Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

FOSFATASA ALCALINA TOTAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Por:

Humberto Aispuro Sánchez

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

Hermosillo, Sonora Agosto, 2019

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Humberto Aispuro Sánchez, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias

Dra. Rosa Olivia Méndez Estrada
Directora de Tesis

Dra. Graciela Caire Juvera
Integrante de Comité

Dra. María de los Ángeles Espinosa Cuevas
Integrante de Comité

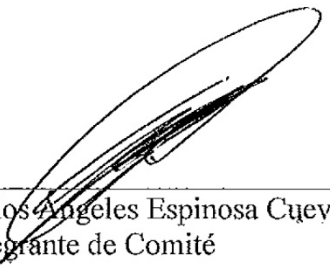
M. C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa
Integrante de Comité

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Humberto Aispuro Sánchez, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias

Dra. Rosa Olivia Méndez Estrada
Directora de Tesis

Dra. Graciela Caire Juvera
Integrante de Comité



Dra. María de los Ángeles Espinosa Cuevas
Integrante de Comité

M. C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa
Integrante de Comité

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis "Fosfatasa Alcalina Total y Densidad Mineral Ósea en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica" es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor Humberto Aispuro Sánchez, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director(a) de tesis.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.
Coordinación de Programas Académicos

CIAD

Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo recibido durante la realización del posgrado.

Al Centro de Investigación de Alimentación y Desarrollo, A.C. por las facilidades recibidas para la realización del posgrado, así como por el apoyo otorgado para realizar la estancia académica.

A la Doctora Rosa Olivia Méndez Estrada por la oportunidad que me brindó para ser parte de su equipo y realizar este trabajo. Gracias por todas las enseñanzas, consejos, por su tiempo, confianza y su amistad. Gracias por su gran compromiso y presencia durante todo el proyecto.

A la Doctora Graciela Caire Juvera por sus recomendaciones, enseñanzas y consejos estadísticos y epidemiológicos para realizar este trabajo.

A la Doctora Ángeles Espinosa Cuevas por sus observaciones y enseñanzas. Gracias por la invitación a realizar la estancia académica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, al cual también agradezco, por su hospitalidad y por brindarme tantos conocimientos, tanto teóricos como prácticos para el manejo del paciente renal en todos sus grados.

A la Maestra Gloria Guadalupe Morales Figueroa por sus consejos, enseñanzas y observaciones para mejorar los resultados que refieren al análisis dietético de este trabajo.

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) por abrirnos sus puertas para realizar este trabajo. Especialmente al Director de la Clínica de Medicina Familiar, el Dr. Julio Cesar Capdeville, a la Jefa de enfermeras Cruz Elena Larios por el gran apoyo que nos brindó en todo momento. Al Químico Martín Zamora por su gran interés y apoyo al trabajo y al Dr. Rodríguez Hernández por su ayuda. A los nefrólogos Francisco Javier Quesada y Marco Antonio Sau por su valioso apoyo y compromiso con los pacientes y con nosotros.

Al Maestro Orlando Tortoledo Ortíz por sus enseñanzas y apoyo técnico para la realización del proyecto.

Al Maestro Rogelio Ramos Enríquez por su apoyo técnico y consejos para realizar el proyecto.

Al equipo de trabajo, a Byron Chiquito, Ricardo Vega y Christian Hernández por su compromiso y dedicación para llevar a cabo este proyecto. Fueron parte fundamental de esto.

Al Lic. Gerardo Reyna Cañez por su colaboración bibliográfica para la realización de este trabajo.

Un agradecimiento especial a cada uno de los voluntarios que participaron en este trabajo, ¡GRACIAS!

DEDICATORIA

A Dios por tantas bendiciones y por permitirme lograr esta meta.

A mis padres por su incondicional apoyo y amor en todo momento. Los amo.

A toda mi familia, especialmente a mi abuela por su cariño y amor.

CONTENIDO

APROBACIÓN 2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL 4
DEDICATORIA 7
CONTENIDO 8
LISTA DE CUADROS 10
RESUMEN 11
ABSTRACT 12
1. INTRODUCCIÓN 13
2. EL SISTEMA RENAL 15
2.1. Función Renal y Filtración Glomerular 15
2.2. Enfermedad Renal Crónica y sus Etapas 15
2.3. Hemodiálisis como Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica 18
3. METABOLISMO ÓSEO 20
3.1. Complicaciones Óseas en la Enfermedad Renal 20
3.1.1 Osteodistrofia Renal 22
3.1.2. Alteración Óseo-Mineral Asociada a ERC 23
3.3. Métodos de Evaluación del Estado Óseo 24
3.3.1. Densitometría Ósea. 24
3.3.2. Biopsia Ósea. 25
3.3.3. Marcadores Bioquímicos del Recambio Óseo (MRO). 26
4. RIESGO DE FRACTURA Y PREVENCIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 29
5. HIPÓTESIS 30
6. OBJETIVOS 30
6.1. Objetivo General 30
6.2. Objetivos Específicos 30
7. MATERIALES Y MÉTODOS 32
7.1. Diseño del Estudio y Sujetos 32
7.2. Cuestionario de Datos Generales 33
7.3. Cuestionario de Nivel Socioeconómico 33
7.4. Determinaciones Bioquímicas 34
7.4.1. Fosfatasa Alcalina Total 34
7.5. Tasa de Filtración Glomerular 35
7.5.1. Cuantificación de creatinina sérica. 35
7.5.2. Cuantificación de Albúmina en Orina. 36
7.6. Evaluación Antropométrica 36
7.7. Densidad Mineral Ósea 36

CONTENIDO (Continuación)

7.8. Cuestionario de Consumo de Alimentos 37
7.9. Cuestionario de Actividad Física 37
7.10. Análisis Estadístico 38
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 39
9. CONCLUSIÓN 56
10.REFERENCIAS 57

LISTA DE CUADROS

Cuadros		Página
1	Clasificación de nefropatía por KDIGO, 2017……..……..	17
2	Características generalas de la población de estudio……..……..	39
3	Consumo de energía y algunos componentes dietarios para ambos grupos…...……..	43
4	Principales alimentos aportadores de calcio, fósforo y potasio…….....	45
5	Clasificación de ERC por grados según la TFG y albuminuria del total de participantes…….…….…..48	
6	Comparación de la prevalencia del estado óseo en fémur total+cuello de fémur y región lumbar de los pacientes con ERC en grados iniciales y grados avanzados…....49	
7	DMO de la región lumbar, cuello de fémur y fémur total y niveles de FAT en los grados iniciales y avanzados de la ERC.....52	
8	Comparación de DMO de las regiones lumbar, fémur total y cuello de fémur, ajustadas por sexo, IMC y FAT……..…….....53	

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta del 5 al 10% de la población mundial, como consecuencia principal de la diabetes, hipertensión y obesidad. Entre las afectaciones que se presentan en la salud destaca la del metabolismo óseo-mineral, con pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) de la región lumbar, cuello de fémur y fémur total. El objetivo del estudio fue comparar la DMO de las regiones lumbar, cuello de fémur y fémur total, así como el remodelado óseo a través de la fosfatasa alcalina total (FAT), de pacientes con ERC en grados iniciales con la de pacientes en grados avanzados, con y sin diálisis. El estudio fue transversal analítico e incluyó a derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. La DMO y la FAT se evaluaron por DEXA y ensayo cinético, respectivamente. De 132 pacientes con diabetes, hipertensión, obesidad o ERC, se excluyeron 50 debido a los criterios de exclusión. Se logró incluir a 82 voluntarios (34 en grados iniciales y 48 en avanzados). La DMO de los participantes en grados avanzados de ERC respecto a la de los grados iniciales fue menor en fémur total (0.9747 ± 0.129 vs 0.8845 ± 0.179) y en cuello de fémur (0.7831 ± 0.127 vs 0.7073 ± 0.157) ($p < 0.05$). Al comparar la DMO de la región lumbar y la FAT entre dichos grados de ERC no se observaron diferencias significativas ($p>0.05$), sin embargo, se observó una tendencia ($p=0.06$) de valores más altos en grados avanzados de ERC. Se encontró una correlación negativa de los valores de la DMO de fémur total ($r=-0.39$, $p<0.001$) y de cuello de fémur ($r=-0.38$, $p<0.001$) con la FAT. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue mayor en los participantes en grados avanzados de ERC comparada con los pacientes en grados iniciales, y el fémur fue la región ósea con mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis. En conclusión, se observó una afectación mayor en la DMO en los pacientes con ERC en grados avanzados respecto a la de grados iniciales. En cuanto al nivel de actividad física y el consumo de nutrimentos de los pacientes, es necesaria una vigilancia permanente dada su inadecuación. Resulta prioritario fomentar un control estricto de las enfermedades asociadas a daño renal para evitar el desarrollo y progresión de la ERC.

Palabras claves: Densidad Mineral Ósea, Enfermedad Renal Crónica, Osteoporosis**.**

ABSTRACT

The chronic kidney disease (CKD) affects from 5 to 10 % world´s population, as main consequence of diabetes, hypertension and obesity. Between the affectations present in health, what stands out is the osseous- mineral metabolism, with loss of bone mineral density (BMD) of lumbar spine, femur neck and total femur. The aim of this study was to compare the BMD of lumbar spine, femur neck and total femur, and bone remodeling through total alkaline phosphatase of CKD patients in initial stages with that of patients in advanced stages, with and without dialysis. The study was cross-sectional analytical and includes rightholders of the Institute of Security and Social Services of State Workers. The BMD and the total phosphatase alkaline were evaluated by DEXA and kinetic assay, respectively. Out of 132 patients with diabetes, hypertension, obesity or CKD, 50 were excluded due to exclusion criteria. It was possible to include 82 volunteers (34 in initial stages and 48 in advanced). The BMD of the participants in advanced stages of CKD with regard to the ones on early stages was less in total femur (0.9747 ± 0.129 vs 0.8845 ± 0.179) and femoral neck (0.7946 ± 2.097 vs 0.7073 ± 0.157) ($p < 0.05$), however, in this last marker, a trend was observed (=0.06) of higher values on advanced stages of CKD. It was found a negative correlation between the values of BMD of total femur ($r=-0.39$, $p<0.001$) and of femur neck ($r=-0.38$, $p<0.001$) and the tALP. The prevalence of osteopenia and osteoporosis was higher in the participants on advanced stages of CKD compared to those on initial stages, and the femur was the bone region with higher prevalence of osteopenia and osteoporosis. In conclusion, a greater affectation was observed in the BMD in patients with CKD on advanced stages in relation to the ones on initial stages. Regarding the level of the patient's physical activity and their consumption of nutrients, it was necessary a permanent vigilance due to their inadequacy. It is priority to foster a strict control of the diseases associated with kidney damage to avoid the development and progression of the CKD.

