



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“PROTEINURIA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y SU ASOCIACIÓN CON SÍNDROME DE FRAGILIDAD”.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. JAVIER LOAIZA FÉLIX

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. SAUL HUERTA RAMIREZ

DR. CESAR IVAN ELIZALDE BARRERA

2014

MÉXICO, D. F.



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.

**PROTEINURIA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y SU ASOCIACIÓN CON
SÍNDROME DE FRAGILIDAD**

DR. JAVIER LOAIZA FELIX

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**PROTEINURIA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y SU ASOCIACIÓN CON
SÍNDROME DE FRAGILIDAD**

DR. JAVIER LOAIZA FELIX

Vo. Bo.

SAUL HUERTA RAMIREZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

Vo. Bo.

DR. CESAR IAVN ELIZALDE BARRERA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el gran esfuerzo para darme la oportunidad de tener una educación.

A mis asesores por el tiempo, atención y apoyo académico sin el cual no hubiese podido lograr el objetivo.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	15
Pregunta de investigación.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Material y métodos.....	20
Diseño del estudio.....	20
Definición de variables.....	20
Tipo de muestreo.....	21
Procedimientos.....	21
Análisis estadístico.....	22
Cálculo del tamaño de muestra.....	24
Resultados.....	25
Conclusiones.....	28
Discusión.....	30
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos	
Cronograma de actividades.....	36
Hoja de recolección de datos.....	37

RESUMEN

Introducción. A lo largo del tiempo el concepto de fragilidad ha sufrido una serie de cambios, lo anterior para definirlo de una mejor forma como un síndrome geriátrico. Fried y sus colaboradores a lo largo de los últimos 25 años, ha definido el síndrome de fragilidad y han encontrado enfermedades correlacionadas con dicha enfermedad.

Se puede definir el envejecimiento como un deterioro funcional del individuo lo anterior debido a una disminución de las reservas fisiológicas y a la incapacidad de mantener su interacción adecuada con el medio. A lo largo del proceso del envejecimiento las reservas homeostáticas se van perdiendo, lo anterior como resultado de una serie de alteraciones en el anabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos, así como una activación de genes que tiene como resultados la disminución de reservas a nivel celular.

Actualmente para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried la cual evalúa una serie de 5 parámetros los cuales son fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física, cansancio y disminución del desempeño físico. Si bien se han buscado una serie de marcadores como proteína C reactiva, interferón, interleucinas y leptina aun no se han desarrollado estudios que validen dichos marcadores como pronósticos de fragilidad.

Objetivo. Determinar si existe un grado de asociación entre la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad

Hipótesis. Existe una asociación entre la proteinuria en los pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad

Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, transversal y analítico

Material y métodos. Se determinó una muestra total de 70 pacientes de los cuales 35 presentaban DM2 mientras que el resto no presentaban ninguna patología agregada. Posteriormente se procedió a realizar una recolección de proteína en orina de 24 horas así como la aplicación del cuestionario de Fried para determinar el grado de fragilidad

Análisis estadístico. el análisis de proteinuria en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa (34%) y 23 pacientes con proteinuria en rango significativo (66%) mientras que en el grupo de casos 13 pacientes (37%) sin proteinuria significativa y 22 (63%) presentaban proteinuria en rango significativo. Con una p de 0.80 para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba de Chi cuadrada

Resultados. Para el análisis de riesgo relativo respecto a proteinuria y síndrome de fragilidad encontramos un OR de 0.88 con IC de 0.29 a 2.62 con p de 0.70 lo cual no muestra que la presencia de proteinuria no se asocia con la presencia de síndrome de fragilidad en pacientes con nefropatía diabética.

Conclusiones. Se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el grado de proteinuria y fragilidad en pacientes con nefropatía diabética

Palabras clave: Fragilidad, Fried, Proteinuria, nefropatía diabética

SUMMARY

Introduction.The anemia of the CKD can result from multiple mechanisms as the deficiency of iron, folate, vitamin B12, gastrointestinal bleeding, severe hyperparathyroidism, systemic inflammation and decreased the survival of red blood cells; being the decrease of the erythropoietin synthesis of the most important. Anemia increases morbidity and mortality due to cardiovascular complications (angina, heart failure and left ventricular hypertrophy), which can lead to further deterioration of renal function and to the establishment of an anemic cardiorenal syndrome. It is known that the hyperparathyroidism is favored by the hyperphosphatemia and subsequently by the hypocalcemia and perpetuated by the persistence of hyperphosphatemia by direct and indirect action on the parathyroid hormone (PTH). The increase of the PTH level correlates with the level of phosphate and the solubility product "SP" (product $\text{Ca} \times \text{PO}_4$), since it increases the renal reabsorption of calcium. In the absence of the measurement of PTH, SP and hyperphosphatemia could be indirect markers but adequate for a refractory anemia in patients with CKD stage 5.

