



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN DE SERVICIO
DE SALUD GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“ASOCIACION ENTRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y LA
PRESENCIA DE FRACTURAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL
SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX, DEL AÑO 2005 AL 2015”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**P R E S E N T A DR. MARIO ANTONIO CERECEDO
ROSENDO**

TUTOR DE TESIS DR. MARIO ALBERTO SEBASTIAN DÍAZ

**ASESOR DE TESIS DR. MARIO ALBERTO SEBASTIAN
DÍAZ**

COLABORADOR: DR. RODRIGO FELIX GARZA

CIUDAD.DE.MÉXICO, JULIO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

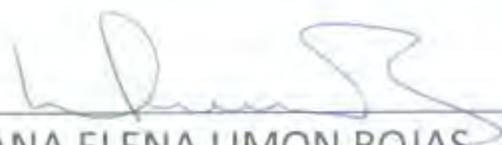


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



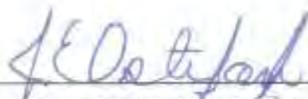
DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

Directora



DR. JESUS REYNA FIGUEROA

Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación.



DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS

Profesor Titular del Curso



DR. MARIO ALBERTO SEBASTIÁN DÍAZ

Jefe de Servicio

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis y cada uno de los logros en mi carrera personal y profesional tienen una única fuente de inspiración y motivación: mis padres. Gracias por crearme en esencia y guiarme en el camino, por nunca dejar de creer en lo que soy y en lo que han construido en mí. Por enseñarme a usar las alas de la libertad.

A mi hermana por soportarme en los momentos de soledad y flaqueza.

Al Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz por haber sido ejemplo de dedicación y enseñanza durante estos tres años de la residencia y quien es asesor de esta tesis.

A la Dra. Janette Estefan Garfias por su apoyo incondicional durante estos tres años de la residencia.

A mis compañeros y amigos residentes por haber formado parte de este camino de tres años de aprendizajes.

DEDICATORIA

A mis padres:

C.P: José Antonio Cerecedo Galicia.

Lic. Reyna Virginia Rosendo Quintero

A mi hermana:

Lic. Verónica Cerecedo Rosendo

A mi abuela:

Rosa Guadalupe Quintero Herrera

A mis sobrinos:

Lorenzo Cerecedo Rosendo

Verónica Alejandra Hernández Cerecedo

II. INDICE.....	5
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	7
IV. MARCO TEÓRICO.....	8
V. JUSTIFICACIÓN.....	19
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
VII. HIPÓTESIS.....	19
VIII. OBJETIVO GENERAL.....	19
IX. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
X. TIPO DE ESTUDIO	20
XI. DISEÑO.....	20
A. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	20
B. CRITERIOS	20
C. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	21
D. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	22
E. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
XIII. RESULTADOS	25
XIV. DISCUSIÓN.....	33
XV. CONCLUSIONES.....	35
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
XVIII. ANEXOS.....	39

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La microvasculatura juega un papel importante en la adecuada función ósea, los pacientes con enfermedad renal en una gran proporción de las situaciones presentan alteración de la microvasculatura que condiciona que sean más susceptibles a presentar fracturas.

Las personas con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) tienen alto riesgo de fracturas por alteraciones en el metabolismo mineral óseo. Las fracturas condicionan limitación funcional, aumentan las comorbilidades y complicaciones de los pacientes que las presentan.

Existen estudios que demuestran la alta prevalencia de fracturas en pacientes con ERCT sin embargo existe poca información sobre la relación entre el deterioro leve a moderado de la función renal y las fracturas de cualquier hueso. Y la información con la que se cuenta en la literatura mundial resulta inconsistente.

Con este estudio se pretende evaluar la relación que exista entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la incidencia de fracturas en pacientes que sufrieran una fractura en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, en el periodo comprendido de Enero de 2005 a Diciembre de 2015.

IV. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

La tasa de filtración glomerular (TFG) es el mejor índice para valorar la función renal, pero no es fácil de medir en la práctica clínica. Por ello, para estimar el filtrado glomerular se han desarrollado varias ecuaciones. Las más utilizadas son la de Crockoft y Gault ⁽¹⁾, que sobrestima el filtrado glomerular en los valores bajos y presenta gran dispersión de los datos, y la del estudio MDRD ⁽²⁾ (Modification of Diet in Renal Disease), en función del método analítico utilizado en la determinación de creatinina. Sin embargo, la ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones derivadas de que el estudio fue desarrollado en personas con enfermedad renal crónica (ERC) ⁽³⁾, y como tal, sus principales limitaciones son la imprecisión y la subestimación sistemática sobre todo para valores de filtrado glomerular (FG) mayores de 90 ml/min/1,73 m².

Actualmente, el grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación para estimar el FG, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Los resultados de esta ecuación son más exactos y precisos que los de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS, en especial para valores de filtrado glomerular mayores de 60 ml/min/1,73 m² en un grupo de 3.896 individuos ⁽⁴⁾.

Las fracturas se producen desde el nacimiento hasta la vejez y presentan distintas características, localizaciones y grados de severidad; por su impacto constituyen uno de los sucesos patológicos más importantes en la vida del ser humano ⁽⁵⁾. En el origen de una fractura intervienen tanto el traumatismo como las características del hueso ⁽⁶⁾. La presencia de fracturas en distintas etapas de la vida puede estar determinada por diversas circunstancias, como las características intrínsecas del individuo, las patologías y los factores nutricionales, metabólicos, ocupacionales o endocrinológicos ⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGIA.

Debido al impacto que tienen las fracturas en el humano, se han realizado estudios epidemiológicos en diferentes partes del mundo para evaluar su incidencia y prevalencia y para conocer otros factores que permitan analizar sus condiciones; todo ello con el propósito de identificar grupos poblacionales de riesgo para tomar medidas preventivas y disminuir su incidencia (⁸). Las fracturas se han convertido en un problema de salud pública a nivel mundial debido al aumento de la incidencia de patologías como la osteoporosis (⁹).