Keywords: Bone Mineral Density, Chronic Kidney Disease, Osteoporosis.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que afecta del 5 al 10% de la población mundial (OPS/OMS, 2015). Entre las consecuencias de la ERC se incluyen la pérdida progresiva de la función renal, múltiples problemas cardiovasculares, desórdenes en el metabolismo óseo-mineral y muerte prematura (Olgaard *et al*., 2010). Las complicaciones en el metabolismo óseo-mineral, se deben a que dicho metabolismo se regula por hormonas y factores de crecimiento, cuya síntesis o activación dependen de la función renal y por ello se ven severamente afectadas ante una enfermedad renal (Olgaard *et al*., 2010).

Las complicaciones del fallo renal se van presentando conforme la enfermedad progresa, ocasionando serias complicaciones en el metabolismo óseo-mineral a partir del grado 3 de la ERC. Prueba de ello, es el aumento en el riesgo relativo de fractura de cadera a partir del grado 3, donde una persona en este grado de ERC, tiene el doble de riesgo de presentar una fractura de cadera comparado con una persona sana (Dooley *et al*., 2008). En el grado 5 de la ERC, la función renal está prácticamente inactiva, lo cual conlleva a someterse a un tratamiento de sustitución renal; estas dos condiciones agravan el deterioro de la masa ósea, de tal manera que el riesgo de fracturas aumenta considerablemente. En el caso de la fractura de cadera se ha reportado (Lavorato *et al*., 2018) que el riesgo puede ser hasta 10 veces mayor en personas con terapia de reemplazo renal, en comparación con personas sanas. Así mismo, se ha observado que alrededor del 50% de los pacientes en grado 5 de ERC ha sufrido al menos una fractura por fragilidad ósea (Mittalhenkle *et al*., 2004; Arboleya *et al*., 2011).

Dichas situaciones conllevan a afectaciones económicas de los familiares de estos pacientes y de Instituciones de Salud Pública. En México, en el 2011 se estimó que los gastos atribuidos a esta enfermedad alcanzaban hasta 11 mil millones de pesos al año (Duran-Arenas *et al*., 2011).

Por otra parte, en pacientes con ERC en grados avanzados con calcificaciones óseas y vasculares, la DMO evaluada por DEXA podría no reflejar riesgo de fractura, a pesar de que dicho riesgo esté presente derivado de la pérdida de la microarquitectura y ultraestructura ósea. Ante esa posibilidad, se recomienda el uso de uno o varios indicadores bioquímicos de recambio óseo que, en conjunto con la DMO, den certeza de la afectación de los huesos. Al respecto, Bergman *et al*.

(2017), reportaron correlaciones negativas entre los valores de DMO total y las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina total y fosfatasa alcalina específica de hueso.

Ante la falta de estudios renales y óseos y el hecho de que la ERC y las alteraciones óseo-minerales sean asintomáticas en los grados iniciales del daño renal, resulta difícil prevenir el progreso de la ERC y la pérdida de masa ósea y sus consecuentes costos. Por ello es importante diagnosticar la ERC, incluyendo el estado de salud óseo, desde los grados iniciales hasta las etapas avanzadas, con y sin diálisis de la ERC.

En esta tesis se comparó la densidad mineral ósea de las regiones lumbar, fémur total y cuello de fémur y la remodelación ósea medida por fosfatasa alcalina total en pacientes con enfermedad renal crónica en los grados 1 y 2 respecto a aquellos en grados 3, 4 y 5 con y sin diálisis.

2. EL SISTEMA RENAL

El aparato renal se conforma por dos riñones situados en la parte posterior del abdomen fuera de la cavidad peritoneal, además de venas, arterias y conductos urinarios, por donde se desecha la orina. Entre sus funciones destaca la eliminación de los materiales de desecho producto de la ingestión de alimentos. Una segunda actividad vital, es controlar el volumen y la composición de los líquidos corporales. Dichas acciones fisiológicas las realizan los riñones filtrando el plasma y eliminado las sustancias del filtrado, a la vez que reabsorben las que se requieren para su reutilización. Los principales productos que el cuerpo necesita eliminar son la urea, la creatinina, el ácido úrico, productos finales del metabolismo de la hemoglobina y algunos metabolitos de las hormonas (Guyton y Hall, 2016).

2.1. Función Renal y Filtración Glomerular

La nefrona es la unidad funcional de los riñones y está situada en los capilares glomerulares dentro de los túbulos renales. El proceso de filtración regula el volumen y la composición del plasma, a través de procesos de reabsorción y secreción tubular. Por ello, el filtrado puede ser una medida de la velocidad de eliminación de sustancias innecesarias para el organismo, así como de la reabsorción de las que sí necesita. Cuando hay un problema renal se presentan fallas en el proceso de filtración, manifestándose con disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), es decir pérdida de la función de las nefronas (Guyton y Hall, 2016; Barret *et al*., 2015).

2.2. Enfermedad Renal Crónica y sus Etapas

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mundial que genera grandes costos a nivel familiar y en los servicios de salud pública. Además, dado que causa daños a la mayor parte

de órganos y sistemas, se asocia a una fuerte afectación en la calidad de vida, a un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular y a muerte prematura (Hill *et al*., 2016). La existencia de lesión renal o una filtración glomerular <60 ml/min 1.73 m^2 por un periodo ≥ 3 meses, definen la presencia de la ERC (Ribes *et al*., 2004).

Los grados de la ERC se describen con base a la reducción de la TFG, a partir de la concentración de creatinina en sangre y por la presencia de proteínas en orina, específicamente albúmina. La creatinina sérica es un producto de desecho en la sangre, que proviene del metabolismo proteico de la dieta y la degradación normal de los músculos en el cuerpo. A nivel sanguíneo, la concentración adecuada (0.71-1.26 mg/dL en mujeres y 0.59-1.15 mg/dL en hombres) de creatinina se mantiene gracias a que se elimina de la sangre por los riñones y se desecha en la orina. Cuando hay falla renal los niveles de creatinina se elevan en sangre y el aumento es mayor cuando la enfermedad renal está avanzada (Leyva *et al*., 2004).

Para determinar la TFG con base en la creatinina sérica se han usado algunas fórmulas que incluyen edad, sexo y raza. En la actualidad la ecuación más utilizada es la que formularon Levey *et al*. (2009), llamada CKD-EPI y tiene ventajas sobre otras ecuaciones, ya que estima la TFG, sin sobreestimar el valor del filtrado. Dicha ecuación incluyó en su desarrollo, datos de personas mexicanas por lo que la estimación de la TFG es más certera para nuestra población (Salvador-González *et al*., 2013; Arreola-Guerra *et al*., 2014).

Los diferentes grados de la ERC se determinan midiendo la TFGe (utilizando los niveles de creatinina sérica) y la albúmina en orina. En la tabla 1, se muestran los cinco grados de la ERC, observándose que la gravedad de la enfermedad avanza en la medida que la TFGe disminuye. Además de la TFGe, la clasificación de la ERC considera los niveles de albúmina en orina, expresados como mg de albúmina/g de creatinina en orina, (mg/g), de tal manera que, a mayor presencia de esta proteína, mayor es la gravedad de la ERC y mayor el riesgo de eventos cardiovasculares. En los dos primeros grados de ERC, cuando la albúmina en orina es menor de 30 mg/g, no existe riesgo cardiovascular.

Cuadro 1. Clasificación de Nefropatía por tasa de filtración glomerular y albuminuria.

Clasificación de ERC por TFG y Albuminuria KDIGO 2012				**Categorías de Albuminuria Persistente**		
				A1	**A2**	**A3**
				Incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorías de TFG (ml/min/ 1.73m^2)	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve-moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada-severa	30-44			
Descripción y Rango	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Fuente: Cuadro modificado de KDIGO, 2017. G1: grado 1 de ERC; G2: grado 2 de ERC; G3a: grado 3 de ERC con menor riesgo cardiovascular; G3b: grado 3 de ERC con mayor riesgo cardiovascular; G4: grado 4 de ERC; G5: grado 5 de ERC. Verde: bajo riesgo; amarillo: moderadamente incrementado; naranja: alto riesgo; rojo: muy alto riesgo.

Los pacientes con ERC en etapa terminal (G5) requieren de un tratamiento que supla la función renal, diálisis peritoneal o hemodiálisis, mientras se realiza un trasplante de riñón. La decisión médica respecto al procedimiento dializador a aplicar, se basa en las características del paciente y de la disponibilidad del tratamiento en los centros de atención médica (Carrasco *et al*., 2013).

Las personas que padecen ERC pueden permanecer asintomáticos por un periodo prolongado debido a que logran un nuevo estado basal, donde las concentraciones de los productos del metabolismo de alimentos no son suficientemente grandes para causar una intoxicación. Incluso en etapas de rápido progreso (grados 3a, 3 b y 4), la ausencia de síntomas es común, dada la carencia de receptores para el dolor en el parénquima renal (Mcphee *et al*., 2000).

2.3. Hemodiálisis como Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica

La diálisis es "la difusión de moléculas en solución a través de una membrana semipermeable en un gradiente de concentración electroquímico" (Depner, 1991). Fundamentado en este principio, la hemodiálisis es la terapia de sustitución renal más utilizada cuando los riñones presentan falla permanente. Esto permite que la sangre fluya a través de un equipo con un filtro externo compuesto por membranas que eliminan los desechos y líquidos corporales. La sangre filtrada es devuelta al organismo (NIDDK, 2007).

