

ALTERACIONES ENZIMÁTICAS Y PROTEICAS EN PACIENTES NEFRÍTICOS

ENZYMATIC AND PROTEIN ALTERATIONS IN NEFRITIC PATIENTS

WILLIAM VELÁSQUEZ, CARLOS DÍAZ, AMÉRICA VARGAS, JOSÉ BETANCOURT, DANIEL BELMAR, JOSÉ SOSA, ROSELYS GÓMEZ, ANA ACUÑA

*Universidad de Oriente. Núcleo de Sucre. Escuela de Ciencias. Departamento de Bioanálisis
Cumaná, estado Sucre, Venezuela.*

RESUMEN

El síndrome nefrítico es una enfermedad caracterizada por daño glomerular a nivel de la capa proteoglicanos que cursa con oliguria, hematuria, proteinuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda, edema y alteraciones metabólicas y/o desequilibrios de actividades enzimáticas. El objetivo de este estudio fue evaluar las variaciones de la actividad enzimática en pacientes nefríticos atendidos en la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de Cumaná, estado Sucre. Para ello se analizaron 60 muestras sanguíneas de pacientes con síndrome nefrítico y de individuos aparentemente sanos. Se obtuvieron los respectivos sueros para determinar las concentraciones de creatinina (método de Jaffé), proteínas totales (método de Biuret), albúmina (método de verde de bromocresol), globulinas (proteínas totales – albúmina), y las actividades de las enzimas alanina aminotransferasa (TGP), aspartato aminotransferasa (TGO) y creatina fosfoquinasa (CPK) utilizando el método cinético-ultravioleta. La prueba estadística t-Student arrojó diferencias altamente significativas para la TGP, globulinas y albúmina; muy significativas para CPK; significativas para TGO y proteínas totales. También se aplicó la prueba estadística Anova multifactorial para evaluar las variaciones séricas de estos parámetros en relación a la edad y al sexo de los pacientes nefríticos. En torno al sexo, se encontraron diferencias altamente significativas para la TGO, diferencias significativas para TGP, CPK y albúmina. De acuerdo a la edad se observaron diferencias significativas para TGO, CPK y albúmina. Todo esto permite deducir que los pacientes nefríticos cursan con alteraciones proteicas y enzimáticas debido al daño renal que se produce en este cuadro clínico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome nefrítico, transaminasas, creatina fosfoquinasa.

ABSTRACT

The nephritic syndrome is a renal disease characterized by glomerular damage, oliguria, hematuria, proteinuria, arterial hypertension, acute renal insufficiency, edema, metabolic alterations and enzymatic activity imbalances. Thus, it was deemed necessary to carry out this research to evaluate the variations of enzymic activity in nephritic patients who attended the Nephrology Unit of the University Hospital "Antonio Patricio de Alcalá" in Cumaná, Sucre state. For this, 60 blood samples from patients having a nephritic syndrome and from apparently healthy individuals were analyzed. The corresponding sera were obtained to determine creatinine concentrations (Jaffé's method), total proteins (Biuret's method), albumin (bromocresol green), globulins (total proteins – albumin), and the activities of enzymes alanin aminotransferase (TGP), aspartate aminotransferase (TGO), and creatine phosphokinase (CPK), using the kinetic-ultraviolet method. The t-Student statistical test produced significant differences for TGP ($p < 0.001$), globulins ($p < 0.001$), albumin ($p < 0.001$), CPK ($p < 0.01$), TGO ($p < 0.05$) and total proteins ($p < 0.05$). The multifactorial ANOVA statistical test was also applied to evaluate serumal variations of these parameters according to the nephritic patients' age and sex. Concerning sex, significant differences were found for TGO ($p < 0.001$), TGP ($p < 0.05$), CPK ($p < 0.05$) and albumin ($p < 0.05$), while in relation to age significant differences were found for TGO ($p < 0.05$), CPK ($p < 0.05$), and albumin ($p < 0.05$). Results suggests that nephritic patients undergo protein and enzymic alterations due to the renal impairment produced in this medical profile.

