

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR
CARRERA DE MEDICINA



**TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

**“MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL
MOSCOSO, CUENCA, ENERO- AGOSTO DE 2018.”**

AUTOR:

JESSICA YOSSELYN CUENCA HERRERA

DIRECTORA:

DRA. LIZETTE ESPINOSA MARTIN

ASESORA:

DRA. CAREM FRANCELYS PRIETO FUENMAYOR

CUENCA- ECUADOR

2019



ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPÍTULO I	9
1.1 INTRODUCCIÓN	9
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.3 JUSTIFICACIÓN	12
CAPÍTULO II	13
2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO.....	13
Enfermedad Renal Crónica.....	13
Definición	13
Etiología	13
Clasificación.....	13
Evaluación de la enfermedad renal crónica	14
Complicaciones	15
Progresión de la enfermedad renal crónica	16
Marcadores bioquímicos de daño renal.....	17
CAPÍTULO III	23
3.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
CAPÍTULO IV	24
4.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	24
4.2 Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de información.....	25
4.3 Plan de tabulación y análisis	25



4.5 Variables y operacionalización	26
CAPÍTULO V	32
5.1 RESULTADOS	32
CAPÍTULO VI	39
DISCUSIÓN	39
CAPÍTULO VII	48
7.1 CONCLUSIONES	48
7.2 RECOMENDACIONES	49
BIBLIOGRAFIA	50
ANEXOS	72
ANEXO 1: OFICIO DE BIOÉTICA.....	72
ANEXO 2: OFICIO DE COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN.....	73
ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	74
ANEXO 4: INFORME DEL ANTIPLAGIO.....	77
ANEXO 5: RÚBRICAS DE PARES REVISORES	78
ANEXO 6: RÚBRICA DE DIRECCIÓN DE CARRERA	79
ANEXO 7: INFORME DE CULMINACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN.....	80
ANEXO 8: CARTA DE COMPROMISO ÉTICO	81
ANEXO 9: AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	83
ANEXO 10: CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	85
ANEXO 11: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES, RECURSOS Y PRESUPUESTO.....	87



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de la ERC de acuerdo a TFG y categoría de albuminuria ..	14
Tabla 2 Operacionalización de las variables	28
Tabla 3 Descripción de la población de acuerdo a variables sociodemográficas ..	32
Tabla 4 Análisis descriptivo de los datos clínicos inherentes a la población de estudio.....	33
Tabla 5 Frecuencia de comorbilidades en la ERC	34
Tabla 6 Frecuencia de complicaciones en la ERC	34
Tabla 7 Frecuencia de comorbilidades y complicaciones de acuerdo a la categoría de ERC.....	35
Tabla 8 Estadísticos descriptivos de los marcadores bioquímicos en la ERC.....	36
Tabla 9 Relación de asociación y riesgo entre marcadores bioquímicos, comorbilidades y complicaciones	37
Tabla 10: Cronograma de actividades.....	88
Tabla 11: Presupuesto	89



RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel nacional y regional cuya prevalencia ha aumentado debido a la elevada frecuencia de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Las comorbilidades y complicaciones representan un desafío en esta población; por ello, el estudio de factores de riesgo no tradicionales implicados en su fisiopatología cada vez cobra más importancia.

Objetivo: Determinar los marcadores bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Metodología: Estudio analítico, retrospectivo, de cohorte transversal. Los datos se obtuvieron de las fichas clínicas del lugar de estudio previa autorización. La información fue procesada en el programa SPSS statistics 15.

Resultados: Un total de 120 pacientes fueron estudiados. Predominó el sexo femenino (57,5 %) y la edad media de 63,8 años. Las etiologías más prevalentes fueron nefropatía diabética y nefroangioesclerosis. En orden de frecuencia, las comorbilidades encontradas fueron: HTA, hiperuricemia, DM y ECV; y las complicaciones: AMOM, anemia, ECV e infecciones. Hubo asociación significativa entre AMOM y proteinuria (OR=4,00; IC 95% 1,47-10,86; $p=0,004$), ácido úrico (OR=2,54; IC 95% 1,17-5,48; $p=0,016$), PTH (OR=11,02; IC 95% 2,46-49,30; $p=0,000$), TFG (OR=6,94; IC 95% 2,66-18,07; $p=0,000$) y hemoglobina (OR=2,40; IC 95% 0,99-5,82; $p=0,048$); entre TFG y HTA (OR=2,46; IC 95% 1,05-5,75; $p=0,035$); entre anemia y proteinuria (OR=6,17; IC 95% 1,36-28,02; $p=0,009$); y entre fósforo sérico e infecciones (OR=2,26; IC 95% 1,06-4,82 $p=0,032$).

Conclusión: La proteinuria severa junto con la elevación sérica anormal de ácido úrico, fósforo, paratohormona; y la disminución de hemoglobina y TFG son factores de riesgo para HTA, AMOM, anemia e infecciones en pacientes con enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, MARCADORES BIOQUÍMICOS, COMORBILIDAD, COMPLICACIONES.



ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease is a national and regional public health problem which prevalence has increased due to the high frequency of traditional risk factors such as hypertension and diabetes mellitus. Comorbidities and complications represent a challenge in this population; therefore, the study of non-traditional risk factors involved in their pathophysiology becomes increasingly important.

Objective: To determine the biochemical markers associated with comorbidity and complications in patients with Chronic Kidney Disease.

Methodology: Analytical, retrospective, cross-sectional study. The data were obtained from the clinical records of the study site with prior authorization. The information was processed in the SPSS statistics 15 software.

Results: A total of 120 patients were studied. The female sex predominated (57.5%) and the average age was 63.8 years. The most prevalent etiologies were diabetic nephropathy and nephroangiosclerosis. In order of frequency, the comorbidities found were: hypertension, hyperuricemia, DM and CVD; and the complications: AMOM, anemia, CVD and infections. There was a significant association between AMOM and proteinuria (OR = 4.00, 95% CI 1.47-10.86, $p = 0.004$), uric acid (OR = 2.54, 95% CI 1.17-5.48; $p = 0.016$), PTH (OR = 11.02, 95% CI 2.46-49.30, $p = 0.000$), TFG (OR = 6.94, 95% CI 2.66-18.07, $p = 0.000$) and hemoglobin (OR = 2.40, 95% CI 0.99-5.82, $p = 0.048$); between GFR and HBP (OR = 2.46, 95% CI 1.05-5.75, $p = 0.035$); between anemia and proteinuria (OR = 6.17, 95% CI 1.36-28.02, $p = 0.009$); and between serum phosphorus and infections (OR = 2.26, 95% CI 1.06-4.82 $p = 0.032$).

Conclusion: Severe proteinuria along with abnormal serum elevation of uric acid, phosphorus, parathormone; and the decrease in hemoglobin and GFR, are risk factors for hypertension, AMOM, anemia and infections in patients with chronic kidney disease.



KEY WORDS: CHRONIC RENAL DISEASE, BIOCHEMICAL MARKERS, COMORBIDITY, COMPLICATIONS.

Cuenca, 26 de junio del 2019

EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO

**Dr. Wladimir Quinche Orellana
SECRETARIO**



DEDICATORIA

A mis padres Luis Cuenca e Irma Herrera por ser el motor de mi vida y apoyarme incondicionalmente a lo largo de la carrera.

A mis hermanos Luis y Pablo por cuidarme y ser un soporte fundamental en todo momento.

A mis amigos con quienes a lo largo de este camino superamos muchos retos y logramos desarrollar un lazo de hermandad.

Jessica Yosselyn Cuenca Herrera



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a quienes formaron parte de este camino y me ayudaron a la culminación de este proyecto: a mi directora quien me impartió sus enseñanzas durante la carrera y compartió su conocimiento para la elaboración de este trabajo. A mi asesora metodológica quien con paciencia y bondad supo apoyarme en lo académico y personal. A quienes participaron en este estudio ya que brindaron un aporte significativo para mejorar el conocimiento del comportamiento de su enfermedad. Y en especial a mis padres quienes con su ejemplo me enseñaron la importancia de la perseverancia y la disciplina en el diario vivir.

Jessica Yosselyn Cuenca Herrera



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Según la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como el daño renal (funcional o estructural) que persiste por más de tres meses y que está acompañado o no de la disminución del índice de filtrado glomerular (IFG) $< 60 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$ (1).

La enfermedad renal crónica es un importante problema de salud a nivel mundial. En los últimos 25 años, el número de personas afectadas se ha duplicado. Se relaciona con el aumento de la esperanza de vida y la prevalencia de patologías que son la causa principal de su desarrollo como la hipertensión arterial y la diabetes; además, por la elevada morbilidad en comparación con aquellos que no padecen daño renal (2). Se ha reportado que existen aproximadamente 30 millones de personas con ERC en el mundo, de los cuales el 15% son adultos. Para el 2020 se cree que la prevalencia aumente 14,4% y para el 2030 el incremento podría ser de 16,7% (3).

El estudio de la enfermedad en busca de factores de riesgo que pueden agravar la condición del paciente es un tema de gran interés en la actualidad. Las investigaciones están haciendo énfasis en conocer que otros elementos se asocian a la aparición de patologías concomitantes a la ERC, independientemente de factores tradicionales y causales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, entre otros.

Estudios previos han encontrado que algunos parámetros de laboratorio de fácil acceso se relacionan con morbilidad en la ERC. Así, se ha realizado análisis en busca de asociación entre la disminución de la tasa de filtrado glomerular o albuminuria anormal y el riesgo de alteraciones cardíacas. Al respecto, Mantovani, A. et al. (6) en el estudio “Association between decreasing estimated glomerular filtration rate and risk of cardiac conduction defects in patients with type 2 diabetes”, con la participación de 923 pacientes; 27,4% tuvieron una asociación



significativa entre la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y riesgo de alteración cardiaca.

Alan S. Go, et al. (7) realizaron su trabajo denominado “Enfermedad Renal Crónica y riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización”, buscaron valorar la tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y su relación con la enfermedad renal crónica. Mediante el análisis de riesgo proporcional de Cox, encontraron un grado de asociación significativo y gradual entre la reducción de la TFG $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ y proteinuria documentada y el riesgo de enfermedad cardiovascular, hospitalización y muerte.

En nuestro medio, la mayoría de los estudios en este campo se han enfocado en buscar la prevalencia de la ERC y sus complicaciones; sin embargo, hasta el momento se han evaluado los marcadores que resalta la literatura si pueden ser aplicados en la pesquisa del riesgo de desarrollo de patologías asociadas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una patología del grupo de enfermedades crónicas no transmisibles que afectan aproximadamente a uno de cada ocho adultos a nivel mundial y actualmente está en aumento debido a las comorbilidades y patologías crónicas asociadas como la diabetes mellitus e hipertensión arterial. En general, el 30% de casos de ERC son consecuencia de Diabetes Mellitus, 25% por Hipertensión arterial y 20% por glomerulopatías (8). Un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín (Quito, 2012), determinaron la prevalencia de nefropatía diabética de 36,4% y de nefropatía hipertensiva de 25,4 %, como principales etiologías de daño renal (9).

Se estima que la proporción de pacientes con ERC se ha elevado de 14,5 % a 16,8 % según la Encuesta Nacional de salud y nutrición (NHANES) (10). Por su parte, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión- SLANH - OPS/2013 indica en América Latina una tasa de 650 personas por millón de



habitantes afectados por la enfermedad, con incremento anual estimado del 10% (12). Además, en Perú se señala una prevalencia de 16,8% a 20,7%(11).

En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) determinó que en el año 2017 aproximadamente 14 107 personas estaban afectadas por la enfermedad(13). Es la cuarta causa de mortalidad general y la quinta de mortalidad prematura, se estima entre el 6% y 7%. Además, representa altos costos para el sistema de salud, por lo que es un reto para los países en vías de desarrollo el poder dar abasto a toda la población que requiera de algún tipo de terapia de reemplazo renal (14). Asimismo, se considera que existen cerca de 10 000 personas en tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal lo que significa una tasa de 660 casos por cada millón de habitantes (15) (11).

A nivel local, en el Hospital Vicente Corral Moscoso los estudios realizados sobre enfermedad renal crónica son limitados. Una investigación para determinar las características de nefrópatas diabéticos encontró que el 19,5% tuvieron la enfermedad con una duración > 15 años y control glicémico inadecuado; además, identificaron alteración en los biomarcadores de daño renal como la reducción de la tasa de filtrado (<60 ml/min/1,73 m²) en 84,79%, macroalbuminuria en 51,5% y riesgo muy alto de progresión renal en 54,93% de la población estudiada (16).

Estos antecedentes revelan la importancia de la detección oportuna de la enfermedad. Para alcanzar el objetivo se busca identificar marcadores bioquímicos que indiquen el riesgo de desarrollar complicaciones en estadios iniciales, de manera que permita a los profesionales de salud actuar de manera precoz y aplicar las medidas necesarias que disminuyan la morbimortalidad en esta población.



1.3 JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Renal Crónica es una epidemia mundial caracterizada por daño renal progresivo que puede llevar a la necesidad de terapias sustitutivas de la función renal como es la diálisis y el trasplante, o incluso a la muerte. Aunque la atención clínica de los pacientes ha mejorado, constituye un problema de salud pública puesto que afecta aproximadamente del 10% -15% de la población y su prevalencia está en constante aumento. Debido a su naturaleza insidiosa en pocas ocasiones es diagnosticada en etapas iniciales, por lo que la valoración inicial de los pacientes de riesgo es necesario complementarla con el estudio de parámetros bioquímicos (17) (18).