El principal objetivo de la diálisis es restaurar el ambiente de fluido intracelular y extracelular, característicos de la función renal normal. Esto se logra por medio del transporte de solutos: la urea de la sangre se transfiere al dializado, mientras que el bicarbonato pasa del dializado a la sangre. Los determinantes primarios de la difusión son el peso molecular y la concentración de solutos. Las moléculas pequeñas, como la urea, se difunden rápidamente, mientras que las de mayor tamaño, como el fosfato, albúmina y solutos fijados a proteínas, lo hacen de forma lenta. En adición a la difusión, los solutos pueden pasar a través de poros en la membrana, por medio de un proceso conectivo impulsado por gradientes de presión hidrostática u osmótica, llamado ultrafiltración. Durante este proceso no hay intercambio de concentración de solutos, su propósito primario es remover el exceso de agua corporal (Himmelfart y Ikizler, 2010; Locatelli *et al*., 2002).

Las guías de la práctica clínica para el manejo de enfermos renales aconsejan el tratamiento de diálisis de dos a tres veces por semana (KDOQI 2015), pero en general, se aplica tres veces por semana como frecuencia predeterminada. Esto, a pesar de que se señala que los beneficios de la hemodiálisis pueden detectarse con menos sesiones, sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados que evidencien los resultados de los tratamientos aplicados con menor frecuencia (Kalantar-Zadenh *et al*., 2014).

En cuanto al grado de la ERC recomendado para el inicio de la hemodiálisis existen controversias. Por una parte, se surgiere que el inicio sea en el grado final del daño renal, ya que en una etapa temprana puede acelerarlo (Cooper, 2010). La respuesta inflamatoria producida por la bioincompatiblidad, aunado al descenso de la perfusión renal, ambos causados por la hemodiálisis, contribuyen a la pérdida progresiva de la función residual de los riñones (Locatelli

et al.2002; Fernández-Lucas *et al*. 2012). Por el contrario, estudios observacionales sugieren que el inicio temprano de la diálisis, puede aumentar la sobrevivencia y calidad de vida de los pacientes y disminuir las complicaciones que se presentan en la ERC terminal. Además, el inicio temprano de la terapia de sustitución renal contrarresta los síntomas de uremia (Bonomini *et al*., 1986; Tattersall *et al*., 1995).

La Fundación Nacional del Riñón de los Estados Unidos, recomienda que el inicio del tratamiento de diálisis se aplique a una TFG de 10 mL/min/1.73 m^2 (NKF-K/tDOQI, 2006), mientras que la sociedad canadiense de nefrología ha recomendado iniciar a una TFG menor a 12 mL/min/1.73m^2. De acuerdo a Deziel *et al*., (1999), ante la falta de evidencia de uremia o desnutrición, la hemodiálisis puede esperar.

En conclusión, el inicio de la hemodiálisis en el momento oportuno es crucial para evitar en lo posible, la pérdida de la función renal residual. La aplicación de este tratamiento de manera pertinente puede proporcionar una mejoría en la calidad de vida, supervivencia y control de los parámetros del metabolismo calcio/fósforo, parte fundamental del metabolismo óseo (Orte, 2011; Merino, 2016; Rosansky *et al*., 2009).

3. METABOLISMO ÓSEO

El hueso es un tejido conectivo compuesto de células que producen una matriz extracelular y un componente cristalino (hidroxiapatita o fosfato de calcio) donde se encuentran las células propias de este tejido. El metabolismo óseo se caracteriza por un continuo recambio constituido por dos procesos, la formación y la resorción ósea. Este proceso es conocido como remodelado óseo donde osteoblastos, osteoclastos y osteocitos juegan un rol imprescindible (Olgaard *et al*., 2010; Astudillo *et al*., 2016).

El proceso de la constitución esquelética depende de los osteoblastos, responsables del revestimiento óseo y de la producción de los constituyentes de matriz ósea: colágeno y sustancias fundamentales. Diferentes compuestos producidos durante la generación ósea se liberan a la circulación y se utilizan como marcadores de formación ósea (enzimas, proteínas de la matriz de colágeno y no colágeno y factores de crecimiento), como la fosfatasa alcalina total (FAT), fosfatasa alcalina específica de hueso, osteocalcina, entre otros (Olgaard *et al*., 2010; Costa y Bilezikian, 2013).

La resorción ósea depende de osteoclastos, células multinucleadas que generalmente están en contacto con una superficie ósea calcificada. Los marcadores de la resorción ósea son los productos de la degradación de colágeno, los cuales pueden cuantificarse en sangre o en orina (Costa *et al*., 2015). Las mediciones en suero han reemplazado las mediciones urinarias debido a una mejor precisión de la prueba (Olegard *et al*, 2010; Caetano-Lopes *et al*., 2007).

En personas cuya DMO se encuentra normal, los marcadores de recambio óseo (MRO) tienen el potencial de predecir una posible pérdida ósea subsecuente. Las mediciones de MRO en sangre u orina pueden ser influenciados por varios factores incluyendo: vía de excreción, alimentación, fármacos, ejercicio, entre otros (Costa *et al*., 2015). En pacientes con ERC en etapas avanzadas, el comportamiento cambiante de estos datos complica su interpretación, así como la variabilidad de las técnicas en los ensayos disponibles.

La principal fuente de calcio iónico en el cuerpo humano es el sistema óseo. Este y los riñones son responsables del homeostasis mineral, regulando el metabolismo de calcio y fósforo. Debido a la fuerte relación que hay entre el sistema esquelético y el renal, cuando hay ERC se presentan bastantes manifestaciones en los huesos que afectan fuertemente al paciente (Astudillo *et al*., 2016).

3.1. Complicaciones Óseas en la Enfermedad Renal

Las complicaciones del metabolismo óseo-mineral son comunes en la ERC y se acentúan en sus etapas avanzadas. Esto se debe a que el metabolismo óseo-mineral se regula por hormonas y factores de crecimiento que dependen de la función renal y al haber falla en este sistema lo hay también en los procesos óseo-minerales. Estas hormonas son: la paratiroidea (HPT), el calcitriol y las fosfatoninas, las cuales combinan su efecto actuando en el hueso, el intestino y el riñón. Este último regula la reabsorción de calcio y fosfato. En la ERC estos procesos no se realizan adecuadamente (Olgaar *et al*., 2010; Nybo *et al*., 2013).

La falla renal tiene dos efectos principales, el primero es la disminución en la formación de calcitriol debido a que la conversión de 25(OH)Vit D a 1,25 $(OH)_2$ vit D no se efectúa, y como consecuencia la absorción de calcio a nivel intestinal disminuye. Este fenómeno ocurre desde los grados 2 y 3 de la ERC (Torregrosa *et al*., 2011). Adicionalmente, ante la disminución de la absorción intestinal de calcio, se presenta un aumento de HPT que actúa estimulando la resorción ósea, liberándose los constituyentes del hueso y elevando así, los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Entonces, la hipocalcemia producida por la ausencia de calcitriol se compensa parcialmente por la acción de la HPT, aumentando los niveles de calcio en sangre, pero afectando negativamente a los huesos (Albalate *et al*., 2012).

El segundo efecto de la falla renal, es la disminución de la velocidad de filtración glomerular. En etapas avanzadas de la ERC, el deterioro de la filtración glomerular provoca acumulación de fosfatos, es decir hiperfosfatemia (Albalate *et al*. 2012; Cunninham *et al*., 2011; Rendon *et al*., 2015). Niveles altos, pero dentro del rango normal se han asociado a calcificación vascular y a progresión de la ERC (Kestenbaum *et al*., 2005). Entre las consecuencias de los niveles elevados de fósforo en sangre está su unión con calcio sérico formando fosfato de calcio y provocando, por lo tanto, hipocalcemia. A su vez, la hipocalcemia induce la liberación de HPT y el ciclo de pérdida de masa ósea se repite (Albalate *et al*., 2012).

Entonces, la afectación negativa en la calidad de vida de los pacientes con ERC aumenta con los problemas óseo-minerales que aparecen en la progresión del fallo renal. De hecho, la incidencia de fractura de cadera aumenta de manera inversa a la cantidad de filtrado glomerular, siendo la

osteodistrofia renal, la alteración óseo mineral asociada a la ERC y la osteoporosis, los problemas que más afectan a los pacientes renales crónicos (Arboleya, 2011).

Los desórdenes en el tejido óseo, metabolismo mineral y calcificación vascular asociado a la ERC, son factores de riesgo asociados a un aumento en la morbilidad cardiovascular (Moe *et al*., 2007), y a riesgo de fracturas. Estos factores van deteriorando la calidad de vida (Moe y Chen, 2004) afectando directamente las áreas de desempeño del paciente (Contreras *et al*., 2007). De hecho en pacientes con terapia de reemplazo renal, la principal causa de muerte son los eventos cardiovasculares y la ocurrencia de estos se asocian a la presencia de calcificaciones vasculares, mismas que se van presentando conforme la ERC avanza (Moe, 2007).

3.1.1 Osteodistrofia Renal

Este término ha sido tradicionalmente utilizado para referirse a las alteraciones óseo-mineral en los pacientes que presentan ERC (Torregrosa, 2011). Para autores como Arboleira *et al*. (2011), este concepto es insuficiente ya que no cubre problemas como la calcificación vascular u ósea. A causa de la imprecisión y falta de objetividad del término "Osteodistrofia renal" se realizaron diferentes consensos por expertos, para integrar y dirigir mejor estas terminologías.

En 2005 se realizó una reunión de consenso por expertos convocada por la "*Kidney Disease Improving Global Outcomes"* para definir y clasificar la osteodistrofia renal y los problemas óseo minerales derivados de la ERC (K/DIGO, 2005). Las conclusiones derivadas de este consenso cambiaron la definición de osteodistrofia renal, definiéndola como las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC. Para la realización de este diagnóstico se requiere una biopsia ósea.

