



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA

**“RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE
URÉMICO Y LA FUNCIÓN RENAL DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA COMPARADA CON LA
PERSONA SANA”**

Nombre del Autor: LUIS ENRIQUE CRUZ LLANOS

Nombre del Asesor: JAVIER ANTONIO CIEZA ZEVALLOS

LIMA – PERÚ
2020

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes. El índice de uremia (IU) $((\text{Urea sérica}/20)+\text{Creatinina sérica})$ involucra el estado metabólico de una persona y su función renal. Este índice podría ser relevante para un enfoque clínico integral del paciente con disfunción renal, sus aspectos clínicos y pronósticos. **Objetivo.** Evaluar la correlación entre el índice urémico y la función renal de personas sanas y pacientes con enfermedad renal crónica y contrastar las covariables relevantes. **Material y Métodos.** Relacionar el IU con la depuración medida de creatinina de personas sin disfunción renal y de pacientes en diversos estadios de disfunción renal. Se considerarán como covariables de control el Índice de Masa Corporal (IMC), el sexo, la edad y la etiología de la disfunción renal. Se aceptará una confianza del 95% y un error absoluto de 0,25; el tamaño mínimo de la muestra debería ser 50 pacientes e idealmente 123. **Análisis de Resultados:** Se realizará un estudio de correlación de Pearson entre el IU y la función renal. Para efectos de control de las varianzas se considerarán las covariables edad, sexo, estadio de enfermedad renal, IMC y etiología de la disfunción renal como covariables de control que se expresarán como correlaciones bivariadas y/o multivariadas. **Aspectos Éticos.** El estudio deberá ser aprobado por el Comité de Ética del Hospital Cayetano Heredia

Palabras clave: Depuración de creatinina, índice de uremia, enfermedad renal crónica

INTRODUCCIÓN

El ser humano saludable desde la adultez hasta la senectud experimenta un proceso dinámico en su estructura corporal y su metabolismo que rige el comportamiento de la vida saludable que a su vez se traduce en una interacción física y química entre sus estructuras moleculares (el medio interno) las cuáles tienen relación de interdependencia con el ambiente externo (el aparato inmunológico). Dada la diversidad de interacciones intrínsecas propias de la individualidad del ser humano y la biología que la rodea, cada raza o etnia tiene particularidades que además están sujetas a las características físicas y nutricionales propias de cada cultura¹.

Desde la antigua Grecia, Hipócrates de Cos ya tenía conocimiento de la influencia de la alimentación adecuada en la salud de las personas. En ese sentido, cobra relevancia el consumo de proteínas para mantener la arquitectura corporal, entendida como un reactor bioquímico dependiente de energía. El catabolismo proteico da lugar a aminoácidos, los cuáles participarán en reacciones metabólicas *de novo* tanto de síntesis proteica como de glucosa para mantener la masa muscular y la masa magra activa, que posteriormente darán lugar a la urea como producto final de este metabolismo.^{2,3}

Los estudios realizados por Otto Folin en 1905 ya demostraron la relación directa entre la ingesta dietética proteica y la excreción urinaria de urea, que expresa entre el 80 a 90% del nitrógeno urinario tal como lo describe García L et al (3) que constituye un indicador valioso del catabolismo celular y tisular en la persona sana. La urea es un biomarcador que resulta del ciclo metabólico descrito por Hans Krebs y Kurt Henseleit en 1932 y es la mayor fuente circulante de compuestos nitrogenados; su producción hepática depende en parte del amoníaco proveniente de amonio generado a nivel renal, y esta interacción es relevante toda vez que la urea sérica como la tasa de excreción de amonio regulan las funciones renales de concentración urinaria y de equilibrio ácido base respectivamente.^{3,4}

La urea, fue aislada por primera vez en orina humana por el químico francés H.M. Rouelle en 1773, y sintetizada en 1828 por el químico alemán Friedrich Wöhler. Es el biomarcador más antiguo en nefrología que inicialmente permitió estimar la función renal. Sin embargo, su contribución en este escenario es sub óptima, ya que sus niveles séricos no sólo dependen

de la filtración glomerular sino también de la producción y manejo tubular renal, la ingesta proteica, el estado catabólico y la farmacoterapia con corticoides y diuréticos.^{5,6}

