basa en la utilización de la enzima creatininasa (creatinina-amidohidrolasa), que hidroliza la molécula de creatinina.<sup>(44)</sup>



### 2.10.1 Técnicas de estudio.

Las Técnicas utilizadas para la determinación de los diferentes parámetros fueron: Turbidimetría, colorimetría y colorimetría-inmunocromatografía.

#### 2.10.1.1. DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA

##### Método por Inmunocromatografía (semicuantitativo)

Se trata de una técnica Inmunocromatográfica que permite la detección de albúmina humana por medio de un conjugado soluble de anticuerpo ligado a albumina (Inmunoglobulina G) marcado con oro coloidal.

La muestra migra a través de una membrana de nitrocelulosa, la cual presenta un ligando o marcador unida a su superficie, este marcador reconoce los epítomos de la proteína a separar y al atravesar la membrana, la unión del conjugado a la albúmina se evidencia mediante el color generado por el marcador, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de albúmina presente en la muestra.<sup>(35)(36)</sup>



---

## Procedimiento

### (ANEXO# 5)

#### Valores Referenciales

Menor a 20mg/L (Micral Test ROCHE)

#### Método por Inmunoturbidimetría (cuantitativo)

Es la medida de la intensidad de un haz de luz incidente cuando éste pasa a través de una suspensión de partículas. La turbidimetría se mide a 0 grados del haz incidente, es decir, en su misma dirección. La disminución de la intensidad se puede medir en cualquier espectrofotómetro o autoanalizador. <sup>(37)</sup>

La microalbúmina-turbilátex es un ensayo turbidimétrico para la cuantificación de microalbúmina ( $\mu$ ALB) en orina humana.

La técnica se fundamenta en que las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-albúmina humana, son aglutinadas por microalbuminuria ( $\mu$ ALB) presente en la muestra del paciente. El proceso de aglutinación provoca un cambio de absorbancia proporcional a la concentración de  $\mu$ ALB de la muestra, y por comparación con un calibrador de  $\mu$ ALB de concentración conocida se puede determinar el contenido de  $\mu$ ALB en la muestra ensayada. <sup>(38)</sup>

## Procedimiento

### (ANEXO # 6)

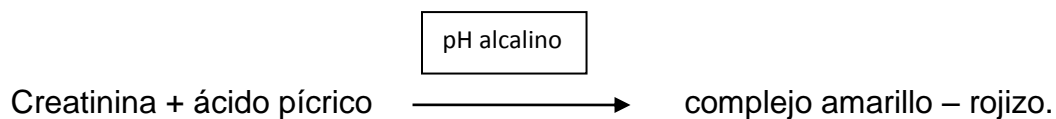
#### Valores referenciales

Valores normales menores a 30 mg en orina de 24horas y menores a 20mg/L en muestra de orina de primera hora de la mañana. (Microalbúmina-turbilátex SPINREACT)

### 2.10.1.2. DETERMINACIÓN DE CREATININA URINARIA

#### Método Colorimétrico

Reacción cinética de Jaffé, en solución alcalina, la creatinina forma con el picrato un complejo amarillo-rojizo. Su intensidad cromática directamente proporcional a la concentración de creatinina se mide colorimétrica y cinéticamente.



#### Procedimiento

(ANEXO # 7)

#### Valores Referenciales

Hombres: 39 – 259 mg/dl

Mujeres: 28-217 mg/dl



## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 3.1 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Para el análisis de datos y resultados obtenidos a lo largo del estudio, se elaboró y recopiló la información en una base de datos en el programa Microsoft Office Excel v. 2007, necesaria para la introducción de datos en el programa SPSS STATISTICS v. 19.0.

#### 3.2 BASE DE DATOS ESTADÍSTICA

En función del tipo de variables se emplearon tablas y gráficos, para su representación. Para establecer correlación entre variables se aplicó el Test Chi Cuadrado de Pearson, con un intervalo de confianza del 95%.



Tabla 3.1 Base de Datos Pacientes Diabéticos

Código	Edad (años)	Tipo de diabetes	Evolución (años)	Volumen Muestra (ml)	Microalbuminuria de 24 horas (0 - 30mg/24h)	Microalbuminuria matinal (0 - 20 mg/L)	Creatinuria matinal (H=39-238 mg/dl) (M=28-217 mg/dl)	Índice A/C (0 - 30 mg/g)
GE01	70	Tipo II	3	1050	38,8	46	63,07	72,93
GE02	53	Tipo II	3	1385	98,33	112	44,22	253,27
GE03	53	Tipo II	12	755	5	11	87,89	12,51
GE04	64	Tipo II	7	805	16,9	12	52,16	23
GE05	59	Tipo II	7	1300	163,2	60	47,3	126,84
GE06	65	Tipo II	1,5	2360	14,16	5	59,92	8,34
GE07	67	Tipo II	10	2270	10,21	7	44,04	15,89
GE08	68	Tipo II	22	1565	15,65	9	53,46	16,83
GE09	67	Tipo II	10	2400	9,6	3	49,98	6
GE10	70	Tipo II	12	1320	10,56	7,1	43,49	16,32
GE11	73	Tipo II	10	1990	81,89	26,2	68,6	38,19
GE12	60	Tipo II	0,25	1580	14,85	11	50,32	21,86
GE13	49	Tipo II	0,83	2155	19	12	67,99	17,64
GE14	54	Tipo II	1	3060	12,24	2	44,19	4,52
GE15	80	Tipo II	3	1440	164,1	52	60,84	83,82
GE16	52	Tipo II	18	2880	46,08	12	68,38	17,64
GE17	61	Tipo II	7	1360	5,44	2	46,55	4,29
GE18	68	Tipo II	15	3150	22,05	4	44,45	8,99
GE19	69	Tipo II	10	2610	33,93	8	40,35	19,82
GE20	75	Tipo II	12	1950	17,55	3	50,09	5,98
GE21	85	Tipo II	20	1750	19,25	10	45,22	22,11
GE22	67	Tipo II	0,42	1150	19,55	11	66,87	16,44
GE23	37	Tipo II	1,5	1500	9	6	55,97	10,72
GE24	90	Tipo II	0,42	1820	0,91	1	65	1,54
GE25	53	Tipo II	0,67	1260	5,04	13	57,31	22,68
GE26	50	Tipo II	4	2225	17,8	8	45,89	17,43
GE27	66	Tipo II	0,25	1120	1,12	4	70,56	5,66
GE28	69	Tipo II	4,5	1500	39,6	32	41	78,04
GE29	56	Tipo II	5	1110	7,75	3	57,78	5,19
GE30	7	Tipo I	5	750	15	20	86,99	22,99





Código	Edad (años)	Tipo de diabetes	Evolución (años)	Volumen Muestra (ml)	Microalbuminuria de 24horas (0 - 30mg/24h)	Microalbuminuria matinal (0 - 20 mg/L)	Creatinuria matinal (H=39-238 mg/dl) (M=28-217 mg/dl)	Índice A/C (0 - 30 mg/g)
GE31	8	Tipo I	3	1245	4,98	2	47,24	4,23
GE32	25	Tipo I	19	1010	18,18	10	78,95	12,66
GE33	48	Tipo II	15	2000	90	40	39,76	100,6
GE34	60	Tipo II	17	2300	23	15	67,71	22,15
GE35	68	Tipo II	4	2730	10,92	2	44,16	4,52
GE36	17	Tipo I	5	2108	4,21	3	51,1	5
GE37	61	Tipo II	4	1110	61,05	38	63,26	60,06
GE38	42	Tipo II	3	1200	6	8	88,82	9
GE39	45	Tipo II	15	3550	21,3	8	44,37	18,03
GE40	62	Tipo II	20	2050	276,75	146	30,12	484,72
GE41	78	Tipo II	6	2190	17,52	3	48,64	6,16
GE42	55	Tipo II	3	1350	51,3	32	68,09	46,99
GE43	53	Tipo II	2	1915	90	39	38,41	101,53
GE44	83	Tipo II	7	2030	160,37	67	35,95	186,36
GE45	65	Tipo II	8	2050	225,5	108	31,98	337,71
GE46	54	Tipo II	21	1360	10,88	4	68,12	5,87
GE47	73	Tipo II	20	2030	16,24	2	62,1	3,22
GE48	49	Tipo II	14	1590	41,34	32	47,51	67,55
GE49	54	Tipo II	9	1870	11,22	4	68,35	5,85
GE50	52	Tipo II	6	1710	85,5	54	44,12	122,39
GE51	62	Tipo II	0,83	2020	14,24	8	55,06	14,52
GE52	42	Tipo II	5	790	30,81	10	30,38	32,38
GE53	79	Tipo II	15	1055	37,98	9	35,55	25,31
GE54	57	Tipo II	4	1780	21,36	18	121,25	14,84
GE55	51	Tipo II	10	2100	12,6	8	45,53	17,57
GE56	63	Tipo II	10	710	31,24	35	48,63	71,97
GE57	52	Tipo II	12	1010	15,15	9	45,63	19,72
GE58	54	Tipo II	2	1250	11,25	8	51,24	15,61
GE59	52	Tipo II	2	1530	26,01	15	74	20,27
GE60	44	Tipo II	2	1630	13,04	8	51	15,68

Índice A/C: Índice Albumina/Creatinina



**Tabla 3.2** Estadística descriptiva de las variables analizadas en el grupo de estudio.

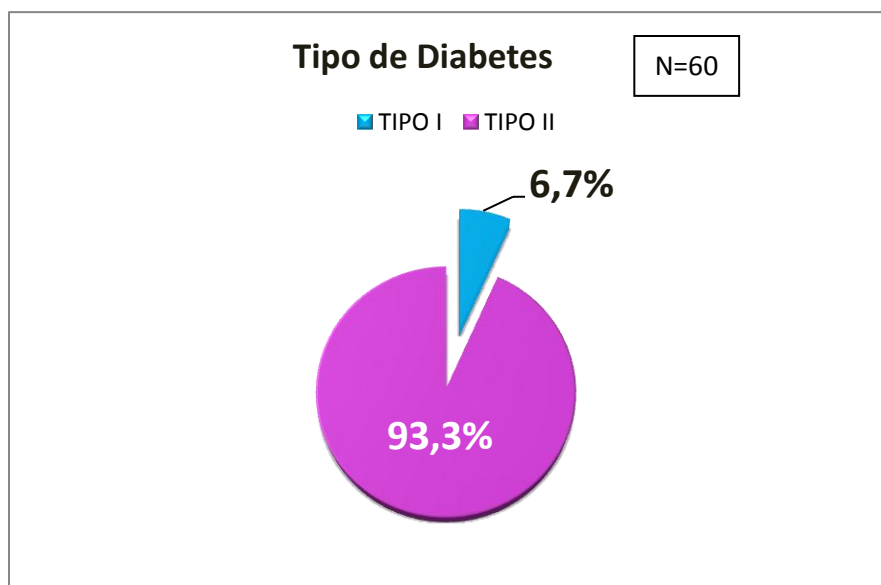
Variable	Categorías	Grupo Estudio		Total (n =60)	
		Datos de Pacientes	%	Mínimo	Máximo
<b>Genero</b>	Femenino	46	76.67		
	Masculino	14	23.33		
<b>Edad</b>	Media (años)	57.75		7 (años)	90 (años)
	Desviación estándar	16.30			
<b>Patología (Diabetes)</b>	Tipo I	4	6.67		
	Tipo II	56	93.33		
<b>Evolución en años</b>	Media (años)	7.83		0.25 (años)	22 (años)
<b>Volumen</b>	Media (ml)	1714.05		710 (ml)	3550 (ml)
<b>Microalbuminuria en orina de 24 horas</b>	Normal	40	66.6	0.91 (mg/24horas)	276.75 (mg/24 horas)
	Alterada	20	33.4		
<b>Microalbuminuria en orina matinal</b>	Normal	44	73.33	1 (mg/L)	146 (mg/L)
	Alterada	16	26.67		
<b>Creatinuria en orina matinal</b>	Normal	60	100	30.12 (mg/dl)	151.25 (mg/dl)
<b>Índice Albúmina/Creatinina.</b>	Normal	43	71.67	1.54 (mg/g)	484.72 (mg/g)
	Alterada	17	28.33		