KEY WORDS: Nephritic syndrome, transaminases, creatine phosphokinase.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrítico es una patología renal que cursa con daño glomerular a nivel de la capa proteoglicanos causando aumento en la eliminación urinaria de proteínas que, en su forma más grave, se caracteriza por el inicio brusco de enfermedad renal aguda y oliguria (menos de 400 ml de orina al día). El flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular (FG) disminuyen como consecuencia de la obstrucción de la luz capilar del glomérulo por las células inflamatorias infiltradas y las células glomerulares nativas que proliferan. El flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular (FG) se ven aún más reducidos por la vasoconstricción intrarrenal y la contracción de las células del mesangio debido al desequilibrio local entre las sustancias vasoconstrictoras tales como: leucotrienos, factor activador plaquetario, tromboxanos, endotelinas y vasodilatadoras como el óxido nítrico y prostaciclina del interior de la microcirculación renal (Fauci *et al.*, 1998).

El paciente nefrítico suele presentar hematuria, cilindros hemáticos en el sedimento urinario, azotemia, oliguria y una hipertensión leve o moderada. También es frecuente encontrar proteinuria y edema, aunque no tan intensas como las del síndrome nefrítico (Cotran *et al.*, 1995).

Entre las anomalías de las actividades enzimáticas reportadas en el síndrome nefrítico se puede citar las que involucran catalizadores como alanina aminotransferasa (TGP), asparto aminotransferasa (TGO) y creatina fosfoquinasa (CPK), lo que permite señalar que los desequilibrios enzimáticos pueden ser un indicativo de las alteraciones de las rutas metabólicas (Velásquez *et al.*, 2000).

La actividad de la enzima TGP se encuentra relativamente elevada en órganos tales como hígado, riñón, músculo esquelético, corazón y páncreas. Además, esta enzima se halla presente en todas las estructuras que conforman estructuralmente al riñón, excepto en la porción recta del túbulo proximal (Anderson y Cockayne, 1995).

La enzima TGO se encuentra tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. Una lesión hística leve provoca un aumento de la actividad de la TGO citoplasmática y el traumatismo grave causa el incremento de la actividad en suero de la TGO mitocondrial. Existen altas actividades de esta enzima en el corazón, hígado, músculo esquelético, riñones y páncreas. En el riñón, su máxima

actividad se observa en la rama ascendente gruesa y en el túbulo contorneado distal (Chan *et al.*, 1979).

La fuente tisular más importante de la enzima CPK está constituida por el músculo esquelético, cerebro, corazón, intestino delgado y riñón. La función de este catalizador consiste en la regeneración del ATP, especialmente en los sistemas contráctiles (Bais y Edwards, 1982).

La creatinina deriva de su interconversión no enzimática en el músculo esquelético y es liberada en el plasma con una velocidad relativamente constante. El contenido de creatinina en el organismo es proporcional a la masa muscular, por lo tanto, la concentración de creatinina en el cuerpo también es proporcional a la masa muscular (Levey *et al.*, 1998).

Las proteínas séricas totales mantienen la presión osmótica coloidal del plasma, evitando la pérdida de líquido hacia los tejidos. El contenido en suero de proteínas totales depende del estado nutricional, del funcionamiento hepático y renal, de alteraciones metabólicas y de afecciones como mieloma múltiple (Bariety *et al.*, 2001).

Lo anteriormente señalado pone en evidencia que patologías renales como el síndrome nefrítico tienen un origen inmunológico ya que en esta patología se han observado reacciones antígeno (zimógeno y gliceril-aldheído-fosfato-deshidrogenasa)-anticuerpo (inmunoglobulina G) en la circulación con depósitos de complejos inmunes (inmunoglobulina G) y complemento en la membrana glomerular o *in situ* previa implantación de antígenos. Además, los pacientes nefríticos cursan con alteraciones metabólicas que en muchas ocasiones no son analizadas en estos pacientes, ocasionando así el deterioro de estos individuos, agravando su situación y empeorando su calidad de vida. Esto constituye la base para la realización del presente estudio que tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de las actividades de las enzimas TGP, TGO y CPK y de las concentraciones, en suero, de creatinina, proteínas totales, globulina y albúmina, en relación a la edad y al sexo, en pacientes con síndrome nefrítico y en individuos controles.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Para la presente investigación se analizaron muestras sanguíneas provenientes de un grupo de 30 individuos, con diagnóstico de síndrome nefrítico, 17 masculinos