A pesar de estas limitaciones, múltiples estudios han considerado a la urea como predictor de mortalidad. Liu et al demostró que altos niveles séricos de urea predicen mortalidad a 60 días en pacientes con lesión renal aguda que requieren diálisis.⁶ Aronson D et al describió su rol predictivo en pacientes sin lesión renal aguda con insuficiencia cardiaca congestiva, donde evidenció que los pacientes que presentaron urea sérica >45 mg/dl tuvieron 2,3 veces más riesgo de mortalidad a los seis meses en comparación con aquellos que tenían urea >19 mg/dl.⁷ Otro estudio realizado por Kirtane AJ et al en pacientes con síndrome coronario agudo evidenció que niveles séricos de urea >20 mg/dl se asoció a 3,2 veces más riesgo de mortalidad a los 6 meses comparado con quienes tuvieron urea <20 mg/dl.⁸ También la urea sérica ha sido útil como predictor independiente de mortalidad a corto plazo en pacientes con neumonía.⁹

El valor sérico de urea normal para población peruana sana según un estudio nacional, mostró una media de 29,5 mg/dl para varones y 24,07 mg/dl para mujeres, que corresponde a una ingesta diaria media de proteínas de 0,94 y 0,87 g/kg/diarios respectivamente. Esta información evidencia que en un estado de equilibrio, la urea sérica traduce el catabolismo proteico y se relaciona directamente con la ingesta proteica.¹ El paciente con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio inicial presenta un aumento discreto y sostenido de urea sérica como resultado de un aumento del 50% en la reabsorción tubular de urea dependiente de una reducción del flujo tubular, cuyo mecanismo implicado es la activación sostenida del eje renina – angiotensina – aldosterona – vasopresina que permite reabsorción tubular proximal dependiente de sodio y reabsorción a nivel colector por acción de la vasopresina.^{5,10} En ese sentido, se espera que los niveles de urea sérica aumenten conforme se reduzca la diuresis y aparezca la acidosis metabólica; sin embargo, simultáneamente el paciente experimenta diversos grados de anorexia que conlleva a baja ingesta proteica que se traduce en niveles séricos de urea por debajo de lo esperado para el grado de disfunción renal. Además, dada las características de bajo peso molecular, fácil medición y nula toxicidad, la urea sérica se considera útil para determinar la adecuación de diálisis en pacientes con enfermedad renal crónica en estado terminal.¹¹

Otro indicador del estado nutricional y metabólico en la persona sana es la tasa de excreción urinaria de creatinina, que refleja la cantidad de masa muscular esquelética (1g de creatinina urinaria equivale a 17– 22 Kg de músculo esquelético), la misma que se constituye como un determinante del metabolismo energético y corresponde al 50% de la masa magra biológicamente útil.^{12,13,14} Sin embargo, el comportamiento de este indicador es errático e impredecible en pacientes con diversos grados de disfunción renal, toda vez que ellos presentan un incremento en la excreción extra renal de creatinina, dando lugar a una menor excreción urinaria en comparación con personas con función renal normal.¹⁰

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatina, un ácido orgánico nitrogenado que una vez fosforilado constituye una reserva rápidamente movilizable de fosfatos de alta energía en el músculo esquelético. Se estima que entre el 1 y 2% de la creatina muscular se transforma diariamente en creatinina.⁵ Dada las características de producción endógena constante, bajo peso molecular y fácil disponibilidad, este biomarcador permite determinar con bastante exactitud la función renal a través de la medición directa de su depuración en orina de 24 horas sobretodo en personas mayores. Sin embargo, la creatinina puede sobrestimar la función renal entre un 10 a 50% ya que experimenta un proceso de secreción tubular proximal que en las personas sanas se aproxima al 15% y también existen factores como el uso de fármacos con acción al nivel tubular y/o la ingesta proteica que pueden subestimar o sobreestimar la función de filtración respectivamente.¹⁵

La concentración sérica de creatinina aceptada como normal para nuestra población según Vilela oscila entre $0,88 \pm 0,15$ mg/dl en varones y $0,63 \pm 0,08$ mg/dl en mujeres que corresponden a un aclaramiento de este soluto en orina de 24 horas de 120,6 y 128,5 ml/min/1,73 m² respectivamente.¹ En pacientes con enfermedad renal crónica, la secreción tubular de creatinina puede aumentar hasta un 50%, razón por la cual se comporta como marcador tardío de disfunción renal, evidenciándose un incremento leve de los niveles séricos sólo cuando la función de filtración glomerular se ha reducido en 50-75%.⁵ A partir de ese punto el incremento de creatinina sérica sigue una regresión exponencial; sin embargo, dado la disminución de masa magra que experimenta el paciente con insuficiencia renal crónica producto de la anorexia, se puede evidenciar niveles de creatinina por debajo de lo esperado y “aparentemente normales”