El grupo de estudio estuvo conformado por 46 pacientes del género femenino y 14 pacientes del género masculino, la edad promedio fue de 57.7 años, teniendo como edad mínima 7 años y máxima 90 años. El tipo predominante de diabetes fue el tipo II con un porcentaje de 93,3% equivalente a 56 pacientes frente a un mínimo porcentaje del tipo I 6,67% equivalente a 4 pacientes. En los volúmenes medidos se observó un mínimo de 710 ml y un máximo de 3550 ml. Para Microalbuminuria en orina de 24 horas se obtuvo un porcentaje de 66,6% de valores normales equivalente a 40 pacientes y un porcentaje de 33,4% de valores alterados equivalente a 20 pacientes, el valor mínimo fue de 0.91mg/24horas y el

máximo fue de 276.75mg/24horas. La Microalbuminuria en orina matinal presentó un porcentaje 73,33% de valores normales correspondiente a 44 pacientes, un porcentaje de 26,67% de valores alterados correspondiente a 16 pacientes, el valor mínimo fue de 1mg/L y el máximo fue de 146mg/L. La Creatinuria en orina matinal fue el único parámetro en el cual se obtuvo el 100% de valores normales, es decir, los 60 pacientes presentaron los valores de este parámetro dentro de los Rangos Referenciales. Finalmente, el Índice Albúmina/Creatinina tuvo un porcentaje de 71,67% de valores normales correspondiente a 43 pacientes, un porcentaje de 28,33% de valores alterados correspondiente a 17 pacientes, el valor mínimo fue de 1.54mg/g y el máximo fue de 484.72mg/g.

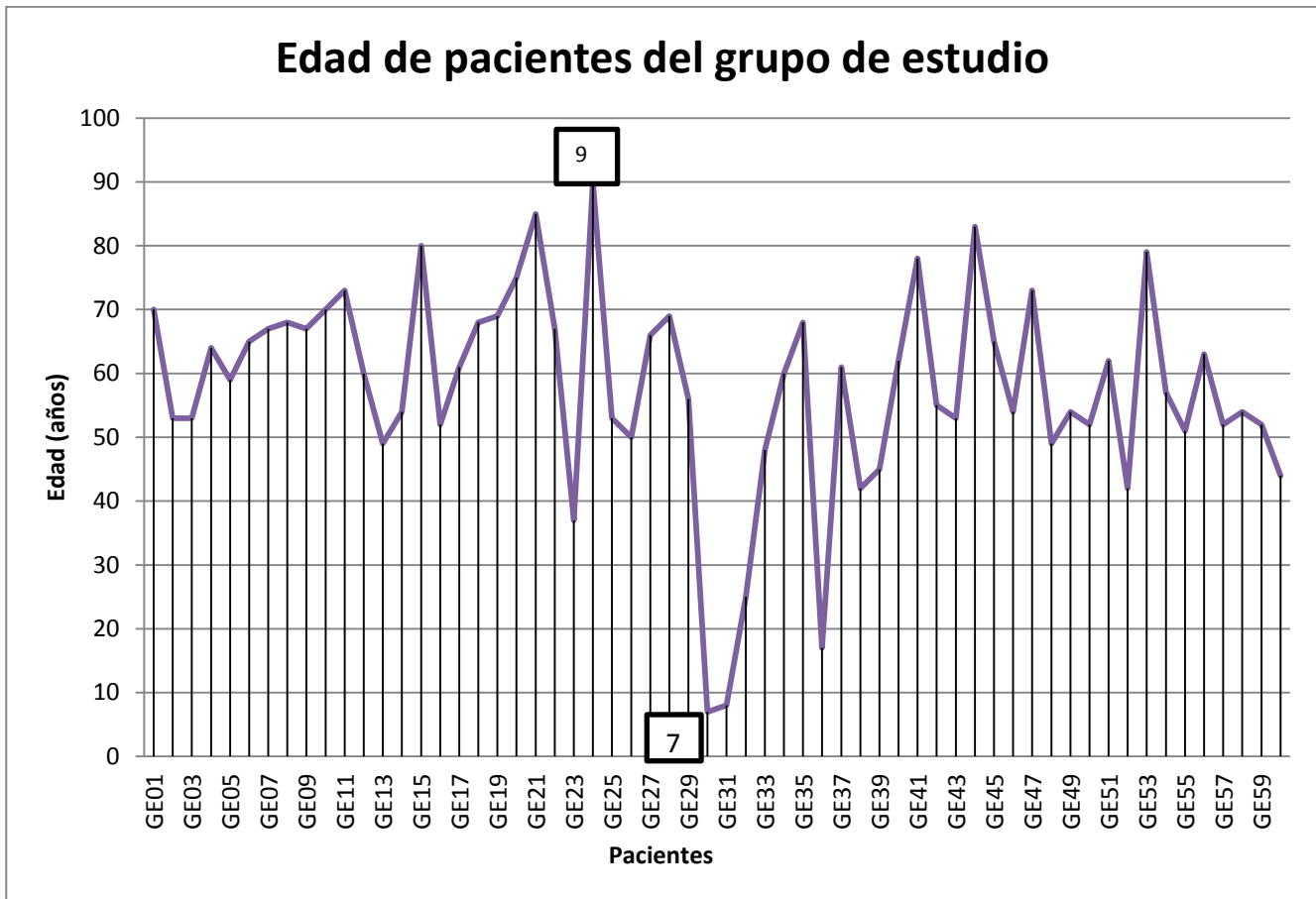
### 3.3 RESULTADOS

**Gráfico 3.1.** Frecuencia en el Tipo de Diabetes en pacientes de la “Fundación Casa de la Diabetes”.



En los pacientes del grupo de estudio que acuden a la “Fundación Los Fresnos-Casa de la Diabetes”, la Diabetes Tipo II tuvo mayor frecuencia, con un porcentaje de 93,3% equivalente a 56 pacientes, mientras que, los pacientes diagnosticados de Diabetes Tipo I presentaron un porcentaje de 6,7% equivalente a 4 pacientes.

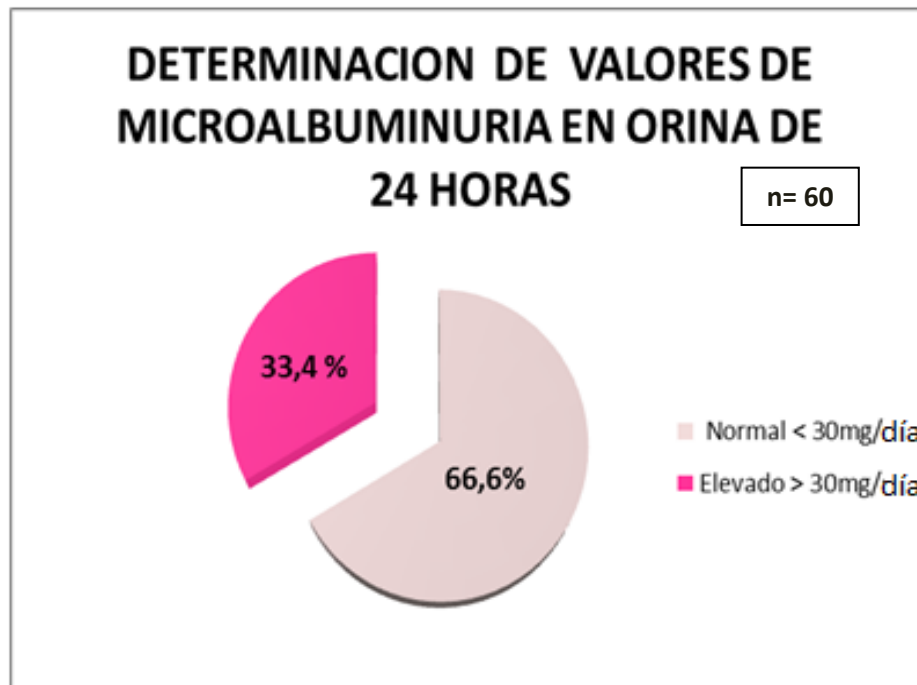
Gráfico 3.2. Edad de los pacientes de grupo de estudio.



La edad media de los pacientes del grupo de estudio fue de 57,75 años, observándose una edad mínima de 7 años y una edad máxima de 90 años.

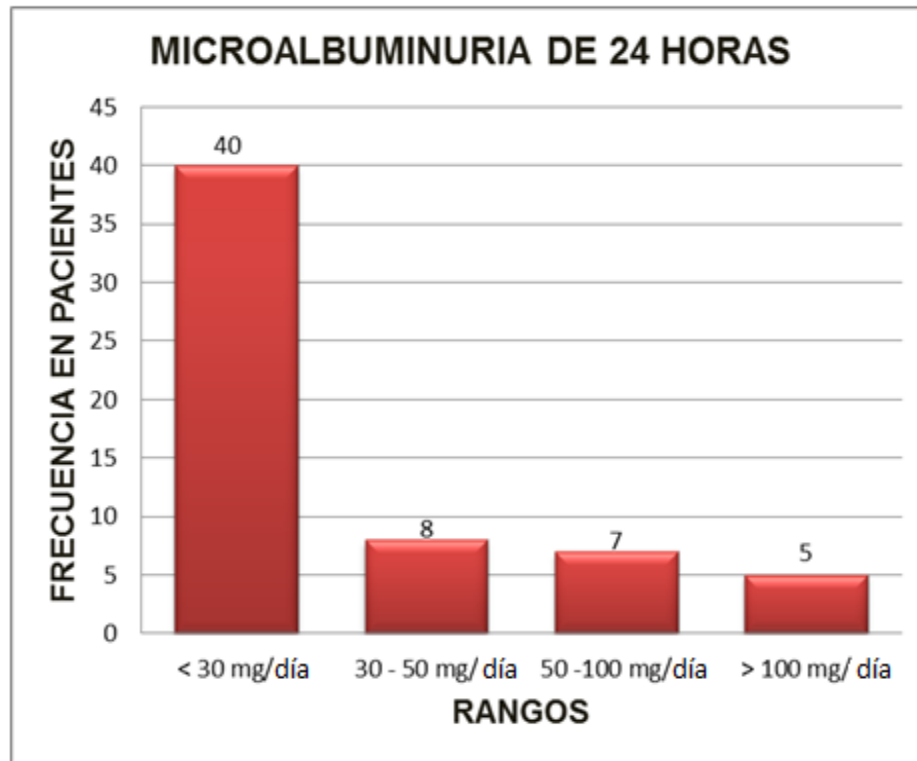
## MICROALBUMINURIA EN ORINA DE 24 HORAS

**Gráfico 3.3.** Distribución de valores de Microalbuminuria de 24 horas del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



El porcentaje de pacientes diabéticos que presentaron valores normales de microalbuminuria en orina 24 horas correspondió al 66,6% equivalente a 40 pacientes; en tanto que los valores alterados presentaron un 33,4% equivalente a 20 pacientes del total de la población de estudio.