La presente investigación busca conocer las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio en cuanto a edad, sexo, etnia, procedencia, residencia, etiología y tiempo de la enfermedad; así mismo, conocer las principales comorbilidades y complicaciones que desarrollaron estos pacientes en el tiempo de estudio y su relación con parámetros bioquímicos.

Si se cumple el objetivo planteado, se podría aplicar en la valoración rutinaria de los pacientes y de esta manera lograr un mejor control de la enfermedad, retardar la progresión a estadios más avanzados y evitar complicaciones principalmente cardiovasculares. Dado que el porcentaje de pacientes con daño renal es alto en los diferentes establecimientos de salud, el beneficio será significativo tanto a los pacientes y familiares como al personal de salud. De igual manera los resultados pueden servir como referente para futuras investigaciones.



CAPÍTULO II

2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

Enfermedad Renal Crónica

Definición

Según la National Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NK/DOQI), la enfermedad renal crónica (ERC) se define como el daño renal de más de tres meses de evolución, caracterizado por anomalías estructurales y funcionales, acompañado de la disminución progresiva e irreversible de la tasa de filtración glomerular; es decir, un aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.(20).

Etiología

Son múltiples las patologías que desencadenan daño renal. La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es considerada la causa primaria seguida por la Hipertensión arterial (HTA). Otras etiologías incluyen glomerulopatías primarias y secundarias, nefrotoxicidad, litiasis renal, enfermedad quística, obstrucciones del tracto urinario y neoplasias (21).

Clasificación

Los pacientes con ERC pueden estadificarse de acuerdo a las directrices recomendadas por la Kynedney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), que incluyen seis categorías en función de la tasa de filtrado glomerular (TFG), estadios G, y tres categorías de Albuminuria, estadios A. (Tabla 1) La Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública para el manejo de pacientes con ERC recomienda el cálculo de la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula Cockcroft- Gault, MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) o CKD-EPI. Para la albuminuria sugieren utilizar el índice albuminuria/creatinuria (IAC), proteinuria de 24 horas, o tirilla reactiva para detectar proteinuria (15).

**Tabla 1 Clasificación de la ERC de acuerdo a TFG y categoría de albuminuria**

Estadios de filtrado glomerular (G)		Categoría de albuminuria (A)	
G1:	TFG > 90 ml/min/1,73 m ²	A1:	-IAC <30mg/g -Proteinuria en 24 horas < 150 - IPC < 150 mg/g -Tirilla de proteinuria (-)
G2:	TFG 60 a 89 ml/min/1,73 m ²		
G3a:	TFG 45 a 59 ml/min/1,73 m ²	A2:	-IAC de 30 a 299 mg/g - Proteinuria en 24 horas de 150-500 mg - IPC de 150 a 500 mg/g -Tirilla de proteinuria de 1+
G3b:	TFG 30-44 ml/min/1,73 m ²		
G4:	TFG 15-29 ml/min/1,73 m ²	A3:	- IAC ≥300 mg/g - Proteinuria en 24 horas < 500 mg - IPC > 500mg/g - Tirilla de proteinuria ≥ 1+
G5:	TFG <15 ml/min/1,73 m ²		

TFG: Tasa de filtrado glomerular. IAC: Índice albuminuria/creatinuria. IPC (índice proteinuria/creatinuria). Fuente: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. GPC 2018.

Evaluación de la enfermedad renal crónica

En los estadios iniciales la enfermedad renal es generalmente infradiagnosticada por su carácter asintomático. Las guías clínicas recomiendan el cribado para la detección temprana a poblaciones de riesgo como hipertensos, diabéticos o que posean enfermedad cardiovascular establecida; además, personas mayores de 60 años, obesos, familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal, personas que emplean fármacos nefrotóxicos por tiempos prolongados, pacientes



con riesgo cardiovascular y aquellos con enfermedades autoinmunes y neoplasias (22).

Los objetivos básicos en la evaluación del paciente con ERC son determinar las causas, el filtrado glomerular, la albuminuria y la cronicidad de la enfermedad. La causa de la enfermedad se definirá de acuerdo a los antecedentes mórbidos. Para estimar la tasa de filtrado glomerular se recomienda emplear la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), en lugar de la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) como un predictor más preciso de riesgo clínico (23). El fosfato sérico y glucosuria medida con tira reactiva también pueden aportar información del estado de la función tubular(24).

La albuminuria puede determinarse con una muestra de orina de la primera hora de la mañana y como alternativa calculando el índice albumina/creatinina o mediante tira reactiva. Si se detecta albuminuria elevada, se recomienda medir el índice proteínas/creatinina que es un mejor indicador de proteinuria. En los casos que se necesite una detección más precisa se empleará la proteinuria de 24 horas. El grado se indicará de acuerdo a las tablas de clasificación de albuminuria (22).

La creatinina sérica es una medida indirecta del filtrado glomerular que puede dar datos erróneos, por lo que no se recomienda su uso en la evaluación del paciente como un indicador aislado. Existen condiciones asociadas que disminuyen su precisión como la edad, sexo, estado nutricional y masa muscular; empleo de algunos medicamentos, deshidratación y actividad física extenuante 24 horas previas al estudio (25).

Complicaciones

Las complicaciones de la enfermedad renal crónica son múltiples y se relaciona con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El riesgo de mortalidad cardiovascular aumenta en el estadio 3 (TFG < 60 ml/min) y 5 (TFG < 15 ml/min) de la enfermedad(28). Un estudio realizado por



School of life Sciences (Biomedical), et al. (29) denominado “Estrés oxidativo y complicaciones cardiovasculares en la Enfermedad Renal Crónica, el impacto de la Anemia” indica una morbilidad y mortalidad cardiovascular significativa de que oscila del 44% a 50%, y concluyen que el estrés oxidativo, la anemia y la hipertrofia ventricular izquierda son complicaciones que contribuyen a alteraciones cardiovasculares en estos pacientes.

La alteración de la homeostasis en el metabolismo mineral es otra complicación común en la enfermedad renal crónica, entre ellas está la enfermedad óseo-mineral (MBD). Se presenta con hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario (HPTS), disminución de la vitamina D y calcificaciones vasculares, que a su vez llevan a la pérdida ósea, osteoporosis y fracturas. Las alteraciones de calcio y fósforo se asocian también a aterosclerosis y calcificación vascular, que son factores promotores de enfermedad cardiovascular(30).

Progresión de la enfermedad renal crónica

La progresión de la ERC se define como un descenso sostenido del filtrado glomerular (FG) $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ al año, o por el cambio en el grado de enfermedad de acuerdo a su clasificación (G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5) acompañado del descenso de $\text{FG} \geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Se debe diferenciar de los factores de agudización como uropatía obstructiva, depleción de volumen, inestabilidad hemodinámica, uso de AINES o COX 2, antibióticos nefrotóxicos, fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) o uso de contrastes radiológicos. Los factores de progresión que se deben evaluar son la etiología de la ERC, edad, sexo, raza, tabaco, obesidad, HTA, dislipidemia, hiperglicemia, enfermedad cardiovascular y exposición a agentes nefrotóxicos (22).

La progresión es muy variable y la evidencia es insuficiente para identificar un ascenso rápido. La recomendación es evaluar de manera simultánea y sistemática el filtrado glomerular y la albuminuria puesto que condicionan el pronóstico del paciente. Las guías KDIGO (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)



determinó que el aumento de 1 mg/dl de ácido úrico puede disminuir en $1,73 \text{ m}^2$ la tasa de filtrado glomerular (31) (32).

La hiperuricemia se ha asociado a la producción de HTA puesto que su aumento crónico estimula el sistema renina angiotensina, con inhibición de la liberación de óxido nítrico que a su vez produce vasoconstricción renal aumentando la presión arterial. Perlstein en el estudio NAS (Normative Aging Study) indica que la elevación del ácido úrico aumenta el riesgo futuro de HTA.

El aumento sérico del ácido úrico también se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular. Bos et al. en su estudio enuncian que la hiperuricemia se asocia a mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares de origen isquémico e infartos (33). Wen y cols. en un estudio a 484 569 adultos determinaron que los niveles de ácido úrico por encima de 8 mg/dl aumenta un 230% la mortalidad por causa cardiovascular (34). La fisiopatología conocida indica que el ácido úrico produce crecimiento de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial cardiaca. Se puede corroborar porque en pacientes hiperuricémicos existe mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda. Además, se ha demostrado su relación con formación de calcificaciones vasculares y aterosclerosis cuando los niveles de ácido úrico son mayores a 6 mg/dl (35) (31) (36) (37).

Proteinuria

En condiciones normales un individuo elimina de 40 a 80 mg de proteínas al día, 10 a 15 mg de ellos corresponden a la albúmina y el resto a la proteína de Tamm-Horsfall. Los valores discriminantes de anormalidad según consenso son $>2,5 \text{ mg/mmol}$ o $>20 \text{ mg/g}$ en hombres $> 3,5 \text{ mg/ mmol}$ o $> 30 \text{ mg/g}$ en mujeres (38).

La magnitud de la proteinuria es un claro indicador de la pérdida de la función renal, y tienen poder predictivo de eventos cardiovasculares, coronarios y cerebrovasculares (39)(45). La evidencia indica mayor riesgo de eventos cardiovasculares en casos de macroalbuminuria o proteinuria en comparación con microalbuminuria. (40). La albuminuria se asocia a mayor riesgo de accidente cerebrovascular, un metaanálisis en donde se evaluó a 1479 pacientes



concluyeron que el riesgo de accidente cerebrovascular es superior en pacientes con macroalbuminuria que en aquellos con microalbuminuria, el riesgo relativo es de 2,65 y 1,58 respectivamente; además, el riesgo de accidente cerebrovascular es proporcional al aumento de excreción de albúmina urinaria (41). El estudio ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) indica que por cada aumento de 10 veces la albuminuria basal hay 60 veces más riesgo de eventos cardiovasculares(43).

Kumai Y et al. en su estudio muestran que la ERC es un importante predictor de complicaciones en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico y la proteinuria contribuye al aumento del riesgo de deterioro neurológico. Por otro lado, se ha correlacionado la microalbuminuria con disfunción endotelial la cual es un estadio incipiente de arterioesclerosis que puede terminar en eventos cardiovasculares(48,49). Dado que la albúmina en la orina es indicativa de daño glomerular se considera un factor de riesgo de progresión de la Enfermedad renal. Limori S et al. en su estudio demostraron que la proteinuria en rango normal se asoció a bajo riesgo de progresión de la ERC, en comparación con aquellos que tenían valores alterados(44).

Tasa de filtrado glomerular

La función renal es una importante factor pronóstico en la enfermedad cardiovascular especialmente en aquellos con cardiopatía isquémica, y de mortalidad en personas con factores de riesgo tradicionales como edad adulta, presión arterial sistólica alta, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y colesterol LDL elevado; y factores no tradicionales (50) (51).

Las personas con TFG <30 ML/MIN/ $1,73$ m² tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar complicaciones sobre todo de tipo cardiovascular, y de especial relevancia la insuficiencia cardiaca (IC). Existe relación estrecha entre reinfarto, IC, accidente cerebrovascular y una TFG < 45 ml/min/ $1,73$. Se sabe que los pacientes con ERC terminal tienen aterogénesis acelerada, incluso se describe que el riesgo aumenta ya con filtrados glomerulares < 50 - 60 ml/min/ 1.73 m² (52).



Elaine Ku et al. demuestran en un seguimiento por 2 años a pacientes con daño renal crónico que por cada 5 ml/min que disminuya la TFG hay 1.54 veces más riesgo de ERC terminal y 1,23 veces más riesgo de eventos cardiovasculares (53) (54).

El mecanismo de producción que se ha identificado es el estrés oxidativo y la inflamación. En los pacientes con ERC es común encontrar alteración a nivel de la arteria carótida en forma de aumento del grosor intimomedial detectable por ultrasonografía; además, otra alteración es la isquemia miocárdica que es inducible con pruebas de esfuerzo (55). Las explicaciones de la relación entre TFG y eventos cardiovasculares son que la disminución de la filtración renal se asocia generalmente a factores de riesgo no tradicionales (albuminuria, anemia, metabolismo anormal del calcio y fósforo, inflamación, desnutrición). En segundo lugar, la TFG puede ser un marcador de enfermedad vascular no diagnosticada o un marcador de severidad de la misma en poblaciones de riesgo. También se asocia a marcadores de inflamación y otros indicadores de riesgo de ECV(52).

Calcio, fósforo y Parathormona

La alteración del metabolismo óseo mineral es una de las principales complicaciones en la ERC que contribuye a la morbilidad y mortalidad en la población. Luján M et al. en su estudio indican que el hiperparatiroidismo secundario y la hiperfosfatemia aumentan a medida que disminuye la TFG (56). El hiperparatiroidismo secundario es un proceso que se da en la ERC por la disminución de la filtración glomerular que se acompaña de la retención de fosfato y aumento de sus niveles séricos, alteración de las glándulas paratiroides que hace que liberen PTH y aumente su tamaño, además disminución de calcio ionizado y calcitriol (57)

La alteración del metabolismo calcio-fósforo se relaciona con alteración de la elasticidad de los vasos sanguíneos por calcificación de los mismos. El mecanismo por el cual se produce es que el Ca y P precipitan en las arterias,



sumada la transformación osteogénica y la deficiencia de los inhibidores de la calcificación (58).