Diversos estudios han demostrado el rol predictor de mortalidad de los niveles séricos de creatinina en pacientes hospitalizados. Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos por Weisbord S.D et al en 28 086 pacientes sometidos a angiografía coronaria, evidenció que el incremento leve de la creatinina sérica tanto en el valor absoluto (0,25 a 0,50 mg/dl) como del relativo (25 a 50%) luego del procedimiento, se asoció a mayor riesgo de mortalidad (OR 1,83 y 1,39 respectivamente).¹⁶ Otro estudio retrospectivo realizado en Italia por Losito A. et al en 12 493 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, encontró también que el incremento de creatinina sérica incluso por debajo del umbral para el diagnóstico de lesión renal aguda (20%), se asoció con mayor mortalidad a largo plazo.¹⁷

Por otro lado, Thongprayoon C et al. en un estudio retrospectivo de 73 994 pacientes mayores de 18 años en Estados Unidos, demostró que niveles bajos de creatinina sérica (<0,4 mg/dl) a la admisión hospitalaria, se asociaron con mayor mortalidad al año, siendo el riesgo 4,24 veces mayor en varones comparado con 2,46 veces en mujeres.¹⁸ Estos datos reflejan la relación de la creatinina con el estado nutricional, siendo un indicador directo de masa muscular. Asimismo, Pinto de Souza S. et al en un estudio de cohorte prospectivo realizado en Brasil en 114 pacientes sépticos, críticamente enfermos con lesión renal aguda mostró que niveles séricos bajos de creatinina se asociaron a mayor mortalidad.^{5,19} Estas observaciones son explicables por dos razones: el efecto de dilución de la sobrecarga hídrica de los pacientes que artificialmente disminuye los niveles séricos de creatinina y que como es conocido, la sobrehidratación se asocia a mayor mortalidad en pacientes críticos. El segundo motivo es la relación poco estudiada entre la desnutrición proteica y los niveles de creatinina en este escenario. Todos los estudios presentados excluyen de la cohorte a pacientes con enfermedad renal crónica por lo que el valor pronóstico de la creatinina sérica en este grupo aún no ha sido bien estudiado.

Lo referido demuestra el impacto que tienen tanto la urea como la creatinina séricas en forma independiente en la mortalidad de diversas cohortes. La relación entre estos dos biomarcadores también ha sido estudiada. Diversos estudios como los de Tanaka S. et al, realizado en Japón en 3 598 pacientes en hemodiálisis demostró que el incremento de 1 punto en el nivel basal de la relación urea/creatinina se asoció a mayor mortalidad por cualquier causa pero con énfasis en la mortalidad relacionada a infección y enfermedad cardiovascular con un HR de 1,07, 1,11 y 1,08 respectivamente.²⁰ Asimismo se ha demostrado que el

cociente de urea/creatinina mayor a 50 es un predictor independiente de mortalidad a 1 año en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada con tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min.²¹

El presente trabajo estudia al IU como expresión numérica que relaciona a los dos biomarcadores que en condiciones de homeostasis reflejan el estado metabólico y nutricional y su interacción con la función renal. El índice urémico es un instrumento sencillo que permitiría un abordaje integral del paciente sano y con distintos grados de disfunción renal crónica teniendo en consideración el estado metabólico y no solamente la función renal, por lo que podría formar parte de marcadores útiles para amenguar la mortalidad en este grupo poblacional. No se reporta en la literatura indicadores con efecto sumatorio que permitan pronosticar la evolución de la función renal y la morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica, por lo que consideramos que el presente puede contribuir a la apertura de nuevas líneas de investigación en este escenario.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Evaluar la correlación entre el IU y la función renal en personas sanas y pacientes ambulatorios con diversos estadios de ERC que fueron atendidos en el Hospital Cayetano Heredia entre junio 2018 y junio 2019

SECUNDARIOS

- Evaluar los efectos del sexo, la edad, el IMC, estadio de ERC y la azoemia de los sujetos incluidos en la relación del IU con la depuración de creatinina en sanos y con enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio transversal de correlación, analítico y observacional.

Población

Personas sanas y con diferentes estadios de enfermedad renal crónica que fueron atendidos de forma ambulatoria en el Hospital Cayetano Heredia Lima Perú entre junio 2018 a junio 2019.