y 13 femeninos, con edades comprendidas entre 3 y 25 años, que acudieron a la Unidad de Nefrología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Se excluyeron todos aquellos pacientes con síndrome nefrítico que simultáneamente cursaban patologías hepáticas y/o cardíacas, para evitar que los resultados de las concentraciones de los compuestos y las actividades enzimáticas analizadas en el presente estudio mostraran alteraciones debidas a estas enfermedades.

También, se estudiaron 30 individuos aparentemente sanos, con edades comprendidas entre 5 y 24 años, sin antecedentes de patologías renales, hepáticas ni cardíacas que pudieran ocasionar alteraciones en las concentraciones de los compuestos y en las actividades de las enzimas antes señaladas. Estos individuos constituyeron el grupo control.

Procesamiento de las muestras

A cada individuo, que participó en este estudio, se le extrajo una muestra de sangre completa de 10 ml por punción venosa, la cual fue depositada en tubos de ensayo estériles sin anticoagulante. Seguidamente se esperó un tiempo de aproximadamente 10 minutos para la retracción del coágulo sanguíneo. Posteriormente, se centrifugaron las muestras a 3500 rpm, durante 5 minutos, para la obtención de los sueros sanguíneos que fueron depositados en tubos de ensayo estériles para su análisis inmediato.

Técnicas empleadas

Las actividades de las enzimas TGP (Henry *et al.* 1974), TGO Henry *et al.* (1974) y CPK (Tanzer y Gilvarg, 1959; Bais y Edwards, 1982), se determinaron por metodología cinético-ultravioleta. Para la determinación de las concentraciones de las proteínas séricas totales se aplicó el método de Biuret (Dumas *et al.* 1981; Balcells, 1997). La determinación de la concentración de albúmina se realizó por el método de verde de bromocresol (Kaplan y Pesce, 1991). La concentración de globulinas se calculó luego de obtener los valores de proteínas séricas totales y albúmina, empleando la siguiente fórmula: Globulinas = Proteínas totales – Albúmina (Kaplan y Pesce, 1991). Para la determinación de la concentración sérica de creatinina, se empleó el método de Jaffé (Todd–Sanfort–Davidsohn, 1985).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron

sometidos a la prueba estadística t-Student para observar las diferencias significativas existentes en las actividades de las enzimas TGP, TGO y CPK y en las concentraciones séricas de los parámetros creatinina, proteínas totales, globulina y albúmina en individuos nefríticos y controles. Además, se realizó el análisis estadístico Anova multifactorial para señalar las diferencias significativas, en los valores medios, de las actividades de las enzimas TGP, TGO y CPK y en las concentraciones séricas de los parámetros creatinina, proteínas totales, globulina y albúmina en los pacientes nefríticos en relación a la edad y el sexo (Sokal y Rohlf, 1979).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La actividad de la enzima TGO, muestra diferencias significativas al ser evaluada en los individuos controles y nefríticos, con valores aumentados en la actividad de este catalizador en los pacientes nefríticos ($t=2,65^*$). Este resultado puede tener su explicación, en el hecho de que, probablemente, el daño renal, presente en estos pacientes, ocasione un aumento significativo de la actividad de la isoenzima renal TGO en el torrente sanguíneo, debido a que la actividad de este catalizador representa un índice de lesión tisular renal (Bernard, 1993; Sakurai *et al.*, 2005).

Los valores medio de la actividad de la enzima TGP, medida en pacientes con síndrome nefrítico, muestran diferencias altamente significativas al ser evaluadas por la prueba estadística t-Student, observándose valores disminuidos de la actividad de esta enzima en el grupo de individuos nefríticos ($t=4,21^{***}$). Estos resultados permiten señalar que, en estos pacientes, probablemente, exista una alteración en las células renales, que conlleva a una disminución de la actividad de las enzimas intracelulares y esto a su vez conduce a una alteración significativa de la actividad de la enzima TGP a nivel sanguíneo (Guyton y Hall, 1997; Golovanov *et al.*, 2001).