En México, el problema de las fracturas no ha sido evaluado cuidadosamente; es necesario realizar estudios para determinar los indicadores que permitan establecer la magnitud del problema. Por otra parte, la información epidemiológica de las fracturas permitirá identificar los factores etiopatogénicos más frecuentes. En México, Clark y colaboradores han estudiado la epidemiología de las fracturas, pero enfocándose únicamente en la población con o en riesgo de osteoporosis (¹⁰).

Nuestro país, al igual que el resto del mundo, está presentando una serie de cambios progresivos a nivel poblacional; esto significa que gracias a los avances tecnológicos en la medicina, la esperanza de vida se ha incrementado de manera paulatina; además, el número de muertes por procesos infecciosos ha disminuido; esto se traduce en un aumento en el número de la población, por lo que la pirámide poblacional se está invirtiendo, y el proceso de transición epidemiológica acompaña a este cambio poblacional observándose el predominio de enfermedades crónico-degenerativas a las infecciosas como causa de muerte, de tal manera que la incidencia de osteoporosis es cada día más frecuente, explicándose así el fenómeno del incremento en el número de fracturas (¹¹)

Las fracturas son comunes en edades avanzadas y resultan de un incremento de la morbilidad, mortalidad e incremento de costos en cuidados de la salud (¹¹). La frecuencia de fracturas es elevada en pacientes con ERC prediálisis (¹²). Entre los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que

requieren diálisis, la frecuencia de fracturas aumenta 4 veces y en edades más tempranas comparadas con la población general (^{11,12}). Es menos claro el efecto que tiene un deterioro leve o moderado de la función renal, que es frecuente en edades avanzadas, en cuanto al riesgo de fracturas comparados con la población sana (¹³). Los datos de estudios transversales sugieren que el riesgo de fracturas incrementa conforme se presenta deterioro de la función renal y en pacientes con estadio 4 el riesgo de fractura se iguala al de un paciente con enfermedad renal crónica en estadio terminal (¹⁴). A pesar de que algunos estudios han identificado el incremento de la frecuencia de fracturas en pacientes con tasa de filtrado glomerular baja, existen variaciones en los resultados debido a la población estudiada, definiciones de fractura y mecanismos de lesión, determinación y clasificación de la tasa de filtrado glomerular y consideración por el potencial efecto modificador de la edad y género del paciente (¹⁵). Se realizó un estudio en población de Estados Unidos de 1986 a 1988 que evaluó la asociación entre estimaciones del filtrado glomerular basados en creatinina sérica y fracturas de cadera y vertebrales en adultos mayores sin antecedente de enfermedad renal crónica previamente documentada donde se reporta que si existe una relación entre tasa de filtrado glomerular baja y mayor riesgo de fracturas tanto de cadera como vertebral (¹⁶). En otro estudio de cohorte realizado en Canadá donde evaluaron la asociación entre la tasa de filtrado glomerular, estimada mediante la fórmula de CKD-EPI, y la frecuencia de fracturas de cadera, muñeca y vertebrales donde demostraron que el descenso de la tasa de filtrado glomerular estaba relacionado con mayor incidencia de fracturas, principalmente de cadera (¹⁷). Se ha documentado en estudios que los pacientes con enfermedad renal crónica que sufren fractura de cadera tienen una mortalidad a 1 año de 64% comparado contra el 15-20% de la población general además de que este tipo de fracturas ocurren a edades más tempranas en este grupo de pacientes en comparación con la población general (¹⁸).

DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES.

La ERC se define como anomalías en la estructura y/o función del riñón presente por más de 3 meses, como son: Albuminuria elevada; Alteraciones en sedimento urinario; Alteraciones electrofíticas u otras alteraciones de origen tubular; Alteraciones estructurales histológicas; Alteraciones estructurales en estudios de imagen; Trasplante renal; FG < 60 ml/min/1,73 m². Se clasifica en base a la causa, filtrado glomerular y grado de albuminuria como se observa en el siguiente cuadro ⁽¹⁹⁾:

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g*	30-300 mg/g*	> 300 mg/g*
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.

La TFG representa el volumen de plasma que llegan a las nefronas por unidad de tiempo durante la formación de orina, usualmente se evalúa en mililitro por minuto ⁽²⁰⁻²³⁾. Los valores normales van en relación con el género, edad y tamaño de la persona, se estima que lo normal es 130 ml/min/1.73m² y 120 ml/min/1.73m² en adultos género masculino y femenino respectivamente. La TFG normal es de 80 a 120 ml/min/1.73m² en adultos y se estima que después de los 40 años hay un descenso de 1ml/min/1.73m² por año ⁽²⁴⁾.

La evaluación certera de la función renal es de vital importancia para disminuir el riesgo de progresión a falla renal y detectar en etapas tempranas para implementar acciones y monitoreo de cambios de la función renal conforme pase el tiempo ⁽²²⁾

Existen marcadores endógenos y exógenos para evaluar la TFG, ambos se basan en el concepto de aclaramiento que es el volumen de plasma que es aclarado completamente de una sustancia cada minuto ⁽²⁵⁾.

Marcadores endógenos: El más empleado dentro de estos es la creatinina plasmática. Este es un aminoácido con un peso molecular de 113 Dalton que puede ser filtrado libremente por el glomérulo. La ventaja que ofrece la creatinina es que es un marcador barato y ampliamente disponible en las instituciones, sin embargo, dado que es un derivado del metabolismo muscular, sus concentraciones plasmáticas son dependientes de varios factores como son: masa muscular de la persona, un incremento en la ingesta de proteínas, ejercicio físico por lo que estos tres factores que pueden aumentar su concentración; una dieta vegetariana puede causar un descenso de esta ⁽²⁶⁾.

Otro factor a considerar es que se ha demostrado que la creatinina no solo es filtrada por el glomérulo, sino también es secretada por el túbulo proximal por transporte activo similar al que emplea para los cationes orgánicos, siendo esta secreción variable de persona a persona e incluso se encuentra disminuida en las personas que cursan con falla renal ^(25,26)

La cistatina C es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13 Kilo Dalton que es filtrada libremente en el glomérulo. Se encuentra en evaluación para sustituir a la creatinina sérica como marcador para evaluar la TFG ya que muestra menor variabilidad de persona a persona en comparación con la creatinina. Algunos factores pueden alterar su medición son los corticoesteroides, la edad, género, peso, proteína C reactiva y tabaquismo. Otra ventaja que ofrece este marcador es que se absorbe y se metaboliza en las células epiteliales de los túbulos por lo que solo una pequeña parte de esta se excrete en la orina ^(27,28).