**Gráfico 3.4.** Frecuencia de los valores de Microalbuminuria en orina de 24 horas del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1

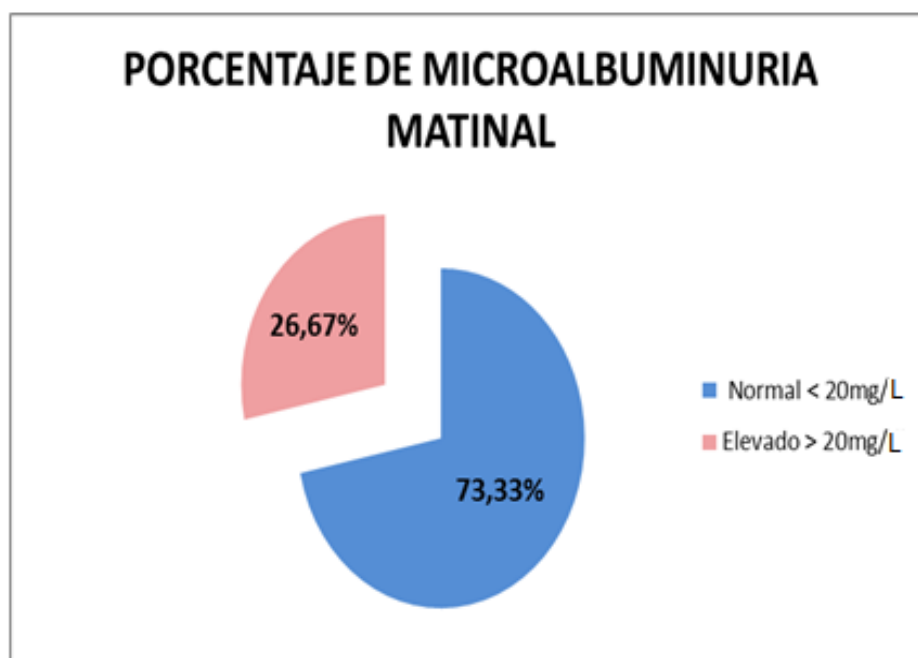


N= 60

Del total de pacientes analizados se obtuvo que 40 pacientes presentaron una Microalbuminuria en orina de 24 horas dentro de los Límites Referenciales; 20 pacientes exhibieron Microalbuminuria elevada, de los cuales, 8 pacientes estuvieron dentro del rango de 30 - 50 mg/dl, 7 pacientes en el rango de 50 – 100mg/dl y 5 pacientes con Microalbuminuria superior a 100mg/dl.

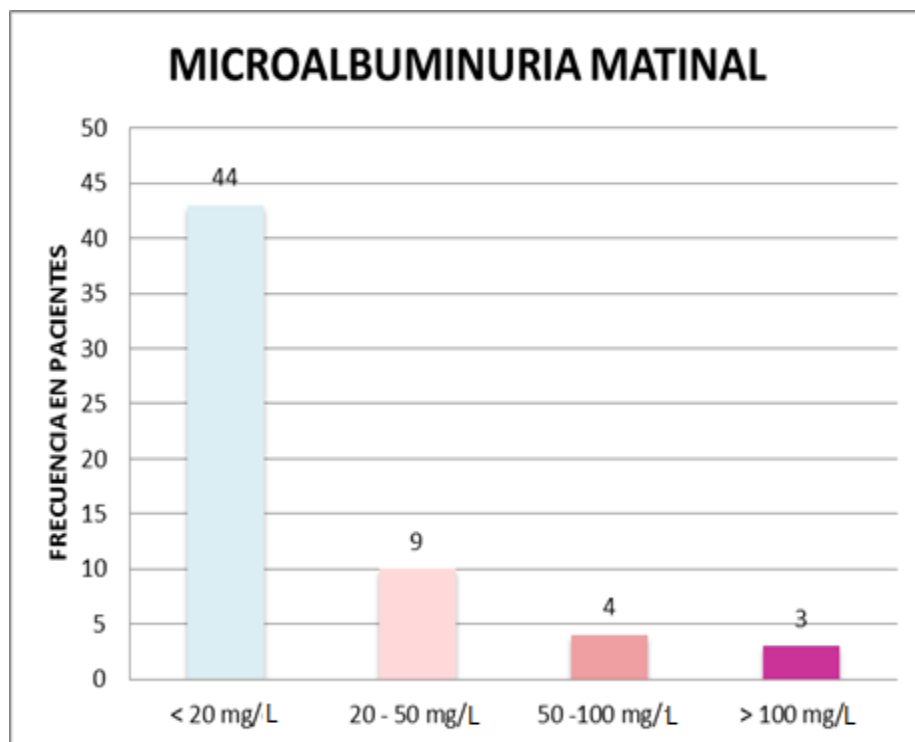
## MICROALBUMINURIA EN ORINA MATINAL

**Gráfico3.5.** Distribución de valores de Microalbuminuriamatinaldel grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



El porcentaje de pacientes diabéticos que presentaron valores normales de Microalbuminuria en orina matinal corresponde al 73,33% (44 pacientes); mientras que los valores alterados correspondían al 26,67% (16 pacientes) del total de pacientes.

**Gráfico 3.6.** Frecuencia de valores de Microalbuminuria matinal del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



N= 60

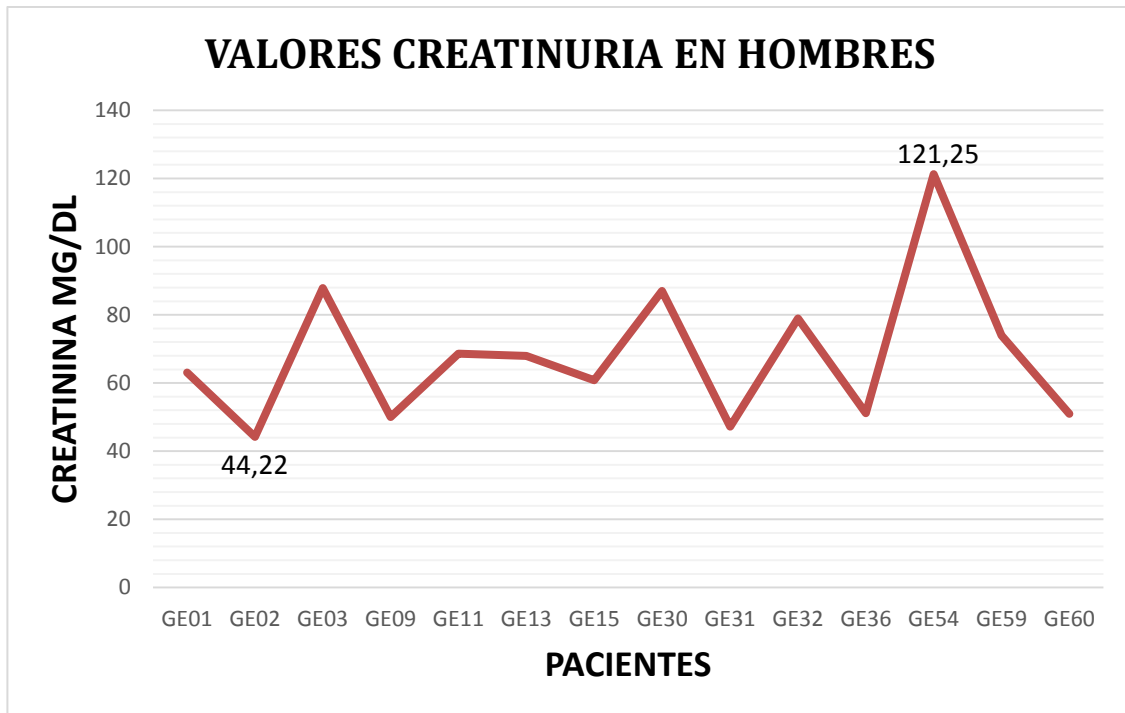
Del total de pacientes analizados, se obtuvo que 44 pacientes presentaron una Microalbuminuria en orina matinal dentro del Rango Referencial, 16 pacientes exhibieron Microalbuminuria elevada, de los cuales 9 pacientes estuvieron en el rango de 20 - 50 mg/dl, 4 pacientes en un rango de 50 – 100mg/dl y 3 pacientes con Microalbuminuria superior a 100mg/dl.





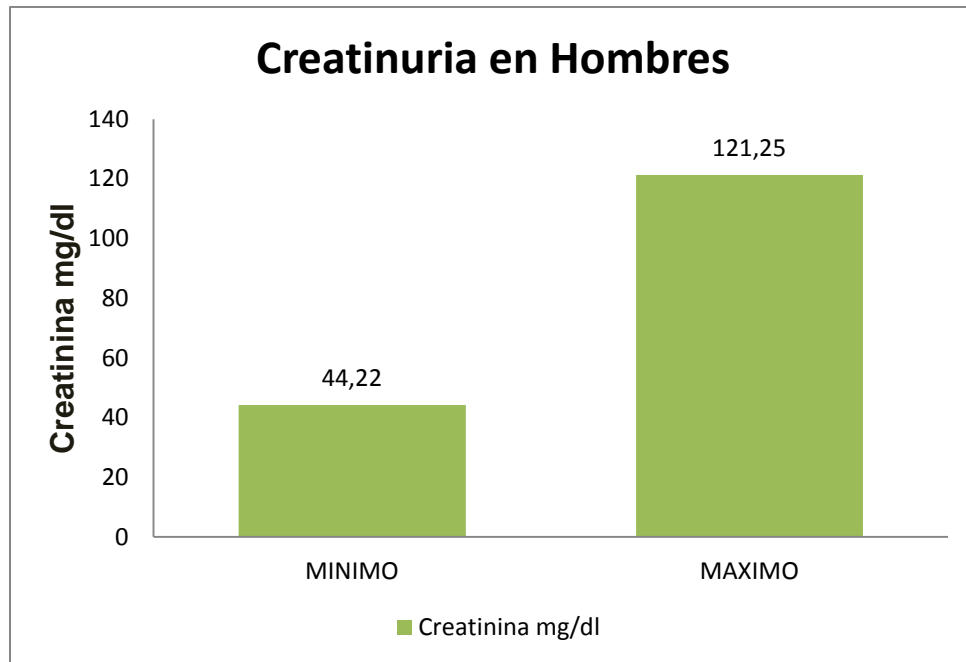
**CREATINURIA**

**Gráfico 3.7.** Distribución de Valores de Creatinuria matinal en hombres del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