Los resultados obtenidos en torno a los niveles séricos de la actividad de la enzima CPK, analizadas en el presente estudio, mediante la prueba estadística t-Student, en pacientes con síndrome nefrítico e individuos controles ($t=3,17^{**}$), muestran diferencias muy significativas y valores medio aumentados en la actividad de esta enzima en los pacientes nefríticos debido a que en ellos existen alteraciones glomerulares relacionadas con la excreción de las proteínas urinarias ocasionadas por el daño en las células de la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular que acarrea una disminución de las proteínas

séricas y ocasiona un aumento de la actividad de la enzima CPK sérica en estos pacientes ya que la actividad de esta enzima está relacionada con una susceptibilidad del daño glomerular en los pacientes nefríticos (Ishkabulov *et al.*, 1991; Cupisti *et al.*, 1998).

Las concentraciones séricas de la fracción proteica globulina, analizadas en individuos con síndrome nefrítico y controles ($t=8,17^{***}$), mostraron diferencias altamente significativas, observándose valores aumentados de este parámetro en el suero de los pacientes nefríticos. Esto puede ser debido a que la masa molar y el tamaño de las moléculas de globulinas son superiores al tamaño de los poros de la membrana glomerular y, por tanto, no pueden ser filtradas ni aparecer en orina y en consecuencia los niveles de globulina sérica aumentan en los pacientes nefríticos (Ganong, 1993; Hirabayashi, 2006; Tamaki *et al.*, 2006).

En referencia a las concentraciones séricas de la albúmina, los valores reflejan diferencias altamente significativas con valores disminuidos en los pacientes con síndrome nefrítico en comparación con el grupo control ($t=15,58^{***}$). Este hecho se puede explicar argumentando que, en los pacientes con síndrome nefrítico analizados, la pérdida de albúmina a través de la orina (debido a su bajo peso molecular) supera la tasa de síntesis hepática y, por ende, su paso a través de los poros de la membrana glomerular es más fácil que las proteínas de mayor peso molecular (Petrovic *et al.*, 2005). Por otra parte, se debe indicar que estos resultados pueden estar acompañados también de una disminución de la reabsorción tubular de las proteínas filtradas, lo que conlleva a un aumento en la eliminación de proteínas de bajo peso molecular como la albúmina (Pesce y First, 1979; Guyton y Hall, 1997).

En referencia a las concentraciones séricas de las proteínas totales, los valores reflejan diferencias altamente significativas con valores disminuidos en los pacientes con síndrome nefrítico en comparación con el grupo control ($t=2,38^*$). De acuerdo a estos resultados, se puede señalar que, en los pacientes nefríticos analizados, es frecuente encontrar edema, aunque no tan intenso como en los pacientes con síndrome nefrítico, y en esta situación, debido al aumento de la permeabilidad de los glomérulos, los capilares glomerulares pierden cantidades significativas de proteínas por la orina, haciendo que la concentración plasmática de ellas descienda a menos de la tercera parte de su valor normal (Pirazzoli *et al.*, 1983; Rutkowski *et al.*, 2006).

Los valores promedio de la actividad de la enzima TGO, medidos en pacientes nefríticos en relación a la edad

y el sexo, muestran diferencias altamente significativas al evaluar la actividad de la enzima TGO en relación al sexo ($F=29,92^{***}$) y significativas con respecto a la edad ($F=2,51^*$) con valores aumentados en los pacientes nefríticos masculinos ($X=27,47$ U/l) y en el grupo etario entre 6 a 10 años y 1 a 5 años (Tabla 1). Estos resultados pueden tener su explicación argumentando que, probablemente, los individuos masculinos nefríticos puedan estar presentando otras anomalías como lesiones en el músculo esquelético que podrían aumentar significativamente los valores de la actividad de esta enzima (Myers *et al.*, 2003). Además, los pacientes nefríticos de esos grupos etarios son más propensos a sufrir traumatismos que conducen a inflamación o destrucción del músculo esquelético (Randox *et al.*, 1989).