Marcadores exógenos: La medición óptima de la TFG es mediante el uso de marcadores exógenos que no son afectados por factores individuales y que permiten una reproducibilidad alta. Existen dos métodos para la evaluación de la TFG con estos marcadores, la primera es la infusión constante y el segundo

método es el del aclaramiento del bolo, ambas están basadas en la velocidad de desaparición del marcador. El primero se basa en la medición de la concentración plasmática y urinaria y valorar mediante una relación; el segundo se basa en el cambio dinámico del marcador en la concentración urinaria o en el plasma después de administrar un bolo intravenoso. Mencionaremos algunos de estos marcadores ⁽²⁶⁾.

La inulina, cuenta con peso molecular de 5000 Daltons, es un polímero de fructosa sin carga eléctrica que cumple los criterios de un marcador exógeno para ser considerado el “Gold standard”. La TFG puede ser determinada por este método mediante la inyección intravenosa de esta ya que no se absorbe ni se secreta por los túbulos y su filtrado es directamente proporcional a la tasa de filtración del agua y solutos a través del glomérulo. La desventaja que tiene es que es difícil de manejar, tiene pobre solubilidad en agua, no se encuentra disponible en todos los centros y requiere de un procedimiento invasivo. Se puede emplear por ambos métodos (infusión o bolo) pero se encuentra actualmente aceptado como “Gold standard” el método de infusión ⁽²⁹⁾.

Otras técnicas para medición de la TFG alternativas a la inulina es el empleo de isótopos radiomarcados. Estos se realizan mediante conteo de la radioactividad, para esto se han empleado múltiples trazadores. Estos se basan en administración de un bolo único intravenoso. A continuación describimos algunos de estos marcadores ⁽³⁰⁾.

El iotalamato, derivado triyodado del ácido benzoico, se administra en su forma radioactiva en bolos pequeños. Tiene las características óptimas de una sustancia para medición de la TFG. Este método se ha empleado ampliamente para esta finalidad y también se puede emplear en su forma no radiactiva mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) sin perder sus propiedades. Algunos estudios han demostrado que tiene un desempeño menor comparado con la inulina, probablemente por secreción tubular del iotalamato ⁽³¹⁾.

Otros marcadores son los derivados del ácido etilenediaminetetraacético (EDTA) y el ácido dietilenediaminepentaacético (DTPA), de estos fueron desarrollados el ^{51}Cr -EDTA (Cromo 51) y ^{99}Tc -DTPA (Tecnecio 99). El aclaramiento del plasma de ^{51}Cr -EDTA fue descrito en 1967 por Garnett como alternativa para medición de TFG y se empezó a emplear en la clínica en 1994 (³²), se describió que su aclaramiento urinario infra estimaba en 5-15% la TFG lo que sugería que tenía secreción tubular. Posteriormente se demostraron ventajas con el uso de ^{99}Tc -DTPA como una vida media más corta que minimizaba la exposición a la radiación, se emplea en la actualidad ampliamente en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear. Se filtra libremente en el glomérulo y tiene una mínima reabsorción y puede tener una eliminación extra renal. Una desventaja que presenta es que forma un complejo con las proteínas que resulta en una infraestimación de la TFG (^{31,32}).

FRACTURAS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Como ya se mencionó previamente los pacientes con ERC tienen riesgo mayor de presentar fracturas. Esto conlleva a mayor morbilidad, mortalidad y aumento en los gastos económicos en esta población. Dentro de los factores asociados que predisponen a fracturas tenemos las alteraciones del metabolismo mineral óseo, alteraciones de la microvasculatura ósea y la predisposición a caídas de esta población (³³).

En la población que cursa con ERC estadio 3 a 5e encuentra bien establecido el incremento de fracturas en comparación de la población general, entre 1.5 a 3 veces más (^{34,35}) de acuerdo a la literatura que se revise.

La enfermedad mineral-ósea asociada a la ERC integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral-óseo en la ERC como una entidad sistémica. Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones (²²):

1. Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y

vitamina D.

2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.

3. Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC. El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas. El aumento precoz de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) en el plasma pueda ser un indicador de retención de fósforo, como también lo puede ser un aumento de la fracción excretada de fósforo urinario. También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25[OH]D₃). El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC. La retención de fósforo, junto con el déficit de calcitriol y la enfermedad renal per se, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH. El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m². Junto con la retención de fósforo, déficit de calcitriol e hipocalcemia, en el establecimiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT2), es posible que también puedan desempeñar un papel precoz, el aumento de FGF-23 y moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo, la disminución, falta de afinidad o infrarregulación de receptores como la megalina u otros factores correguladores. El propio déficit de 25(OH)D₃ (falta de ingestión o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT2 y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces.

En las glándulas paratiroides existen, al menos, dos receptores clásicos conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT2

1. Receptor de vitamina D (VDR):

a) La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor, que es un receptor citosólico.

b) Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece, el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del ARNm VDR, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, «toxinas urémicas» disminuyen el paso del complejo VDR-vitamina D al núcleo y su unión al elemento de respuesta del ADN.

c) El déficit de VDR produce resistencia a la acción inhibitoria de la vitamina D sobre la síntesis de PTH.

d) La hiperplasia de las glándulas paratiroides se acompaña de disminución en la densidad de VDR. En estados avanzados de hiperplasia, «hiperplasia nodular», la disminución de los VDR es muy marcada.

2. Receptor-sensor de calcio (CaR). Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y se deja de inhibir la secreción de PTH.

a) Su déficit produce resistencia a la acción del Ca sobre la glándula paratiroidea.

b) El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está asociado a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroides. Recientemente se ha demostrado en la paratiroides la existencia del

receptor para el FGF-23 (FGF-R) y su «correceptor», la proteína Klotho, permite al FGF-23 ejercer una acción inhibitoria sobre la glándula paratiroidea.