Los niveles elevados de PTH, fósforo y calcio se relacionan con la formación de calcificaciones vasculares que a su vez se asocian a mayor morbilidad y mortalidad en la ERC (59). El hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia se han identificado como factores de riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis (58). Levin A, et al. en su estudio demuestran que la diabetes mellitus, la hiperuricemia y la TFG están asociados con niveles bajos de vitamina D que contribuye en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario; y por cada 1 ml/min que cae la TFG la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario aumenta del 3-5% (58). Ketesnbaum B, et al. indican que los valores séricos de PTH ≥ 65 pg/ml se asocian con un 30% de riesgo de insuficiencia cardiaca(60).

Hemoglobina y hematocrito

La anemia es una patología común en los pacientes con afección renal crónica y suele ser de tipo normocítica, normocrómica e hipoproliferativa. La deficiencia de la eritropoyetina (EPO) se considera como la causa principal de la anemia en la enfermedad renal crónica. El hierro cumple otro papel importante en la patogenia, generalmente es deficiente por alteración en la absorción debido a una dieta deteriorada, y por deficiencia en su función que hace que las reservas corporales de hierro no cumplan las demandas de la eritropoyesis. La supervivencia deficiente del eritrocito también se ha visto que participa en la fisiopatología, además de la disminución en la producción de los mismos (61). Se sabe también que la sobrehidratación es un posible mecanismo que lleva a disminuir los niveles de hemoglobina por dilución (62).

Hsu et al. indican que los valores de hemoglobina y hematocrito disminuyen con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min en hombres y < 40 ml/min en mujeres, y que el grado de anemia es mayor en pacientes con ERC y diabetes mellitus (64). Se ha encontrado que la disminución de la función renal y anemia se asocian a mayor riesgo de eventos coronarios y mortalidad(65)(66). La reducción del



transporte de oxígeno a los tejidos, como resultado de la anemia parece contribuir a este riesgo. Sandgren et al determinaron que la población con ERC y anemia tienen aumentado 270% el riesgo de mortalidad en dos años. Con niveles de HTO <27% el riesgo de muerte es 1.33 mayor en comparación con un HTO entre 30% y 33% (63).

La hipertrofia ventricular izquierda es la principal consecuencia de la relación entre la anemia y enfermedad cardiaca. La anemia, el aumento de la actividad cardiaca y la disminución de oxígeno tisular pueden exacerbar el problema. Un estudio a pacientes con ERC no dependiente de diálisis determinó que 38,9% tenían HVI y que estaba asociada a anemia; por cada <1 mg/dl de Hb aumentaba 6% la HVI. (67)

Una hemoglobina < 12 mg/dl en pacientes con ERC se asocia a daño cardiaco en la mitad de quienes la padecen(69). La American Society of Nephrology en 2002 determinaron que en pacientes con disminución de la función renal, la anemia es un predictor fuerte para el desarrollo de enfermedad cardiaca; el riesgo es 2,9 mayor si el clearance de creatinina es < 60 ml/min (70). Suzuki M et al y Akaishi M et al. encontraron que al mejorar los niveles de hemoglobina se reduce la hipertrofia ventricular izquierda y el estrés miocárdico, disminuyendo el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC prediálisis (71) (72) .



CAPÍTULO III

3.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Determinar los marcadores bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, enero- agosto de 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar la población de estudio de acuerdo a las variables sociodemográficos y clínicas: edad, sexo, etnia, procedencia, residencia, etiología y tiempo de la enfermedad.
2. Describir los niveles séricos de ácido úrico, fósforo, calcio, paratohormona, hemoglobina, tasa de filtrado glomerular, y la magnitud de proteinuria como marcadores de daño renal en los individuos participantes.
3. Identificar las principales comorbilidades y complicaciones en la población con enfermedad renal crónica y establecer su prevalencia.
4. Describir la relación entre los marcadores bioquímicos de daño renal y las comorbilidades y complicaciones en la población de estudio.



CAPÍTULO IV

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Es un estudio analítico, retrospectivo, de cohorte transversal en pacientes diagnosticados de Enfermedad Renal Crónica sin tratamiento sustitutivo.

Área de estudio

El área de estudio es el servicio de Nefrología del Hospital Vicente Corral Moscoso ubicado en la Avenida los Arupos y Avenida 12 de abril, en el cantón Cuenca de la provincia del Azuay.

Universo

El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes que acudieron a consulta externa de Nefrología y Hospitalizados con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que cumplan con los criterios de inclusión, en el periodo de enero a agosto de 2018.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, es decir con un curso de la enfermedad de tres meses o más y reducción de la función renal $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Criterios de Exclusión

- Historias clínicas incompletas y con ausencia de información de las variables de estudio.

Muestra

El cálculo de la muestra se realizará mediante muestreo probabilístico aleatorio simple, empleando el programa EPIDAT 3.1, de acuerdo a la proporción estimada a nivel mundial del 10 % con intervalo de confianza del 95% y margen de error del 5%.



Tamaño de la muestra: 120.

4.2 Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de información

El método que se empleará será la observación de las fichas clínicas con registro de atención durante el periodo de estudio, con apoyo del sistema digital Medisys y el sistema de Laboratorio-HVCM. Como técnica de recolección de datos se revisará la información registrada en el “Formulario 001”, “Historia Clínica”, “Notas de evolución”, “Resultados de laboratorio” y del sistema Laboratorio-HVCM empleando el número de historia clínica y/o cédula de identidad. Como instrumento de recolección de la información se empleará un formulario desarrollado explícitamente para el estudio que posteriormente se ingresará a una base de datos elaborada en Microsoft Excel.

4.3 Plan de tabulación y análisis

El procesamiento de los datos se realizará mediante el programa SPSS statistics 15. La distribución normal de las variables se evaluará mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Los datos cualitativos se presentarán como frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se mostrarán como valor mínimo, máximo y media si tienen distribución normal, caso contrario se expresarán como mediana y rango intercuantílico. La asociación y riesgo entre las variables dependientes e independiente se evaluarán mediante tablas de contingencia con la prueba Chi Cuadrada de Pearson y la razón de momios (OR). El valor estadísticamente significativo de p será $< 0,05$ y el intervalo de confianza del 95%.

4.4 Aspectos éticos

Con la aprobación del estudio por el departamento de Bioética de la Unidad Académica de Salud y Bienestar de la Universidad Católica de Cuenca se solicitará autorización al Comité de Docencia e Investigación del Hospital “Vicente Corral Moscoso”, para acceder a la información en el departamento de estadística. No se empleará consentimiento informado por la modalidad del estudio con fichas clínicas. Se respetará los principios bioéticos de los participantes, primordialmente



su derecho de confidencialidad y los resultados de la investigación únicamente tendrán fines investigativos.

4.5 Variables y operacionalización

4.5.1 Variables

Sociodemográficas: edad, sexo, etnia, procedencia, residencia.

Clínicas: etiología de la ERC, tiempo de evolución de la enfermedad, fase de la enfermedad, comorbilidades, complicaciones.

Bioquímicas: ácido úrico, TFG, albuminuria, fósforo, PTH, hemoglobina.

- **Variables dependientes:** hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, anemia, infecciones.
- **Variables independientes:** proteinuria, tasa de filtrado glomerular, valores séricos de calcio, fósforo, paratohormona, ácido úrico y hemoglobina.
- **Variables intervinientes:** edad, sexo, grado y etiología de la enfermedad.

4.5.2 Definiciones

La Enfermedad renal crónica se definió según la National Kidney Foundation como la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a $60 \text{ ml /min/1,73m}^2$, determinada mediante la ecuación CKD-EPI 4, por un periodo mayor a tres meses (80). La Hiperuricemia será definida como valores séricos de ácido úrico mayores a 6 mg/dl en mujeres y $> 7 \text{ mg / dl}$ en hombres (81). La Hipocalcemia se considerará como niveles séricos de calcio menores a 8.5 mg/dl , la hiperfosfatemia como valores de fósforo séricos superiores a 4.5 mg/dl ; e hiperparatiroidismo como valores mayores a 70 pg/ml (S.E.N)(85). De acuerdo a Renal Association Guideline la anemia se definirá como hemoglobina $< 13 \text{ mg/dl}$ en hombres y $< 12 \text{ mg/dl}$ en mujeres (62).



Los valores de cohorte de los marcadores bioquímicos en la Enfermedad renal crónica serán: tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 45 ml /min/1,73m² por la evidencia de que a este nivel aumenta el riesgo cardiovascular y alteraciones del metabolismo mineral-óseo(73); ácido úrico mayor a 8.5 mg/dl puesto que con esos valores hay mayor riesgo de enfermedades metabólicas como la Diabetes mellitus, y también de enfermedad aterosclerótica(74) (75). Proteinuria > 300mg/g ya que estos valores indican 3.2 veces más riesgo de eventos cardiovasculares (76) (77). Calcio sérico menor a 8.5 mg/dl, fósforo sérico superior a 4.5mg/dl; y PTH > 65 pg/ml (S.E.N) ya que con estos valores se ha observado mayor riesgo cardiovascular (78). La hemoglobina se estudiará con valores < 12mg/dl por mayor riesgo de ACV, IC e HVI(62) (79)



Tabla 2 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de estudio.	Años cumplidos	Cálculo a partir de la fecha de nacimiento	NOMINAL
Sexo	Características fenotípicas que distingue a un hombre de una mujer y puede ser femenino o masculino	Hombre Mujer	Sexo	NOMINAL <ul style="list-style-type: none">• Hombre• Mujer
Etnia	Autoidentificación de los individuos con grupos sociales que comparten afinidad cultural, religiosa, racial, lingüística, etc.	Cultural	Dato registrado en "Formulario 001" del historial médico digital	NOMINAL <ul style="list-style-type: none">• Afroecuatoriana• Blanca• Mestiza• Montubia• Indígena
Procedencia	Lugar de nacimiento del individuo en estudio.	Geográfica	Dato registrado en la nota de ingreso del	NOMINAL <ul style="list-style-type: none">• Azuay• Cañar



			HVCM	<ul style="list-style-type: none">• Morona-Santiago• Otras provincias del Ecuador
Residencia	Lugar donde permanece y vive la persona en estudio.	Geográfica	Dato registrado en la nota de ingreso del HVCM	NOMINAL Provincia <ul style="list-style-type: none">• Azuay• Cañar• Morona-Santiago• Otras provincias del Ecuador Características de zona: <ul style="list-style-type: none">• Rural• Urbana
Etiología de la enfermedad	Origen o la causa de la enfermedad	Enfermedad de base	Ficha clínica	NOMINAL <ul style="list-style-type: none">• Diabetes Mellitus• Hipertensión arterial• Glomerulopatías• Fármacos• otros



Estadío de la enfermedad	Clasificación K/DOQI de la ERC de acuerdo al grado de filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD	Estadío de la ERC	MDRD-4	DISCRETA ORDINAL <ul style="list-style-type: none">• G1 = ≥ 90, normal o alto• G2 = 60–89, ligero descenso• G3a = 45–59, descenso ligero a moderado• G3b = 30–44, descenso moderado a severo• G4 = 15–29, descenso severo• G5 = < 15, fallo renal y/o diálisis
---------------------------------	---	-------------------	--------	--



<p>Comorbilidades</p>	<p>Presencia de una o más patologías asociadas a un trastorno primario</p>	<p>Patologías asociadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • HTA • Diabetes mellitus • Enfermedad cardiovascular • Hiperuricemia 		<p>Historia Clínica</p>	<p>NOMINAL</p> <p>Diagnóstico establecido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si • No <p>Categoría</p> <ul style="list-style-type: none"> • comorbilidad leve o moderada (una o dos comorbilidades) • severa (tres o más comorbilidades)
<p>Marcador Bioquímicos de daño de órgano</p>	<p>Resultados de laboratorio que indican indirectamente daño en diferentes órganos</p>	<p>Función renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina • Ácido úrico • TFG • Albuminuria 	<p>Resultados de laboratorio</p>	<p>NOMINAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterado
		<p>Valoración del metabolismo óseo-mineral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Fósforo • Paratohormona 		

Fuente: El autor



CAPÍTULO V

5.1 RESULTADOS

La población total estuvo constituida por 524 pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales 120 fueron la muestra representativa para el estudio. El análisis descriptivo de las variables sociodemográficas ha determinado que la población más afectada por la enfermedad fue del sexo femenino (57.5%). La edad mínima fue de 22 años, la máxima de 98 y la media de $63.84 \pm 16,95$ años. La mayoría se autoidentificaron como mestizos. La procedencia y residencia en la provincia de Azuay y Cañar ha predominado sobre la región Costa y Amazonía (Tabla 3).

Tabla 3 Descripción de la población de acuerdo a variables sociodemográficas

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	51	42.50%
	Femenino	69	57.50%
Procedencia	Azuay	83	69.17%
	Cañar	9	7.50%
	Morona Santiago	2	1.67%
	Otros	26	21.67%
Residencia	Azuay	101	84.17%
	Cañar	6	5.00%
	Morona Santiago	2	1.67%
	Otros	11	9.17%
Etnia	Afroecuatoriana	2	1.67%
	Mestiza	118	98.33%
Edad	Min	Max	Media y DS*
	22	98	63.84 ± 16.95

*DS: desviación estándar.