Los valores medio de la actividad de la enzima TGP, medida en individuos nefríticos, en relación a la edad y al sexo, muestran diferencias significativas en cuanto el sexo ($F=6,23^*$), con valores promedio aumentados en pacientes nefríticos masculinos ($X=13,41$ U/l). Estos resultados se explican señalando que probablemente en los individuos masculinos estudiados, la nefritis es más común por sus labores cotidianas ya que están más expuestos a ruptura de la piel y por ende a episodios que conllevan a nefritis. Además, se puede plantear que el daño renal producido en el síndrome nefrítico en los hombres es mayor. Esto favorece una mayor actividad de la enzima TGP en los hombres nefríticos ya que esta enzima incrementa su actividad cuando existe inflamación y daño tisular en los órganos de los individuos (Bramblia y Mercer, 1997).

Los valores promedio de la actividad de la enzima CPK, medida en pacientes con síndrome nefrítico en relación a la edad y al sexo, muestran diferencias significativas en relación a la edad ($F=3,95^*$) y al sexo ($F=4,22^*$), con valores promedio aumentados en pacientes nefríticos masculinos ($X=127,29$ U/l) y en el grupo etario comprendido entre 6 a 10 y 1 a 5 años (Tabla 1). Estos resultados pueden ser debidos a que los individuos nefríticos del sexo masculino pueden tener mayor daño a nivel renal y mayor retención de líquidos que las pacientes nefríticas del sexo femenino, lo que permite una mayor actividad de la CPK en estos pacientes (Taniyama *et al.*, 1987). Por otra parte puede expresarse que estos pacientes masculinos cursan con deterioro de la función renal, lo que les hace perder electrolitos y con ello alcanzar un deterioro del acondicionamiento físico, ocasionando un incremento de la actividad de esta enzima (González *et al.*, 1987; Anderson y Cockayne, 1995).

En cuanto a los grupos etarios, donde la actividad

de la enzima CPK mostró diferencias significativas, se puede señalar que las edades comprendidas entre 1 y 10 años (Tabla 1) corresponden a la etapa de mayor actividad entre los otros grupos en estudio y por ende de más desgaste físico. Esto asociado a que los individuos masculinos realizan actividades físicas de mayor demanda que las mujeres, conlleva a un incremento de la actividad de la enzima CPK en estos pacientes (Traeger *et al.*, 1985).

Los valores promedio de la concentración sérica de la proteína albúmina en individuos nefríticos de acuerdo a la edad y al sexo, mostraron diferencias significativas

en relación a la edad ($F=3,90^*$) y al sexo ($F=5,84^*$), con valores disminuidos en el grupo de individuos nefríticos femeninos ($X=3,35$ g/dl) y en los grupos de pacientes con edades entre 0 a 20 años (Tabla 1). Estos resultados pueden tener su explicación señalando que, probablemente, las alteraciones a nivel de la membrana de filtración, específicamente en la capa de proteoglicanos, en los individuos nefríticos femeninos, con edades comprendidas entre 0 a 20 años, conllevan a un aumento del filtrado glomerular de las proteínas de bajo peso molecular, lo que se traduce en un aumento de la eliminación urinaria de proteínas como la albúmina (Pesce y First, 1979; Meyrien, 2005; Molchanov y Korolev, 2006).

Tabla 1. Prueba a posteriori Duncan aplicada a los valores medio de las actividades séricas de las enzimas aspartato aminotransferasa (TGO) y creatina fosfoquinasa (CPK) y la concentración sérica de albúmina en pacientes con síndrome nefrítico, según la edad, provenientes de la Unidad de Nefrología del SAHUAPA, Cumaná, estado Sucre.