Muestra

La muestra fue calculada idealmente en 123 sujetos sanos y enfermos considerando una confianza del 95%, una potencia del 80% y una probabilidad de error absoluto de 0,25. El tamaño mínimo deberá ser 50 sujetos. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante el programa estadístico Sample Size for Correlation with Acceptable Absolute Precision Versión en Español Colección de Java Script Estadísticos en los E.E.U.U. Sitio Espejo para América Latina <https://home.ubalt.edu/ntsbarsh/Business-stat/otherapplets/Regression.htm>

Criterios de Selección:

- ✓ Muestra por conveniencia
- ✓ Género: Masculino o femenino
- ✓ Edad entre 18 y 82 años
- ✓ Personas sanas y con distintos estadios de enfermedad renal crónica.
- ✓ Personas con IMC (peso del sujeto (kg) / talla (m)²) entre 18 y 35 kg/m².
- ✓ Personas con dosaje de urea y creatinina séricas luego de un ayuno de 8 horas.
- ✓ Personas con dosaje de urea y creatinina urinarios a partir de la recolección de un volumen urinario de 24 horas, bajo estrictas condiciones de higiene y según protocolo vigente.

Definición operacional de variables

- ❖ **Índice Urémico (IU):** Variable independiente, cuantitativa continua, con escala de medición de intervalo. Se expresará como:

$$\text{IU} = [\text{Urea sérica (mg/dl)/20}] + \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

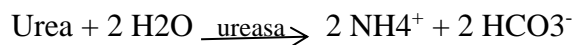
- ❖ **Función renal:** Variable dependiente, cuantitativa continua, con escala de medición de intervalo, expresada como depuración de creatinina en orina de 24 horas:

$$D Cr = [Cr \text{ orina (mg/dl)} * \text{Flujo urinario (ml/min)}] / Cr \text{ sérica (mg/dl)}$$

- ❖ **Azoemia:** Definida como valor de Urea sérica ≥ 30 mg/dl y/o Creatinina sérica ≥ 0.9 mg/dl
- ❖ **Persona sana:** Eutrófica (IMC : 18 – 24 kg/m²), funcional (Karnofsky > 70), sin evidencia de morbilidad
- ❖ **Persona enferma:** Persona con sobrepeso (IMC > 24 kg/m²) u obesidad (IMC > 30 kg/m²), con Karnofsky < 70, con evidencia de enfermedad renal crónica funcional o estructural.

Procedimientos y técnicas:

- Las personas serán identificadas en la consulta externa ambulatoria en función a la escala de valoración funcional de Karnofsky y a su perfil antropométrico para lo cual se calculará el índice de masa corporal y se estimará su composición corporal (agua, grasa y masa magra) mediante el método no invasivo de bioimpedancia eléctrica.
- Se medirá la depuración de creatinina para determinar el estadiaje de la enfermedad renal crónica
- En función a lo anterior, la muestra será categorizada como sana o enferma y posteriormente se realizarán las correlaciones con el índice de uremia
- Para la medición de la urea sérica y urinaria se utilizará el Test Enzimático basado en la reacción Ureasa – Glutamato deshidrogenasa



En la reacción se consume NADH, que posee un pico de absorción de 340 nm y el descenso de la lectura espectrofotométrica de dicho consumo es proporcional a la concentración de urea.

- Para la medición de la creatinina sérica y urinaria se utilizará el Test Cinético y Colorimétrico, basado en la reacción de Jaffé en la cual la creatinina reacciona con el

picrato formando un complejo amarillo naranja cuya intensidad se mide mediante espectrofometría.

- La recolección de orina de 24 horas se deberá realizar con estrictas condiciones de higiene y siguiendo el siguiente protocolo: Se desechará la primera orina de la mañana y a partir de ese momento se recolectará la orina en un recipiente durante 24 horas hasta la primera orina del día siguiente.
- Se considerará un periodo de ayunas de 8 horas antes de la toma de muestras de sangre para el dosaje sérico de urea y creatinina.

Análisis de Resultados:

Los resultados se analizarán de la siguiente manera:

1. Se presentará los resultados descriptivos generales de la población estudiada.
2. Se calculará el r de Pearson y su significancia estadística de toda la población entre el IU como variable independiente y la D Cr como variable dependiente, asimismo se considerará como covariables de control al IMC, edad, agua, peso y masa magra.
3. Se realizará el análisis multivariado que incluirá IMC, edad, estado de función renal, agua, peso, masa magra.
4. Se realizará el análisis estratificado de IMC, edad, estado de función renal, agua, peso, masa magra en relación al IU mediante el test de ANOVA y el eta cuadrado.

Plan de Análisis:

Para el análisis estadístico se utilizará estadística descriptiva y correlación lineal simple entre las variables antes mencionadas. Para el análisis estadístico se trabajará con el paquete STATA, aceptándose como significancia estadística un $p < 0,05$.

Aspectos Éticos.