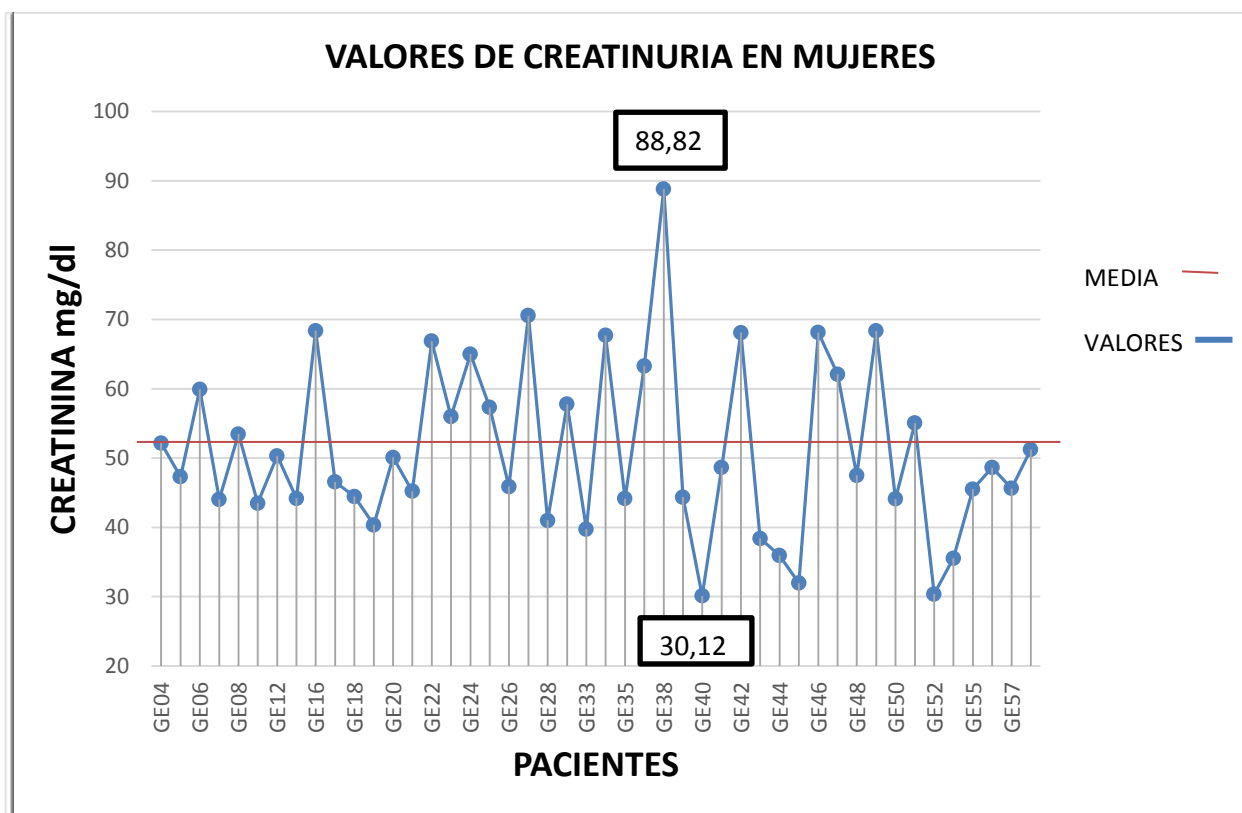
El género masculino conformado por 14 pacientes, presentó valores de creatinuria dentro del Rango Referencial (39 – 259 mg/dl).

**Gráfico 3.8.** Valor mínimo y máximo de Creatinina urinaria matinal en hombres del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1.



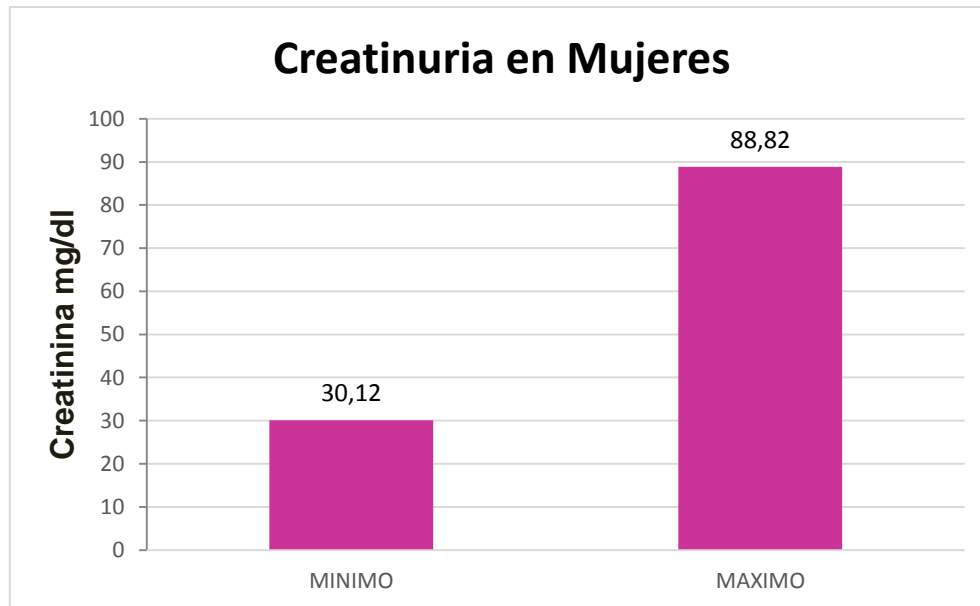
Los valores mínimo y máximo fueron 44,22mg/dl y 121,25 mg/dl respectivamente. De esta manera se pudo notar que los valores de creatinina urinaria fueron normales.

**Gráfico 3.9.** Distribución de Valores de Creatinuria matinal en mujeres del grupo de estudio, obtenidos de la Tabla 3.1



El género femenino conformado por 46 pacientes, presentó valores de creatinuria dentro del Rango Referencial (28 – 217 mg/dl).El valor medio obtenido fue de 51,17 mg/dl.

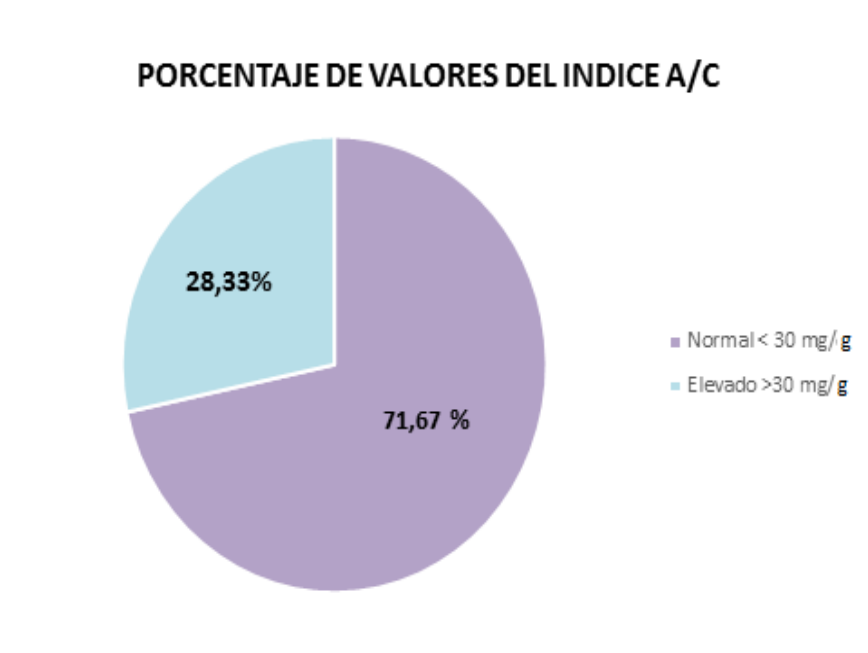
**Gráfico 3.10.** Valor mínimo y máximo de Creatinina urinaria matinal en mujeres del grupo de estudio, obtenidos de la Tabla 3.1.



Los valores mínimo y máximo fueron 30,12mg/dl y 88,82 mg/dl respectivamente. De esta manera se pudo apreciar que los valores de creatinina urinaria fueron normales.

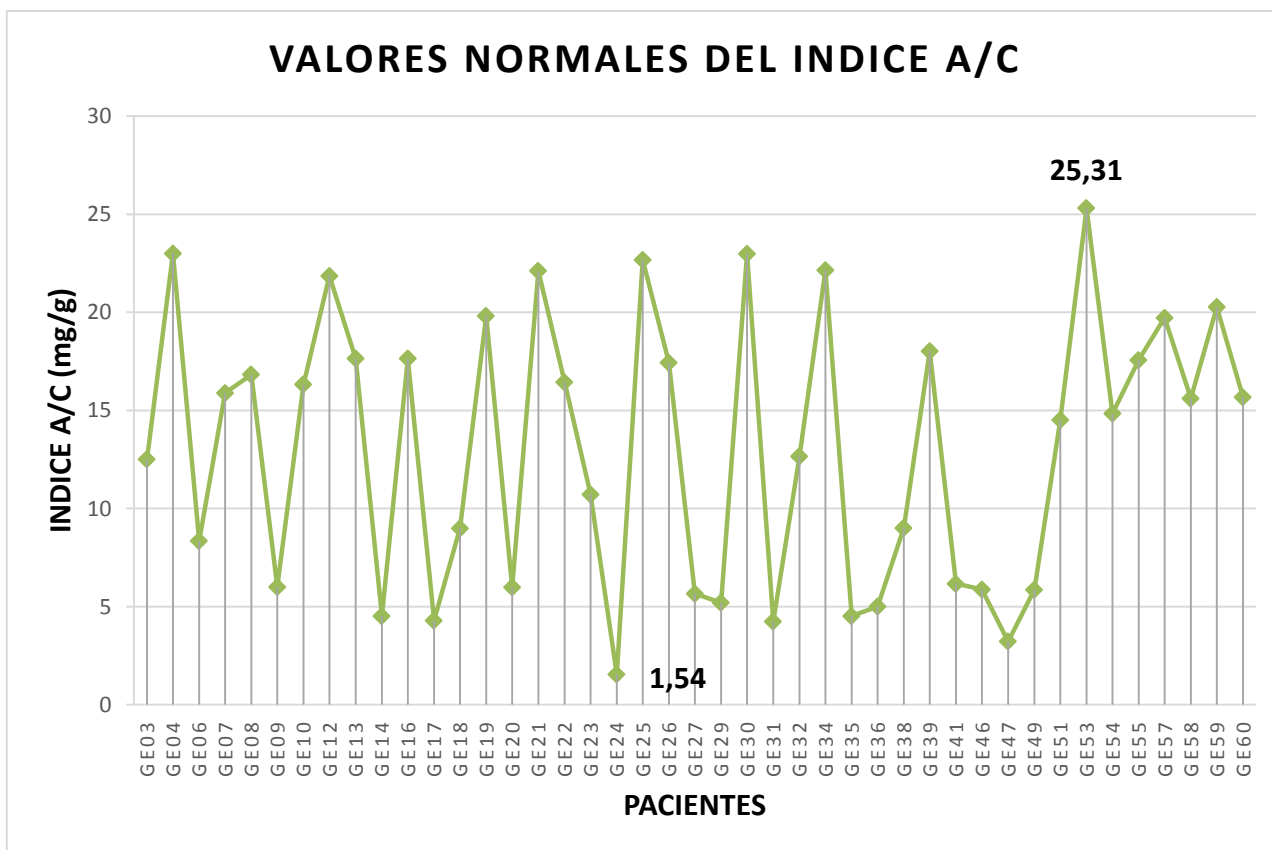
## ÍNDICE ALBÚMINA/CREATININA

**Gráfico 3.11.** Distribución de valores del Índice Albumina/Creatinina del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