La osteodistrofia renal se clasifica en dos tipos: alto remodelado y bajo remodelado. La primera es cuando hay un elevado recambio óseo, tiene un perfil histológico definido como osteítis fibrosa y la causa es el hiperparatiroidismo secundario. La osteodistrofia renal de bajo remodelado tiene que ver más con la tasa de mineralización ósea, que pueden ser: 1) osteomalacia, que es una mineralización escasa y 2) enfermedad ósea adinámica caracterizada por una mineralización normal. El alto y bajo remodelado pueden estar asociados a una masa

ósea normal, aumentada o disminuida, en función de la magnitud de pérdida de masa ósea (Lorenzo *et al*., 2007).

La osteodistrofia renal y la enfermedad ósea adinámica se presentan desde las etapas tempranas de la ERC. Esta alteración es una de las más frecuentes en los estadios tempranos de la ERC y es más prevalente en personas de mayor edad. Esta se presenta por hipercalcemia, debido a la captación disminuida de calcio en el hueso (Lobão *et al*., 2004). Por ello, el monitoreo intensivo del estado óseo debe iniciar desde etapas tempranas de la enfermedad renal (Bellorin-Font *et al*., 2013).

3.1.2. Alteración Óseo-Mineral Asociada a ERC

El término, "Alteración óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica" (DOM-ERC), incluye todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que se presentan como resultado del deterioro del metabolismo mineral en la ERC (KDIGO, 2009). Dichas alteraciones pueden desarrollarse por la presencia de una manifestación, o bien cuando hay una combinación de estas. Las anormalidades del calcio, fósforo, HPT y Vitamina D pueden ser una manifestación. Las demás alteraciones pueden ser en el remodelado, mineralización y volumen óseo, crecimiento o aumento de la fragilidad del esqueleto y calcificaciones de tejidos blandos o cardiovasculares (Torregrosa *et al*., 2011).

En la ERC grados 2 y 3 inicia el decremento en la síntesis de calcitrol con la subsecuente disminución en la absorción intestinal de calcio. Este hecho contribuye al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y enfermedad metabólica ósea.

Las glándulas paratiroideas tienen dos receptores, uno es el de la vitamina D y el otro es el receptor-sensor de calcio. Cuando la enfermedad renal progresa, la cantidad de receptores de vitamina D disminuye, el mismo estado de la uremia disminuye la estabilidad del ARNm del receptor de vitamina D, produciendo así un descenso de este. El déficit del receptor de vitamina D produce resistencia a la acción inhibitoria de la vitamina D sobre la síntesis de PTH, lo que conlleva a la resorción ósea (Torregrosa *et al*., 2011). Por otro lado, el receptor-sensor de calcio se sitúa en la superficie de las células paratiroideas y detecta cambios mínimos en el nivel de

calcio sérico. El desarrollo progresivo del hiperparatiroidismo secundario a la ERC se asocia a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroideas (Hsu *et al*., 1997).

3.3. Métodos de Evaluación del Estado Óseo

El monitoreo y evaluación del sistema óseo es importante porque mide la remodelación del hueso. Cuando hay ERC, esta valoración se torna más importante. La evaluación del estado óseo debe tomarse en cuenta para la población en general, pero el enfoque debe ser mayor en enfermos renales tanto en etapas iniciales como en avanzadas. Para esta evaluación se usan distintos métodos, entre ellos los de imagen, como la densitometría ósea, la biopsia ósea (estándar de oro) y los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

3.3.1. Densitometría Ósea.

La densidad mineral ósea (DMO) es medida por absorciometría de energía dual de rayos X (DXA). Este parámetro se utiliza para evaluar el riesgo de fractura en sujetos con función renal normal (Tan *et al*., 2016). Para pacientes con ERC entre los grados 3 y 5 con hemodiálisis, se recomienda no medir de manera rutinaria la densidad ósea como diagnóstico de algún problema óseo-renal ya que no predice el riesgo de fracturas en enfermos renales (National Kidney Foundation-KDIGO, 2009). Es importante mencionar que se necesitan realizar más estudios para que esta recomendación tome más fuerza (Miller *et al*., 2008).

El uso de la densitometría ósea, como predictor de riesgo de fracturas en pacientes con ERC tiene algunas limitaciones. Entre ellas, la presencia de calcificaciones vasculares e hipercalcificaciones óseas formadas durante el desorden óseo-mineral, las cuales interfieren con la medición de la DMO (Bergman *et al*., 2017). Con la finalidad de verificar el estado óseo utilizando la medición de la DMO en enfermos renales crónicos con diálisis y hemodiálisis, se recomienda el uso de

marcadores bioquímicos del recambio óseo como apoyo a la densitometría con DXA (Nybo *et al*., 2013; NKF-KDIGO, 2009).

Carrasco *et al*. (2013), compararon la DMO y el contenido mineral óseo entre pacientes con ERC en hemodiálisis y sujetos sanos, encontrando valores disminuidos en los pacientes con ERC en hemodiálisis. Un estudio similar realizado por Nybo *et al*. (2013), en pacientes con diálisis peritoneal y hemodiálisis, donde midieron la DMO e identificaron biomarcadores relacionados a esta medida, encontraron que los pacientes con terapia de sustitución renal, mostraron valores bajos en la DMO de cuello de fémur comparado con el grupo control. Se observó, además, una asociación positiva entre la FAT y la DMO disminuida.

3.3.2. Biopsia Ósea.

Para lograr un diagnóstico preciso del tipo de alteración ósea, se debe realizar una biopsia de hueso. Este procedimiento es considerado el estándar de oro (Jean *et al*., 2012). Para realizarlo es necesaria la utilización de un trocar de 8 mm de diámetro para obtener una muestra de hueso iliaco que incluya áreas corticales y el hueso esponjoso correspondiente, por ello esta técnica se considera invasiva (Miller, 2008). El uso de la biopsia ósea se considera la más adecuada para pacientes con ERC en etapas avanzadas y con diálisis (Torregrosa *et al*., 2011).

La realización de la biopsia ósea no debe ser una práctica indicada en cualquier situación, considerando que puede ser cara, invasiva y que requiere de personal altamente capacitado para su realización, este procedimiento está indicado solo bajo ciertas condiciones, aunque no está limitada solo a ellas. Las guías KDIGO (2009), reconocen las dificultades y recomienda que se limite a realizar en pacientes con ERC en estadio 3 a 5 o con diálisis, que presenten fracturas inexplicables, dolor persistente, hipocalcemia o hipofosfatemia inexplicadas y en los casos de osteopatía por aluminio.

Jarava *et al*. (2000), estudiaron 73 biopsias óseas de pacientes con hemodiálisis, para observar la superficie osteoblástica activa, superficie osteoide, perímetro óseo, superficie relativa de formación, superficie de resorción activa, entre otras características comunes. Con el comportamiento de estos marcadores histológicos, diagnosticaron las diferentes histopatologías

de la osteodistrofia renal, como enfermedad ósea leve, cuando el nivel de fibrosis era mayor a 5%. La osteítis fibrosa se presentó cuando la tasa de formación ósea referida a superficie trabecular total fue mayor a 0.031 µm3 /µm2 /día. Con la biopsia ósea se puede identificar cualquier enfermedad ósea aún en la ERC.

3.3.3. Marcadores Bioquímicos del Recambio Óseo (MRO).

Los marcadores bioquímicos del recambio del hueso son resultado del constante remodelado óseo. Un estudio de MRO proporciona una idea de la dinámica del recambio óseo visto en el envejecimiento y en distintas patologías como la osteoporosis, donde se observa un deterioro de la microarquitectura ósea y afectación a la DMO. Estas alteraciones se pueden evaluar mediante MRO, sirviendo como herramienta complementaria de la DMO en la evaluación del riesgo de fractura (Shetty *et al*., 2016).

Brixen y Eriksen (2006), consideraron que los MRO tienen varias ventajas, dentro de las principales es que no son invasivos, son relativamente económicos, pueden repetirse y reflejan la actividad de remodelado en el esqueleto. Cavalier *et al*. (2016), concuerdan con esas ventajas y además mencionan que estos marcadores reflejan los cambios del metabolismo óseo más rápidamente. Sin embargo, indican que también tienen algunas desventajas, como el no proveer información sobre el trabajo de células individuales, no distinguir claramente entre la formación de la matriz ósea y la mineralización, y tampoco diferenciar visiblemente entre el recambio óseo trabecular y cortical.

Hay incertidumbre para la aplicación clínica rutinaria de los MRO, basada en la falta de especificidad del tejido óseo y la inhabilidad para distinguir la actividad metabólica de los diferentes compartimentos del hueso. Para el caso del colágeno tipo I que se encuentra distribuido en distintos tejidos, si este se midiera como marcador de recambio óseo, el valor pudiera ser alterado por la proveniencia de colágeno de otros tejidos. Garnero (2014), mencionó que los marcadores más específicos y sensibles a la formación ósea son la osteocalcina total sérica, la isoenzima de la fosfatasa alcalina de hueso y el procolágeno tipo I propéptido N-terminal, que refleja la velocidad de síntesis del constituyente principal del tejido óseo. Para evaluar la

resorción ósea, Garnero (2014), concluyó en su revisión que la mayoría de los estudios se basan en la detección en suero u orina de los productos de degradación del colágeno tipo 1, que incluyen pyridinolina y desoxipiridinolina y fragmentos de colágeno tipo 1 de catepsina K y matriz de metaloproteinasas.

Expertos de la Fundación Internacional de Osteoporosis, revisaron los MRO, recomendando el uso sistemático del suero procolágeno tipo I para la medir la formación ósea, mientras que para la medición de la resorción ósea recomendaron la utilización de catepsina K en suero (Vasikaran *et al*., 2010).

Por otra parte, Quanle *et al*. (1995), midieron la variación de HPT en sangre y tomaron biopsias óseas para comparar el recambio óseo con la HPT sérica, encontrado que cuando los niveles de HPT se encontraban por encima de los 450 pg/ml, fueron 100% específicos para un alto recambio óseo en pacientes con hemodiálisis. También observaron que cuando los niveles de HPT estaban entre 65 y 450 pg/mL, el valor predictivo para el recambio óseo en pacientes con hemodiálisis era menor, con una especificidad de 67.3 a 87%. De este modo, estos investigadores concluyeron que el recambio óseo, no puede predecirse mediante la medición de HPT en suero en pacientes con tratamiento de diálisis, concordando también con Jean *et al*. (2012), que refieren que niveles séricos de HPT es un pobre predictor del recambio óseo en estos pacientes.