Aspartato aminotransferasa (TGO) (U/l)							
Edad	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	D
21-25	3	15	25	19,000	5,292	3,055	
16-20	4	16	27	20,750	4,856	2,428	
11-15	5	19	26	21,400	2,881	1,288	
01-05	7	14	33	25,571	6,477	2,448	
06-10	11	13	39	26,000	7,099	2,141	
Creatina fosfoquinasa (CPK) (U/l)							
Edad	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	D
21-25	3	62	118	83,000	30,512	17,616	
11-15	5	66	115	88,000	19,937	8,916	
16-20	4	88	156	115,000	30,529	15,264	
01-05	7	94	154	116,714	20,345	7,690	
06-10	11	108	214	141,455	40,867	12,322	
Albúmina sérica (g/dl)							
Edad	N	Intervalo		\bar{X}	S	$S\bar{x}$	D
06-10	11	3,0	3,5	3,345	0,175	0,053	
01-05	7	3,1	3,5	3,357	0,127	0,048	
11-15	5	3,3	3,5	3,400	0,071	0,032	
16-20	4	3,1	3,9	3,450	0,342	0,171	
21-25	3	3,6	3,8	3,700	0,100	0,058	

\bar{X} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar.

CONCLUSIONES

Los pacientes analizados en este estudio presentan alteraciones en las concentraciones séricas de las fracciones proteicas globulina y albúmina, así como en las actividades de las enzimas TGP, TGO y CPK debido al deterioro de la función renal y al daño tisular presente en estos individuos.

La edad y el sexo resultaron ser variables de suma importancia para evaluar el daño renal y las alteraciones de las actividades de las enzimas TGP, TGO y CPK en los pacientes con síndrome nefrítico estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, S.; COCKAYNE, S. 1995. *Química Clínica*. Nueva Editorial Interamericana, S.A. México.
- BAIS, R.; EDWARDS, J. 1982. Creatine kinasa. *CRC. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 16: 291-335.
- BALCELLS, A. 1997. *La Clínica y el Laboratorio*. Decimoséptima edición. Editorial MASSON, S.A. Barcelona, España.
- BARIETY, J.; BRUNEVAL, P.; HILL, G.; IRINOPOULOU, T.; MANDET, C.; MEYRIER, A. 2001. Posttransplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12 (2): 261-274.
- BERNARD, J. 1993. *Diagnostico tratamiento Clínico por el Laboratorio*. Novena edición. Editorial MASSON.
- BRAMBLIA, C.; MERCER, S. 1997. Role of cardiac markers in evaluation of suspected myocardial infarction. *Postgrad Med.* 102: 112-114.
- CHAN, A.; PARRY, S.; BURCH, H.; FAGIOLI, S.; ALVEY, T.; LOWRY, O. 1979. Distribution of two aminotransferase and D-aminoacid oxidase within the nephron of young and adults rats. *J. Histochem. Cytochem.* 27: 751-755.
- COTRAN, V.; KUMAR, S.; ROBBINNS, L. 1995. *Patología Estructural y Funcional*. 5ta edición. Editorial McGraw-Hill - Interamericana. Madrid, España.
- CUPISTI, A.; CHISARI, C.; MORELLI, E.; MEOLA, M.; GIANNINI, E.; ROSSI, B.; BARSOTTI, G. 1998. Abnormal increase of creatine kinase plasma levels following muscle exercise in nephrotic patients. *Nephron.* 80 (2): 204-207.
- DOUMAS, B.; BAYSE, D.; CARTER, R. 1981. A candidate reference method for determination of total protein serum. *Clin. Chem.*, 27:164.
- FAUCI, A.; BRAUNWALD, F.; ISSELBACHER, K.; WILSON, J.; MARTIN, J.; KASPER, D.; HAUSER, S.; LONDON, D. 1998. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 14va edición. Editorial McGraw-Hill. Barcelona, España.
- GANONG, W. 1993. *Fisiología Médica*. Editorial Anual Moderno. México.
- GOLOVANOV, S.; IANENKO, E.; KHODYREVA, L.; SAFAROV, R.; DROZHZEVA, V. 2001. Diagnostic significance of parameters of enzymuria, lipid peroxidation and excretion of middle molecular toxins in chronic pyelonephritis. *Urologiia.* 6: 3-6.
- GONZALEZ, J.; CORRALES, J.; PASTOR, I.; NAVAJO, J.; MONTERO, J.; MIRALLES, J. 1987. Cytoplasmic creatine kinase in normal and pathological human kidney tissue. *Eur Urol.* 13(1-2): 100-102.
- GUYTON, A.; HALL, J. 1997. *Tratado de Fisiología Médica*. Interamericana McGraw-Hill. México.
- HENRY, R.; CANNON, D.; WINKELMAN, J. 1974. *Clinical Chemistry. Principles and Techniques*. 2da edición. New York.
- HIRABAYASHI, Y. 2006. The role of cell stress in systemic autoimmune disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 29(2): 65-72.
- ISHKABULOV, D.; TUKHVATULINA, R.; AKHMATOV, A.; ABDURAKHMANOVA, S. 1991. Characteristic of Eric acid metabolism and the activity of various enzymes in the families of patients with interstitial nephritis. *Pediatrics.* 10: 64-67.
- KAPLAN, L.; PESCE, A. 1991. *Química Clínica*. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires.
- LEVEY, A.; PERONNE, R.; MADIAS, N. 1998. Serum creatine and renal function. *Ann. Rev. Med.* 39: 465-490.
- MEYRIEN, A. 2005. Treatment of focal segmental

- glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 6(9): 1539-1549.
- MOLCHANOV, V.; KOROLEV, V. 2006. The determination of glycated hemoglobin level and its clinico diagnostic significance. *Voen Med Zh.* 327(3): 39-41.
- MYERS, R.; CHARLOTTE, F.; RATZIN, V.; BENHAMOV, Y. 2003. Prediction of liver histological. lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 39 (2): 222–230.
- PESCE, A.; FIRST, M. 1979. *Proteinuria: an Integrated.* Inc. New York.
- PETROVIC, C.; OOBRENOVIC, R.; STOSIMIROVIC, B. 2005. Influence of proteinuria on the lipoprotein (a) metabolism disorder. *Vojnosanit Pregl.* 62(2): 921-926.
- PIRAZZOLI, G.; CASADIO, L.; ROSSINI, R. 1983. Correlation between tryptophan, NEFA and albumins in the nephrotic syndrome. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 59(1): 1-7.
- RANDOX, A.; MAQUAR, F.; LE PEUCH, C.; VALIERE, J. 1989. *Bioquímica Dinámica.* Editorial Médica Panamericana. S.A. México.
- RUTKOWSKI, P.; KLASSEN, A.; SEBEKOVA, K.; BAHNER, U.; HEIDLAND, A. 2006. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr.* 16(3): 216-223.
- SAKURAI, Y.; MOTOHASHI, H.; OGASAWARA, K.; TERADA, T.; MASUDA, S.; KATSURA, T.; MOSI, N.; MATSUURA, M.; DOI, T.; FUKATSU, A.; INUI, K. 2005. Pharmacokinetic significance of renal OAT3 (SLC22A8) for anionic drug elimination in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. *Pharm Res.* 22(12): 2016-2022.
- SOKAL, R.; ROHLF, F. 1979. *Biometry.* W.H. Freeman and C. O. San Francisco, USA.
- TAMAKI, K.; KUSUMOTO, T.; OKUDA, S. 2006. Chronic pyelonephritis: Patogénesis, pathophysiology, and therapy. *Nippon Rinsho.* 64(2): 485-488.
- TANZER, M.; GILVARG, C. 1959. Creatine and creatine kinase measurement. *J. Biol. Chem.*, 234: 3204.
- TODD–SANFORD–DAVIDSOHN. 1985. *Diagnostico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio.* 7ma Ed. Salvat Editores S.A., Barcelona, España.
- TRAEGER, J.; DETEIX, P.; FINAZ DE VILLAIN, J.; COLÓN, S.; LEITENNE, P. 1985. An infrequent cause of acute renal failure. *Nephrologie.* 6(3): 153-154.
- VELÁSQUEZ, W.; BELMAR, M.; VARGAS, A.; ACUÑA, A.; TOVAR, P.; BETANCOURT, J. 2000. Asociación hormonal–enzimática en la urolitiasis. *Rev. Fac. Farm. Mérida.* 40: 115–123.