En experimentos en animales urémicos y en muestras de paratiroides hiperplásicas de pacientes urémicos se ha evidenciado una disminución de los FGF-R y de Klotho, lo que conduce a una resistencia de las paratiroides hiperplásicas a la acción inhibitoria del FGF23 (³⁶)

Como consecuencia de estas alteraciones se producirá un daño en los tejidos diana. El esqueleto y el sistema cardiovascular son los tejidos principalmente afectados. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son también complicaciones de gran importancia, pues se asocian con un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC. Las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, los mediadores inflamatorios y la uremia *per se* favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza.

Otros procesos relacionados con la edad, como el incremento de fragilidad ósea, la debilidad muscular y propensión a las caídas o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la ERC, pero sí coexistir con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana. Es probable que estos efectos deletéreos se deban a efectos que trascienden las alteraciones óseas. La hiperfosfatemia ha asociado con aumento del grosor íntima-media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad, entre otras, además de con la progresión de la ERC. La PTH se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado con distintos efectos sistémicos. Más recientemente, ha adquirido importancia el déficit de vitamina D, también frecuente en la población general, que se asocia a alteración inmunorregulación, respuesta inflamatoria, regulación de proliferación celular, secreción de insulina y producción

de renina. Además, la 25(OH)D (calcidiol) tiene una acción directa sobre el metabolismo óseo y es sustrato para la generación de calcitriol. Como consecuencia de estos efectos, las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictoras independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular ⁽³⁷⁾.

Se ha documentado que el descenso en la TFG por debajo de 60 ml/min/1.73m² aumenta el riesgo de fracturas de cadera en diversos estudios. En un estudio realizado en 2007 en Maryland en el que incluyeron 9704 pacientes de género femenino mayores de 65 años con deterioro moderado de la función renal, encontraron que tienen 3.93 veces mayor riesgo de sufrir estas fracturas con filtrados de 45 a 59 ml/min/1.73m² y 7.17 veces mayor con filtrados menores de 45 ml/min/1.73m²; en este mismo estudio se documentó 1.08 y 1.33 veces mayor riesgo de fracturas de cuerpos vertebrales con filtrados de 45 a 59 ml/min/1.73m² y menores de 45 ml/min/1.73m² respectivamente ⁽³⁸⁾.

V. JUSTIFICACIÓN

Se ha postulado en estudios que el descenso de la tasa de filtrado glomerular está relacionado con la mayor incidencia de fracturas, sin embargo, esta asociación es variable en los múltiples estudios que se han realizado al respecto. En nuestra población no existe un estudio que compruebe si existe o no esta relación.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas que requirieron hospitalización?

VII. HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio descriptivo.

VIII. OBJETIVO GENERAL

Objetivo primario: Determinar si existe una asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas que requieren hospitalización.

IX. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos secundarios:

- Determinar si existe una asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas en miembros superiores.
- Determinar si existe una asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas de vertebras.
- Determinar si existe una asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas en anillo pélvico.
- Determinar si existe una asociación entre el descenso de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de fracturas en miembros inferiores.

X. TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

XI. DISEÑO

Transversal, retrospectivo, descriptivo.

A. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes que se hospitalizaron con el diagnóstico de fractura en el servicio de Traumatología y Ortopedia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, durante el periodo de Enero 2005 a Diciembre 2015 y a quienes se haya estimado la tasa de filtrado glomerular al momento del ingreso.

B. CRITERIOS

a. Inclusión:

1. Edad mayor o igual a 18 años.
2. Pacientes con fractura que ameritaron hospitalización.
3. Pacientes que contaban con determinación de creatinina sérica al momento del ingreso o por lo menos 3 meses previos al ingreso.
4. Pacientes derechohabientes de PEMEX.

b. Exclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes que se encontraban con terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal).
3. Pacientes que no contaban con una determinación de creatinina sérica.

c. Eliminación:

1. Pacientes duplicados

C. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Paciente que se hospitalizaron con diagnóstico de fractura en el servicio de Traumatología y Ortopedia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, durante el periodo de Enero 2005 a Diciembre 2015 que cumplieron con los criterios de inclusión y que no incurran con algún criterio de exclusión o eliminación.

D. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

			Variables Dependiente	
Variable	Categoría	Escala de Medición	Unidad de Análisis	Definición
Fractura	Cualitativa	Nominal	Si/No	Perdida de solución de continuidad del tejido óseo en cualquier hueso del cuerpo que se produce como consecuencia de un esfuerzo excesivo que supera la resistencia del hueso.
			Variables Independientes	
Variable	Categoría	Escala de Medición	Unidad de Análisis	Definición.
Creatinina	Cuantitativa	Numérica	mg/dL	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Si/No	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Nominal	Si/No	Aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica
Edad	Cuantitativa	Numérica	Número entero	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Numérica	Kg/m ²	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo

E. MATERIAL Y MÉTODOS

Se accede a los registros del sistema médico de PEMEX y en base al nombre y a la ficha del paciente se realiza una búsqueda de los siguientes datos:

- Tipo de fractura.
- Creatinina sérica
- Comorbilidades (Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, neoplasia maligna)
- Edad
- Género
- Peso
- Talla

Se realizará el cálculo y captura de los siguientes datos:

-Tasa de filtrado glomerular por fórmula de CKD-EPI.

Se clasificarán los grupos de acuerdo a la región anatómica afectada, en miembro superior que incluída todo el miembro torácico; Vertebra que incluía tanto columna dorsal y lumbar; anillo pélvico que incluía los huesos iliacos, sacro y sínfisis del pubis; y miembro inferior que incluída todo el miembro pélvico desde la articulación de la cadera. A su vez clasificamos a los pacientes en grupos de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular (TFG) en los siguientes grupos: TFG mayor 90 ml/min, TFG entre 60 a 90 ml/min, TFG entre 45 a 59 ml/min, TFG entre 30 a 44 ml/min, TFG entre 15 a 30 ml/min, y TFG menor de 15 ml/min.