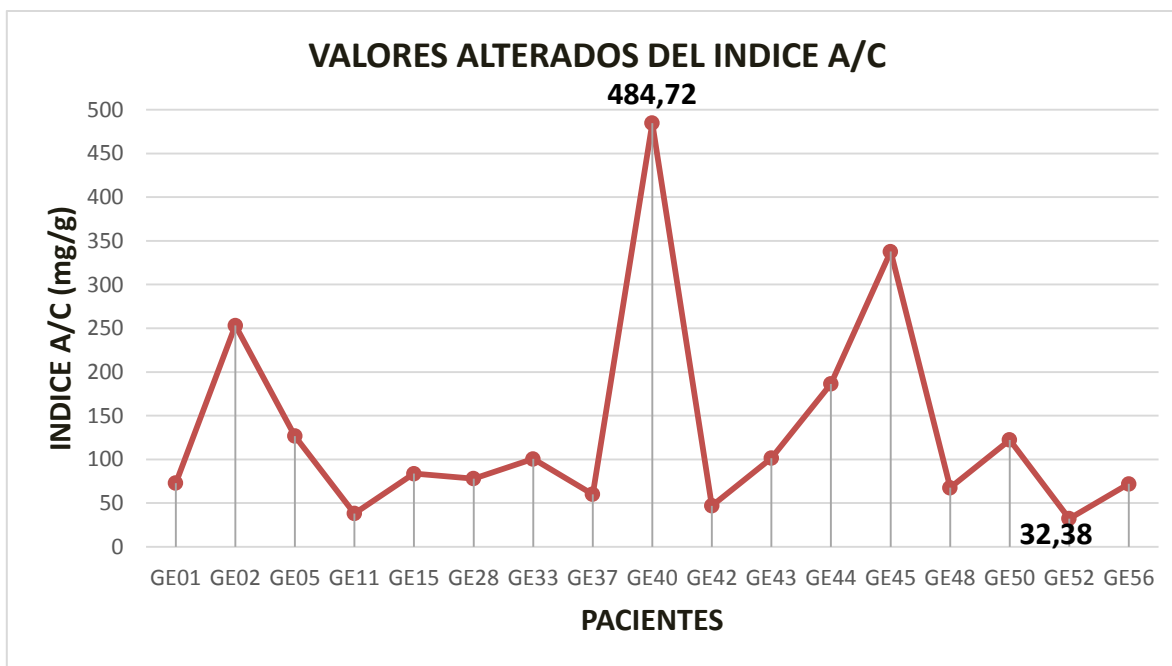
El porcentaje de pacientes diabéticos que presentaron valores normales del Índice A/C corresponden al 71,67% (43 pacientes); mientras que los valores alterados corresponden al 28,33% (17 pacientes) del total de pacientes analizados.

**Gráfico 3.12.** Distribución de Valores normales del Índice Albumina/Creatinina del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



Se observa que 43 pacientes del grupo de estudio se encontraron dentro del Rango Referencial (< 30 mg/g), se registró un mínimo de 1,54 mg/g y un máximo de 25,31 mg/g.

**Gráfico 3.13.** Distribución de Valores alterados del Índice Albumina/Creatinina del grupo de estudio obtenidos de la Tabla 3.1



Se aprecia que 17 pacientes del grupo de estudio se encontraron por encima del Rango Referencial (>30 mg/g), se registró un valor mínimo de 32,38 mg/g y un valor máximo de 484,72 mg/g.

## COMPARACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA DE 24 HORAS, MICROALBUMINURIA MATINAL Y EL ÍNDICE ALBÚMINA/CREATININA.

**Tabla 3.3** Comparación de valores de Microalbuminuria de 24 horas, Microalbuminuria matinal y el Índice Albumina/Creatinina, del grupo de estudio.

	<b>Porcentaje de Frecuencia Microalbuminuria en orina de 24 horas</b>	<b>Porcentaje de Frecuencia Microalbuminuria en orina matinal</b>	<b>Porcentaje de Frecuencia del Índice Albumina/Creatinina</b>
<b>Normales</b>	66.67%	73.33%	71.67%
<b>Alterados</b>	33.33%	26.67%	28.33%
Porcentajes de valores normales y alterados en los diferentes parámetros, de la población global de estudio.			

Mediante la tabla se pudo establecer la comparación, en forma cualitativa a través de porcentaje de los resultados obtenidos referentes a normalidad y alteración, en la que se observa que el Índice Albúmina/Creatinina se asemeja al porcentaje de Microalbuminuria en orina matinal, lo que sugiere establecer que estos indicadores de daño renal están relacionados, notándose también que el porcentaje de Microalbuminuria en orina de 24 horas (normal= 66.67%; alterada = 33.33%) se aleja en  $\pm 5\%$  de los resultados del Índice Albúmina/Creatinina.



**Tabla 3.4** Correlación entre valores de Microalbuminuria en orina de 24 horas, Microalbuminuria matinal y el Índice Albúmina/Creatinina.

CORRELACIÓN/ FUNCIÓN ESTADÍSTICA	Chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ )
Micro 24 horas - Índice A/C	0.00 ( $p < 0.05$ )
Micro matinal - Índice A/C	0.00 ( $p < 0.05$ )
Micro 24 horas - Micro matinal	0.00 ( $p < 0.05$ )

Mediante el análisis realizado a través de las funciones estadísticas se obtuvo como resultado que las variables de estudio están directamente relacionadas, ya que al aplicar la prueba estadística de Chi Cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) se comprobó la correlación existente entre las variables analizadas, debido a que nuestro estudio tiene un intervalo de confianza del 95%, el complemento porcentual de confianza ( $p$ ) debe ser  $\leq 0.05$  para que el estadístico de Chi Cuadrado de Pearson sea significativo, así, Microalbuminuria en orina de 24 horas – Índice Albúmina/Creatinina  $\chi^2 = 0.00$ ; Microalbuminuria matinal – Índice Albúmina/Creatinina  $\chi^2 = 0.00$ ; Microalbuminuria en orina de 24 horas – Microalbuminuria matinal  $\chi^2 = 0.00$ .

Con estos datos se evidencia que  $p < 0.05$ , demostrándose que existe una correlación significativa entre las variables del análisis.

Además se trabajó estadísticamente con el Coeficiente de Correlación de Pearson ( $r$ ), los valores obtenidos fueron los siguientes: Microalbuminuria en orina de 24 horas – Índice Albúmina/Creatinina  $r = 0.924$ ; Microalbuminuria matinal – Índice Albúmina/Creatinina  $r = 0.9709$ ; Microalbuminuria en orina de 24 horas – Microalbuminuria matinal  $r = 0.9101$ . De esta manera se comprobó que su correlación es fuerte y directa, debido a que “ $r$ ” es cercano a 1.

**Tabla 3.5** Valores promedio del grupo de estudio y grupos controles, obtenidos de las tablas 3.1, 3.6 y 3.7.

Grupo	n	Microalbuminuria en orina de 24 horas (mg/24h)	Microalbuminuria en orina matinal (mg/L)	Creatinuria en orina matinal (mg/dl)	Índice Albúmina/Creatinina (mg/g)
<b>Estudio</b>	60	39,57 ± 55,05	20,95 ± 28,53	55,11 ± 16,31	47,16 ± 83,54
<b>Control (+)</b>	15	207,64 ± 164,76	125,33 ± 48,45	32,06 ± 13,66	424,79 ± 178,84
<b>Control (-)</b>	15	12,17 ± 6,48	7,6 ± 3,75	110,03 ± 45,53	7,57 ± 3,77

Las medias de los parámetros analizados en el grupo de estudio se acercan más a las medias obtenidas del grupo control negativo, esto se debe a que la mayoría de los pacientes presentaron valores normales. Los casos de pacientes con valores alterados fueron mínimos como para acercar los valores a las medias del grupo control positivo.

### 3.4 CONTROL DE CALIDAD

#### CALIBRACIÓN Y DESEMPEÑO DE EQUIPOS (ANEXO # 8)

Para verificar que los equipos funcionen de manera correcta, se realizó una calibración previa a las determinaciones, y para comprobar la sensibilidad de cada método se realizaron las mismas pruebas de estudio en grupos control positivo y negativo.

**Tabla 3.6 Base de Datos del grupo control positivo**

Código	Edad (años)	Vol. Muestra (ml)	Microalbuminuria en orina de 24horas (0 - 30mg/24h)	Microalbuminuria matinal (0 – 20 mg/L)	Creatinuria matinal H:(39- 238 mg/dl) M:(28- 217 mg/dl)	Índice A/C (0 – 30 mg/g)
CP01	73	875	144,38	169	40,53	416,97
CP02	64	950	42,75	43	26,05	165,05
CP03	60	980	73,5	73	13,84	524,45
CP04	69	750	84	113	23,6	478,81
CP05	70	600	82,2	135	29,33	460,27
CP06	54	820	91,84	112	25,42	440,59



Código	Edad (años)	Vol. Muestra (ml)	Microalbuminuria en orina de 24horas (0 - 30mg/24h)	Microalbuminuria matinal (0 – 20 mg/L)	Creatinuria matinal H:(39- 238 mg/dl) M:(28- 217 mg/dl)	Índice A/C (0 – 30 mg/g)
CP07	28	790	90,06	112	26,77	418,37
CP08	84	850	347,4	114	31,52	361,67
CP09	60	780	594	224	32,56	687,96
CP10	54	990	502	131	25,32	517,37
CP11	84	1000	225,6	89	36,47	244,03
CP12	77	750	215,33	94	35,62	261,92
CP13	33	550	104,5	193	22,81	846,12
CP14	56	1300	236,6	182	75	242,67
CP15	75	950	280,58	96	36,14	305,73

Datos obtenidos en los parámetros analizados, en el grupo control positivo.  
Índice A/C: Índice Albumina/Creatinina

**Tabla 3.7. Base de Datos del grupo control negativo**

Código	Edad (años)	Vol. Muestra (ml)	Microalbuminuria en orina de 24horas (0 - 30mg/24h)	Microalbuminuria matinal (0 – 20 mg/L)	Creatinuria matinal H:(39- 238 mg/dl) M:(28- 217 mg/dl)	Índice A/C (0 – 30 mg/g)
CN01	23	1990	3	7	195,02	3,58
CN02	64	2960	7,76	1	80,31	1,24
CN03	34	1500	1,2	6	75,72	7,92
CN04	73	1590	22,26	7	47,47	14,75
CN05	45	1600	6,4	5	46,87	10,66
CN06	50	1540	12,32	9	183,38	4,91
CN07	20	1720	13,76	7	88,22	7,93
CN08	46	1800	17,1	9	159,01	5,66
CN09	11	1700	11,9	6	71,06	8,44
CN10	50	2310	13,92	8	116,01	6,89
CN11	46	1410	7,05	8	144,52	5,53
CN12	41	1420	12,78	5	101,7	4,91
CN13	51	1960	19,6	12	98,04	12,27
CN14	61	1520	10,64	6	108,23	5,54
CN15	19	1530	22,95	18	135	13,33

Datos obtenidos en los parámetros analizados, en el grupo control negativo.  
Índice A/C: Índice Albumina/Creatinina



Estas tablas permiten evidenciar los valores obtenidos en los grupos control positivo y negativo, y nos permitieron comprobar la sensibilidad y especificidad de los métodos.