Tabla 4 Análisis descriptivo de los datos clínicos inherentes a la población de estudio

		Total		Masculino		Femenino	
		N	%	N	%	N	%
Etiología_ enfermedad	Nefropatía diabética	41	34%	13	25%	28	41%
	Nefroangioesclerosis	41	34%	14	27%	27	39%
	Nefropatía obstructiva	17	14%	15	29%	2	3%
	Nefrotoxicidad	9	8%	5	10%	4	6%
	Otros	10	8%	3	6%	7	10%
Tiempo enfermedad	3-11 meses	43	36%	17	33%	26	38%
	1-3 años	55	46%	26	51%	29	42%
	4-6 años	15	13%	7	14%	8	12%
	>6 años	7	6%	1	2%	6	9%
Fase enfermedad*	G2 60-89	4	3,33%	2	3,92%	2	2,90%
	G3a 45-59	11	9,17%	9	17,65%	2	2,90%
	G3b 30-44	26	21,67%	11	21,57%	15	21,74%
	G4 15-29	41	34,17%	17	33,33%	24	34,78%
	G5 <15	38	31,67%	12	23,53%	26	37,68%

*de acuerdo a TFG (ml/min/1,73m²)

Las principales etiologías de la ERC fueron la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis con un porcentaje del 34 %, y predominó en el sexo femenino con el 41 % y 39 %, respectivamente. Por otro lado, la nefropatía obstructiva y la nefrotoxicidad se observaron con más frecuencia en el sexo masculino y representaron el 29 % y 10 %, respectivamente. El grado de ERC de acuerdo al sexo indica que hubo predominio del sexo masculino en categoría 4 (TFG 15 -29 ml/min), mientras que en el sexo femenino el grado más frecuente fue el 5 (TFG <15 ml/min). El tiempo de enfermedad de la mayoría de la población fue de 1 a 3 años (46%) seguido por el grupo de tres a 11 meses (36 %). (Tabla 4).

**Tabla 5 Frecuencia de comorbilidades en la ERC**

Comorbilidades		N	%
HTA*	Si	90	75,00%
	No	30	25,00%
ECV*	Si	42	35,00%
	No	78	65,00%
Diabetes_mellitus	Si	66	55,00%
	No	54	45,00%
Hiperuricemia	Si	85	70,83%
	No	35	29,17%

*HTA hipertensión arterial, ECV: enfermedad cardiovascular

En orden de frecuencia, la Hipertensión Arterial, la Hiperuricemia, la Diabetes Mellitus y la Enfermedad Cardiovascular han sido las principales comorbilidades y se presentaron el 75%, 70.83%, 55 % y 35 % de la población, respectivamente. (Tabla 5). En la tabla 7 se aprecia que su prevalencia fue mayor en el estadio 3b y que aumentó en los estadios 4 y 5.

Tabla 6 Frecuencia de complicaciones en la ERC

Complicaciones		N	%
HVI*	Si	8	6,67 %
	No	112	93,33 %
Insuficiencia_cardiaca	Si	30	25,00 %
	No	90	75,00 %
Arritmias	Si	14	11,67 %
	No	106	88,33 %
ACV*	Si	11	9,17 %
	No	109	90,83 %
Infecciones	Si	47	39,17 %
	No	73	60,83 %
Hipocalcemia	Si	55	45,83 %
	No	65	54,17 %
Hiperfosfatemia	Si	51	42,50 %
	No	69	57,50 %
Hiperparatiroidismo secundario	Si	98	81,67 %
	No	22	18,33 %
Anemia	Si	55	45,83 %
	No	65	54,17 %

*HVI: hipertrofia ventricular izquierda. ACV: accidente cerebrovascular



Tabla 7 Frecuencia de comorbilidades y complicaciones de acuerdo a la categoría de ERC

	Categoría ERC (TFG* ml/min/1.73m ²)				
	G2 60-89 %	G3a 45-59 %	G3b 30-44 %	G4 15-29 %	G5 <15 %
HTA*	2,22%	6,67%	20,00%	35,56%	35,56%
Diabetes mellitus	3,03%	9,09%	21,21%	31,82%	34,85%
Hiperuricemia	3,53%	8,24%	18,82%	30,59%	38,82%
ECV*	4,76%	9,52%	26,19%	33,33%	26,19%
Infecciones	4,26%	10,64%	23,40%	38,30%	23,40%
AMOM*	3,96%	6,93%	18,81%	36,63%	33,66%
Anemia	1,82%	7,27%	10,91%	27,27%	52,73%

*TFG tasa de filtrado glomerular, HTA hipertensión arterial, ECV: enfermedad cardiovascular, AMOM: alteración del metabolismo óseo mineral

El hiperparatiroidismo secundario se ha presentado en el 81.67 % de los casos como la complicación más frecuente en la población, y en segundo lugar la anemia con el 45.83 %. En la tabla 7 se aprecia que sus frecuencias aumentaron a medida que disminuyó la TFG. Por su parte, las alteraciones del metabolismo mineral como la hipocalcemia y la hiperfosfatemia correspondieron al 45.83 % y 42.50 % de los casos, respectivamente. La prevalencia máxima de las alteraciones del metabolismo óseo mineral fue con una TFG entre 15-29 ml/min/ (Tabla 7). Así mismo las infecciones formaron parte de las complicaciones en la ERC (39.17 %), y fueron más frecuente en la categoría 4 de la enfermedad. Adicionalmente, las complicaciones de tipo cardiovascular mostraron ser las menos frecuentes; así, la insuficiencia cardiaca (IC) se presentó en el 25 % de los casos, las arritmias en 11.97 %, los accidentes cerebrovasculares (ACV) en el 9.7 % y la hipertrofia ventricular izquierda en 6.67 % de la población. (Tabla 6).

**Tabla 8 Estadísticos descriptivos de los marcadores bioquímicos en la ERC**

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana	¥ †
Ácido úrico	3.60	13.20	7.49	1.92	7.30	2.80
Proteinuria	0	500	159	164	88	87
TFG*	1.80	86.00	24.55	16.57	19.95	22.45
PTH*	16	1114	215	183	175	183
Calcio	4.13	11.10	8.32	1.23	8.55	1.10
Fosfato	2.00	11.60	4.60	1.54	4.25	1.40
Hemoglobina	6.20	20.60	11.40	2.73	11.50	3.70

*TFG: tasa de filtrado glomerular. PTH: hormona paratiroidea

†¥ Rango intercuartílico (RIQ)

La Tabla 8 muestra la medida y distribución de los parámetros bioquímicos. El ácido úrico tuvo un valor mínimo de 3,60 mg/dl, un valor máximo de 13,20 m/dl y una media y desviación estándar de $7,49 \pm 1,92$ mg/dl. La hemoglobina presentó un valor mínimo de 6,20 mg/dl, un valor máximo de 20,60 mg/dl y un valor medio y desviación estándar de $11,40 \pm 2,73$ mg/dl. La mediana de la proteinuria fue 88 mg/g y el rango intercuartil (RIQ) fue de 87. La tasa de filtrado glomerular tuvo una mediana de 19.95 mg/ml/1,73m² y el RIQ fue de 22.45. La mediana y RIQ de la PTH fueron 175 pg/dl y 183, respectivamente. El calcio tuvo una mediana de 8.55 mg/dl y el RIQ fue 1.10. La mediana del fosfato sérico fue 4.25 mg/dl y el RIQ fue 1.40.



Tabla 9 Relación de asociación y riesgo entre marcadores bioquímicos, comorbilidades y complicaciones

Marcadores	OR	IC 95%	P
Proteinuria > 300 mg/g			
ECV	0,685	0,23-2,03	0,496
IC	1,135	0,33-3,79	0,837
ACV	0,657	0,07-5,64	0,700
Hiperfosfatemia	4,000	1,47-10,86	0,004 ^a
Anemia	6,175	1,36-28,02	0,009 ^a
PTH > 65 pg/dl			
ECV	0,494	0,20-1,21	0,122
IC	1,214	0,37-3,98	0,748
ACV	0,138	0,03-0,62	0,004 ^a
Hipocalcemia	6,630	1,33-9,84	0,009 ^a
Hiperfosfatemia	11,020	2,46-49,30	0,000 ^a
Fosfato > 4,5 mg/dl			
ECV	0,700	0,30-1,58	0,391
HVI	1,176	0,25-5,50	0,837
IC	0,947	0,35-2,49	0,912
Arritmias	0,661	0,19-2,28	0,511
ACV	0,496	0,09-2,56	0,395
Infecciones	2,268	1,06-4,82	0,032 ^a
TFG < 45 ml/min			
HTA	2,462	1,05-5,75	0,035 ^a
ECV	0,628	0,28-1,40	0,257
HVI	3,288	0,38-28,27	0,253
IC	1,046	0,38-2,83	0,929
Arritmias	0,421	0,10-1,74	0,222
ACV	0,493	0,11-2,08	0,328
Hipocalcemia	1,126	0,52-2,40	0,760
Hiperfosfatemia	2,731	1,18-6,31	0,017 ^a
HPTS	6,946	2,66-18,07	0,000 ^a
Anemia	1,176	0,53-2,59	0,687
Ácido úrico >8,5 mg/dl			
HTA	1,158	0,48-2,76	0,742
ECV	0,855	0,37-1,94	0,708
DM	0,522	0,24-1,12	0,096
HVI	0,702	0,13-3,78	0,680
IC	1,434	0,55-3,74	0,460
Arritmias	0,503	0,13-1,93	0,310
ACV	0,238	0,02-2,03	0,154
Hiperfosfatemia	2,540	1,17-5,48	0,016 ^a
HPTS	2,850	0,98-8,21	0,046 ^a
Hemoglobina < 12 mg/dl			
ECV	0,585	0,26-1,28	0,181
IC	0,715	0,27-1,84	0,486
HVI	1,780	0,33-9,57	0,496
ACV	0,672	0,16-2,82	0,585
HIPERFOSFATEMIA	1,028	0,48-2,16	0,942
HPTS	2,406	0,99-5,82	0,048 ^a

*HTA hipertensión arterial, ECV: enfermedad cardiovascular. IC insuficiencia cardiaca. DM : diabetes mellitus. TFG: tasa de filtrado glomerular. PTH: hormona paratiroidea. ACV:



accidente cerebrovascular. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. HPTS: hiperparatiroidismo secundario.

Valores de cohorte: Hemoglobina (<12mg/dl). Ácido úrico > 8 mg/dl. Proteinuria >300 mg/g. PTH >65 pg/dl. Calcio <8.5 mg/dl. Fósforo >4.5 mg/dl. TFG < 45 ml/min/1.73 m². Las comorbilidades y complicaciones fueron evaluadas como dicotómicas con valores de Si y No.

^a P <0.05 significativa.

Del análisis de relación entre los marcadores bioquímicos y las patologías asociadas en la ERC (tabla 9) la mayoría de los marcadores se vincularon a alteración del metabolismo óseo mineral y en menor medida con enfermedad cardiovascular, HTA, anemia e infecciones. Los pacientes con hiperfosfatemia mostraron niveles elevados de proteinuria (OR= 4,000; IC 95 % 1,47-10,86; p=0,004), PTH (OR= 11,020; IC 95 % 2,46-49,30; p= 0,000) y ácido úrico (OR=2,540; IC 95 % 1,17-5,48; p= 0,016) y valores bajos de TFG (OR= 2,731; IC 95 % 1,18-6,31; p= 0,017). Asimismo, los individuos con HPTS tuvieron elevación sérica de ácido úrico (OR= 2,850; IC 95 0,98-8,21 %; p=0,046) y disminución moderada de TFG (OR= 6,946; IC 95 % 2,66-18,07; p= 0,000). Además, en los pacientes con hipocalcemia se encontró elevación sérica de PTH > 65 pg/dl (OR= 6,630; IC 95 % 1,33-9,84; p= 0,009).

Por otro lado, en los pacientes con ERC la anemia se asoció significativamente con proteinuria > 300 mg/g (OR= 6,175; IC 95 % 1,47-10,86; p= 0,004). Por su parte, aquellos con HTA tuvieron TFG < 45 m/min (OR= 2,462; IC 95 % 1,05-5,75; p=0,035). Los pacientes con infecciones mostraron valores elevados de fosfato (OR= 2,268; IC 95 % 1,06-4,82; p= 0,032). Además, en los individuos con ERC la PTH con valores > 65 pg/dl fue un marcador asociado y un factor protector para ACV (OR= 0,138; IC 95 % 0,03-0,62; p= 0,004). Adicionalmente, aquellos con hemoglobina < 12 mg/dl se asociaron significativamente con HPTS (OR= 2,406; IC 95 % 0,99-5,82; p= 0,048). Los marcadores estudiados no mostraron asociación significativa con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus e hiperuricemia.



CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

En este estudio a pacientes con enfermedad renal crónica se encontró que la prevalencia es mayor en el sexo femenino, gran parte proceden y residen en la provincia del Azuay; asimismo, la mayoría se autoidentifica como mestizos y una pequeña proporción como afroecuatorianos. El predominio del sexo femenino con ERC puede deberse a que en las mujeres la filtración glomerular basal es menor con relación a los hombres ya que se ajusta de acuerdo a la superficie corporal y la masa muscular, a esto se suma la edad que tiene influencia directa en la reducción de la TFG. Tal como se encontró en este estudio que la mayoría eran mujeres con edades medias de 65 y 70 años, aunque en estadios mayores la edad de los hombres fue superior en relación a las mujeres.

Al respecto Ramón E et al. en su estudio a personas con ERC encontraron que los hombres representaron el porcentaje más alto con la enfermedad en edad productiva (55 años)(80) lo que difiere con este estudio. En ese mismo sentido Gorostidi M et al. (81) también encontró que los casos de ERC en hombres es mayor al de mujeres (23,1 % vs. 7,3 % en mujeres). Por otro lado, los resultados de este estudio son consistente con Katherine T et al. (82) que en un análisis sistemático a una población con enfermedad renal crónica determinó una prevalencia mayor en mujeres (12,8 %) en relación a los hombres (10,3 %).