Bergman *et al*. (2017), recomendaron la fosfatasa alcalina (total y específica de hueso) como un marcador confiable cuando hay ERC, debido que sus concentraciones séricas no se ven afectadas por la tasa de filtración glomerular. Este marcador tiene varias isoenzimas, entre ellas la fosfatasa alcalina ósea, que se libera en suero al aumentar la remodelación ósea, acrecentando así sus concentraciones (Jean *et al*., 2012).

Jean *et al*. (2012), estudiaron a pacientes con ERC en hemodiálisis y encontraron que no había diferencias entre el uso de la FAT y fosfatasa alcalina ósea para explicar el recambio óseo. De igual manera, Bergman *et al*. (2017), estudiaron la relación de ambas fosfatasas con la DMO y concluyeron que las dos son igual de precisas. En ese trabajo se midió la DMO y la FAT y específica de hueso en 124 pacientes con diálisis, encontrando niveles altos de las fosfatasas alcalinas en suero, cuando los valores de DMO estaban disminuidos. Así mismo, Park *et al*. (2010), evaluaron la DMO y la FAT en suero en 154 pacientes con hemodiálisis, encontrando niveles aumentados del marcador de recambio óseo cuando la DMO estaba disminuida.

Las limitaciones de la biopsia de hueso para evaluar el recambio óseo dan sustento al uso de MRO en la práctica clínica diaria. Este hecho está confirmado por las guías de práctica clínica KDIGO (2017), a la vez que recomiendan realizar más estudios para encontrar mayor evidencia de su utilidad.

4. RIESGO DE FRACTURA Y PREVENCIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El riesgo de fractura se ve aumentado conforme la edad de las personas incrementa y la incidencia es mucho mayor en pacientes con ERC. Además, en personas con tratamiento de diálisis, la incidencia de fractura de cuello de fémur es aproximadamente cuatro veces mayor comparada con la población sana (Alem *et al*., 2002). El aumento progresivo de fracturas, sugiere factores de riesgo inducidos por la falla renal (Dooley *et al*., 2007).

Los factores de riesgo de fractura para la población general incluyen historial familiar de fractura, fracturas previas, etnicidad, estructura ósea, deficiencia hormonal, tabaquismo, alcoholismo y caídas. Si bien esos factores son independientes de la presencia de ERC, el riesgo aumenta con la enfermedad (Nickolas *et al*., 2008), debido a la neuropatía periférica de diabetes, uremia y la alta prevalencia de sarcopenia.

Para pacientes con osteoporosis y enfermos renales en grados 1 y 2, el diagnóstico y tratamiento para la DMO no varía respecto al que se realiza en pacientes con función renal adecuada. En cambio, cuando hay ERC en grados avanzados, la densitometría ósea por sí sola, es insuficiente para predecir un posible riesgo de fractura (Nybo *et al*., 2013). Es evidente que el riesgo de fractura en pacientes con ERC es elevado, además es independiente de los factores de riesgo de la población general. Por esto, es indispensable mantener un constante y adecuado monitoreo del estado óseo en enfermos renales, con métodos y técnicas apropiadas que permitan ver el estado del hueso, especialmente en los estadios de ERC avanzados, para así evitar en lo posible la ocurrencia de fracturas.

.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (grados 3, 4 y 5) con o sin diálisis, presentan menor densidad mineral ósea y mayor remodelación ósea, medida por fosfatasa alcalina total, respecto a pacientes con el mismo padecimiento, pero en grados iniciales (1 y 2).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

Comparar la densidad mineral ósea de las regiones lumbar, cuello de fémur y fémur total y la remodelación ósea medida por fosfatasa alcalina total, en pacientes con enfermedad renal crónica en los grados 1 y 2 respecto a aquellos en grados 3, 4 y 5 con o sin diálisis.

6.2. Objetivos Específicos

- Identificar y confirmar pacientes con daño renal en grados iniciales (1 y 2).
- Evaluar la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad renal crónica incluyendo todos los grados de la enfermedad.
- Medir la concentración de fosfatasa alcalina total en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Comparar la concentración de fosfatasa alcalina total y la densidad mineral ósea de los pacientes con ERC en grados 1 y 2 respecto a los grados avanzados.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Diseño del Estudio y Sujetos

Se realizó un estudio de tipo transversal analítico, mediante un muestreo por conveniencia. Se invitó a pacientes con ERC que se atienden en la Clínica de Medicina Familiar y Hospital del ISSSTE, de Hermosillo, Sonora y a personas sin dicho diagnóstico pero que por padecer obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial están en riesgo de sufrir daño renal. Se les explicó el propósito de la investigación y se les describió a detalle los procedimientos a realizar, su duración, los beneficios, la voluntariedad de la participación y la confidencialidad de la información. Los pacientes que aceptaron participar procedieron a firmar la carta de consentimiento informado.

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con ERC en cualquiera de sus grados, con o sin hemodiálisis, derechohabientes de la clínica u hospital antes señalados. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con extremidades amputadas, portadores de marcapasos, de prótesis metálicas en columna o fémur derecho, embarazadas, personas con cirrosis hepática, con algún tipo de cáncer terminal o artritis. Así mismo, pacientes programados para recibir un trasplante a corto plazo, con tratamiento anticonvulsivo o que se dieron de baja del estudio.

El reclutamiento de participantes se realizó a partir del mes de junio de 2018 hasta abril de 2019. Se entrevistaron a 360 personas y se identificaron a 210 con alguna de las siguientes afectaciones: diabetes (glucosa en ayuno, ≥ 126 mg/dL. ADA, 2018), hipertensión arterial (presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg, y diastólica ≥ 80 mm Hg. Whelton *et al*., 2018) y/o obesidad (IMC ≥ 30. WHO, 2017).

En total aceptaron participar en el estudio 132 pacientes con o son diagnóstico de ERC. Con diagnóstico de ERC, 28 tenían la ERC en grados avanzados (26 con terapia de reemplazo renal y 2 sin terapia de reemplazo). A los que no tenían diagnóstico de ERC, pero que padecían de diabetes, hipertensión u obesidad se les realizaron las pruebas renales marcadas para el pronóstico de dicha enfermedad (albúmina en orina de 24h y creatinina sérica). De las 104 personas restantes, se identificaron 54 con TFGe disminuida, de las cuales 34 correspondían a

ERC en grados iniciales y 20 en grados avanzados. Las 50 personas restantes se eliminaron del estudio (17 por presentar TFGe normal, 3 por tratamientos anticonvulsivos, 5 por medicamentos, 10 por no ser localizados, 11 por abandonar el estudio, 1 con artritis reumatoide, 1 que no era derechohabiente del ISSSTE, 1 con prótesis en la región lumbar y 1 por tener secuela de poliomielitis). En total quedaron incluidas en el estudio 82 pacientes

7.2. Cuestionario de Datos Generales

Se aplicó un cuestionario de datos generales, para conocer las características generales de cada uno de los participantes, además se incluyó un reporte de las enfermedades que los voluntarios padecían, medicamentos y suplementos alimenticios que consumían, así como características de los tratamientos médicos, y características del tratamiento de sustitución renal para el caso de los que lo utilizaban.

7.3. Cuestionario de Nivel Socioeconómico

Para conocer el nivel socioeconómico de los participantes, se aplicó un cuestionario validado, que incluye preguntas acerca del nivel de estudios académicos, características del hogar y bienes personales (AMAI, 2011). Los resultados son asignados en siete categorías que van de escasez, que explica el nivel socioeconómico más bajo, a planeación y futuro, que explica nivel socioeconómico alto.

7.4. Determinaciones Bioquímicas

Después de un ayuno nocturno de 8 h se tomó una muestra de sangre por punción venosa. Para los pacientes con hemodiálisis, la recolección de la sangre se realizó antes de la sesión; mientras que para los pacientes con diálisis peritoneal, la recolección se hizo después del dializado. Se utilizaron tubos Vacutainer® de 5 ml con gel separador. La sangre se centrifugó a 2700 revoluciones por minuto a 4 °C en una centrífuga Centra GP8R (IEC® United Kingdon), durante 20 minutos. Se separó el suero y se almacenó a -70 °C para su posterior análisis.

La cuantificación de albúmina se realizó en orina de 24 horas. Para esto, se entregó a cada participante un recipiente de plástico para dicha recolección. Las muestras etiquetadas se refrigeraron a 4°C y se transportaron al laboratorio para su análisis.

7.4.1. Fosfatasa Alcalina Total

La FAT se midió usando un método cinético en suero. Se utilizó el paquete de reactivos RANDOX® ALP (Randox Laboratories Ltd). La fosfatasa alcalina cataliza la hidrólisis del enlace éster fosfórico entre un grupo orgánico y un grupo fosforilo, liberando el grupo fosfato al medio, a pH alcalino. El sustrato utilizado fue el *p*-nitrofenilfosfato, al momento que este se hidroliza se genera fosfato y a *p*-nitrofenol a pH alcalino, dando lugar a un color amarillo, mismo que es leído colorimétricamente a una longitud de onda de 405 nm a 37 °C (Bárcena *et al*., (S/A). La medición se realizó con el analizador químico compacto de alta resolución, RDX Versátil ® utilizando un esquema de pipeteo estandarizado. El rango de valores normales a 37 °C va de 96 a 279 U/l, para valores extremos se realizaron diluciones de 1:2 y 1:10.

7.5. Tasa de Filtración Glomerular

Para la determinación de la tasa de filtración glomerular, se utilizó la ecuación CKD-EPI (Levey *et al*., 2009), la cual requiere el valor de creatinina sérica, y los datos de edad, sexo y raza. Esta ecuación cambia para cada sexo cuando el punto de corte de creatinina sérica aumenta o disminuye.

7.5.1. Cuantificación de creatinina sérica.

Esta se realizó por el método de Jaffé modificado, basado en colorimetría, donde la creatinina en presencia en una solución alcalina reacciona para formar un complejo rojo. La absorbancia de este complejo es proporcional a la concentración de creatinina en suero. Para la cuantificación se utilizó el equipo automatizado, Dimension EXL 200, (Simens®). El valor de creatinina y la edad se utilizan en la ecuación correspondiente al sexo y un ajuste final de acuerdo a la raza.