**Tabla 3.8.** Base de Datos de las muestras duplicadas

Código	Microalbuminuria orina de 24 horas (mg/24h)		Microalbuminuria matinal (mg/L)		Creatinuria matinal (mg/dl)		Índice A/C (mg/g)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
GE01	38,8	39,5	46	44,6	63,07	62,6	72,93	71,25
GE07	10,21	10,08	7	8	44,04	44,5	15,89	17,97
GE09	9,6	8,9	3	4	49,98	49,65	6	8,05
GE12	14,85	15,3	11	10	50,32	51	21,86	19,61
GE15	164,1	165	52	52,6	60,84	61	83,82	86,23
GE28	39,6	40,1	32	32	41	40,5	78,04	79,01
GE34	23	24,2	15	15,4	67,71	68,15	22,15	22,59
GE40	276,75	275	146	146,2	30,12	30,24	484,72	483,46
GE43	90	89,7	39	38,9	38,71	38,45	101,53	101,17
GE50	85,5	86,1	54	53,75	44,13	44,2	122,39	121,6
GE56	31,25	30,89	35	35,3	48,63	48,82	71,97	72,31
GE59	26,01	26,2	15	14,6	74	73,8	20,27	19,78
<b>r</b>	<b>0,99</b>		<b>0,99</b>		<b>0,99</b>		<b>0,99</b>	
Índice A/C: Índice Albumina/Creatinina								

Para validar los métodos empleados y los resultados obtenidos, se trabajó por duplicado 12 muestras del grupo de estudio, escogidas al azar. Para observar su relación se utilizó el Coeficiente de Correlación de Pearson (r).

Los datos obtenidos mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson “r” fueron valores cercanos a 1 por lo que se comprobó que su correlación es fuerte y directa, demostrando reproducibilidad de los métodos.



## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestra investigación fueron comparados con otros estudios similares, en los cuales, la asociación de las variables resultaron análogos a los nuestros:

Mundet Tuduri y cols. en el año 2000, evaluaron a 214 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, utilizaron el Coeficiente de Correlación de Pearson para establecer asociación entre Microalbuminuria en orina de 24 horas y el Cociente albumina/creatinina en orina matinal; obteniendo una correlación global de  $r=0,893$ , encontrando una correlación de mediana intensidad y directa. Al cotejar dichos resultados con los de nuestra investigación es evidente que existe similitud en cuanto a correlación de variables, puesto que ambas la presentan, sin embargo se diferencian en que para nuestro caso “r” indica asociación directa y de alta intensidad ( $r=0,924$ ), diferencia que pudo presentarse por el tipo de población y tamaño de la muestra, ya que nuestra investigación trabajó con pacientes diabéticos tipo I y II con un tamaño muestral igual a 60, menor en comparación con el estudio antes mencionado.

Nuria Montero y cols, en el 2012 publicaron un estudio donde evaluó a 159 pacientes diabéticos y uso diferentes funciones estadísticas para establecer asociación entre los parámetros antes mencionados, los resultados obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Pearson y Chi cuadrado de Pearson fueron  $r=0,91$  y  $p<0,05$  respectivamente, demostrando una correlación directa y estadísticamente significativa. Estos valores concuerdan con los obtenidos en nuestra investigación permitiendo establecer una correlación entre los parámetros, por lo que además se demuestra que el Cociente de albumina/creatinina es útil en el diagnóstico precoz de nefropatía diabética.

Rodrigo Calabria en su estudio publicado en el año 2004, realizó un metaanálisis de estudios realizados por diferentes autores, en estos estudios se evaluó la correlación entre Proteinuria en orina de 24 horas y el Cociente proteína/creatinina en una muestra aislada de orina, donde se obtuvieron valores de  $r=0,72$  y  $r=0,79$



en dos estudios, mientras que en cinco estudios los valores de “r” oscilan entre 0,90 y 0,97; por otra parte evaluaron la correlación Microalbuminuria en orina de 24 horas y el Cociente albumina/creatinina en una muestra aislada de orina, obteniendo un solo valor de  $r=0,75$  y en otros tres estudios los valores oscilaron entre 0,82 y 0,96. Concluyendo entonces que existe correlación de alta intensidad en la mayoría de los estudios, demostrando correlación entre estos dos parámetros. En nuestra investigación no se realizó la correlación proteinuria de 24 horas con el cociente proteína/ creatinina, debido a que los pacientes no presentaron diagnóstico de enfermedad renal, por lo que, solamente se trabajó la correlación entre Microalbuminuria en orina de 24 horas y el Cociente albumina/creatinina, y al analizarla se comprobó que al igual que los estudios observados en el metaanálisis, nuestro estudio presentó una correlación fuerte y directa, comprobándose nuestra hipótesis y validando el cociente albumina/creatinina como prueba preventiva y diagnóstica de daño renal.

---

## CONCLUSIONES

Se comprobó a través del análisis estadístico la correlación existente entre el cociente albúmina/creatinina en orina matinal y la prueba de detección de Microalbuminuria en orina de 24 horas, debido a que por medio del Chi cuadrado de Pearson se obtuvo  $p < 0,05$  y mediante el coeficiente de Correlación de Pearson  $r=0,924$ .

Las determinaciones en el grupo control negativo muestran que se trata de pacientes con ausencia de daño renal, las medias obtenidas fueron Microalbuminuria en orina de 24 horas 12,17 mg/24 horas, Microalbuminuria matinal 7,6 mg/L y cociente albúmina/creatinina 7,57 mg/g.

Los pacientes del grupo control positivo confirmaron valores de patología renal, las medias obtenidas fueron Microalbuminuria en orina de 24 horas 207,64 mg/24 horas, Microalbuminuria matinal 125,33 mg/L y el cociente albúmina/creatinina 424,79 mg/g.

Finalmente podemos decir, que mediante la presente investigación se obtuvo una correlación directa entre Microalbuminuria en orina de 24 horas y el cociente albúmina/creatinina demostrando que este último es un indicativo de diagnóstico de la nefropatía diabética y daño renal en general, por todo lo antes mencionado la hipótesis planteada fue aceptada.



---

## RECOMENDACIONES

- Para la determinación de creatinina urinaria se debe trabajar únicamente con reactivos estandarizados y con rangos establecidos que eviten errores de cálculos al obtener el cociente albúmina/creatinina.
- Si se trabaja con orina de 24 horas se debe dar la información necesaria al paciente sobre la adecuada recolección de muestras y su importancia para la valoración de este parámetro, e incluso se debe adjuntar información por escrito para así evitar errores.
- Es recomendable la utilización de la prueba de cociente albúmina/creatinina para evaluar la función renal en diabéticos ya que en nuestro medio es muy poco conocida.





## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> MARTÍNEZ CASTELAO, A et AL. “*Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal*”. Nefrología, 2001; 21, (3): 66-75. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E184/P7-E184-S140-A1824.pdf>

<sup>2</sup> National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). Disponible en: <http://kidney.niddk.nih.gov/spanish/pubs/kdd/index.aspx>. Visitado: 28-03-2013

<sup>3</sup> JARRIN, A. Vida y Salud. “*Diabetes y su incidencia en los ecuatorianos*”. Quito-Ecuador. Disponible en: [www.lahora.com.ec/index.php/noticias/show/1101394135#.UVo6EXkTDVo](http://www.lahora.com.ec/index.php/noticias/show/1101394135#.UVo6EXkTDVo) Visitado: 24-03-2013

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> Visitado: 03-09-13

<sup>5</sup> HERNANDO AVENDAÑO, L et AL. “*Nefrología clínica*”. Editorial Médica Panamericana. España 2008; 3 (8.1): 401-419. <http://books.google.com.ec/books?id=LfvX3WgYsNIC&pg=PA406&lpg=PA406&dq=%22etiologia+nefropatia+diabetica%22&source=bl&ots=huyCGJT3ju&sig=hqvgluxcW58-SOsiR0I2rFcLTco&hl=es-419&sa=X&ei=odqrUfq6lorO9QT6slD4DA&ved=0CDsQ6AEwAw#v=onepage&q=%22etiologia%20nefropatia%20diabetica%22&f=false>

<sup>6</sup> Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus. Clasificación de la diabetes Mellitus. 2006; 14 (2) 104-105 Disponible en: <http://www.revistaalad.com.ar/pdfs/060303cp2.pdf> Visitado: 01-08-2013

<sup>7</sup> JIMÉNEZ, MANUEL F. “*Diabetes Mellitus: actualización*”. Scielo. San José – Costa Rica. 2000; 42 (2) Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022000000200005](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022000000200005) Visitado: 01-08-2013



<sup>8</sup> KELLEY, WILLIAM. “*Medicina Interna*”. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1992; 2 (114) 788-792

[http://books.google.com.ec/books?id=oulAE-zahQ4C&printsec=frontcover&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=snippet&q=a%20diabetes%20mellitus%20se%20acompa%C3%B1a&f=false](http://books.google.com.ec/books?id=oulAE-zahQ4C&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=snippet&q=a%20diabetes%20mellitus%20se%20acompa%C3%B1a&f=false)

<sup>9</sup> SABÁN RUIZ, J et AL. “*Nefropatía Diabética*”. Ediciones Díaz Santos. Madrid-España. 2012; 1(40): 733-745.