Objective.Perform the measurement of hemoglobin, calcium and phosphorus in patients with CKD stage 5 who are receiving erythropoietin and establish whether there is any correlation between these variables.

Hypothesis.There is a correlation between the degree of hyperphosphatemia and PS with the presence of anemia in patients with chronic kidney disease who are receiving erythropoietin.

Study design: Descriptive, observational, cross-sectional and prolective study.

Material and methods. It was determined a sample of 24 patients (men and women) with CKD stage 5 in replacement therapy of renal function with CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) and refractory anemia. Samples were taken for measurement of hemoglobin, phosphate (PO_4), calcium (Ca) and estimated the solubility product (calcium x phosphorus product).

Statistical analysis.Inferential Statistics was used to correlate the Hb variable with variables Ca and PO_4 by means of the Pearson's correlation coefficient. The coefficient of determination was also calculated. To calculate the p was used the t distribution and was considered a statistical significance of 0.05.

Results.Of the patients included 16 were women and 8 men with a median age of 45.5 years. In correlating the Hb and variable solubility product is found a negative correlation with an "r" of -0.433 (95% CI -.034, -.711) and a coefficient of determination of the 19 %, with a confidence level of 95% with a $p < 0.05$. By correlating the variable Hb and PO_4 was found a negative correlation of -0.485(95% CI -.113, -.722) and a coefficient of determination of the 23 %, with a confidence level of 95% with a $p < 0.05$.

Conclusions.It is concluded that there is statistically significant negative correlation between the level of Hb and PO_4 levels and PS, which could indicate that the increase in PO_4 and Ca favor the refractory anemia in patients with CKD stage 5 in chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

Keywords: Hyperphosphatemia, solubility product, anemia, chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

A lo largo del tiempo el concepto de fragilidad ha sufrido una serie de cambios, lo anterior para definirlo de una mejor forma como un síndrome geriátrico. Fried y sus colaboradores a lo largo de los últimos 25 años, ha definido el síndrome de fragilidad y han encontrado enfermedades correlacionadas con dicha enfermedad.

Se puede definir el envejecimiento como un deterioro funcional del individuo lo anterior debido a una disminución de las reservas fisiológicas y a la incapacidad de mantener su interacción adecuada con el medio. A lo largo del proceso del envejecimiento las reservas homeostáticas se van perdiendo, lo anterior como resultado de una serie de alteraciones en el anabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos, así como una activación de genes que tiene como resultados la disminución de reservas a nivel celular.

El síndrome de fragilidad se define como un conjunto de signos y síntomas que tiene como resultado una disminución de las reservas energéticas, funcionalidad y actividad que conllevan a la incapacidad del individuo de sobrellevar las adversidades del medio.

Actualmente para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried la cual evalúa una serie de 5 parámetros los cuales son fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física, cansancio y disminución del

desempeño físico. Si bien se han buscado una serie de marcadores como proteína C reactiva, interferón, interleucinas y leptina aun no se han desarrollado estudios que validen dichos marcadores como pronósticos de fragilidad.

Si bien el síndrome de fragilidad es una entidad bastante común, dado que hasta un 70% de la población padecerá fragilidad en algún momento de su vida, debemos de considerara que el diagnóstico de dicho síndrome se basa en una serie de parámetros, los cuales hasta el momento no se han estandarizado y no se ha formado un consenso para definirlos de manera homogénea lo cual hace que el diagnóstico de síndrome de fragilidad en muchas ocasiones pudiera llegar a ser elusivo para el médico tratante.

Debido a lo anteriormente mencionado en el 2008 se realizó por primera vez una iniciativa que tuvo como finalidad definir el síndrome de fragilidad de una manera homogénea, tanto como definición como por escalas diagnósticas, dicha iniciativa consistió en una búsqueda sistematizada de 498 artículos de los cuales únicamente se consideraron 32 debido a que el resto presentaba inconsistencias respecto a muestreo así como a las poblaciones estudiadas.