El presente estudio está basado en los principios éticos dispuestos en la Declaración de Helsinki, los cuáles servirán para promover y asegurar el respeto a todos los participantes protegiendo la vida, salud, dignidad, integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal en la presente investigación. Asimismo, la ejecución del presente estará sujeta a la aprobación del Comité de Ética del Hospital Cayetano Heredia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Vilela A, Cieza J. Características de la estructura corporal, hábitos dietéticos y función renal a través de la vida, de personas saludables de clase media entre los 20 y 80 años de edad de Lima. *Rev Med Hered.* 2018; 29:217-225.
- 2) Lejavitzer A. Dieta saludable, alimentos puros y purificación en el mundo grecolatino. *Nova Tellvs.* 2016; 109-121.
- 3) Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1444-58.
- 4) García L, Santana S. Excreción urinaria de nitrógeno ureico estimada del índice urea-creatinina ajustado según el peso corporal. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2016;26(1):84-92.
- 5) Castaño I, Slon M, García – Fernandez N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *Nefro Plus.* 2009;2(1):17-30.
- 6) Waikar S, Bonventre J. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 1: 903 – 904.
- 7) Aronson D, Mittleman M, Burger A: Elevated blood urea nitrogen level as a Predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2014; 116:466-473.
- 8) Kirtane AJ, et al: Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1781-1786.
- 9) Fine MJ, et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 243-250.
- 10) Meyer T, Hostetter T. Approaches to Uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2151-2158.
- 11) Vanholder R, Gryp T, Glorius G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 4–12
- 12) Santana S. Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2014; 24 (2).
- 13) Barreto J. et. Al. Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutr Hosp.* 2003 ;18:65 – 75.
- 14) Badell A, Bacallao M. Sobre la excreción urinaria de creatinina en los estados de disfunción renal. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2015; 25(1):133 –139.
- 15) Jabary N, Muñoz, M, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de función renal en hipertensos. *Nefrología.* 2006; 26(1)
- 16) Weisbord SD, et al. Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography. *JASN.* 2006, 17 (10) :2871-2877.

- 17) Losito A, et al. Cardiovascular morbidity and longterm mortality associated with in hospital small increases of serum creatinine. J Nephrol. 2018 Feb;31(1):71-77
- 18) Thongprayoon C, et al. Prognostic Importance of Low Admission Serum Creatinine Concentration for Mortality in Hospitalized Patients. The American Journal of Medicine. 2017; 130: 545-554
- 19) Pinto de Souza S, et al: Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. J Bras Nefrol. 2014; 36(4):469-475.
- 20) Tanaka S, et al .Impact of blood urea nitrogen to creatinine ratio on mortality and morbidity in hemodialysis patients: The Q-Cohort Study. Scientific Reports. 2017;7: 14901.
- 21) Josa-Laorden C, et al. Valor pronóstico de la ratio urea / creatinina en la insuficiencia cardiaca descompensada y su relación con el daño renal agudo. Rev Clin Esp. 2018.

PRESUPUESTO

El presente proyecto será autofinanciado y se utilizará recursos materiales de escritorio disponibles en el medio.

MATERIALES	COSTO UNIDAD	COSTO TOTAL
Balanza de bioimpedancia	S/.425.00	S/. 425.00
Dosaje sérico creatinina	S/. 20.00	S/. 2400.00
Dosaje sérico urea	S/. 20.00	S/. 2400.00
Dosaje urinario creatinina	S/. 25.00	S/. 3000.00
Dosaje urinario urea	S/.25.00	S/. 3000.00
Materiales de escritorio	S/. 100.00	S/. 100.00
OTROS	-	S/. 100.00
TOTAL	-	S/.11425.00

CRONOGRAMA

FECHA	ACTIVIDAD
Junio 2019 – Agosto 2019	Recolección de datos
Setiembre 2019 – Noviembre 2019	Procesamiento de datos
Diciembre 2019 – Febrero 2020	Análisis de resultados y redacción de informe final
Mayo 2020	Presentación de informe final y publicación en revista

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PERFIL DE PACIENTE

EDAD	
SEXO	
PESO	
TALLA	
IMC	
KARNOFSKY	

BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA:

AGUA CORPORAL TOTAL	
MASA MAGRA	
GRASA CORPORAL	

FUNCIÓN RENAL:

CREATININA SÉRICA	
CREATININA URINARIA	
CLEARANCE DE CREATININA	
UREA SÉRICA	
UREA URINARIA	
CLEARANCE DE UREA	
CLEARANCE MEDIO UREA Y CREATININA	

VOLUMEN URINARIO	
------------------	--

ÍNDICE DE UREMIA	
------------------	--