El análisis de datos se realizará al finalizar la captura de datos

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos capturados en la base de datos no contendrán ficha ni nombre de los pacientes, tendrán una numeración progresiva que corresponderá con una base de datos confidenciales.

Esta base de datos se encontrará únicamente en la computadora personal del médico residente Mario Antonio Cerecedo Rosendo que realiza el estudio con resguardo bajo contraseña.

Al término del proyecto de investigación, la base de datos que contenga datos confidenciales será borrada.

Las personas que tendrán acceso a los datos sólo serán el médico residente Mario Antonio Cerecedo Rosendo, el tutor de la presente tesis Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz y el profesor titular del curso Dra. Janette Estefan Garfias.

XIII. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 356 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se excluyeron del análisis 10 pacientes por no cumplir estos criterios o por contar con criterios de exclusión o eliminación (Figura 1).

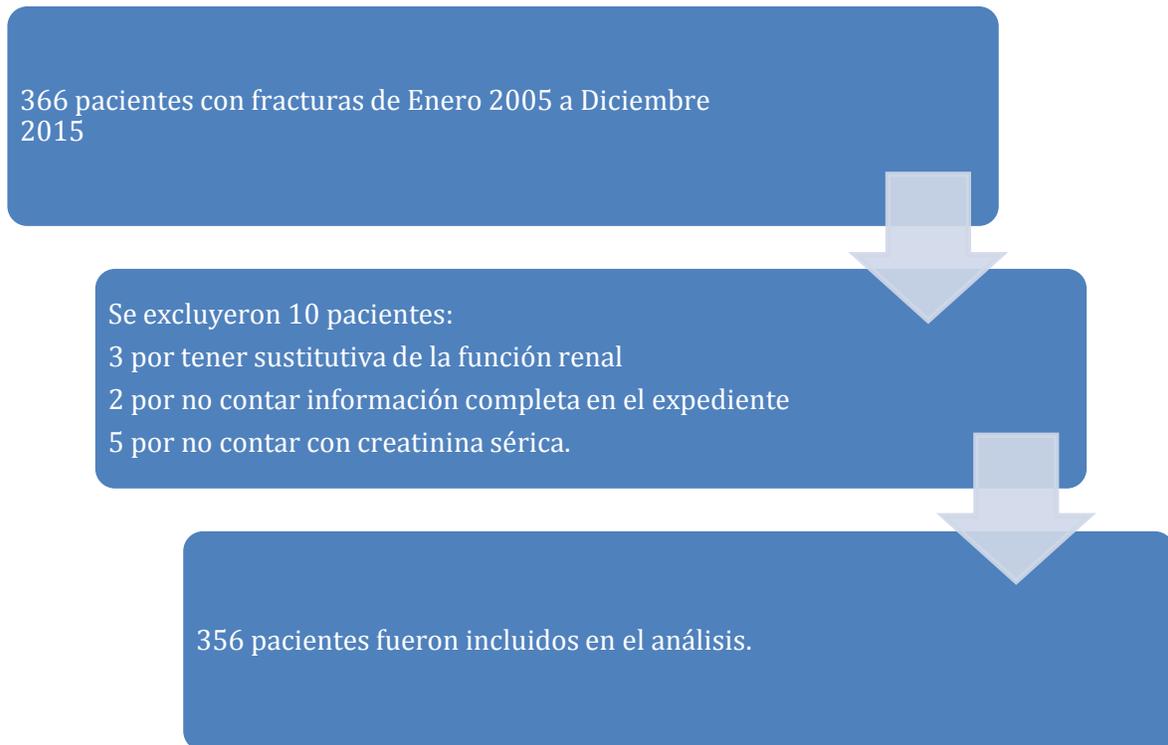


Figura 1. Pacientes con criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

De los 356 pacientes incluidos en el estudio la edad promedio fue de en 72.6 ± 15 (mínima 18, máxima 103); el 74% (n=263) pertenecen al género femenino; 51% (n=180), 32% (n=114) y 6% (n=22) contaban con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y tumoraciones malignas respectivamente; y la TFG promedio fue de 73.2 ± 23.4 (mínima de 13, máxima 136).

Clasificamos a los pacientes en grupos de acuerdo a la TFG presentaron la siguiente distribución: (G1) mayor 90 ml/min con 24.2% (n=86) media de 100 ± 11.6 ; (G2) de 60 a 90 ml/min con 48% (n=171) media de 76.9 ± 8.4 ; (G3a) de 45 a 59 ml/min con 14% (n=50) media de 52.9 ± 4.2 ; (G3b) de 30 a 44 ml/min con 10.1% (n=36) media de 36.9 ± 5.3 ; (G4) de 15 a 29 ml/min con 3.1% (n=11) media de 24.1 ± 3.7 ; y (G5) de 15 ml/min con 0.6% (n=2) media de 13 ± 0 .

De acuerdo a la región anatómica afectada presentaron la siguiente frecuencia: Miembro superior 33.4% (n=119); Vertebra 2.5% (n=9); Anillo pélvico 0.6% (n=2); y miembro inferior 63.5% (n=226).

En la tabla 1 encontramos que el 48% de los pacientes tenían TFG entre 60 a 90 ml/min y que el 63.5% de las fracturas se presentaron en miembro inferior, mientras que el 27.8% tiene TFG menor a 60ml/min y podemos observar que existe una tendencia de aumento en la frecuencia de fracturas de miembro inferior conforme hay descenso de la TFG.

	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	Total
Miembro superior n(%)	37 (43)	64 (37.4)	9 (18)	7 (19.4)	2 (18.2)	0 (0)	119 (33.4)
Vertebra n(%)	5 (5.8)	3 (1.8)	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	0 (0)	9 (2.5)
Anillo pélvico n(%)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
Miembro inferior n(%)	43 (50)	104 (60.8)	41 (82)	27 (75)	9 (81.8)	2 (100)	226 (63.5)
Total n(%)	86 (24.2)	171 (48)	50 (14)	36 (10.1)	11 (3.1)	2 (0.6)	356 (100)

Tabla 1.- Fracturas presentadas en cada región anatómica afectada en relación con la tasa de filtrado glomerular. (G1) mayor 90 ml/min; (G2) de 60 a 90 ml/min; (G3a) de 45 a 59 ml/min; (G3b) de 30 a 44 ml/min c; (G4) de 15 a 29 ml/min; y (G5) de 15 ml/min.