Ecuación CKD-EPI, para raza blanca:

Para mujeres:

Si creatinina ≤ 0.7 mg/dL, eFG = 144 x ([CrS / 0,7]-0,329) x 0,993edad

Si creatinina > 0.7 mg/dL, eFG = 144 x ([CrS / 0,7]-1.209) x 0,993edad

Para varones:

Si creatinina ≤ 0.9 mg/dL, eFG = 141 x ([CrS / 0,7]-0,411) x 0,993edad

Si creatinina > 0.9 mg/dL, eFG = 141 x ([CrS / 0,7]-1,209) x 0,993edad

7.5.2. Cuantificación de Albúmina en Orina.

Para determinar la albuminuria se realizó una prueba inmunoturbidimétrica, donde el principio es que la albúmina humana forma un precipitado con un antisuero específico. La turbidez causada por estos inmunocomplejos, es proporcional a la concentración de albúmina en la muestra. La lectura se realizó a 340 nanómetros, utilizando el paquete de reactivos COBAS INTEGRA Tina-quant Albumin Gen.2® siguiendo las recomendaciones del fabricante.

7.6. Evaluación Antropométrica

El peso se determinó con una báscula digital modelo 876 con capacidad de 250 kg (Seca® USA), con el uso mínimo de ropa y sin zapatos. La talla se midió usando un estadiómetro Seca de 205 cm, modelo 242 (SECA®, USA) aplicando el plano de Frankfurt, con el sujeto de pie, manteniendo una postura recta y tocando el vertex craneal al momento de la inhalación. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula de Quetelet (Garrow y Webster, 1985) y utilizando los puntos de corte descritos por la OMS (18.5 - 24.9 normopeso, 25-29.9 sobrepeso, 30 a 34.9 obesidad leve, 35 - 39.9 obesidad moderada, más de 40 kg/m^2 obesidad grave) (WHO, 2017).

7.7. Densidad Mineral Ósea

La densidad mineral ósea de la región lumbar (L2-L4), fémur total y cuello de fémur, se midió en un equipo Hologic® (Modelo Disco Rvery QDR, Hologic, Inc. USA). La medición en pacientes con tratamiento de sustitución renal se realizó dentro de un periodo de 1 hora post-diálisis para lograr una mayor aproximación al peso corporal, es decir sin acumulación de agua. La

clasificación del estado óseo (normal, osteopenia y osteoporosis) se realizó con base en los criterios de la OMS.

7.8. Cuestionario de Consumo de Alimentos

Se aplicaron dos cuestionarios de recordatorio de 24h, de dos días no consecutivos, uno en un día entre semana y otro en fin de semana, para identificar el consumo actual de alimentos y la cantidad de nutrientes que estos aportan. Para el análisis del aporte de macro y micro nutrimentos se utilizó el procedimiento propuesto por Ortega *et al*., 1999. Para medir la frecuencia de consumo de alimentos y el consumo habitual de un año anterior, se aplicó a todos los participantes el cuestionario validado en población mexicana, SNUT: Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos, que evalúa el consumo diario, semanal y mensual, según el caso de cada alimento.

7.9. Cuestionario de Actividad Física

Se utilizó el cuestionario de López-Alvarenga *et al*. (2001), para estimar la actividad física de los participantes del estudio. Con este instrumento se identificó el nivel de actividad física por medio de preguntas relacionadas a las actividades que cada participante hace en un día rutinario. Aquí se incluyen actividades laborales, deportivas, domésticas y cualquier actividad que genere un gasto calórico, incluso el cuestionario toma en cuenta el gasto energético basal. Con el registro de actividades de cada participante se obtuvieron los múltiplos del metabolismo basal (mMB) y con ello el factor de actividad física, mismo que fue multiplicado por el gasto energético basal, para obtener el gasto energético total y para la clasificación del nivel de actividad física de cada participante (Turún, 2002).

7.10. Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, calculando la media y desviación estándar para variables continuas y las proporciones para las variables categóricas. Para comparar las características generales, consumo dietario y la DMO de las regiones óseas medidas (región lumbar, fémur total y cuello de fémur) entre ambos grupos, se realizaron pruebas de *t* de Student para muestras independientes en el caso de las variables continuas, y la prueba de Chi-cuadrada para proporciones independientes. Se verificó la normalidad de los datos y cuando éstos no fueron normales, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de covarianza para comparar la DMO de los grupos de ERC en grados iniciales con los de avanzados, utilizando como covariables el sexo, índice de masa corporal y la fosfatasa alcalina total. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico NCSS 2007 considerando una significancia ≤ 0.05.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio participaron 82 voluntarios, 34 en grados iniciales de la enfermedad renal crónica (ERC) y 48 en grados avanzados, de acuerdo a la TFG. De los que se encontraban en grados iniciales, ninguno tenía diagnóstico previo de la enfermedad, pero fueron identificados con las pruebas bioquímicas correspondientes. En grados avanzados se identificó a 20 pacientes sin diagnóstico previo, los 28 restantes ya tenían diagnóstico médico de ERC.

En el Cuadro 2 se muestran las características generales del total de participantes separados en los dos grupos mencionados: grados iniciales y avanzados de acuerdo a la clasificación de ERC (KDIGO, 2012). Del total de participantes (n=82), 35 eran mujeres, 22 en grados iniciales y 13 en grados avanzados de la enfermedad. Estos datos concuerdan con la revisión realizada por Carrero *et al*. (2018), quienes discutieron la disparidad en cuanto al sexo en la ERC, al observar que en grados pre-diálisis la proporción de mujeres es mayor que la de hombres, mientras que en grados avanzados las proporciones se invierten. Esto puede atribuirse a que la función renal disminuye más rápido en varones, posiblemente por estilos de vida menos saludables, un menor apego a tratamientos médicos y dietéticos preventivos y por no contar con los efectos protectores de los estrógenos. Estos últimos tienen efectos antifibróticos y antiapoptóticos en el riñón, lo que puede conferir un efecto protector a la mujer (Stringer *et al*., 2005).

En relación con la edad, índice de masa corporal (IMC) por grado de ERC y por normopeso, sobrepeso y obesidad, prevalencia de diabetes, actividad física y prevalencia de tratamiento con antidiabéticos, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) al comparar la proporción de los pacientes con ERC en grados iniciales con los de avanzados. En el total de participantes, el 79.2% (n=65) presentó sobrepeso/obesidad, valor un poco mayor al 71.28% de sobrepeso y obesidad reportado por la ENSANUT en 2012, en adultos mexicanos aparentemente sanos.

De los 82 participantes en el estudio, 58 (70.7%) padecían de diabetes. En las 34 personas con ERC en grados iniciales, se observó que 23 (67.6%) tenían diabetes, mientras que en las 48 personas con ERC en grados avanzados, 35 (72.9%) padecían dicha enfermedad. Respecto al número de años con diabetes, independientemente del número de años con ERC, el Instituto Nacional de Diabetes

Cuadro 2. Características generales de la población de estudio.

DATOS	N (MUJERES, HOMBRES)	GRADOS INICIALES N (MUJERES, HOMBRES)	GRADOS AVANZADOS N (MUJERES, HOMBRES)	VALOR DE *P*
N	82 (35, 47)	34 (22, 12)	48 (13, 35)	
Ω [1]Edad (años)		63.9 ± 6.9	65.1 ± 10.4	0.545
Ω [1]IMC (kg/m^2)		31.1 ± 5.5	28.9 ± 5.4	0.085
£ [2]Normopeso % (n)		11.7% (4)	27% (13)	0.091
£ [2]Sobrepeso % (n)		35.2% (12)	37.5 % (18)	0.838
£ [2]Obesidad % (n)		52.9% (18)	35.4% (17)	0.114
£ [2]Diabetes % (n)	58 (23 ,35)	67.6 (23)	72.9 (35)	0.605
Ω [1]Años con Db		10.2 ± 7.9	18.3 ± 9.6	*0.001
£ [2]Hipertensión % (n)	61 (24, 37)	55.8 (19)	87.5 (42)	*0.004
Ω [1]Años con HTa		11.1 ± 9.9	13.3 ± 9.9	0.421
Ω [1] TFGe		79.5 ± 11.2	25.64 ± 3.3	*0.000
Ω [1]Cr. Se. (mg/dL)		0.81 ± 0.1	4.80 ± 3.8	*0.000
Ω [1]Act. Física (mMB)		2.33 ± 0.31	2.16 ± 0.55	0.106
£ [2]Sedentario % (n)		100 (34)	94 (45)	0.137
£ [2]Moderado % (n)		0 (0)	6 (3)	0.137
£ [2]Antidiabéticos % (n)		64.7 (22)	47.9 (23)	0.132
£ [2]Antihipertensivos % (n)		47 (16)	72.9 (35)	*0.017
£ [2] Con. de alcohol % (n)		41.1 (14)	43.7 (21)	0.816

[1] Prueba de t de Student para muestras independientes (media ± DE: Desviación Estándar); [2] Prueba de Chi-cuadrada para proporciones independientes (porcentajes); Ω: media ± desviación estándar; £: proporciones; IMC: índice de masa corporal; Db: diabetes tipo 2; HTa: hipertensión arterial; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; Cr. Se: creatinina sérica; mMB: múltiplos del metabolismo basal; Con. De alcohol: consumo de alcohol (* valores significativos p≤0.05).

y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK, 2017) menciona que un nivel alto de glucosa daña los vasos sanguíneos de los riñones, entonces, tener diabetes durante más tiempo aumenta las posibilidades de sufrir daño crónico renal. En el presente estudio, los años de padecer diabetes fueron diferentes (p=0.001) entre los pacientes con ERC en grados avanzados e iniciales (18.3 ± 9.5 vs 10.2 ± 7.9 años, respectivamente.