Por lo anterior las conclusiones de dicha investigación no arrojaron resultados concluyentes, hasta el momento la definición de síndrome de fragilidad permanece bastante cambiante y debido a la falta de un consenso dicha definición puede parecer bastante laxa.

El concepto de fragilidad es relativamente reciente, dado que fue inicialmente introducido en el 1980, en dicha definición se consideraba únicamente como paciente frágil a quien cumplía 4 de 5 criterios los cuales se basaban en fuerza, desempeño físico, energía, pérdida de peso, a dicha definición se agrega posteriormente que el síndrome de fragilidad puede deberse de igual forma a una serie de factores que pueden no solo afectar el desempeño físico si no también el mental del individuo.

Inicialmente Fried y colaboradores en el año 2001 mediante un estudio de una población de 5000 individuos, definieron como frágiles a los individuos que cumplían al menos de 3 de los 5 criterios establecidos, al finalizar el seguimiento de dicha muestra el estudio catalogó a 3400 individuos como frágiles si cumplían 3 de los 5 criterios establecidos, pre frágiles si cumplían al menos 1 o dos de los criterios o como individuos robustos si no cumplían ninguno de los criterios. En base a lo anterior se estimó que alrededor de un 8% de la población de dicha comunidad fue definida como frágil.

Posterior dicho análisis poblacional siguieron una serie de estudio entre los más destacados encontramos el estudio IN-chianty un estudio prospectivo desarrollado en Italia en el cual se admitieron pacientes de 65 años o más en el cual se analizaron los datos de 1020 pacientes, los cuales fueron sometidos a pruebas para determinar si eran o no frágiles según los criterios de FRIED establecidos en 2001. El estudio mostro una serie de factores bioquímicos que guardaban una correlación positiva con lo pacientes diagnosticados con fragilidad según los criterios de FRIED. El estudio tomo

en cuenta variables como interleucinas 1,6 y 8 , TNF-alfa así como proteína C reactiva sensible. Al final del estudio se mostro que una PCR de 0.60 guardaba un OR de 2.25 con un IC de 95% con una $p < 0.001$ estableciéndose una relación entre dicho biomarcador aunque al final únicamente un 6% de la población fue definida como frágil y hay que considerar que el tamaño de la población analizada no fue del todo significativo y que se analizó una población italiana.

En otro estudio denominado WHI-OS (Women's Health initiative observational Study) un estudio observacional comprendido entre 1993 y 1998 en Estados Unidos, se analizó una muestra de 93,000 pacientes todas mujeres las cuales eran mayores de 40 años de edad, alrededor de 40 centros en Estados Unidos. El estudio comparo las variables continuas por medio de Chi-cuadrada así como la relación entre medias por medio de ANOVA. De igual forma se realizan análisis de Kappa para variables dicotómicas. En dicho estudio se analizaron de igual forma variables como edad, dieta, desempeño físico, presencia o no de depresión en los pacientes analizados, los cuales guardan relación con el diagnóstico de fragilidad con $p < 0.001$ con IC de 95% y con RR de 0.85, de igual forma se analizaron como co-variables los niveles de LDL, HDL, así como Lpa y niveles de caroteno, sin embargo ninguno de estos biomarcadores guardaba una relación con el síndrome de fragilidad al menos no de manera estadísticamente significativa. Dicho estudio mostro que alrededor un 16% de la población analizada era considerada como población frágil.

En el 2004 se realizó el estudio EPESE en el cual analizaba la población hispanoamericana en una comunidad americana, la finalidad del estudio era determinar el porcentaje de la población frágil dicho estudio mostro una prevalencia de un 18% posteriormente en el 2004 por medio de ajuste de variables

Dentro de las enfermedades denominadas fragiliformes que afectan a tanto a la población mexicana como mundial, se encuentra la nefropatía diabética, que es, una de las complicaciones más frecuentes en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2, diversas series han determinad que, alrededor de un 70% de los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 desarrollaran en algún momento de su enfermedad algún grado de nefropatía diabética. A su vez se ha corroborado que, el padecer dicha complicación se relaciona con una pérdida de peso de un 10 a 15% en un periodo de 2 a 5 años, aunque pueden existir variaciones entre pacientes.