<http://books.google.com.ec/books?id=Rdtl0ncO8skC&printsec=frontcover&dq=nefropatia+diabetica&hl=en&sa=X&ei=2g5rUe7XH9G14AO05IHICw&ved=0CCgQ6AEwAA#v=onepage&q=nefropatia%20diabetica&f=false>

<sup>10</sup> TÉBAR MASSÓ, FJ et AL. “*La diabetes Mellitus en la Práctica clínica*”. Editorial Médica Panamericana. Madrid - España. 2009; 1 (28): 124-125

<http://books.google.com.ec/books?id=m8dcQYBF3UQC&pg=PR13&lpq=PR13&dq=tebar+masso+la+diabetes+mellitus+en+el+practica+clinica&source=bl&ots=pUvFZ593X&sig=9SYL4l3ktd8VkfTKnvZoGdlfU20&hl=en&sa=X&ei=JNpQUrq6O5W24APXp4Fo&ved=0CDYQ6AEwAA#v=onepage&q=tebar%20masso%20la%20diabetes%20mellitus%20en%20el%20practica%20clinica&f=false>

<sup>11</sup> National Kidney Foundation 2007. New York. 2007. Disponible en: [http://www.kidney.org/atoz/pdf/diabetes\\_sp.pdf](http://www.kidney.org/atoz/pdf/diabetes_sp.pdf) Visitado: 04-09-13

<sup>12</sup> GÓRRIZ TERUEL, JOSÉ. “*Nefropatía Diabética*”. Servicio de Nefrología. Valencia. 2012: 8. Disponible en: [www.stpruebas.com/AulaDPC/AbordajeDiabetesMellitus2AP/Mod03/03.12.pdf](http://www.stpruebas.com/AulaDPC/AbordajeDiabetesMellitus2AP/Mod03/03.12.pdf) Visitado: 05-09-2013

<sup>13</sup> MAZÓN, PILAR et AL. “*Tratamiento del enfermo hipertenso con nefropatía diabética*”. RevEspCardiol. Coruña – España. 2007; 7 (Sup. A): 44-53 Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-del-enfermo-hipertenso-con/articulo/13101389/> Visitado: 04-09-2013



- <sup>14</sup> MORENO, ESTEBAN et AL. “*Diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas*”. Ediciones Díaz de Santos. Madrid – España.1997; 1 (8): 122-129.<http://books.google.com.ec/books?id=J1XaTO6KmYMC&printsec=frontcover&dq=diagnostico+y+tratamiento+en+enfermedades+metabolicas&hl=en&sa=X&ei=jtQUvakA9ja4AP3zoGwBA&ved=0CCgQ6AEwAA#v=snippet&q=100&f=false>
- <sup>15</sup> ROSAS, JUAN et AL. “*Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía diabética*”. 2009, 17 (3): 109-112 Disponible en: <http://revistaalad.com.ar/pdfs/0903consenso.pdf> Visitado: 04-09-2013
- <sup>16</sup> NAVARRO, JUAN et AL. “*Nefropatía diabética*”. 1 (37): 383-386disponible en: [http://147.83.15.91/Doc/cols\\_new/contenidos/data/035920502097\\_2\\_1.Nefropat%EDa en la DM tipo 1.pdf](http://147.83.15.91/Doc/cols_new/contenidos/data/035920502097_2_1.Nefropat%EDa%20en%20la%20DM%20tipo%201.pdf) Visitado: 04-09-2013
- <sup>17</sup> PARAMIO, AGUSTIN. “*La microalbuminuria en el diagnóstico precoz del daño renal en el paciente diabético*”. 2007. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/536/1/> Visitado: 03-09-13
- <sup>18</sup> DOWSHEN, STEVEN. 2009. “*Índice albúmina/ creatinina*” Disponible en: [http://kidshealth.org/parent/en\\_espanol/medicos/test\\_mtc\\_ratio\\_esp.html](http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/test_mtc_ratio_esp.html) Visitado: 04-09-2013
- <sup>19</sup> MDHEALTHRESOURCE. Medical Topics. “*Albuminuria*”. Disponible en: <http://es.mdhealthresource.com/disability-guidelines/albuminuria> Visitado: 04-09-2013
- <sup>20</sup> BAKRIS GEORGE, L. Microalbuminuria: pronosticimplications. Editorial Médica Panamericana. Argentina – Buenos Aires. 2009: 1-5.
- <sup>21</sup> MARTÍNEZ CORTES, MERCEDES et AL. “*Estudio de Prevalencia de Diabetes Mellitus y Riesgo Cardiovascular*”. Madrid – España. 2007. Disponible: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPROTOC>



---

[OLO\\_PREDIMERC.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220421967436&ssbinary=true](#) Visitado: 04-09-2013

<sup>22</sup> GONZALÉZ, M. “*Nefropatía diabética*”. RevHosp Gral. 2002; 5 (1-2): 24-32.

<sup>23</sup> FUENTES ARDERIU, X et AL. “*Bioquímica clínica y patología molecular*”. Editorial Reverté, S. A. 1998, 2 (47): 674

<sup>24</sup> Revista clínica de Medicina de Familia. 2006; 1 (3). Disponible en: <http://revclinmedfam.com/articulo.php?art=241> Visitado: 27-07-2013

<sup>25</sup> TAGLE, R et AL. “*Microalbuminuria y excreción urinaria de albúmina en la práctica clínica*”. Rev. Méd. Chile, 2012; 140 (6): 797-805. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000600016&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000600016&script=sci_arttext) Visitado: 28-07-2013

<sup>26</sup> DIAZ PORTILLO, J. “Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica”. Ediciones Diaz de Santos. Madrid – España. 1997,1: 83-84 [http://books.google.com.ec/books?id=Y1Qm0nRmAtsC&pg=PA83&lpg=PA83&dq=determinacion+enzimatica+creatinina&source=bl&ots=b70oN975m8&sig=FMqPAZFajhgMoFqJgy5cQU7F5Xk&hl=en&sa=X&ei=FxJJUu\\_kE4ja8wTu2oBY&ved=0CCYQ6AEwAA#v=onepage&q=determinacion%20enzimatica%20creatinina&f=false](http://books.google.com.ec/books?id=Y1Qm0nRmAtsC&pg=PA83&lpg=PA83&dq=determinacion+enzimatica+creatinina&source=bl&ots=b70oN975m8&sig=FMqPAZFajhgMoFqJgy5cQU7F5Xk&hl=en&sa=X&ei=FxJJUu_kE4ja8wTu2oBY&ved=0CCYQ6AEwAA#v=onepage&q=determinacion%20enzimatica%20creatinina&f=false)

<sup>27</sup> ULTATE MORENO, GUIDO. “*Fisiología renal*”. Editorial de la Universidad de Costa Rica. San José – Costa Rica. 2006; 1(5): 96 [http://books.google.com.ec/books?id=XwYW-8eNYqEC&pg=PA96&lpg=PA96&dq=La+cantidad+producida+es+proporcional+a+la+masa+muscular+y+posee+una+tasa+de+producci%C3%B3n+relativamente+constante.&source=bl&ots=4ANySg1X1D&sig=HcSHrP\\_CNy\\_5kq27xttGBcFVHIY&hl=en&sa=X&ei=4ONQUutot7zgA46PgKgG&ved=0CCUQ6AEwAA#v=onepage&q=La+cantidad%20producida%20es%20proporcional%20a%20la%20masa%20mu](http://books.google.com.ec/books?id=XwYW-8eNYqEC&pg=PA96&lpg=PA96&dq=La+cantidad+producida+es+proporcional+a+la+masa+muscular+y+posee+una+tasa+de+producci%C3%B3n+relativamente+constante.&source=bl&ots=4ANySg1X1D&sig=HcSHrP_CNy_5kq27xttGBcFVHIY&hl=en&sa=X&ei=4ONQUutot7zgA46PgKgG&ved=0CCUQ6AEwAA#v=onepage&q=La+cantidad%20producida%20es%20proporcional%20a%20la%20masa%20mu)



---

scular%20y%20posee%20una%20tasa%20de%20producci%C3%B3n%20relativa  
mente%20constante.&f=false

<sup>28</sup> AVENDAÑO HERNANDO et AL. “*Nefrología clínica*”. Editorial Médica Panamericana. Madrid – España. 2009; 3 (3): 136

<http://books.google.com.ec/books?id=LfvX3WgYsNIC&pg=PA136&dq=excrecion+de+creatinina+en+orina&hl=es&sa=X&ei=468oUtmhNtOwsQSz9IDIDA&ved=0CCsQ6AEwADgK#v=onepage&q=excrecion%20de%20creatinina%20en%20orina&f=false>

<sup>29</sup> DOWSHEN, STEVEN. “*Análisis de Orina: Creatinina*”. 2009 Disponible en: [http://kidshealth.org/parent/en\\_espanol/medicos/test\\_creatinine\\_esp.html#](http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/test_creatinine_esp.html#)

Visitado: 05-09-2013

<sup>30</sup> QUESADA CHANTO, ADOLFO. “*Función Renal*”. Geosalud. Disponible en: [http://www.geosalud.com/laboratorioclinico/funcion\\_renal.html](http://www.geosalud.com/laboratorioclinico/funcion_renal.html) Visitado: 05-09-

2013

<sup>31</sup> MUNDET TUDURÍ, X et AL. “*Utilidad del cociente albúmina/Creatinina en el diagnóstico de la nefropatía en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2*”. Med. Clin (Barc). 2001. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/utilidad-cociente-albuminacreatinina-diagnostico-nefropatia-pacientes-diabetes-13014321-originales-breves-2001> Visitado: 28-07-2013

<sup>32</sup> RODRIGO CALABIA, E. “*Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/Creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal*”. Nefrología. 2004; 24 (6): 41-43 Disponible en: <http://revistanefrologia.com/revistas/P7-E237/P7-E237-S141-A3101.pdf> Visitado: 29-07-2013

<sup>33</sup> POCH, E et AL. “*Criterios actuales para la evaluación de la función renal*”. Servicio de Nefrología. Barcelona – España. 2006: 42. Disponible en:



---

<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1592/40/1v0n1592a13084210pdf001.pdf>

Visitado: 04-09-13

<sup>34</sup> ACON. “Microalbuminuria”. Disponible en: <http://aconlaboratorios.com/index.php/productos/microalbuminuria> Visitado: 16-09-2013

<sup>35</sup> DELGADO ELIANA et AL. “Validación de una técnica inmunocromatográfica para la detección de sangre humana en manchas de interés forense (...) Tesis de grado”. Bogotá – Colombia. 2006; 22-33 Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis322.pdf> Visitado: 18-09-2013

<sup>36</sup> ROCHE. Acuu-check. Micral Test. España

<sup>37</sup> “Métodos fotométricos: turbidimetría y nefelometría”. Disponible en: [www.rpsqualitas.es/documentacion/downloads/instrumental/metodos\\_fotometricos.pdf](http://www.rpsqualitas.es/documentacion/downloads/instrumental/metodos_fotometricos.pdf) Visitado: 17-09-2013

<sup>38</sup> SPINREACT, S.A “Microalbúmina Turbilátex”. España. Disponible en: <http://www.idcca.com/images/inmunoquimica/turbilatex/microalbumina.pdf> Visitado: 15-09-2013

<sup>39</sup> ROE WEB NEWS. “Tus análisis roe: creatinina en orina”. Lima-Perú. 2012. Disponible en: <http://roewebnews.com/2012/10/17/tus-analisis-roe-creatinina-en-orina/> Visitado: 16-09-2013

<sup>40</sup> VITUTOR. “Coeficiente de correlación lineal”. Disponible en: [http://www.vitutor.com/estadistica/bi/coeficiente\\_correlacion.html](http://www.vitutor.com/estadistica/bi/coeficiente_correlacion.html) Visitado: 18-09-2013

<sup>41</sup> JIMENEZ DÍAZ, MANUEL. “Importancia clínica de la microalbuminuria en diabéticos”. Rev. Costa Rica Ciencias Médicas. 1996; 17 (1): 48-51 Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v17n1/art5.pdf> Visitado: 18-09-2013



---

<sup>42</sup> FLORES, JUAN et AL. *“Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones”*. Scielo. Chile. 2009;

Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000100026&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000100026&script=sci_arttext) Visitado: 18-09-2013

<sup>43</sup> ASTUDILLO, DIANA. *“Inmunología: Microtécnicas”*. 2009: 65-73.



# ANEXOS



**ANEXO #1: Consentimiento Informado**



**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA  
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Cuenca, \_\_\_\_\_ de 2013

Yo, \_\_\_\_\_, con cédula de identidad número: \_\_\_\_\_, autorizo a las señoritas Elizabeth Campoverde y Paola Maurat, estudiantes de la Universidad de Cuenca, para realizar exámenes del proyecto titulado “Correlación entre Microalbuminuria y el Cociente albúmina/creatinina en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus”, en calidad de paciente de la Casa de la Diabetes, diagnosticado de esta patología.