De los participantes con ERC en grados iniciales que tuvieron diagnóstico de diabetes (n=23), 7 (30.4%) refirieron que su madre padecía diabetes y 5 (21.7%) que su padre; los once restantes respondieron que desconocían esa información. De los 35 pacientes con ERC en grados avanzados que padecían diabetes, 4 (11.4%) mencionaron que ambos padres tenían diabetes, 13 (37.1%) dijeron que únicamente la madre la padecía y 6 (17.1%) que únicamente su padre; los doce restantes desconocían esa información. El hecho de que la diabetes tipo 2 esté estrechamente relacionada con antecedentes y descendencia familiar, incluso más que la diabetes tipo 1, se reconoce desde hace varios años (ADA, 2014). La Asociación Americana de Diabetes (2014) menciona que, si la diabetes tipo 2 se diagnostica antes de los 50 años de edad, el riesgo de tener un hijo con diabetes es de 1 a 7, y que el riesgo se eleva de 1 a 13 si la diabetes se diagnostica en los padres después de esa edad. Además, el riesgo de tener diabetes tipo 2 es mayor cuando la madre es la que tiene el diagnóstico.

En cuanto a la hipertensión arterial, de los 34 participantes con ERC en grados iniciales, 19 (55.8%) tenían diagnóstico de alta presión arterial y de los 48 pacientes con ERC en grados avanzados, 42 (87.5%) tenían dicho diagnóstico; con un promedio de diagnóstico de 11.1 y 13.3 años, respectivamente. Considerando los 82 participantes del estudio, 29 (35.3%) tenían diabetes e hipertensión. En el estudio de Nickolas *et al*. (2013), incluyeron 53 pacientes renales en grados del 2 al 5, independientemente de la etiología de la enfermedad (diabetes/hipertensión, enfermedades glomerulares, entre otras etiologías) y reportaron que el 68% de pacientes padecía diabetes/hipertensión. En el presente estudio participaron pacientes con ERC, considerando los cinco grados de la enfermedad y todos presentaban diabetes, hipertensión o ambas enfermedades. Entonces tanto en los pacientes de Nickolas *et al*., como en los del presente estudio las dos principales causas de ERC fueron la diabetes y la hipertensión, tal como lo señalan varios autores, entre ellos Tamayo y Lastiri, 2016; Olmo-Santamaría y Gorostidi-Pérez, 2013. Por ese motivo, una manera de retrasar la progresión de la ERC, es controlando dichas enfermedades.

Respecto a los 19 pacientes con hipertensión y ERC en grados iniciales, 1 (5.2%) refirió que ambos padres tenían diagnóstico de dicha enfermedad, 9 (47.4%) refirieron a la madre y 5 (26.3%) a su padre; los 4 (24.1%) restantes desconocían esa información. En los grados avanzados de ERC, 42 (87.5%) pacientes padecían hipertensión arterial, 6 (14.2%) refirieron que ambos padres tenían diagnóstico de alta presión, 12 (28.5%) que su madre y 4 (9.5%) mencionaron a su padre; los 20 (47.6%) restantes desconocían la información.

Es importante señalar que de acuerdo a los resultados de un estudio realizado en personas ≥60 años de un área rural de China, con historia familiar de hipertensión, tuvieron más riesgo de padecer hipertensión que quienes no tenían dicho antecedente (Liu *et al* 2015). El mismo resultado reportaron Winnicki *et al*. (2006), en personas de 18 a 45 años de edad, pero además observaron que los que tenían antecedentes familiares de hipertensión, también tenían estilos de vida no saludables que incluso empeoraron a los seis años de seguimiento, y los predictores de ese comportamiento en el estilo de vida fueron ser hombre y la edad. Entonces, es de observar que además de los antecedentes familiares, de ser hombre y de la edad, se tienen factores como el estilo de vida que de cuidarse podían retrasar el deterioro del daño renal.

Los valores de creatinina sérica para los pacientes con ERC en grados iniciales y avanzados fueron de 0.81 mg/dL y de 4.80 mg/dL respectivamente. En el total de los pacientes la media fue de 3.10 mg/dL. Dicho valor fue mayor a los 0.79 mg/dL reportados por Kong *et al*. (2015), en adultos chinos con ERC, con una media de edad de 49.9 años, alrededor de 15 años más joven que la población de nuestro estudio. Sin embargo, otro estudio mostró que, en sujetos sanos, el aumento de creatinina en sangre no depende única y directamente de la edad, sino de valores basales elevados de la TFG. Entonces, tener una TFG basal elevada pero normal puede ser un indicador de que esta descenderá más rápidamente al transcurso de los años (Baba *et al*. 2015). En nuestro estudio no se contó con información de la TFG de los participantes antes de la ERC, por lo que no se pudo identificar si la función renal se disminuyó más o menos rápido que cuando estaban sanos. Sin embargo, se observó que conforme la edad progresa disminuye la TFG, aunado a los padecimientos crónicos como diabetes e hipertensión.

Otra situación reportada, es la de un estudio realizado en adultos mayores de Sao Pablo, en quienes se reportó una alta prevalencia de TFG disminuida, y que raramente se presentaba en ausencia de comorbilidades crónicas que pueden afectar la función renal (Abdulkader *et al*., 2017).

La actividad física de los participantes del estudio está descrita en múltiplos del metabolismo basal (mMB) y no fue diferente ($p>0.05$) entre ambos grupos. Para grados iniciales de ERC fue de 2.33 ± 0.31 mMB/día y para avanzados de 2.16 ± 0.55 mMB/día, de tal manera que 80 (97.6%) de los participantes tenían actividad física sedentaria y solo 3 (6%) actividad moderada. Cabe mencionar que la institución de salud que atiende a estos pacientes, ofrece apoyo gratuito sobre ejercicio físico a pacientes con diabetes e hipertensión, cada dos semanas. Sin embargo, a pesar de que asisten a las sesiones, no las practican rutinariamente en sus hogares. La Sociedad Americana de Diabetes (2014) recomienda a personas con diabetes tipo 2 realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, 30 minutos al día o bien realizar actividad física rutinaria. Esto para lograr mayor control glucémico y reducir la presión arterial, aminorar el riesgo cardiovascular, aumentar la calidad de vida y disminuir el uso de antidiabéticos.

Los medicamentos más utilizados por los pacientes con daño renal fueron los antidiabéticos, los antihipertensivos y los diuréticos. No se observó diferencia ($p>0.05$) entre la cantidad de participantes en grados iniciales de la ERC (64.7%) que tomaban algún antidiabético, en comparación con los de grados avanzados (47.9%). El uso de medicamentos antihipertensivos en los grados avanzados de ERC fue mayor ($p=0.01$), respecto a los grados iniciales de la enfermedad. Cabe aclarar que todos los pacientes con grado avanzado de ERC con terapia de reemplazo renal toman algún antihipertensivo.

Los antidiabéticos más usados fueron la metformina (n=50) y la insulina (n=29); los antihipertensivos el Lozartan, que pertenece al grupo de los ARA II (Bloqueadores de receptores de angiotensina II) (n=33), el Metroprolol (Bloqueador del receptor beta 1) (n=15), Amlodipino (n=14) y Nifedipino, ambos, bloqueadores de los canales de calcio (n=14). Las Guías de práctica clínica para el manejo de la presión arterial en la ERC (KDIGO 2012), establecen que preferentemente se deben indicar antihipertensivos del grupo de los IECAS (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o ARA II, para pacientes con diabetes tipo 2 con o sin albuminuria, sin diálisis. Estos medicamentos proporcionan una función que protege la función renal y disminuye el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con diabetes (KDIGO, 2012). En nuestro estudio el 32.5% (n=11) y 45.8% (n=22) de los participantes refirió tomar este tipo de medicamentos antihipertensivos (IECAS y ARA II) para grados iniciales y avanzados, respectivamente. Cabe señalar que la mayoría de los pacientes que no tienen terapia de remplazo renal, desconocían que tienen daño renal.

El consumo de bebidas alcohólicas no fue diferente entre ambos grupos (p>0.05). Del total de participantes, un promedio de 42.6% (n=35) refirió tomar bebidas alcohólicas, 41.1% (n=14) en los grados iniciales de ERC y el 43.7 % (n = 21) en los grados avanzados. La Fundación Nacional del Riñón, por medio de las guías KDIGO (2012), sugiere limitar el consumo de alcohol a no más de dos bebidas estándar por día para varones y a una para mujeres. En el presente estudio, el consumo de bebidas alcohólicas se encontraba dentro de las limitaciones sugeridas por dicha Fundación.

En el análisis dietario, el promedio del consumo energético por día del total de participantes del estudio, fue de 1653.5 ± 567.6 kcals; al comprar los consumos energéticos entre los pacientes con ERC en grados iniciales y avanzados, no se observaron diferencias significativas (p=0.778) (Cuadro 3). Esa cifra fue menor a lo que observaron Carrasco *et al*. (2013) en pacientes con ERC (1855.5 ± 540 kcal/día) con terapia de hemodiálisis. Sin embargo, en dicho estudio la totalidad de personas tenía terapia de hemodiálisis, condición en la cual el requerimiento energético es mayor.

En cuanto a los alimentos más consumidos por los participantes, se reportaron en primer lugar la tortilla de maíz, seguida por el huevo, leche de vaca, arroz blanco y frijoles. El huevo y la leche figuran también entre los alimentos aportadores de proteínas, calcio y fósforo en la dieta de estos pacientes.

Cuadro 3. Consumo de energía y algunos componentes dietarios para ambos grupos.

Componente Dietario	**Grados Iniciales**	**Grados avanzados**	**Valor de *p***
	Media ± DE	**Media ± DE**	
Energía (kcals/día)	1674.6 ± 437.4	1638.5 ± 648.4	0.778
Proteína (g/kg/d)	0.880 ± 0.278	0.894 ± 0.354	0.850
Calcio (mg/día)	801.2 ± 597.4	642.4 ± 346.3	0.132
Fósforo (mg/día)	1098.2 ± 514.1	1081.2 ± 514.1	0.880
Potasio (mg/ día)	2299.7 ± 870.6	1887.5 ± 680.7	0.020*

Prueba de t de Student para muestras independientes. Media ± desviación estándar (*Valores significativos p≤0.05).