Dentro de la fisiopatología de la nefropatía diabética encontramos que al haber un descontrol glucémico a si como una disminución de a producción de insulina, tenemos como resultado la presencia de excesivos radicales libres, los cuales tiene como resultado la generación de niveles aumentado de factores de crecimiento endotelial, lo cual induce a una proliferación del mesangia que resulta en un aumento en la presión intraglomerular. Debido a al persistencia de dicho aumento de la presión existe una pérdida de las propiedades de la barrera glomerular lo cual tiene como consecuencia una pérdida de las propiedades de la membrana basal glomerular así como una

pérdida de su electronegatividad, lo cual se traduce como una pérdida de la capacidad para evitar el paso de proteínas de alto peso molecular, siendo la albumina una de las primeras proteínas en ser filtradas.

A partir de 1970 cuando Mogensen y Parvin estudiaron de manera sistematizada la fisiopatología de la nefropatía diabética encontraron diversos factores de riesgo que predecían la progresión de dicha entidad y que finalmente derivaban en enfermedad renal crónica terminal. Entre los factores mejor estudiados y que guardan una estrecha relación con la progresión de la enfermedad se encuentran: Descontrol hipertensivo, descontrol glucémico, presencia de albuminuria.

Entre los estudios más representativos respecto a esta cuestión encontramos el “Estudio para determinar el efecto de Ibesartan en la albuminuria en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2” Dicho estudio clínico controlado, prospectivo, doble ciego realizado en 2001 consistió en agrupar a 600 pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética ya conocida y evaluar el efecto del bloqueo del sistema renina angiotensina en la progresión del cuadro natural de la nefropatía diabética. El estudio consistió, en la administración de Ibersartan de 150 a 300Mcg, ambos grupos fueron seguidos durante un periodo de 24 meses, durante los cuales se hacían visitas de control mensuales con toma de tensión arterial así como cuantificación de proteínas en orina. Al finalizar el estudio ambos grupos mostraron un adecuado control de la tensión arterial sistémica, a su vez una disminución de la secreción de proteínas en orina en un periodo de 24 horas,

También se mostro que el uso de ibesartan como fármaco para control de la Ta tenia como resultado un efecto renoprotector lo anterior mostrado por medio de una correlación de COX que mostro un HR de 0.3 con un IC de 90% y una p estadísticamente significativa de 0.004.

En el año 2009, el estudio denominado fragilidad como predictor de complicaciones post quirúrgicas, realizado por el colegio americano de cirugía, busco ver la relación que existía entre los pacientes diagnosticados con síndrome de fragilidad y el riesgo de presentar complicaciones post quirúrgicas. El estudio consistió en una muestra inicial de 66 pacientes de los cuales al final 594 fueron protocolizados, las causas por las cuales los pacientes fueron excluidos del estudio fueron, enfermedad de parkinson, enfermedad des cardiovasculares previas, así como e utilizar medicamentos derivados de levo dopa. Si el paciente no tenia ninguno de estos factores de riesgo se considera daba apto para ingresar al estudio siempre y cuando contara con más de 65 años de edad.

Posterior a ingresar al estudio, los paciente recibieron una consulta pre operatoria la cual consistió en evaluación de factores de riesgo además de recibir atención por parte de un geriatra el cual por medio de los criterios establecidos por Freíd posterior a la realización de pruebas determinaba si el paciente era considerado como frágil o no.

Sin embargo posterior a determinar si el paciente era frágil o no se estratificaron a los pacientes en 3 grupos distinto, el primer grupo catalogado

como grupo de paciente robustos o no frágiles, es decir aquellos que no cumplían con criterio alguno de fragilidad, los pacientes pre frágiles, es decir aquellos que cumplían con 2 a 3 criterios, finalmente el grupo 3 que consistió en los pacientes francamente frágiles, es decir aquellos con 4 a 5 puntos de las escala de Fried.

Posterior a la estratificación y la homogenización de las muestras, se otorgo a los pacientes un riesgo quirúrgico dependiendo de la escala de ASA, Eagle, y puntaje de Lee, el primer puntaje obtenido fue sin agregar el síndrome de fragilidad como factor de riesgos, posteriormente por medio de un análisis de regresión simple se vio que los pacientes con diagnóstico de síndrome de fragilidad tenían con OR de 1.7 de presentar mayor estancia intrahospitalaria un OR de 2.5 de presentar complicaciones ost quirúrgicas y un OR de 3.2 de presentar infecciones nosocomiales, las tres variantes presentaron además un IC de 95% con $p < 0.005$ lo cual nos muestra que son estadísticamente significativas.