Cuando analizamos las variables de acuerdo al filtrado glomerular destaca: En el grupo con TFG mayor de 90 ml/min (Tabla 2 y 3) la media de edad fue de 57.9 ± 18.6 años, la creatinina sérica promedio fue de 0.66 ± 0.18 . Analizando la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos que el 50% presentaron fractura de miembro inferior y 43% en miembro superior.

Pacientes con Filtrado glomerular mayor a 90 ml/min (N=86)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	57.9	18.6	18	103
>65 años	74	9.2	65	103
IMC	27.2	1.9	17.8	53.1
Creatinina sérica	0.66	0.18	0.2	1.14
Nitrogeno de urea	14.1	5.1	5	33
Hemoglobina	13.8	1.9	9.5	18.3

Tabla 2.- Variables continuas del grupo con TFG > 90 ml/min. IMC (indice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular mayor a 90 ml/min (N=86)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	59	68.6
Masculino	27	31.4
> 65 años	33	38.3
Diabetes mellitus	17	19.8
Hipertensión	24	27.9
Neoplasias	8	9.3
Área anatómica afectada		
Miembro superior	37	43
Vertebra	5	5.8
Anillo pélvico	1	1.2
Miembro inferior	43	50

Tabla 3.- Variables cualitativas del grupo con TFG > 90ml/min.

En el grupo con TFG de 60 a 90 ml/min (Tabla 4 y 5) la media de edad fue de 75.3 ± 10.2 año, 87.1% eran mayores de 65 años de edad, la creatinina sérica promedio fue de 0.8 ± 0.15 . De acuerdo a la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos que el 60.8% presentaron fractura de miembro inferior y el 37.4% presentaron fractura de miembro superior.

Pacientes con Filtrado glomerular de 60 a 90 ml/min (N=171)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	75.3	10.2	30	99
>65 años	77.9	7	66	99
IMC	26.5	4.4	17.6	42.9
Creatinina sérica	0.8	0.15	0.45	1.32
Nitrogeno de urea	19	8	6	70
Hemoglobina	13.3	1.7	8.9	18.7

Tabla 4.- Variables continuas del grupo con TFG de 60 a 90 ml/min. IMC (índice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular de 60 a 90 ml/min (N=171)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	131	76.6
Masculino	40	23.4
>65 años	149	87.1
Diabetes mellitus	52	30.4
Hipertensión	93	54.4
Neoplasias	7	4.1
Área anatómica afectada		
Miembro superior	64	37.4
Vertebra	3	1.8
Anillo pélvico	0	0
Miembro inferior	104	60.8

Tabla 5.- Variables cualitativas del grupo con TFG de 60 a 90 ml/min.

En el grupo con TFG de 45 a 59 ml/min (Tabla 6 y 7) la media de edad fue de 80.3 ± 7.8 años, 94% eran mayores de 65 años de edad, la creatinina sérica promedio fue de 1.04 ± 0.13 . Analizando la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos que el 82% presentaron fractura de miembro inferior.

Pacientes con Filtrado glomerular de 45 a 59 ml/min (N=50)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	80.3	7.8	60	97
>65 años	81	6.5	69	97
IMC	25.6	4.4	17.3	35.7
Creatinina sérica	1.04	0.13	0.9	1.4
Nitrogeno de urea	24.1	7.4	11	44
Hemoglobina	13	1.7	8.3	18.1

Tabla 6.- Variables continuas del grupo con TFG de 45 a 59 ml/min. IMC (índice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular de 45 a 59 ml/min (N=50)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	40	80
Masculino	10	20
>65 años	47	94
Diabetes mellitus	20	40
Hipertensión	32	64
Neoplasias	5	10
Área anatómica afectada		
Miembro superior	9	18
Vertebra	0	0
Anillo pélvico	0	0
Miembro inferior	41	82

Tabla 7.- Variables cualitativas del grupo con TFG de 45 a 59 ml/min.

En el grupo con TFG de 30 a 44 ml/min (Tabla 8 y 9) la media de edad fue de 81.6±8.5 años, 97.2% eran mayores de 65 años de edad, la creatinina sérica promedio fue de 1.4±0.26. Analizando la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos que el 75% presentaron fractura de miembro inferior.

Pacientes con Filtrado glomerular de 30 a 44 ml/min (N=36)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	81.6	8.5	58	95
>65 años	82.2	7.6	65	95
IMC	25.9	3.9	17.5	39
Creatinina sérica	1.4	0.26	1.07	2.2
Nitrogeno de urea	30	8.2	16	48
Hemoglobina	12.3	1.6	9	15.8

Tabla 8.- Variables continuas del grupo con TFG de 30 a 44 ml/min. IMC (índice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular de 30 a 44 ml/min (N=36)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	24	66.7
Masculino	12	33.3
>65 años	35	97.2
Diabetes mellitus	15	41.7
Hipertensión	21	58.3
Neoplasias	2	5.6
Área anatómica afectada		
Miembro superior	7	19.4
Vertebra	1	2.8
Anillo pélvico	1	2.8
Miembro inferior	27	75

Tabla 9.- Variables cualitativas del grupo con TFG de 30 a 44 ml/min.

En el grupo con TFG de 15 a 29 ml/min (Tabla 10 y 11) la media de edad fue de 80.7 ± 8.7 , 90.9% eran mayores de 65 años de edad, la creatinina sérica promedio fue de 2.1 ± 0.51 . Analizando la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos, en orden de frecuencia, que el 81.8% presentaron fractura de miembro inferior.