En referencia a la etiología de la ERC se ha encontrado que la diabetes mellitus e hipertensión arterial son las causas principales seguida de la toxicidad por fármacos y la nefropatía obstructiva. La diabetes mellitus y la hipertensión arterial son las enfermedades crónicas no trasmisibles más prevalentes en nuestro medio debido a estilos de vida sedentarios, planes alimenticios poco saludables, hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, y por abandono de su tratamiento y seguimiento. Estos factores sumados a sus características fisiopatológicas como la microalbuminuria o proteinuria y alteraciones del parénquima renal pueden explicar el desarrollo de la afección renal.



Por su parte, las nefropatías obstructivas son las causas menos frecuentes de daño renal crónico. Afecta a hombres y mujeres con mecanismos diversos. En las mujeres la obstrucción urinaria es más frecuente entre los 20 y 60 años. Los procesos implicados son el embarazo que altera el peristaltismo ureteral por acción de la progesterona y la compresión extrínseca que genera el útero sobre las vías urinarias; además, las patologías tumorales ginecológicas también participan en la etiología. Por el contrario, en los hombres adultos jóvenes la causa principal es la litiasis renal, mientras que en los adultos mayores las enfermedades prostáticas como la hiperplasia prostática y cáncer de próstata puede llevar a daño renal. Los mecanismos que participan en la fisiopatología son el aumento de la presión intraluminal, dilatación ureteral con peristalsis inefectiva, ultrafiltración glomerular y vasoconstricción con reducción de la irrigación intrarrenal(83).

Por otro lado, el uso de fármacos, especialmente aquellos que se usan en patologías que cursan con dolor crónico e incluso como terapia preventiva de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, es frecuente en nuestro medio por su venta libre de receta médica. Se sabe que estos pueden ser causantes de daño renal crónico cuando se emplean en grandes cantidades y durante largos periodos de tiempo. Se sabe que la toma indiscriminada de medicamentos, sobre todo antiinflamatorios, por más de 5 años dan lugar a nefropatía por fármacos. Poseen en su composición radicales libres que provocan isquemia y toxicidad a nivel de la médula renal(89); el resultado es la nefritis intersticial y la necrosis tubular y papilar que causan la enfermedad.

Estudios previos confirman estos hallazgos como el realizado por Mangione F et al. en donde indica que las causas principales de la enfermedad renal crónica son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, y por otra parte son responsables de problemas cardiovasculares y de progresión de la enfermedad (84). No obstante, Meneses_Liendo et al, muestra que en 32% de los casos la glomerulonefritis crónica fue la causa principal de ERC seguida de diabetes mellitus (22%) y uropatía obstructiva (13%) (85). Herrera-Añazco et al en otro estudio manifiesta que la causa principal de ERC es la diabetes mellitus (44%) seguida por



glomerulonefritis crónica (23%) y la uropatía obstructiva (15%)(86). Otro trabajo como el de Adeera L et al. indica que la diabetes mellitus e hipertensión arterial son los factores de riesgo dominantes para desarrollar ERC; así mismo la exposición a nefrotóxicos que es un problema común y poco reconocido, es un factor de riesgo para insuficiencia renal aguda o un problema crónico (87) (88).

De acuerdo al tiempo de enfermedad la mayoría tuvo de 1 a 3 años de evolución. Los estadios más frecuentes fueron el grado 3, 4 y 5. Contrario a estos resultados Torres P et al. (90) muestran que el 56% de su población se encontraba en estadio 1, 30% en el estadio 2 y 14% en estadios superiores. Otro estudio realizado por Lorenzo C et al. (91) llamado Desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial indica que el 45% estuvieron en el estadio 2 de la enfermedad. La mayor prevalencia de estadios avanzados puede explicarse por la naturaleza silente de la enfermedad que lleva a diagnosticarla tardíamente.

En relación a las comorbilidades este trabajo encontró que la hipertensión arterial, hiperuricemia, diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular son las patologías más frecuentes que acompañan a la población con ERC. Los resultados pueden explicarse por el hecho de que en Ecuador la HTA y DM son las enfermedades que más afectan a la población; además, como son factores de riesgo para alteraciones cardiovasculares, estas patologías también se presentan con gran frecuencia. Por su parte, la hiperuricemia se explica porque 2/3 de ácido úrico se eliminan por vía renal; por lo tanto, con la disminución de la TFG se reduce su reabsorción en los túbulos renales, aumentando sus valores en suero. (92).

Los datos presentados por ENSANUT 2012 indican que con TFG <60 ml/min, en el quinto decenio de vida el 10,3 % de la población tiene DM; por otro lado la prevalencia de HTA alcanza 75% en la población de 50-59 años (93). De igual manera, Cavero E et al. en el estudio comorbilidad en la enfermedad renal crónica indica que la HTA se presenta en el 77.6% de los casos, enfermedad cardiaca en 35.5 % , IC en 27,5 %, diabetes mellitus en 33.4% y ACV en 13,6% (94) (95). Estudios revelan una prevalencia de hiperuricemia en la ERC del 24.1 % y 28.3 %



(96) (97). Lo expuesto está en relación con la prevalencia de HTA, sin embargo, en este estudio la prevalencia es mayor para hiperuricemia, DM y ECV.

En lo que se refiere a complicaciones en la ERC, las alteraciones del metabolismo óseo- mineral (hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia e hipocalcemia) y la anemia han sido las más frecuentes. Adicionalmente, otras complicaciones encontradas fueron las infecciones y las enfermedades cardiovasculares tipo insuficiencia cardíaca, arritmias, accidente cerebrovascular e hipertrofia ventricular izquierda.

Los mecanismos fisiopatogénicos de la alteración del metabolismo mineral y óseo en la ERC son bien conocidos. La PTH es la hormona implicada en este proceso ya que su función es regular los niveles séricos de calcio y fosfato. A nivel renal promueve la reabsorción de calcio y aumenta la excreción de fosfato; además, de manera indirecta estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo (98). En la ERC la actividad de la PTH a nivel óseo y renal está alterada. Como consecuencia aparece hipocalcemia por disminución de la absorción intestinal de calcio y por la formación de complejos calcio-fósforo. También aparece hiperfosfatemia por disminución de la excreción renal fosfato. El fosfato a su vez estimula la síntesis de PTH y el crecimiento de las glándulas paratiroides (99).

Gómez S et al en un estudio a 1756 pacientes determinaron que el hiperparatiroidismo en la ERC representa el 63.67% y la hiperfosfatemia el 12.38%. Su prevalencia aumenta a medida que disminuye la filtración glomerular; así, por cada 1 ml/min de TFG que disminuye, aumenta 3-5% la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (56). Se ha descrito una prevalencia de 56% con TFG <60 ml/min (58). En contraste con los datos anteriores, en este estudio la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario e hiperfosfatemia fue mayor, probablemente porque la mayoría de los individuos están en los grados 3, 4 y 5 de la enfermedad donde se ha visto que es la incidencia más alta de estas alteraciones.



La anemia es otra complicación frecuente en la ERC. Al respecto la NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) describe que con filtrado glomerular < 40 ml/min existe una prevalencia de anemia del 42.2 % (100). Otro estudio realizado por Dmitrieva O et al denominado Anemia en atención primaria de pacientes con ERC, indican una prevalencia de anemia de 34% (101). También Sang R et al. que investigaron a 2 198 pacientes con ERC estadio 1-4 determinaron una prevalencia de anemia del 45 % (102). Los datos expuestos coinciden con los de este estudio en donde se encontró una prevalencia de anemia del 45.83 %. Los mecanismos implicados son una eritropoyesis ineficaz y deficiencia de hierro por una absorción deteriorada de la dieta y por una liberación deficiente de las reservas corporales.

Por otra parte, la enfermedad cardiovascular se ha descrito como la principal causa de morbilidad y mortalidad en la enfermedad renal crónica. Rajiv S et al. (103), indican una prevalencia global de ECV del 69.8 %. Orosco R.(104), encontró una prevalencia de 30 % - 70 % de HVI. Otra revisiones muestran una prevalencia del 40.5 % de enfermedad cardiovascular; el 17.3 % fue HVI, 7.6 % IC y 5.2% ACV (105). Además, Treto Y et al. (106) indican que los pacientes con diabetes y ERC tienen 35.7 % HVI, 21.7 % arritmias y 10.7 % ACV. En nuestro estudio se observó una prevalencia menor de HVI y arritmias, pero mayor de IC y ACV probablemente porque la mayoría de la población de estudio tenía HTA, DM y anemia que son factores asociados a estas complicaciones en la ERC.

La calcificación vascular es el principal mecanismo fisiopatológico conocido. En este proceso contribuye la alteración del metabolismo calcio-fósforo con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo (107). Además otros factores de riesgo tradicionales como la diabetes mellitus, dislipidemia y la anemia también participan en su desarrollo (108). El proceso inflamatorio crónico que acompaña a la ERC también es un factor de riesgo para ECV, mediante alteraciones histológicas y vasculares a nivel cardiaco. Igualmente el estrés oxidativo generado por las toxinas urémicas se sabe que participan en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e insuficiencia cardiaca (IC) (109).



El análisis de los marcadores bioquímicos revela que los niveles elevados de proteinuria, PTH, ácido úrico y los niveles bajos de hemoglobina y la disminución moderada- severa de la TFG se asocian significativamente y son factores de riesgo de alteraciones del metabolismo mineral y óseo como el hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia e hipocalcemia, excepto la hemoglobina que solo mostró asociación significativa.

Los hallazgos de este estudio son consistentes con investigaciones previas. Varios análisis indican demuestran la asociación entre los marcadores y AMOM en la ERC. Seigneux S et al. en corte de 1738 pacientes con ERC y encontraron que la proteinuria ≥ 300 mg es un predictor de hiperfosfatemia(110). Chin et al. (111) también demuestran asociación significativa positiva entre niveles de ácido úrico y PTH. Otras investigaciones concluyen que el aumento del ácido úrico se asocia independientemente con mayor probabilidad de elevación anormal de PTH en pacientes con TFG < 60 ml/min/1,73 m² (112–114). Igualmente otros estudios revelan la asociación significativa entre el nivel de hemoglobina y PTH (115,116).

Los factores que pueden explicar la AMOM en la ERC son, que por un lado la proteinuria induce disminución en la excreción renal de fosfato porque inhibe el efecto del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) el cual es importante para la absorción tubular de fósforo (117)(118); por otro lado, la disminución de la TFG produce menor excreción de fosfato a nivel renal, por lo tanto se genera hiperfosfatemia. El fosfato a su vez tiene la capacidad de estimular la síntesis paratohormona y promueve la hipertrofia paratiroidea lo que explica el hiperparatiroidismo. La reducción de la masa de nefronas o la acción disminuida de la enzima 1- α -hidroxilasa, disminuye los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D como consecuencia también produce hiperparatiroidismo secundario, y la PTH disminuye la excreción renal de fosfato, agravando la hiperfosfatemia (119,120).

Adicionalmente, el daño renal se acompaña de producción disminuida de calcitriol renal lo que disminuye el calcio iónico sérico. La relación entre los niveles de PTH y hemoglobina se deben a que la elevación de PTH reduce la vida media de los eritrocitos, además el hiperparatiroidismo secundario genera resistencia a la



eritropoyetina y disminuye la hematopoyesis por mielofibrosis (121,122). Se ha visto que la hiperuricemia tiene efecto supresor de la enzima 1- α -hidroxilasa como consecuencia disminuye la 1.25 dihidroxivitamina D y dado que estos niveles estimulan la PTH, puede ser la ruta para el HPTS en la ERC(112,123) . Sin embargo, Chen et al. Indica correlación positiva entre ácido úrico y PTH independiente del calcio, fósforo y vitamina D (112).

La macroalbuminuria exhibe asociación significativa con la anemia con un riesgo 6.1 veces mayor. Estudios demuestran la asociación entre proteinuria y anemia. Así, Ji Suk Han et al. concluyen que la proteinuria es un factor de riesgo significativo para la anemia en la ERC(124). Idris I et al, también determinaron en 808 adultos con ERC que el riesgo de anemia es mayor en adultos mayores, con baja TFG y proteinuria elevada (125). Otro estudio observacional a 3 030 participantes con ERC la proteinuria elevada se asoció con niveles más bajos de hemoglobina(126). El mecanismo fisiopatológico de la relación entre proteinuria y el riesgo de anemia no es totalmente conocido pero se cree que la proteinuria se asocia a inflamación sistémica que a su vez puede llevar a anemia e hiperparatiroidismo secundario (127).

Se observó también, que los pacientes con TFG baja tienen 72,5 % más probabilidades de presentar HTA. La asociación entre HTA y la declinación de la TFG es bien conocida, sin embargo evidencias demuestran que el daño renal precede al desarrollo de hipertensión(128,129). Auke H, et al.(130) indican que con niveles bajos TFG el riesgo de desarrollar hipertensión es alto. En nuestro estudio se evidencia el riesgo de HTA con TFG baja, pero por el modelo de estudio no se explica causalidad. La hipertensión arterial como consecuencia de la TFG se sabe que se produce porque a medida que esta disminuye se alteran los niveles de 1.25 dihidroxivitamina D, que lleva a mayor actividad del sistema renina angiotensina.

Otro hallazgo importante es que los niveles séricos de fósforo muestran relación con infecciones en la enfermedad renal crónica. En este estudio, la hiperfosfatemia > 4.5 mg/dl se asoció a un riesgo 2.3 veces mayor de infecciones.