El estudio mostro que los pacientes con diagnostico de síndrome de fragilidad, guardaban una correlación con las complicaciones postquirúrgicas con un RR de 75%, por medio del estudio se mostro que el síndrome de fragilidad es un factor importante a considerara en la población geriátrica.

A pesar de que el término fragilidad es ampliamente utilizado por la sociedad médica, que refleja un estado de vulnerabilidad y la reducción de las reservas fisiológicas del organismo que lo predisponen a ser dañado por el medio.

No obstante de que esta terminología es ampliamente utilizada también debemos de considerar que, a pesar de que, este término es frecuentemente empleado, también es cierto que se desconoce con certeza el número de individuos que cumplen con todos los criterios para ser considerados netamente frágiles. A esto aunado que muchas veces se subestiman el número de individuos frágiles que llegan a consulta. Debido a lo anterior se considera que únicamente in 7% de la población mundial es considerada como frágil.

Desde su introducción en 1993 el término de fragilidad ha sufrido una serie de modificaciones, inicialmente como un estado en el cual las reservas energéticas del individuo disminuyen de tal modo que lo predisponen a efectos nocivos del medio, hasta llegar a lo que muchos autores catalogan como un estado premuerta, lo anterior debido a que varios estudios han mostrado una fuerte asociación entre el síndrome de fragilidad y entidades como enfermedad de parkinson, demencias no vasculares, así como eventos vasculares del tipo IAM o del tipo cerebrales.

En base a lo anterior y a la poca información que disponemos actualmente sobre la prevalencia del síndrome de fragilidad, el estudio FIT fue creado en el 2008 con la finalidad de establecer el número de individuos frágiles en una

serie de comunidades, dicho estudio consto con una muestra de 230 pacientes, los cuales fueron seguidos durante un periodo de un año en periodos de 3 mese en cada visita de seguimiento se utilizaron y midieron los criterios de Fried para determinar el número de individuos que desarrollaban dicho síndrome en un periodo de seguimiento de un año.

Dicho estudio considero cada uno de los criterios establecidos por Fried, dado que hasta le momento con el estándar de oro para el diagnóstico de síndrome de fragilidad. Se consideró la pérdida de peso no intencionada de 4.5 kilogramos o más en un periodo de un año, la disminución de la fuerza de presión medida en base a dinas, considerándose positiva en hombre menor a 30 kg, y mujeres menor a 18kg, la velocidad de desempeño, el numero de caídas, así como los requerimiento metabólicos fueron evaluados de igual forma. Se catalogaba a un individuo como frágil si cumplía al menos 3 de los criterios de Fried.

Actualmente la nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de los pacientes tanto con diagnóstico de DM2 como de DM1. Se define como nefropatía diabética a los pacientes con una excreción de albumina en orina de 24 horas de 300mg en un periodo de 24 horas. Si bien ha habido un crecimiento exponencial desde el año 1994 hasta la fecha según diversos registros globales, se estima que alrededor de un 8% de los pacientes con DM2 desarrollan nefropatía diabética.

Se estima que alrededor de un 75% de los pacientes mayores de 65 años de edad tiene daño a algún órgano blanco debido a nefropatía diabética. Este daño es dependiente de la edad así como del control glucémico se estima que, pacientes menores de 40 años presentan únicamente 30% de afección a órganos blanco.

Tanto en los pacientes con DM2 como en DM1 parece que el cuadro fisiopatológico de este tipo de pacientes es bastante similar, En diversas biopsias obtenida de pacientes con nefropatía diabética tanto con diagnósticos de DM1 como de DM2 se ha observado un patrón de daño intersticial, tubular, y glomerular de proporciones similares en ambos grupos de pacientes. Inicialmente se puede observar un crecimiento mesangial así como un aumento en el grosor de los capilares. Con el paso del tiempo tanto esta proliferación mesangial como engrosamiento capilar tiene como resultado una disminución y compromiso del flujo renal, lo cual tiene como consecuencia una pérdida de la función renal. Finalmente los datos de hialinosis se observan nivel macroscópico como lesiones de Kimmelstiel de igual forma por medio de microscopia electrónica es posible observar depósitos de albumina dentro de las paredes mesangiales en este tipo de pacientes.