Mi participación es libre y voluntaria y he tenido la oportunidad de discutir en detalle los propósitos y los beneficios con las Señoritas Estudiantes, de estos estudios.

Entiendo además que la participación en dicho estudio, no implica que se remunere, ni que cancele ningún valor.

En consideración de lo anterior, agradecemos su participación voluntaria en la realización de esta investigación. (Si desea participar, por favor firme el espacio designado).

En constancia firma:

\_\_\_\_\_

CI:



**ANEXO #2:** Hoja de Recolección de datos de pacientes



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“CORRELACION ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS”.**

**HOJA DE RECEPCION DE MUESTRAS**

**Datos:**

<b>Nombre Paciente:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Tipo de diabetes:</b>	
<b>Tiempo de evolución:</b>	
<b>Otras enfermedades:</b>	
<b>Teléfono:</b>	

**Resultados:**

<b>Volumen total muestra:</b>	
<b>Microalbuminuria 24h:</b>	
<b>Microalbuminuria matinal:</b>	
<b>Creatinuria:</b>	
<b>Índice albúmina/creatinina:</b>	

**Elizabeth Campoverde**

**Paola Maurat**



**ANEXO #3:** Formato de entrega de resultados



**Dr (a).**

Nombre:

Fecha:

Resultados:

Parámetros	Resultados	Valores de Referencia
Microalbuminuria 24h		
Índice albúmina/creatinina		

Elizabeth Campoverde

Paola Maurat



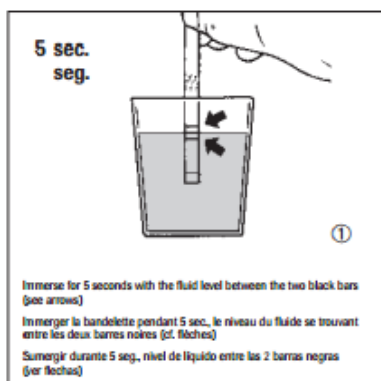
## **ANEXO #4:** Procedimiento de recolección de muestra

Para nuestro estudio la recolección de la muestra de orina debía realizarse en dos recipientes, uno para orina de 24 horas y otro para orina matinal, teniendo en cuenta que esta última forma parte de la recolección de 24 horas, por lo cual se dieron las siguientes instrucciones:

- Antes de empezar la recolección se les proporciono dos recipientes recolectores de orina, rotulados con el nombre del paciente.
- El día previo al examen, a la hora de levantarse el paciente debe vaciar la vejiga orinando directamente en el inodoro. Anotar la fecha y hora en el recipiente de almacenamiento.
- A partir de la siguiente micción recolectar la orina en el recipiente indicado, durante las siguientes 24 horas, realizando un aseo previo de sus genitales antes de cada micción.
- La última micción debe ser recolectada en el segundo recipiente, tomando en cuenta que al llenarse este, el sobrante de orina debe ser recolectado en el recipiente de 24 horas.
- Cerrar firmemente los recipientes sin poner fundas ni papeles en la boca de los mismos, mantenerlos en un lugar fresco o en refrigeración durante todo el tiempo de recolección.
- Las muestras fueron transportadas inmediatamente, luego de su recolección, al Laboratorio de la Fundación para su correspondiente medición volumétrica y rotulación que formaban parte del proceso de análisis que se llevaba a cabo en los laboratorios de la Universidad.

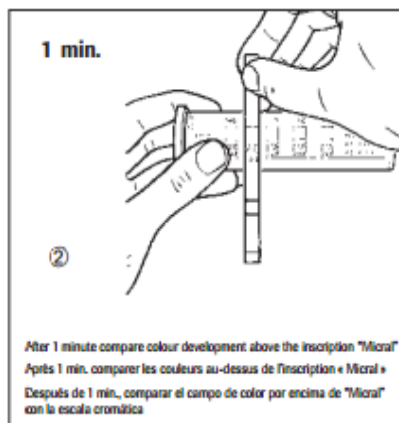
**ANEXO # 5:** Procedimiento de Microalbuminuria por inmunocromatografía

1. Introducir verticalmente la tira reactiva en el recipiente, derecha y sin rozar los bordes del recipiente, y sumergirla en la orina hasta que el nivel de líquido se encuentre entre las 2 barras negras. Extraer la tira reactiva después de 5 segundos y depositarla horizontalmente sobre el recipiente con la orina.



2. Después de un minuto, comparar el color de la zona de reacción situada por encima de la inscripción "Micral" con la escala cromática indicada en la etiqueta del tubo de tiras reactivas. Si el color resultante no es homogéneo, el decisivo será el color promedio.

Es posible sobrepasar el tiempo de lectura hasta 5 minutos, dado que el color permanece estable durante este tiempo.



**ANEXO # 6:** Procedimiento de Microalbuminuria por Turbidimetría látex

1. Calentar el Reactivo de Trabajo y el fotómetro a 37°C.
2. Condiciones de ensayo:
  - Longitud de onda: 540 nm (530-550)
  - Temperatura: 37°C
  - Paso de luz de la cubeta: 1cm
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
4. Pipetear en una cubeta:

Reactivo de Trabajo (mL)	1,0
Muestra (µL)	7,0

5. Mezclar y leer la absorbancia frente al blanco inmediatamente (A1) y a los 2 minutos (A2) de efectuada la mezcla.
6. Cálculos

$$mg/Lalbúmina = \frac{(A2 - A1)muestra}{(A2 - A1)calibrador}$$



---

**ANEXO # 7:** Procedimiento de Creatinuria por colorimetría en Cobas C111

1. Teclear la identificación (ID) de la muestra mediante los teclados de pantalla.
2. Pulsar la prueba activa y seleccionarla.
3. Colocar la cubeta con la muestra en cualquier posición libre del área de muestras, en un plazo de 10 segundos desde la definición de la orden.
4. Iniciar el procesado.
  - La máquina pipetea la cantidad suficiente de muestra (10  $\mu$ L en 20  $\mu$ L) y luego pipetea 13  $\mu$ L de R1 (hidróxido de potasio 900 mmol/L, fosfato 135 mmol/L; pH  $\geq$  13,5) con 71  $\mu$ L de agua; 17  $\mu$ L de R2 (ácido pícrico 38,2 mmol/L; pH 6,5) con 16  $\mu$ L de agua.
  - Mezcla la muestra y los reactivos dando un total de 147  $\mu$ L, formando un complejo de color amarillo rojizo que a través del aumento de la absorbancia en un intervalo de tiempo prefijado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.
  - La aguja de pipeteo se lava entre cada paso con un sistema de agua y solución de lavado para evitar contaminación.
5. Validar el resultado para aceptarlo o volver a procesar la muestra.



## ANEXO # 8: Calibración de equipos

Los equipos previos a la realización del análisis de muestras fueron calibrados. Cada set de reactivos incluye un calibrador cuya concentración viene indicada en el vial.

### MICROALBUMINURIA TURBI-LÁTEX

La sensibilidad del ensayo y el valor de concentración del calibrador están estandarizados frente al material de referencia internacional CRM 470/RPPHS.

#### Procedimiento

1. Calentar el Reactivo de Trabajo y el fotómetro a 37°C.
2. Condiciones del ensayo:
  - Longitud de onda: 540 nm (530-550)
  - Temperatura: 37°C
  - Paso de luz de la cubeta: 1cm
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
4. Pipetear en una cubeta:

Reactivo de Trabajo (mL)	1,0
Calibrador (µL)	7,0

5. Mezclar y leer la absorbancia frente al blanco inmediatamente (A1) y a los 2 minutos (A2) de efectuada la mezcla.
6. Luego el calibrador es pasado como muestra para comprobar la concentración del mismo, siendo este de 5,2 mg/L.





---

**ANEXO # 8:** Calibración de equipos

**CREATININA CRJU2 EN COBAS C111**

Para la calibración se utiliza 3 ml de un calibrador Cf.a.s estandarizados según la referencia internacional 16567700. La calibración se aplica a modo de regresión lineal.

**Procedimiento**

Para la calibración de la prueba sigue los siguientes pasos:

1. Seleccionar “área de trabajo” y luego “calibraciones”.
2. Seleccionar la prueba a calibrar y elegir el juego de calibradores (extracciones de suero de origen humano con cantidades establecidas de analitos añadidos).
3. Preparar y colocar 250  $\mu$ L de los calibradores en las copas de trabajo.
4. El instrumento emplea automáticamente agua destilada como calibrador cero.
5. Validar la calibración, para ello se realiza un control de calidad, analizando los reactivos para verificar que estén dentro del rango que establece el equipo (28-259 mg/dl) y finalmente extraer los calibradores.

Se recomienda realizar la calibración por duplicado.

La calibración debe realizarse de cada lote de reactivo, cada 7 días y si lo requieren los procedimientos de control de calidad.

**ANEXO # 9:** Aceptación de la Fundación Los Fresnos “Casa de la Diabetes”.



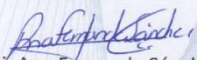
Cuenca, 29 de abril de 2013

Dra.  
Paola Cabrera  
Ciudad.

Ante la solicitud presentada por las señoritas Campoverde Ortiz María Elizabeth y Maurat Guaraca Paola Karina, para realizar su Tesis de grado denominada “CORRELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y EL COCIENTE ALBUMINA /CREATININA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS. Debo manifestar que en mi calidad de Presidenta de la Fundación Los Fresnos Casa de la Diabetes, autorizo a las estudiantes antes mencionadas a realizar dicha investigación en esta dependencia.

Sin otro particular me suscribo de usted.


Atentamente,

  
Psí. Ana Fernanda Sánchez  
PRESIDENTA FUNDACIÓN LOS FRESNOS



Dir.: Av. 12 de Abril 4-25 y Av. Solano - Telfs.: (593) 7 2836229 / 098411622  
E-mail.: fundaciónlosfresnos@hotmail.com

**ANEXO # 10:** Aceptación de la Clínica Humanitaria “Fundación Pablo Jaramillo Crespo”.



**CLINICA HUMANITARIA**  
Fundación Pablo Jaramillo Crespo

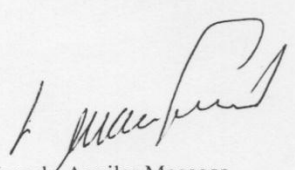
Cuenca, 30 de abril del 2013

Dra.  
Paola Cabrera  
Ciudad

Yo, Marcelo Aguilar Moscoso Director de la Clínica Humanitaria” Fundación Pablo Jaramillo Crespo”, autorizo a las estudiantes Campoverde Ortiz Maria Elizabeth y Maurat Guaraca Paola Karina a realizar el procesamiento de 95 muestra de orina, para la determinación de creatinina en el equipo “Cobas C 111” perteneciente a nuestra institución. El valor de los exámenes serán cancelado previamente a su realización.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente



Dr. Marcelo Aguilar Moscoso  
DIRECTOR DE LA CLINICA HUMANITARIA  
FUNDACION PABLO JARAMILLO CRESPO

Av. Carlos Arizaga Vega s/n y Av. de las Américas • Telfs.: (593-7) 4093647 - 4093649 - 4093669 - 4094029 - 4094030  
Fax: (593-7) 4093673 • E-mail: fhpj@clinicahumanitaria.com • Cuenca - Ecuador