Adicionalmente, los resultados revelan que la PTH se asociaron significativamente a ACV; sin embargo, resultó ser un factor protector. La asociación y riesgo ente fosfato sérico e infecciones concuerda con el trabajo realizado por Plantinga LC, et al. (131) a una cohorte de 1010 pacientes con ERC en donde el fosfato sérico > 5.5 mg/dl se relacionó con mayor riesgo de infección de cualquier tipo y con riesgo de sepsis y osteomielitis, al mismo tiempo que el fosfato sérico < 3,5 mg/dl disminuyó el riesgo de infección sobre todo en >65 años(132). Sin embargo, en otros estudios como el de Lee JE, et al. en 3226 pacientes con ERC encontraron que el fosfato sérico bajo es un factor de riesgo independiente de muerte por infección y que puede ser un marcador nutricional para predecir mayor susceptibilidad a infecciones (133). El mecanismo fisiopatológico del desarrollo de infecciones en la ERC no está totalmente esclarecido; sin embargo, el sistema inmune parece estar involucrado. Se sabe que el fosfato sérico elevado se relaciona con el deterioro de la inmunidad mediada por células y la reducción de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+(134); es así que esta alteración de la inmunidad adquirida aumenta la susceptibilidad a las infecciones (135).

Se ha descrito que en la población con daño renal crónico e HPTS la incidencia de ACV es 10 veces mayor en comparación con la población general(136). La PTH también es conocida como un predictor de eventos cardiovasculares (ACV e IAM) y de muerte por estas causas (137) (138) (139). Los mecanismos implicados conocidos en la patogenia son que la elevación sérica de PTH induce aterogénesis por dos vías, una mediante calcificación vascular con remodelado de los vasos sanguíneo; y otra mediante un proceso inflamatorio que lleva a la disfunción vascular. Hagstrom E et al. en su estudio muestran que niveles elevados de PTH aumentan el riesgo de lesión cerebral y ECV(140). Dado que el hiperparatiroidismo secundario en la ERC también se acompaña de alteraciones de calcio y fósforo, esto puede contribuir a la formación de calcificaciones vasculares con daño los vasos cerebrales. La PTH se asocia también con el aumento de la presión arterial sistólica, factor de riesgo para eventos vasculares cerebrales (141) (142) (143). Contrario a estos hallazgos, en el estudio realizado



los niveles de PTH > 65 pg/dl se asociaron significativamente a ACV; sin embargo, resultó ser un factor protector.



CAPÍTULO VII

7.1 CONCLUSIONES

1. La mayoría de la población con enfermedad renal crónica es de sexo femenino, de raza mestiza, procedentes y residentes en la provincia de Azuay, con 1 a 3 años de evolución de la enfermedad; y las etiologías más frecuentes fueron la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis.
2. Se identificó que la hemoglobina, el ácido úrico, la proteinuria, la paratohormona, el fósforo y la tasa de filtrado glomerular son parámetros que están alterados en los individuos con enfermedad renal crónica, por lo que es importante evaluarlos en el estudio a esta población.
3. De este trabajo se conoce que la mayoría de los individuos con enfermedad renal crónica tienen como comorbilidades a la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, además la hiperuricemia también aparece como una comorbilidad muy frecuente por lo que se sugiere que sea analizada en el control de la enfermedad.
4. Gracias a este trabajo se pudo identificar que en nuestro medio las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y la anemia son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con ERC. También se ha encontrado que esta población es susceptible a desarrollar infecciones de todo tipo y complicaciones cardiovasculares especialmente insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertrofia ventricular izquierda y accidentes cerebrovasculares.
5. El presente estudio confirma que los marcadores bioquímicos se asocian significativamente con las comorbilidades y complicaciones en la enfermedad renal crónica. La tasa de filtrado glomerular $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ es un factor de riesgo de hipertensión arterial; por otro lado la macroalbuminuria, los niveles séricos elevados de ácido úrico, paratohormona; la hemoglobina disminuida y el descenso moderado a severo de la tasa de filtrado glomerular son factores de riesgo para el



desarrollo de alteración del metabolismo óseo-mineral. Adicionalmente, la macroalbuminuria es un factor de riesgo para anemia; y la susceptibilidad a infecciones es superior cuando el fosfato sérico es > 4.5 mg/dl en los individuos con daño renal crónico.

7.2 RECOMENDACIONES

El desafío de futuras investigaciones será que el estudio se efectúe con un mayor número de pacientes. También es importante que se realice un estudio con diseño prospectivo para conocer si existe relación de causalidad entre estos marcadores y las comorbilidades y complicaciones en la ERC. Además, se sugiere ajustar los datos de acuerdo a factores de riesgo de cada paciente para obtener información más precisa y poder hacer generalizaciones en la población. Se subraya también la necesidad del conocimiento de esta relación de asociación por parte de los profesionales de la salud, para que sean considerados al momento de evaluar al paciente con afección renal crónica y se pueda prevenir el deterioro de su condición de salud.



BIBLIOGRAFIA

1. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI™) [Internet]. National Kidney Foundation. [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines>
2. Olmo RS, Pérez MG. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2013;5(1).
3. Murabito S, Hallmark BF. Complications of Kidney Disease. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 1 de diciembre de 2018;53(4):579-88. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646518300665>
4. Gregg LP, Hedayati SS. Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):728-44.
5. Ou-Yang C, Handaruputri TL, Wang H-C, Chen C. Investigating the Association between Chronic Kidney Disease and Ischaemic Stroke from a Health Examination Database. *Sci Rep* [Internet]. 19 de julio de 2018 [citado 22 de noviembre de 2018];8(1):10903. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29161-8>
6. al MA et. Association between decreasing estimated glomerular filtration rate and risk of cardiac conduction defects in patients with type 2 diabetes. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30195089>
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de septiembre de 2004;351(13):1296-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
8. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease.



- Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [citado 11 de octubre de 2018];(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007004.pub3/abstract>
9. Cárdenas T. Prevalencia y etiología de la enfermedad renal crónica en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo Enero 2011- Agosto 2012. [Quito-Ecuador]: Universidad del Azuay; 2012.
 10. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [citado 11 de octubre de 2018];(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007333.pub2/abstract>
 11. Herrera-Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Taype-Rondan A. Acta Médica Peru. 2016;33(2):130–137.
 12. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión [Internet]. [citado 11 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://slanh.net/>
 13. Salud | [Internet]. [citado 11 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/salud/>
 14. Herrera- Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Taype-Rondan A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. Acta Médica Peru [Internet]. abril de 2016 [citado 12 de noviembre de 2018];33(2):130-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172016000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 15. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA [Internet]. 2018.



Disponible en:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjzu_-WjvbeAhWS1VkkHTXFDHIQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.salud.gob.ec%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F10%2Fguia_prevision_diagnostico_tratamiento_enfermedad_renal_cronica_2018.pdf&usg=AOvVaw2KUsrfXkyGGPIoQJqV8j0R

16. Bernal V. Frecuencia y Características de la Nefropatía Diabética en Consulta Externa del Hospital Regional „Vicente Corral Moscoso“, Cuenca-Ecuador, 2014–2016.”. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2018.
17. Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. MEDISAN [Internet]. febrero de 2018 [citado 12 de noviembre de 2018];22(2):142-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192018000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2016;11(7):e0158765.
19. Rodríguez Vidal M, Castro Salas M, Escobar M, M J. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES RENALES HEMODIALIZADOS. Cienc Enferm. diciembre de 2005;11(2):47-55.
20. Carracedo AG, Muñana EA. Insuficiencia renal crónica. Quimica Es. 2012;637–646.
21. Méndez GA, Mombelli CA, Zaninovich KE. Etiología de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal en tres servicios públicos de la ciudad de Corrientes. diabetes. 2001;17:4.



22. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(3).
23. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR, et al. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. agosto de 2012;60(2):241-9.
24. Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Nefrol Madr*. 2014;34:1–81.
25. Di Bernardo JJ, Hueste LA, Urtiaga LR, Lazzeri SE, Arrúa EE. Valoración de la progresión de la insuficiencia renal crónica. Inversa de la Creatinina versus fórmula de Cockcroft-Gault y ecuación de Walser-Drew.
26. Weckmann GFC, Stracke S, Haase A, Spallek J, Ludwig F, Angelow A, et al. Diagnosis and management of non-dialysis chronic kidney disease in ambulatory care: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC Nephrol* [Internet]. 11 de octubre de 2018;19(1):258. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1048-5>
27. Grill AK, Brimble S. Approach to the detection and management of chronic kidney disease: What primary care providers need to know. *Can Fam Physician* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 17 de octubre de 2018];64(10):728-35. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/64/10/728>
28. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Médica Chile* [Internet]. enero de 2009 [citado 13 de noviembre de 2018];137(1):137-77. Disponible en:



https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872009000100026&lng=es&nrm=iso&tlng=es

29. Nuhu F, Bhandari S. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia. *Pharm Basel Switz.* 11 de octubre de 2018;11(4).
30. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R, et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis [Internet].* 1 de noviembre de 2018;278:49-59. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915018313492>
31. Minguela Pesquera JI, Hernando Rubio A, Gallardo Ruiz I, Martínez Fernández I, García Ledesma P, Muñoz González RI, et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Diálisis Traspl.* 1 de abril de 2011;32(2):57-61.
32. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* agosto de 2010;56(2):264-72.
33. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* junio de 2006;37(6):1503-7.
34. Wen CP, David Cheng T-Y, Chan HT, Tsai MK, Chung W-SI, Tsai SP, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* agosto de 2010;56(2):273-88.



35. Ácido úrico y enfermedad renal crónica old | Nefrología al día [Internet]. [citado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-acido-urico-enfermedad-renal-cronica-18>
36. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Molina Á, Rodríguez A, Álvarez-Ude F. Utilidad del ácido úrico como marcador de mortalidad global en una cohorte de ancianos. *Nefrol Madr.* 2012;32(1):67-72.
37. Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* septiembre de 2011;58(3):398-408.
38. Inserra F, Angerosa M. Documento de Consenso: Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2013;47(3):0-0.
39. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 1 de mayo de 2011;31(3):331-45.
40. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al. Proteinuria and Stroke: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2009 [citado 19 de septiembre de 2018];53(3):417-25. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(08\)01430-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(08)01430-3/fulltext)
41. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Ovbiagele B. Level of Albuminuria and Risk of Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2010 [citado 10 de octubre de 2018];30(5):464-9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/317069>



42. Kulasooriya PN, Bandara SN, Priyadarshani C, Arachchige NS, Dayarathna RK, Karunarathna C, et al. Prediction of microalbuminuria by analysing total urine protein-to-creatinine ratio in diabetic nephropathy patients in rural Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 30 de junio de 2018;63(2):72-7.
43. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. agosto de 2009;20(8):1813-21.
44. Iimori S, Naito S, Noda Y, Sato H, Nomura N, Sohara E, et al. Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: The CKD-ROUTE study. *PloS One*. 2018;13(1):e0190493.
45. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of Proteinuria: CKD Progression and Cardiovascular Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. julio de 2011;18(4):258-66.
46. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 de junio de 2010;375(9731):2073-81.
47. Crews DC, Boulware LE, Gansevoort RT, Jaar BG. Albuminuria: Is it Time to Screen the General Population? *Adv Chronic Kidney Dis*. 1 de julio de 2011;18(4):249-57.
48. Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl*. noviembre de 2004;(92):S42-44.



49. Chen J, Hamm LL, Mohler ER, Hudaihed A, Arora R, Chen C-S, et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. PLoS ONE [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 17 de mayo de 2019];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488859/>
50. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 28 de octubre de 2003;108(17):2154-69.
51. Eckardt K-U, Bansal N, Coresh J, Evans M, Grams ME, Herzog CA, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 1 de junio de 2018;93(6):1281-92.
52. Bardají A, Martínez-Vea A. Enfermedad renal crónica y corazón. Un continuo evolutivo. *Rev Esp Cardiol*. 30 de junio de 2008;61(Supl.2):41-51.
53. Ku E, Xie D, Shlipak M, Hyre Anderson A, Chen J, Go AS, et al. Change in Measured GFR Versus eGFR and CKD Outcomes. *J Am Soc Nephrol JASN*. julio de 2016;27(7):2196-204.
54. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, et al. GFR Decline and Subsequent Risk of Established Kidney Outcomes: A Meta-analysis of 37 Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. diciembre de 2014;64(6):860-6.
55. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA*. 25 de junio de 2014;311(24):2518-31.



56. Luján Ramos MA, Ramírez Arce JA, Acevedo Romero JM, Gómez Jiménez S, Cañas Osorio JM, Santander Bohorquez D, et al. Prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a enfermedad renal crónica no en diálisis. *Rev Colomb Nefrol.* 1 de febrero de 2019;6(1):17.
57. Martin KJ, González EA. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 1 de marzo de 2007;18(3):875-85.
58. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 1 de enero de 2007;71(1):31-8.
59. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 de abril de 2011;6(4):913-21.
60. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* 27 de septiembre de 2011;58(14):1433-41.
61. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* 28 de septiembre de 2012;23(10):1631-4.
62. Hildegard Stancu S, Stanciu A, Lipan M, Capusa C. Renal anemia and hydration status in non-dialysis chronic kidney disease: Is there a link? *J Med Life.* 2018;11(4):293-8.
63. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, et al. Anemia and New-Onset Congestive Heart Failure in the General Medicare Population. *J Card Fail.* 1 de marzo de 2005;11(2):99-105.



64. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 1 de marzo de 2018;71(3):423-35.
65. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* febrero de 2006;151(2):492-500.
66. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mayo de 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
67. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med.* octubre de 2015;5(4):254-66.
68. Cardiovascular Disease, Anemia, and Chronic Kidney Disease [Internet]. Medscape. [citado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/445252>
69. Tsuruya K, Eriguchi M, Yamada S, Hirakata H, Kitazono T. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease. *Blood Purif.* 2015;40(4):337-43.
70. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 3 de julio de 2002;40(1):27-33.
71. Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, Hiroe M, Aonuma K, Tsubakihara Y, et al. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J.* 2012;53(4):238-43.



72. Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Tsubakihara Y, Akizawa T, et al. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol.* octubre de 2013;62(4):249-56.
73. Lee D-H, Jacobs Jr. DR, Gross M, Steffes M. Serum γ -glutamyltransferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension or diabetes: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem.* 2005;51(7):1185-91.
74. Ryu S, Chang Y, Kim D-I, Kim WS, Suh B-S. γ -glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem.* 2007;53(1):71-7.
75. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* octubre de 2008;52(4):661-71.
76. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Aragoncillo I, Verdalles U, Mosse A, et al. Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4. *Kidney Int.* 2008;74(SUPPL. 111):S67-70.
77. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Relationship Between Nontraditional Risk Factors and Outcomes in Individuals With Stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis [Internet].* febrero de 2008;51(2):212-23. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638607014795>
78. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(1):237-45.



79. Fox ER, Benjamin EJ, Sarpong DF, Nagarajao H, Taylor JK, Steffes MW, et al. The relation of C - reactive protein to chronic kidney disease in African Americans: the Jackson Heart Study. BMC Nephrol [Internet]. 15 de enero de 2010;11:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826325/>
80. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchís J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 1 de marzo de 2006;59(03):209-16.
81. Ácido úrico y enfermedad renal crónica old | Nefrología al día [Internet]. [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-acido-urico-enfermedad-renal-cronica-18>
82. Virú-Loza MA, Palacios-Guillén AM. Hiperuricemia y progresión del compromiso cardiorrenal crónico. Rev Peru Med Exp Salud Publica. julio de 2014;31(3):530-4.
83. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular | Nefrología al día [Internet]. [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-106>
84. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Nefrol Madr. 2011;31(3):331-45.
85. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los



- pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología*. 1 de febrero de 2011;31:3-32.
86. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC, Palmer SC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [citado 22 de abril de 2019];(4). Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003967.pub2/full/es>
87. García-Trabanino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J. Incidencia, mortalidad y prevalencia de enfermedad renal crónica terminal en la región del Bajo Lempa, El Salvador: 10 años de registro comunitario. *Nefrología*. 1 de septiembre de 2016;36(5):517-22.
88. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 1 de noviembre de 2018;38(6):606-15.
89. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 1 de noviembre de 2015;88(5):950-7.
90. Jauregui J. NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA: SU FISIOPATOLOGÍA. *Rev Electron Biomed*. 1 de enero de 2011;2:48-52.
91. Mangione F, Dal Canton A. The epidemic of chronic kidney disease: looking at ageing and cardiovascular disease through kidney-shaped lenses. *J Intern Med*. noviembre de 2010;268(5):449-55.
92. Meneses Liendo V, Rabanal C, Huapaya J, Cieza J. Sobrevida en hemodiálisis según el periodo de ingreso de pacientes entre 1982 y 2007 en Lima, Perú. *Rev Medica Hered*. 1 de octubre de 2011;22:157-8.



93. Herrera-Añazco P, Benites-Zapata V, Hernandez AV, Mezones-Holguin E, Silveira-Chau M. Mortality in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in a public hospital of Peru. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol.* junio de 2015;37(2):192-7.
94. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet.* octubre de 2017;390(10105):1888-917.
95. Añazco PH-, Pacheco-Mendoza J, Taype A. Chronic kidney disease in Peru. A narrative review of scientific papers published. :8.
96. Nefropatías intersticiales | Nefrología al día [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatias-intersticiales-3>
97. Torres Pérez ME, Pech Novelo F, Zavala Rubio J de D, Martínez Castillo E. Clasificación de la enfermedad renal crónica y uso de la tasa de filtrado glomerular en una unidad de medicina familiar. *Aten Fam.* 5 de abril de 2018;25(2):49-53.
98. Lorenzo Conde MB, Ortega Gómez EA, Ortega Hernández A, Ferreiro García LR, Carballea Barrera M. Desarrollo de la enfermedad renal crónica en pacientes con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus. *Rev Univ Médica Pinareña.* 2019;15(1):13-20.
99. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Médica Chile* [Internet]. enero de 2009 [citado 8 de mayo de 2019];137(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=en&nrm=iso&tlng=en
100. Ecuador M de salud pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: ENSANUT-ECU 2012. Quito: INEC; 2014.



101. Cavero E, Martí i Monros A, Casas Cuesta R. Comorbilidad en la enfermedad renal: Resultados en la población del estudio DOOPPS en España. *Enferm Nefrológica*. 2012;15:25-6.
102. Mahmood U, Healy HG, Kark A, Cameron A, Wang Z, Abeysekera R, et al. Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service. *BMC Nephrol* [Internet]. 28 de diciembre de 2017 [citado 8 de mayo de 2019];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745771/>
103. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Asymptomatic hyperuricemia and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease who progress to hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 24 de abril de 2019;
104. Petreski T, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Hyperuricemia and long-term survival in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol*. Supplement de 2017;88(13):69-72.
105. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD): Advances in Pathophysiology. *Bone*. julio de 2017;100:80-6.
106. Chen H, Han X, Cui Y, Ye Y, Purrusing Y, Wang N. Parathyroid Hormone Fragments: New Targets for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *BioMed Res Int* [Internet]. 29 de noviembre de 2018 [citado 8 de mayo de 2019];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304519/>
107. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract*. 2007;105(4):c178-184.



108. Dmitrieva O, de Lusignan S, Macdougall IC, Gallagher H, Tomson C, Harris K, et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol.* 25 de enero de 2013;14:24.
109. Ryu S-R, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH, et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci.* febrero de 2017;32(2):249-56.
110. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 1 de marzo de 2016;67(3):A7-8.
111. Orozco B. R. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC). *Rev Médica Clínica Las Condes.* marzo de 2015;26(2):142-55.
112. Subiza1 AK, Odriozola M, Ríos P, Lamadrid V, Mazzuchi N, Gadola L. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Rev Urug Cardiol.* agosto de 2016;31(2):5-5.
113. Treto YS, Cárdenas ER, Alemán RT, Medina HG, Cuéllar YNM, Felipe LCR. Complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Acta Médica Cent.* 2016;10(2):23-30.
114. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2017;28(7):2167-79.
115. Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases as Its Comorbidities. *Front Immunol [Internet].* 2015 [citado 8 de mayo de



2019];6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495338/>

116. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis K-P, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [citado 8 de mayo de 2019];2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733207/>
117. Bichara VM. Anemia como indicador pronóstico en insuficiencia cardíaca. :10.
118. Cases Amenós A, Ojeda López R, Portolés Pérez JM. Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal y déficit de hierro: importancia de la feroterapia. *Nefrología*. 1 de noviembre de 2017;37(6):587-91.
119. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 1 de febrero de 2006;69(3):560-4.
120. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 5 de junio de 2002;39(11):1780-6.
121. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de agosto de 2007;60(08):848-60.
122. Caramelo C, Justo S, Gil P, Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia in Heart Failure: Pathophysiology, Pathogenesis, Treatment, and Incognitae. *Rev Esp Cardiol*. 1 de agosto de 2007;60(08):848-60.



123. Abascal REC, Pichs RLP. Aproximación al riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. Experiencia en Botsuana. *Acta Médica Cent.* 2 de julio de 2018;12(3):293-301.
124. Ayala GV. Ácido úrico y Síndrome metabólico: “causa o efecto”. 2017;15.
125. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS One.* 2013;8(2):e56864.
126. Ilundain-González AI. Influencia de los niveles de ácido úrico sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo en pacientes con diabetes de tipo 2. :7.
127. El ácido úrico y su posibilidad de ser o no un factor de riesgo de enfermedad vascular [Internet]. [citado 12 de mayo de 2019]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_2_13/ang05213.htm
128. Cabrera-Rode E, Parlá Sardiñas J, Olo Ncogo J, Lezcano Rodríguez SE, Rodríguez Acosta J, Echevarría Valdés R, et al. Relación del riesgo cardiovascular global con el ácido úrico y algunos componentes del síndrome metabólico. *Rev Cuba Endocrinol.* agosto de 2018;29(2):1-16.
129. Bhole V, Choi JWJ, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med.* octubre de 2010;123(10):957-61.
130. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.* julio de 2001;19(7):1209-15.
131. Chávez-López EL, Alemán-Ortiz OF, Nando-Villicaña CC, Rosas-Munive E. Síndrome cardiorrenal: Nuevas perspectivas. :14.



132. Viswanathan G, Sarnak MJ, Tighiouart H, Muntner P, Inker LA. The association of chronic kidney disease complications by albuminuria and glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis. *Clin Nephrol*. 1 de julio de 2013;80(07):29-39.
133. Brisco MA, Zile MR, ter Maaten JM, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh C, et al. The Risk of Death Associated with Proteinuria in Heart Failure is Restricted to Patients with an Elevated Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio. *Int J Cardiol*. 15 de julio de 2016;215:521-6.
134. Idris I, Tohid H, Muhammad NA, A Rashid MR, Mohd Ahad A, Ali N, et al. Anaemia among primary care patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD): a multicentred cross-sectional study. *BMJ Open*. diciembre de 2018;8(12):e025125.
135. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, et al. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol [Internet]*. 6 de abril de 2019 [citado 13 de mayo de 2019]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00605-2>
136. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, et al. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol [Internet]*. 6 de abril de 2019 [citado 13 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-019-00605-2>
137. de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, Wilhelm-Bals A, Metzger M, Khodo SN, et al. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. *J Am Soc Nephrol JASN*. julio de 2015;26(7):1608-18.



138. de Seigneux S, Delitsikou V, Martin P-Y. The KNOW-CKD study: evidence for a link between proteinuria and alterations of mineral metabolism. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 30 de abril de 2019 [citado 13 de mayo de 2019]; Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfz083/5482110>
139. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling [Internet]. [citado 13 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483577/>
140. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. agosto de 2004;15(8):2208-18.
141. Landais A, Mallet G, Bourgeois-Beauvais Q, Parisi J, Mecharles S, Lannuzel A. Gyriform calcifications after ischemic stroke in a patient with primary hyperparathyroidism. *Presse Médicale*. julio de 2018;47(7-8):690-2.
142. Hsu Y-H, Chen H-J, Shen S-C, Tsai W-C, Hsu C-C, Kao C-H. Reduced Stroke Risk After Parathyroidectomy in End-Stage Renal Disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 de junio de 2015 [citado 14 de mayo de 2019];94(23). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616473/>
143. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. agosto de 1999;56(2):383-92.
144. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J*. agosto de 2011;162(2):331-339.e2.



145. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol.* abril de 2007;292(4):F1215-1218.
146. Hagström E, Ahlström T, Ärnlov J, Larsson A, Melhus H, Hellman P, et al. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort. *Atherosclerosis.* febrero de 2015;238(2):420-6.
147. Hagström E, Kilander L, Nylander R, Larsson E-M, Michaëlsson K, Melhus H, et al. Plasma Parathyroid Hormone Is Associated with Vascular Dementia and Cerebral Hyperintensities in Two Community-Based Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2014;99(11):4181-9.
148. Ribeiro C, Penido MGG, Guimarães MMM, Tavares M de S, Souza B das N, Leite AF, et al. Parathyroid ultrasonography and bone metabolic profile of patients on dialysis with hyperparathyroidism. *World J Nephrol.* 6 de septiembre de 2016;5(5):437-47.
149. Korada SK, Zhao D, Gottesman RF, Guallar E, Lutsey PL, Alonso A, et al. Parathyroid Hormone and Subclinical Cerebrovascular Disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Brain MRI Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* abril de 2016;25(4):883-93.
150. Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Briggs WA, Powe NR, Jaar BG. Serum Phosphate Levels and Risk of Infection in Incident Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* septiembre de 2008;3(5):1398-406.
151. Martínez Fernández I, Saracho R. El fósforo y sus implicaciones clínicas. *Nefrología.* 1 de octubre de 2009;29(5):41-50.
152. Lee J-E, Lim J-H, Jang HM, Kim YS, Kang S-W, Yang CW, et al. Low serum phosphate as an independent predictor of increased infection-related mortality



in dialysis patients: A prospective multicenter cohort study. PLoS One. 2017;12(10):e0185853.

153. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. Semin Dial. octubre de 2007;20(5):440-51.
154. Yoon J-W, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. Kidney Int. julio de 2006;70(2):371-6.



ANEXOS

ANEXO 1: OFICIO DE BIOÉTICA



Cuenca, 17 de diciembre del 2018

El Comité Institucional de Bioética en Investigación en Seres Vivos de la Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Medicina.

CERTIFICA

Que ha conocido, analizado y aprobado el **proyecto de investigación** titulado "Marcadores bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con enfermedad renal crónica, atendidos en el hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, enero-agosto 2018"

Trabajo de titulación realizado por la Srta. Jessica Yosselyn Cuenca Herrera

Código: Lu7 Jecu06182



DR. CARLOS FLORES MONTESINOS

RESPONSABLE COMITÉ DE BIOÉTICA



ANEXO 2: OFICIO DE COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN.



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR
CARRERA DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

Cuenca, 18 de diciembre de 2018.



Señor Doctor
Oscar Chango Sigüenza
GERENTE DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
Su despacho. -

De mis consideraciones:

Con un atento saludo me dirijo a usted, para solicitar de la manera más comedida su autorización para que la estudiante de la Carrera de Medicina CUENCA HERRERA JESSICA YOSSELYN con CI: 1104859606, puedan permitirle realizar su trabajo de investigación en su distinguido hospital, con la finalidad de recopilar información, que requiere para el desarrollo de su trabajo de titulación cuyo tema aprobado es **"MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA ENERO – AGOSTO 2018"**. La Investigación será dirigida por el Dra. Lizette Espinosa Martin, especialista en Medicina Interna, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca.