La historia natural de los pacientes con nefropatía diabética es bastante florida y conocida, pasando de una hiperfiltración glomerular definida como una tasa de filtración glomerular superior a 140ml/dl conservada con un prueba de función renal, la cual se define como la primera etapa de nefropatía diabética. A lo que posteriormente pasa a una fase de lesión

silente en un periodo de 3 a 5 años, dicha fase es seguida por una fase de microalbuminuria también definida como nefropatía diabética incipiente definida como proteinuria de 300mg en 24 horas, sin embargo dicho dato de laboratorio no es un hallazgo constante se da sobre todo posterior a actividades físicas extenuantes, sin embargo la presencia de microalbuminuria aunque sea incipiente es uno de los hallazgos de laboratorio que nos habla de un daño tanto renal como endotelial. Posterior a la nefropatía incipiente encontramos una nefropatía diabética franca la cual cumple con criterios para síndrome nefrítico completo. Durante esta etapa observamos una disminución progresiva y constante de la tasa de filtrado glomerular, se estima que, durante esta etapa observamos una disminución de la tasa de filtrado glomerular que puede ir desde 10 ml/mn año hasta 20mil/min/año. Finalmente si no se realiza ningún tipo de intervención farmacológica.

Debido al gran impacto a nivel salud como a nivel económico que representan este grupo de pacientes se han llevado a cabo diversos estudios para la evaluación de estrategias para el control de la nefropatía diabética.

Planteamiento del problema

La prevalencia del síndrome de fragilidad si bien es variable dentro de diversas poblaciones, es una entidad bastante frecuente en nuestro medio, inicialmente definida de manera clínica, lo cual hace que su diagnóstico sea bastante laxo, si bien en un principio definido por medio de variables clínicas, se han buscado diversos marcadores, entre ellos leptina, interleucinas y proteína ce reactiva ultrasensible, sin embargo el uso de proteinuria no está considerado como tal en pacientes con nefropatía diabética.

La finalidad es determinar si existe una asociación entre el síndrome de fragilidad y nefropatía diabética así como su utilidad como marcador de fragilidad en dicha población

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre el grado de proteinuria en pacientes diabéticos y el síndrome de fragilidad?

JUSTIFICACIÓN

Debido a que en nuestro medio hospitalario gran parte de nuestra población entra dentro del grupo de pacientes geriátricos es importante determinar el grado de fragilidad que estos pacientes presentan dado las implicaciones tanto en hospitalizaciones así como en tiempo de estancia intrahospitalaria.

Además de lo anterior debemos de considerar que una gran parte de la mayoría de nuestros pacientes presentan complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus por lo que identificación de este grupo vulnerable es importante

HIPÓTESIS

⊙ Hipótesis Nula

- No existe asociación entre la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad

⊙ Hipótesis Alterna

- Existe una asociación entre la proteinuria en los pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad

OBJETIVOS

⊙ General

- Determinar si existe una asociación entre la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad

⊙ Específico

- Validar la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética como marcador de fragilidad

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Transversal
- Analítico

Se realizó en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y que cumplieran con criterios de fragilidad

El estudio se llevó a cabo de Agosto de 2012 a Diciembre del 2013, se realizó en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DM2 y que cumplieran con criterios de fragilidad de la consulta externa del HGT
- Pacientes que estén sin tratamiento
- Edad de 18 a 65 años.
- Ambos géneros
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento previo
- Pacientes con crisis hiperglucemias
- Pacientes con requerimiento dialíticos en agudo
- Pacientes con enfermedad renal estadio III o mas
- Pacientes con nefropatías primarias
- Pacientes con neoplasias
- Pacientes con proteinuria nefrótica
- Pacientes hospitalizados

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acepten tratamiento

Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
Fragilidad	Puntaje de 3 o más en escala de Fried	Cuantitativa Discreta	Chi cuadrada
Proteinuria	Proteínas en orina de 24 horas	Cuantitativa continua	Pearson

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

Procedimientos

1. Se captaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán.
2. Se les planteó el ingreso al estudio explicándoles los procedimientos a realizar.
3. Una vez que aceptaron participar en el estudio se les entregó el consentimiento informado (basado en la declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud) para que lo pudieran leer y les quedara claro su participación, para que posteriormente pudieran tomar la decisión de aceptar por escrito o no su participación.
4. A continuación a todos los pacientes se les realizó medición de peso, talla y exámenes de laboratorio generales.