Pacientes con Filtrado glomerular de 15 a 29 ml/min (N=11)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	80.7	8.7	64	93
>65 años	82.4	7	66	93
IMC	25.9	4.1	18.8	30.5
Creatinina sérica	2.1	0.51	1.59	3
Nitrogeno de urea	42.2	8.2	30	59
Hemoglobina	10.7	1.7	9.2	14.1

Tabla 10.- Variables continuas del grupo con TFG de 15 a 29 ml/min. IMC (índice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular de 15 a 29 ml/min (N=11)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	7	63.6
Masculino	4	36.4
>65 años	10	90.9
Diabetes mellitus	8	72.7
Hipertensión	9	81.8
Neoplasias	0	0
Área anatómica afectada		
Miembro superior	2	18.2
Vertebra	0	0
Anillo pélvico	0	0
Miembro inferior	9	81.8

Tabla 11.- Variables cualitativas del grupo con TFG de 15 a 29 ml/min.

En el grupo con TFG menor de 15 ml/min (Tabla 12 y 13) la media de edad fue de 84.5 ± 2.1 años, la creatinina sérica promedio fue de 3.5 ± 0.63 . Analizando la región anatómica donde se presentó la fractura tenemos que el 100% (n=2) presentaron fractura de miembro inferior y no se presentaron fracturas de las otras regiones anatómicas.

Pacientes con Filtrado glomerular menor de 15 ml/min (N=2)				
Variable	Media	Desviación estandar	Mínimo	Máximo
Edad	84.5	2.1	83	86
>65 años	84.5	2.1	83	86
IMC	23.1	5	19.5	26.7
Creatinina sérica	3.5	0.63	3.1	4
Nitrogeno de urea	65.5	10.6	58	73
Hemoglobina	11.4	2	10	12.9

Tabla 11.- Variables continuas del grupo con TFG menor de 15 ml/min. IMC (Índice de masa corporal)

Pacientes con Filtrado glomerular menor de 15 ml/min (N=2)		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	2	100
Masculino	0	0
>65 años	2	100
Diabetes mellitus	2	100
Hipertensión	1	50
Neoplasias	2	100
Área anatómica afectada		
Miembro superior	0	0
Vertebra	0	0
Anillo pélvico	0	0
Miembro inferior	2	100

Tabla 13.- Variables cualitativas del grupo con TFG menor de 15 ml/min.

XIV. DISCUSIÓN

En este grupo de estudio observamos que las fracturas de miembros inferiores fueron las más frecuentes con un 63.5% y que esta tendencia se mantiene en todos grupos de acuerdo a su TFG, ya que conforme hay deterioro de la función renal hay incremento en las fracturas de esta región anatómica. Comparando nuestros resultados con el estudio de Ensrud ⁽³⁶⁾ realizado en Estados Unidos tenemos similitud en cuanto a la región anatómica afectada donde más se presentan las fracturas, pero no contamos con datos para establecer que la fractura de cadera es la más frecuente, de igual forma encontramos que no hay una tendencia hacia aumento en la presentación de fracturas de cuerpos vertebrales en nuestro grupo de estudio y en el estudio mencionado previamente si encontraron que se presenta con mayor frecuencia fracturas en esta región anatómica.

También este estudio demuestra que el mayor porcentaje de fracturas se presenta en pacientes de la tercera edad ya que el 77.5% son pacientes mayores de 65, en la literatura esta descrito que hay un aumento en la frecuencia de fracturas en personas de la tercera edad, esto asociado a múltiples factores como son alteraciones en la calidad del tejido óseo por pérdida del balance de la acción de los osteoblastos y osteoclastos, además debemos considerar la inversión de la pirámide poblacional que se presenta en nuestro país actualmente por la transición poblacional y que no necesariamente está relacionada al descenso de la TFG.

Predominantemente las fracturas se presentan en personas de género femenino en el estudio de Ensrud ⁽³⁶⁾ y que también se observa en nuestro estudio la misma tendencia con el 73.9% de los pacientes incluidos en este pertenecen al género femenino.

Del grupo de estudio tenemos que el 27.85% tienen TFG menor a 60 ml/min pero no contamos con los elementos para establecer si el paciente cursa con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica como son: seguimiento de los

biomarcadores séricos, estudios de imagen para descartar alteraciones morfológicas, estudios de sedimento urinario, proteinuria o estudio de histología renal. Esto es importante debido a que se presentan alteraciones en el metabolismo óseo-mineral cuando hay descenso de la TFG, estos pacientes tienen mayor predisposición a presentar fracturas, pero dado el diseño del estudio no podemos observar este fenómeno ya que no contamos con los elementos necesarios para catalogar a los pacientes con enfermedad renal crónica y asociar la fractura con enfermedad óseo-mineral.

En el caso particular de las fracturas de vertebras que observamos una frecuencia baja, en comparación de otros estudios podría explicarse en que no se buscaron intencionadamente ya que en el estudio de Ensrud ⁽³⁶⁾ se realizaron radiografías de columna en búsqueda de fracturas nuevas de columna, además en este grupo de estudio las pacientes tenían un estado nutricional más deteriorado en comparación con nuestro grupo de estudio.

El aumento de la frecuencia de fracturas en pacientes con TFG disminuida es relevante ya que estas aumentan la morbimortalidad de los pacientes por múltiples factores como: Mayor estancia hospitalaria; la remodelación ósea requiere tiempo más prolongado; el tiempo de rehabilitación es mayor y tienen un riesgo tromboembólico mayor por postración prolongada.

Otro factor que no evaluamos durante este estudio es el uso de analgésicos no esteroideos, que son una terapéutica muy utilizada para el manejo del dolor en esta población de pacientes, pero que además por su efecto farmacológico son de los medicamentos con un riesgo alto de presentar lesión renal aguda, y este riesgo aumenta en pacientes que ya presentan un descenso de la TFG.

La relevancia de calcular la TFG en estos pacientes tiene múltiples implicaciones como: Ajuste de dosis de medicamentos para evitar efectos adversos o toxicidad; Nos permite establecer riesgo de desarrollar lesión renal aguda, ya que se tiene bien documentado que el descenso de la TFG es un factor de riesgo para esta o bien el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica

en pacientes que ya cursen con esta.