En espera de poder contar con su apoyo para el desarrollo de esta importante actividad académica, agradezco de antemano y me suscribo de usted.

Atentamente:



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CUENCA**
COMUNIDAD EDUCATIVA AL SERVICIO DEL PUEBLO
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Responsable del Criterio de Investigación
Facultad de Medicina
UCACUE



Ministerio
de Salud Pública



**HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**

Oficio N° 002-UDI-HVCM-2019

Dra. Karla Azpiazu
**RESPONSABLE DEL CRITERIO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

Cuenca, 14 de Enero del 2019.

Presente

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, se informa que el estudio de investigación titulado: "MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO", fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación de este centro, concluyendo como factible.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,



Dra. Viviana Barros A.
**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO**

CC. Archivo

Av. Los Arupos y 12 de Abril
Teléfonos: 4096000
www.hvcm.gob.ec



ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Formulario de recolección de datos para elaboración de Tesis previa obtención de Título de Médico General.

Título: "Marcadores Bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, en el periodo enero- agosto de 2018."

Historia clínica: _____

1. Datos sociodemográficos

1.1 Edad: _____
(en años)

1.2 Sexo: Masculino
 Femenino

1.3 Etnia:

- Afroecuatoriana
- Blanca
- Mestiza
- Montubia
- Indígena

1.4 Procedencia:

- Azuay
- Cañar
- Morona-Santiago
- Otras provincias del Ecuador

1.5 Residencia:

Provincia

- Azuay
- Cañar
- Morona-Santiago
- Otras provincias del Ecuador

2. Datos clínicos

2.1 Etiología de la ERC:

- Nefropatía diabética
- Nefroangioesclerosis
- Nefropatía obstructiva
- Nefrotoxicidad
- Otras: _____ (Especificar)

2.2 Tiempo de

enfermedad: _____

- 1: 0-11 meses
- 2: 1-3 años
- 3: 4-6 años
- 4: >6 años

2.3. Categoría de ERC (ml/min/1.73 m²) (KDIGO 2012)

- G1 ≥ 90 Normal o elevado
- G2 60-89 Ligeramente disminuido



- O G3a 45-59 Ligera a moderadamente disminuido
- O G3b 30-44 Moderada a gravemente disminuido
- O G4 15-29 Gravemente disminuido
- O G5 <15 Fallo renal

2.4 Comorbilidades

- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad cardiovascular
- Hiperuricemia

2.5 Complicaciones

- IC
- HVI
- Arritmias
- ACV
- HPTS
- Hipocalcemia
- Hiperfosfatemia
- Anemia
- Infecciones
- Otras

3. Datos bioquímicos

3.1 Albuminuria:

- O A1 <30mg/g Normal a ligeramente elevada
- O A2 30-300 mg/g Moderadamente elevada
- O A3 >300 mg/g Gravemente elevada

3.2 TFG: ml/min/1,73m²
(valor resultado de MDRD-4)

3.3 Calcio :
mg/dl
(valor de calcio sérico)

3.4 Fósforo: mg/dL
(valor de fósforo sérico)

3.5 Paratohormona :
pg/dl
(valor de paratohormona sérica)

3.6 ácido úrico:
mg/dL
(Valor sérico de ácido úrico)

3.7 Hemoglobina:
mg/dL
(Valor sérico de Hb)

Firma



ANEXO 4: INFORME DEL ANTIPLAGIO

INFORME FINAL TRABAJO DE TITULACIÓN JESSICA YOSSELYN CUENCA HERRERA

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE
INTERNET

9%

PUBLICACIONES

10%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

3%

★ www.biomedcentral.com

Fuente de Internet

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 50 words

Excluir bibliografía

Activo



ANEXO 5: RÚBRICAS DE PARES REVISORES



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA – UNIDAD DE TITULACIÓN

Rubrica 5 Pares Revisores

La presente rubrica hace referencia a la revisión que realizarán dos docentes de la carrera de medicina, uno afín al tema y otro por parte del Departamento de Titulación, quienes a posterior formarán parte del jurado de sustentación de tesis, se evaluará el cumplimiento de las normativas de presentación de trabajo final de tesis y su contenido. Este documento es calificado sobre 5 puntos por cada docente designado, obteniéndose una calificación total de los dos docentes de 10 puntos.

Tema: Marcadores bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con enfermedad renal crónica, en el Hospital Vicente Corral Morúa, Cuenca, enero-agosto-2018

Nombre del estudiante: Jessica Yosvelyn Cuenca Heorera

Director: Dra. Zulette Espinoza

Nombre de par revisor: Dra. Patricia Ochoa

PROCESO	EVALUACIÓN			
	Cumple	Cumple parcialmente	No cumple	Calificación
Estructura de tesis				1 / 1
Redacción Científica				1 / 1
Pensamiento crítico				1 / 1
Marco teórico				1 / 1
Anexos				1 / 1
Total				5 / 5

CONCLUSIÓN*	
Tesis apta para sustentación	<input checked="" type="checkbox"/>
Tesis apta para sustentación con modificaciones	<input type="checkbox"/>
Tesis no apta para sustentación	<input type="checkbox"/>

* Marcar con una x lo que corresponda

Observaciones y recomendaciones:

Firma y sello de responsable

Firma de aceptación del estudiante

Manuel Vega y Pio Bravo
Teléfonos: 830752 – 4123175

www.ucacue.edu.ec





Rúbrica 5 Pares Revisores

La presente rubrica hace referencia a la revisión que realizarán dos docentes de la carrera de medicina, uno afín al tema y otro por parte del Departamento de Titulación, quienes a posteriori formarán parte del jurado de sustentación de tesis, se evaluará el cumplimiento de las normativas de presentación de trabajo final de tesis y su contenido. Este documento es calificado sobre 5 puntos por cada docente designado, obteniéndose una calificación total de los dos docentes de 10 puntos.

Tema: MARCADORES BIQUÍMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL HOSPITAL VICENTE BRUHL YOSCOSO, CUENCA, ECUADOR - AGOSTO 2018.

Nombre del estudiante: CUENCA HERRERA JESSICA YOSSELYN

Director: DR. LIZETTE ESPINOZA MARTIN

Nombre de par revisor: DR. NANCY VANEGAS COBEÑA

PROCESO	EVALUACIÓN			
	Cumple	Cumple parcialmente	No cumple	Calificación
Estructura de tesis	/			/1
Redacción Científica	/			/1
Pensamiento crítico	/			/1
Marco teórico	/			/1
Anexos	/			/1
Total				5 /5

CONCLUSIÓN*	
Tesis apta para sustentación	/
Tesis apta para sustentación con modificaciones	
Tesis no apta para sustentación	

* Marcar con una x lo que corresponda

Observaciones y recomendaciones:

Dña. [Firma]
Firma y sello de responsable.

[Firma]
Firma de aceptación del estudiante





ANEXO 6: RÚBRICA DE DIRECCIÓN DE CARRERA



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA – UNIDAD DE TITULACIÓN

Rubrica – Revisión final por parte de Dirección de Carrera de Medicina

Tema: <i>Marcadores bioquímicos asociados a comorbilidad y complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en el Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, enero-agosto 2018.</i>	
Nombre del estudiante: <i>Jessica Yosselyn Cuenca Herrera.</i>	
Nombre del responsable de la calificación	
Director:	<i>Dra. Lizette Espinosa Martin</i>
Asesor:	<i>Dra. Carem Prieto</i>

PROCESO	EVALUACIÓN				
	Cumple	Cumple parcialmente	No cumple	Calificación	
				Aprobado	reprobado
Estructura de tesis	/			/	
Redacción Científica	/			/	
Pensamiento crítico	/			/	
Marco teórico	/			/	
Anexos	/			/	

* Marcar con una x lo que corresponda

CONCLUSIÓN*	
Tesis apta para sustentación	/
Tesis apta para sustentación con modificaciones	
Tesis no apta para sustentación	

* Marcar con una x lo que corresponda

Observaciones y recomendaciones:


**Firma y sello del Director o Representante de
Dirección de la Carrera de Medicina**


Firma de aceptación del estudiante



ANEXO 7: INFORME DE CULMINACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA
UNIDAD ACADEMICA DE SALUD Y BIENESTAR
CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE CULMINACIÓN DE TRABAJO DE TITULACION "TESIS"

Antecedentes: para el internado septiembre 2017 – agosto 2018, se realizó el respectivo cronograma para la realización del trabajo de titulación tesis, para su estricto cumplimiento por parte de los estudiantes, el mismo que fue aprobado por el departamento de titulación y de dirección de carrera. Para culminar el trabajo de titulación el estudiante debe haber conseguido todas las rubricas de calificación de director y asesor, y finalmente las rubricas de pares revisores, para poder solicitar sustentación del trabajo con el oficio de aval del director de tesis.

Informe: la alumna CUENCA HERRERA JESSICA YOSSELYN ha cumplido todos los requisitos para solicitar fecha de sustentación de la tesis titulada: MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA, ENERO - AGOSTO DE 2018, obteniendo las siguientes notas:

1. Rubricas de director y asesor: 40/40
2. Rubrica de pares revisores: 10/10
3. Sustentación de tema tesis: pendiente/50
4. Total: 50/100

Revisores: DRA. PATRICIA OCHOA/ DRA. NANCY VANEGAS

Conclusiones: de acuerdo a lo antes expuesto se concluye:

5. La alumna ha cumplido los requisitos de ley para poder sustentar su tema de tesis y obtener los 50 puntos restantes de la nota global de su tesis.

Recomendaciones: de acuerdo a todo lo expuesto en este presente informe se recomienda lo siguiente:

- a. Realizar los trámites pertinentes para la designación de jurado y fecha de sustentación de tema de tesis del alumno antes mencionado.

Atentamente,



Lcda. Carem Prieto M. Sc.

Responsable de Titulación de la Carrera de Medicina de la UCACUE



03 JUL 2018

RECIBIDO

HORA: 8:25 FIRMA:



ANEXO 8: CARTA DE COMPROMISO ÉTICO



CARTA DE COMPROMISO ÉTICO

Yo Jéssica Yosselyn Cuenca Herrera con cédula de ciudadanía N° 1104859606, autor del trabajo de investigación previo a la obtención de título de Médica, con el tema "MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA, ENERO- AGOSTO 2018" mediante la suscripción del presente documento me comprometo a que toda la información recolectada se utilizara estrictamente para el análisis y desarrollo de la investigación, los datos estadísticos obtenidos serán de manera confidencial y no se revelara a personas ajenas a este proyecto.

La matriz utilizada para la recolección de datos tiene fines académicos y los mismos permitirán conocer factores de riesgo no tradicionales de complicaciones en pacientes con enfermedad renal crónica que acuden al Hospital Vicente Corral Moscoso.

Cuenca, 05 de julio de 2019

Jessica Cuenca Herrera
C.I.: 1104859606
Autora de la Investigación



ANEXO 9: AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL



UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CUENCA
COMUNIDAD EDUCATIVA AL SERVICIO DEL PUEBLO

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo Jéssica Yosselyn Cuenca Herrera, portadora de la cédula de ciudadanía No. 1104859606, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA, ENERO-AGOSTO 2018", de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo; autorizo a la Universidad Católica de Cuenca para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de julio de 2019

Jessica Cuenca Herrera

C.I.: 1104859606



ANEXO 10: CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Jessica Yosselyn Cuenca Herrera, autor del trabajo de titulación "MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSOCO, CUENCA, ENERO-AGOSTO 2018", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 05 de julio de 2019

Jessica Cuenca Herrera

C.I.: 1104859606

ANEXO 11: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES, RECURSOS Y PRESUPUESTO



Tabla 10: Cronograma de actividades

Cronograma de Actividades																								
Actividades	Meses																							
	Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aprobación de tema de investigación	■	■																						
Elaboración de Protocolo de investigación			■	■	■	■	■	■																
Revisión y aprobación de protocolo de investigación									■	■	■	■												
Cumplimiento de trámites con comité de bioética y la institución donde se realizará la investigación													■	■										
Recolección de datos														■	■	■								
Análisis e interpretación de resultados															■	■								
Revisión de tabulación y resultados																	■							
Elaboración de discusión																	■	■						
Redacción de conclusiones y recomendaciones																	■	■						
Entrega de trabajo final, revisión de plagio y aplicación de normas Vancouver																		■						
Lectura por revisores																		■	■					
Sustentación de trabajo final																							■	

Fuente: El Autor



RECURSOS HUMANOS

Directora del proyecto: Dra. Lizette Espinoza Martin

Asesora metodológica: Dra. Carem Prieto Fuenmayor

Responsable del proyecto: Jessica Cuenca Herrera

Director de Hospital Vicente Corral Moscoso: Dr. Oscar Chango Sigüenza

Decana de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca: Dra. Susana Peña Cordero

RECURSOS MATERIALES

Historias clínicas /Artículos médicos/Laptop / Papel bond/ Impresora.

PRESUPUESTO

Tabla 11: Presupuesto

Nº	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	VALOR UNITARIO USD	VALOR TOTAL USD
1	Computadora	1	1 000	1 000
2	Internet	6	18	108
3	Impresiones	200	0,10	20
4	Hojas	200	0,05	10
5	Copias	50	0,05	2,5
6	Transporte	3 meses	0'30	0,90
7	Esferos	5	0,30	1.50
TOTAL			1 029	1142,9

Fuente: El autor