5. Se tomó muestra de vía periférica venosa para estudio de Biometría hemática (incluyendo hemoglobina), Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), Electrolitos séricos(calcio y fósforo), recolección de proteínas en orina de 24 horas así como aplicación de cuestionario de Fried para determinar grado de fragilidad

6. Se otorgó información acerca del destino, uso, almacenamiento y procesamiento de las muestras.

7. Se les informó que se les daría seguimiento como pacientes de consulta del Hospital General Ticoman

Análisis estadístico

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U-de Mannwhitney nos muestra una p de 0.25 no significativa para este análisis de variables.

Respecto al IMC en el grupo control muestra una mediana de 27 y un p 25-75 de 22 y 29 de IMC en el grupo de casos una media de 23 y un p-25-75 de 20 y 27 con una p de 0.01

El análisis de proteinuria en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa (34%) y 23 pacientes con proteinuria en rango significativo (66%) mientras que en el grupo de casos 13 pacientes (37%) sin proteinuria significativa y 22 (63%) presentaban proteinuria en rango significativo. Con una p de 0.80 para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba de Chi cuadrada

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

donde: $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$;

w es una idea del valor aproximado del *OR* que se desea estimar;

p_1 es la frecuencia de la exposición entre los casos;

p_2 es la frecuencia de la exposición entre los controles; y

$z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y la potencia seleccionadas para el estudio. En particular, para un nivel de seguridad de un 95 % y una potencia estadística del 80 % se tiene que $z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$.

N = 70

RESULTADOS

Tomando en cuenta nuestros criterios de inclusión nuestra muestra total fue de 70 pacientes, de los cuales 33 mujeres (47%) y 37 hombre (53%).

La variable edad resulto ser no paramétrica con una media de 70 años con un percentil 25-75 de 67 y 74 años, con una edad mínima de 65 años y una máxima de 90 años.

Respecto a la variable de proteinuria 25 pacientes no tuvieron proteinuria en rangos significativos (36%) y 45 pacientes con proteinuria significativa (64%) tomándose como significativa 300mg en en 24 horas.

El índice de masa corporal fue una variable no parametrica con una mediana de 25.5 y un percentil 25-75 22 y 28 de IMC con un valor mínimo de 16 y máximo de 33.

En grupo control se encontraron 16 mujeres (46%) y 19 varones (54%) y en grupo de casos encontramos a 17 mujeres (48%) y 18 varones (52%) con una $p=0.811$ lo cual indica que la poblaciones son homogéneas entre si por lo tanto son comparables en este aspecto.

El grupo control una mediana de edad de 70 años y el p25-75 de 67 y 77 años respectivamente, mientras que en grupo de casos la mediana fue de 70 años y el p 25-75 fue de 62 y 70 años respectivamente.

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U-de Mannwhitney nos muestra una p de 0.25 no significativa para este análisis de variables.

Respecto al IMC en el grupo control muestra una mediana de 27 y un p 25-75 de 22 y 29 de IMC en el grupo de casos una media de 23 y un p-25-75 de 20 y 27 con una p de 0.01

Finalmente el análisis de proteinuria en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa (34%) y 23 pacientes con proteinuria en rango significativo (66%) mientras que en el grupo de casos 13 pacientes (37%) sin proteinuria significativa y 22 (63%) presentaban proteinuria en rango significativo. Con una p de 0.80 para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba de Chi cuadrada

Para el análisis de riesgo relativo respecto a proteinuria y síndrome de fragilidad encontramos un OR de 0.88 con IC de 0.29 a 2.62 con p de 0.70 lo cual no muestra que la presencia de proteinuria no se asocia con la presencia de síndrome de fragilidad en pacientes con nefropatía diabética.

Proteinuria | fragilidad

| 0 1 | Total

-----+-----+-----

0 | 12 13 | 25

1 | 23 22 | 45

-----+-----+-----

Total | 35 35 | 70

Pearson chi2(1) = 0.0622 Pr = 0.803

Tabla No 1. Correlación de Pearson con STATA
--

CONCLUSIONES

Las variables estudiadas es decir proteinuria y fragilidad no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las medias estudiadas entre ambos grupos

Los resultados del presente estudio nos permite concluir no existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables “proteinuria” y “síndrome de fragilidad” definido de acuerdo al cuestionario de Fried dado que por medio de la prueba de Chi cuadrada encontramos una p de 0.0622 lo cual no es estadísticamente significativo de igual forma el coeficiente de correlación por pearson muestra un pr de 0.80 siendo este no significativo