XV. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el 48% de los pacientes tenía TFG entre 60 a 90 ml/min y el 27.85% tenían TFG menor de 60 ml/min, sin embargo no se puede establecer si estos pacientes cursan con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica.

En cuanto a cada grupo de filtrado glomerular mantienen la misma tendencia hacia mayor frecuencia de fracturas de miembro inferior en todos los grupos ya que en todos los grupos más del 50% de las fracturas se presentaron en esta región anatómica y en segundo lugar tenemos el grupo de miembro superior con 33.4%.

Documentamos que conforme hay descenso del filtrado glomerular la presencia de fracturas de miembro inferior aumenta, mientras que en las otras regiones anatómicas no se presenta esta tendencia.

La limitación que presenta este estudio es que los grupos con TFG menor de 60 ml/min son grupos limitados en el número de pacientes lo cual vuelve complicado el establecer una asociación.

De acuerdo a los datos que obtuvimos si existe una tendencia hacia mayor frecuencia de fracturas en miembro inferior conforme hay descenso de la TFG pero consideramos que debería aumentarse el número de pacientes para poder establecer una asociación real en este caso, algo que debe mencionarse es que no podemos establecer si los pacientes con filtrado menor de 60ml/min tienen enfermedad renal crónica ya que requerimos análisis de otros parámetros que no fueron incluidos en el estudio.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
3. Stevens LA, Coresh J, Deysher AE, Feldman HI, Lash JP, Nelson R, et al. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10):2749-57. [Pubmed]
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12
5. Díez García MP, et al, Características epidemiológica de pacientes adultos atendidos por fracturas en el Instituto Nacional de Rehabilitación. *Investigación en Discapacidad Volumen 2 Número 2 Mayo-Agosto 2013*
6. Parfitt AM. Trabecular architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med.* 1987; 82 (suppl IB); 68-72.
7. Wright NC, Saag KG. From fracture risk prediction to evaluating fracture patterns: recent advances in the epidemiology of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 205-211.
8. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517-522.
9. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (suppl 2): S3-7.
10. Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab oseo y Min.* 2010; 8: 152-161.
11. Meghan J. Elliott, Matthew T. James, Robert R. Quinn, Pietro Ravani, Marcello Tonelli, Luz Palacios-Derflingher, Zhi Tan, Braden J. Manns,

- Gregory A. Kline, Paul E. Ronksley, and Brenda R. Hemmelgarn. Estimated GFR and Fracture Risk: A Population-Based Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1367–1376, 2013.
12. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, Chauncey R, Nikkel L, Yin MT, Liu XS, Boutroy S, Staron RB, Leonard MB, McMahon DJ, Dworakowski E, Shane E: Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22: 1560–1572, 2011.
 13. Kristine E. Ensrud. Fracture Risk in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1282–1283, 2013
 14. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, Sarnak M, Siscovick D, Harris T, Cauley J, Newman AB, Robbins J: Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 18: 282–286, 2007
 15. Doan QV, Gleeson M, Kim J, Borker R, Griffiths R, Dubois RW: Economic burden of cardiovascular events and fractures among patients with end-stage renal disease. *Curr Med Res Opin* 23: 1561–1569, 2007
 16. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group: Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167: 133–139, 2007
 17. Elliott MJ, James MT, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Palacios-Derflingher L, Tan Z, Manns BJ, Kline GA, Ronksley PE, Hemmelgarn BR: Estimated GFR and fracture risk: A population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1367–1376, 2013.
 18. Sophie A. Jamal et al, Kidney Function and Rate of Bone Loss at the Hip and Spine: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study *Am J Kidney Dis* 55:291-299 2010.
 19. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013
 20. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular

- mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-81.
21. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:1115-1121.
 22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney International* (2017).
 23. Schwartz, G.J., Furth, S.L., 2007. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pedia.Nephrol.* 22,1839–1848.
 24. Van Lente, F., Suit, P., 1989. Assessment of renal function by serum creatinine and creatinine clearance: glomerular filtration rate estimated by four procedures. *Clin. Chem.* 35,2326–2330.
 25. Huang, J., et al., Filtration markers and determination methods for the assessment of kidney function. *Eur J Pharmacol* (2016)
 26. Beierwaltes, W.H., Harrison-Bernard, L.M., Sullivan, J.C., Mattson, D.L., 2013. Assessment of renal function; clearance, the renal microcirculation, renal blood flow, and metabolic balance. *Compr. Physiol.* 3,165–200.
 27. Filler, G., Bokenkamp, A., Hofmann, W., LeBricon, T., Martinez-Bru, C., Grubb, A., 2005. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin. Biochem.* 38,1–8.
 28. Foster, J., Reisman, W., Lepage, N., Filler, G., 2006. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pedia. Nephrol.* 21,235–238.
 29. Sturgeon, C., Sam, A.D., Law, W.R., 1998. Rapid determination of glomerular filtration rate by single-bolus inulin: a comparison of estimation analyses. *J. Appl. Physiol.* 84, 2154–2162.
 30. Rehling, M., Nielsen, L.E., Marqversen, J., 2001. Protein binding of ^{99m}Tc-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl. Med. Commun.* 22, 617–623.
 31. Notghi, A., Merrick, M.V., Ferrington, C., Anderton, J.L., 1986. A comparison of simplified and standard methods for the measurement of glomerular filtration rate and renal tubular function. *Br. J. Radio.* 59, 35–39.

32. Nyberg, G., Nordén, G., Svalander, C., Blohmé, I., 1994. Long-term renal allograft function. *Transpl. Int.* 7, 284–287.
33. Dukas L, Schacht E, Stahelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of ≤ 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1683–1690.
34. Kinsella S, Chavrimootoo S, Molloy MG et al. Moderate chronic kidney disease in women is associated with fracture occurrence independently of osteoporosis. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c256–c262.
35. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 282–286.
36. José-Vicente Torregrosa 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.-MM). *Nefrologia* 2011;31(Suppl.1):3-32
37. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:770-9.
38. Kristine E. Ensrud et al. Renal Function and Risk of Hip and Vertebral Fractures in Older Women; *Arch Intern Med.* 2007; 167:133-139

XVIII. ANEXOS.

Ninguno