También se puede concluir de acuerdo a los resultados que ni la presencia de proteinuria, sexo e índice de masa corporal se asocian a la presentación de síndrome de fragilidad, sin embargo observamos por medio de regresión logística que la única variable asociada a la presencia de fragilidad es la edad del paciente

DISCUSIÓN

En nuestra población es alta la prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 así como sus complicaciones, siendo la nefropatía diabética la más frecuentemente encontrada. De igual forma debemos de considerar que la prevalencia del síndrome de fragilidad es cada días más frecuente debido a la longevidad de la población

Debido a lo anteriormente planteado debido a que hasta el momento el único método aprobado para el diagnóstico de síndrome de fragilidad es el cuestionario de Fried, el cual depende de la experiencia del encuestador, es importante encontrar un marcador útil para el síndrome de fragilidad

Nuestra intención fue evaluar la posible existencia de correlación entre el nivel de proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y pacientes con fragilidad para contar con una herramienta objetiva y estandarizada para diagnosticar dicha entidad

De acuerdo a nuestros resultados encontramos que a pesar de que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 es considerada como una enfermedad fragiliforme no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de esta complicación de diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de fragilidad

Es importante mencionar que los pacientes una vez captados en el estudio contaron con tratamiento adecuado. De igual forma debido que no existieron diferencias estadísticamente significativas en el muestreo podemos considerar que este fue adecuado y representativo de nuestra población

Debido a que la esperanza de vida es cada vez mayor en nuestra población es importante saber detectar el síndrome de fragilidad para de esta forma buscar estrategias para prevenirlo. Sin embargo debemos de considerar que a pesar de diversos estudios realizados aun no es posible encontrar un biomarcador que nos permita detectarlo de manera objetiva

En cuanto a la proteinuria ya diversos estudios han mostrado que la presencia de la misma tiene diversos efectos nocivos en el endotelio así como en el riesgo cardiovascular lo cual puede perpetuar el estado de inflamación que predispone a la presencia de fragilidad

Se diseñarán estudios con diferente metodología (cohortes) en donde se evalúen diversas variables que nos permitan encontrar marcadores para dicha condición

BIBLIOGRAFÍA

1. Besarab A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000;36: S13–23.
2. Levin A, Singer J, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27: 347–54.
3. Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152:991–6.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47.
5. Levin A. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11–5
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–100.
7. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501–10.
8. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:S3–7.
9. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney IntSuppl* 1999, 73:S14-S19
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998, 31:607-617.
11. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am SocNephrol* 2001, 12:2131-2138.
12. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E: Differential effects of 19-nor- 1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002, 139:279-284.
13. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E: Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am SocNephrol* 1999, 10:980-985.
14. Brandi L, Egfjord M, Olgaard K: Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uraemic men. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:829-842.
15. Nielsen PK: A direct inhibitory effect of 1α-hydroxyvitamin D3 on PTH secretion from bovine parathyroid glands. *J Am SocNephrol* 1997, 8:578A.

16. The Danish Society of Nephrology Danish National Registry Annual Report 2007 [<http://www.nephrology.dk>].
17. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm. Accessed September 16, 2009.
18. Rodriguez A, Martin A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):68-77.
19. Tentori F, Blayney M, Albert J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-530.
20. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17(3):209-216.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1er año	2do año	3er año	4to año
Planteamiento del estudio	X			
Inicio del reclutamiento de pacientes		X		
Procesamiento de las muestras		X	X	
Análisis estadístico de los datos			X	X
Redacción del artículo y envío a publicación				X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL TICOMAN

FECHA. _____

NOMBRE. _____ EDAD _____

GENERO _____

CAMA. _____ EXPEDIENTE _____

TA		FC		FR		TEMP		Peso		Talla		IMC	
----	--	----	--	----	--	------	--	------	--	-------	--	-----	--

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA.

BIOMETRIA HEMATICA. Fecha _____

PARAMETRO	VALOR
Hb	
Hto	
VCM	
HCM	
Plaquetas	
Leucocitos totales	
Neutrófilos	
Linfocitos	

QUIMICA S. Y E.S. Fecha _____

PARAMETRO	VALOR
Glucosa	
BUN	
Creatinina	
K	
Ca	
PO4	
Producto de solubilidad	

RECOLECTO: Jorge Luis Santiago Córdova RMI _____