Respecto al consumo de proteínas para personas con ERC, la recomendación varía dependiendo del grado de la enfermedad, para los grados iniciales 1 y 2, es de 0.8 a 1 g/kg/d (KDOQI, 2012). En el presente estudio el consumo promedio de proteína, en los pacientes renales en grados iniciales fue de 0.880 ± 0.278 g/kg/d pero al analizar individualmente el consumo, se observó que solo 12 participantes (35.2%) alcanzaron a cubrirla, ocho (23.5%) tuvieron un consumo insuficiente y 14 (41.1%) excesivo. La NHANES 2001-2008 (Moore *et al*., 2013) estimó el consumo de proteínas en pacientes con TFGe en grados 1 y 2 de ERC, reportando consumos de 1.28 g/kg/día para el grado 1 y 1.25 g/kg/día para el 2, ambos mayores (1.26 g/kg/día) a los del presente estudio y a lo recomendado para los grados 1 y 2 de ERC (KDOQI, 2012). Son pocos los estudios que han medido el consumo diario de proteína en pacientes que no están en diálisis, pero ya se ha documentado que la ingesta de proteína mayor a 1.2 g/kg/día pueden inducir a alteraciones significativas en la función y la salud renal (Jee Ko *et al*., 2017). Por ello es importante vigilar el consumo de proteína diario, en pacientes con indicios con daño renal, en grados iniciales y en pacientes en riesgo de desarrollar ERC.

Respecto a los grados avanzados, la recomendación para el consumo de proteína es de 0.8 g/kg/d para pacientes prediálisis (KDIGO, 2012), 1.2 g/kg/d con hemodiálisis y 1.3 g/kg/d con diálisis peritoneal. Además, el consumo de proteína debe ser estrictamente controlado, dentro de la recomendación establecida, para conservar la función renal el mayor tiempo posible. Kalantar-Zadeh *et al*. (2016), puntualizaron que el consumo de proteína mayor a 1.2 g/kg/d en personas con ERC sin terapia de sustitución renal, induce el deterioro de la función renal.

En este estudio, en los grados avanzados, se observó que solo 10 participantes (20.9%) cumplieron con la recomendación de proteína, 22 (45.8%) tenía un consumo bajo y 16 (33.3%) excesivo. En el caso de los pacientes que requieren de terapia de sustitución renal, es imprescindible un consumo de proteína apropiado, ya que las pérdidas de aminoácidos y proteínas causadas por estos tratamientos, deben ser repuestas para mantener un balance de nitrógeno positivo (Espinoza-Cuevas MA, 2016). Los alimentos que aportaron más cantidad de proteína al total de los participantes fueron: el huevo, el pollo, el atún en agua y la carne de res, en orden de mayor a menor.

El consumo promedio de calcio para el total de pacientes fue de 708.2 ± 470.3 mg/día. En grados iniciales de la ERC fue de 802.2 ± 597.4 mg/día y solo el 8.8% de los pacientes cubrió la recomendación de 1000-1200 mg/día (IOM, 2011). En grados avanzados el consumo fue de

642.4 ± 342.3 mg/d (Cuadro 3) y el 100% de los participantes cumplió con la recomendación (≤ 2000 mg/día) de las guías KDOQI (2001). Los principales aportadores de calcio fueron la leche y el queso fresco de vaca, los nopales, el yogurt natural y el huevo (Cuadro 4).

En estudios previos realizados en el noroeste de México, se ha reportado que personas sanas mayores de 25 años cubren, en promedio, la recomendación de consumo de calcio (Méndez y Wyatt, 2000), situación contraria a la de las mujeres en etapa post-menopaúsica, quienes además de no cubrir los 1500 mg/d recomendados, tienen entre los principales alimentos aportadores calcio a alimentos de origen vegetal (tortillas de harina de trigo, de harina de maíz y frijoles), el cual es de baja absorción a nivel intestinal (Méndez *et al*., 2002). Esta condición dietaria, difiere de manera importante de los pacientes renales del presente estudio, donde los alimentos aportadores de calcio son de origen animal con calcio de alta biodisponibilidad. Cabe señalar, que los productos lácteos son, en general, de consumo restringido en pacientes renales y con mayor énfasis cuando los niveles de fósforo en sangre se elevan por arriba de los valores normales. La misma observación se hace en el consumo de nopales al elevarse los niveles de potasio sanguíneos.

Cuadro 4. Principales alimentos aportadores de calcio, fósforo y potasio*.

Calcio	Fósforo	Potasio
1. Leche de vaca	1. Tortilla de Maíz	1. Plátano
2. Queso fresco	2. Huevo	2. Aguacate
3. Nopales	3. Frijoles	3. Tortilla de Maíz
4.Yogurt	4. Pollo	4. Papas
5. Huevo	5. Queso Fresco	5. Frijoles

*Obtenido por ponderación de consumo.

El promedio de consumo de fósforo del total de pacientes fue de 1088.2 ± 498.9 mg/d. En los que presentaron ERC en grados iniciales, el consumo (Cuadro 3) fue de 1098.2 ± 514.1 mg/día y el 73.5% (n=25) cumplió con la ingesta diaria recomendada (700 mg/día) para población sana (IOM, 2005). En grados iniciales de la ERC, la recomendación de consumo de fósforo

corresponde a la de la población sana, ya que los riñones mantienen las concentraciones de fósforo en sangre dentro de los niveles normales. En los pacientes en grados avanzados, el consumo promedio fue de 1081.2 ± 514.1 mg/día y solo el 16.6% (n=8) de los participantes alcanzó el consumo recomendado (800–1000 mg/d) (KDOQI, 2001), mientras que el 33.4% (n = 16) y el 48% (n=24) de los pacientes tuvieron un consumo deficiente y excesivo, respectivamente. En estos pacientes, la excreción de este mineral se ve afectada por la disminución de la TFG, promoviéndose así el desarrollo de desórdenes óseo minerales. Por ello, el consumo de alimentos aportadores de fósforo (lácteos y yema de huevo) deben restringirse en pacientes con diálisis peritoneal o hemodiálisis, en la medida que el fósforo en sangre aumente. En mujeres adolescentes y adultas sanas de esta región geográfica, se han reportado consumos excesivos de fósforo (Méndez-Gallegos *et al*. 2018).

Los alimentos que más fósforo aportaron a la dieta de los participantes de este estudio fueron la tortilla de maíz (mayor frecuencia de consumo), el huevo entero, los frijoles, el pollo y el queso fresco (Cuadro 4). En el caso de la tortilla de maíz, al no ser considerado como un alimento de alto aporte de fósforo (SAEPPR, 2009), se hace presente dada su alta frecuencia de consumo. Considerando la estrecha relación entre el contenido de fósforo y proteína de los alimentos, la restricción de fósforo dietario conlleva a una restricción de proteína, por lo que su disminución es difícil cuando no se restringe la ingestión de proteína. En los pacientes con ERC en grados avanzados, se utiliza el índice fósforo/proteína de los alimentos para asegurar el consumo de proteína, controlando el de fósforo (Barril *et al*., 2013).

Las guías KDOQI (2000) recomiendan una cantidad promedio de 12-16 mg de fósforo/g de proteína. El índice fósforo/proteína en los alimentos aportadores de fósforo de los participantes de nuestro estudio, en grados avanzados de ERC, es de 16 para el huevo, 13.7 para el queso y 30.06 para la leche de vaca (Barril *et al*., 2013); 16.2 para los frijoles, 7.5 para el pollo (Kalantar-Zadeh *et al*., 2010). Aunque una de las limitaciones de este índice, es que no toma en cuenta la biodisponibilidad del fósforo.

Se puede observar que el huevo entero queda justo en el límite superior del valor recomendado, pero considerando que la yema tiene un índice fósforo/proteína elevado (31.5 mg/g) y la clara un índice bajo (1.42 mg/g), la clara de huevo es un alimento altamente recomendado para los enfermos renales. El índice fósforo/proteína en el queso y el pollo es adecuado y los que rebasan

la relación son los frijoles y la leche de vaca, por lo que ante una elevación de los niveles de fósforo sérico el consumo de esos alimentos se restringe.

Continuando con los componentes dietarios, el consumo de potasio presentó diferencias entre los dos grupos de estudio (p=0.02). La media de consumo del total de participantes fue de 2064.9 ± 790.1 mg/d; para grados iniciales fue de 2299.7 ± 870.7mg/d y de 1887.55 ± 680.7 mg/d para grados avanzados de ERC (Cuadro 3). En pacientes sin diálisis, no se restringe el consumo de potasio cuando no hay elevación de sus niveles sanguíneos (K/DOQI, 2000). En los pacientes en grados iniciales de ERC, la ingesta recomendada corresponde a la de la población sana, 3.9 g/d (OMS, 2012). En el presente estudio, los pacientes con ERC en grados iniciales no cubrieron la recomendación de consumo y en el grupo de los que presentaban la enfermedad en grados avanzados sin diálisis (n=22) solo 1 paciente la cubrió. En el caso de los pacientes con diálisis peritoneal y hemodiálisis, el 88.4% (n=23) de los participantes cumplió con la recomendación (< 3.0 mg/día) de las guías K/DOQI, (2000). Los alimentos que aportaron más potasio a la dieta de los participantes fueron el plátano, el aguacate, la tortilla de maíz, las papas y los frijoles. Vallejo *et al*, (2017) estimaron el consumo de potasio en adultos sanos de México, a través de la excreción urinaria y reportaron que cerca del 98% de los participantes no cumplieron con la meta de consumo propuesta por la OMS (3.9 mg/d).

Por lo anteriormente mostrado, es evidente que se necesita una atención nutricional focalizada y personalizada para los pacientes con ERC. Es necesario manejar e implementar estrategias nutricionales efectivas, orientadas a controlar el consumo de componentes dietarios identificados como riesgo de daño en pacientes renales, a través del consumo de alimentos de una manera estricta, incluyendo su restricción, en pacientes con ERC.

Respecto a la evaluación de nivel socioeconómico, del total de participantes el 91.2% pertenecía a un nivel de medio alto a alto, en el cual se destina a la alimentación menos del 38% de los gastos. El resto de los participantes clasificaron en el nivel socioeconómico medio, donde más del 38% de los gastos lo destinan a alimentación. El 30.4% (n=25) del total de los pacientes refirió estar jubilado(a), el 24.3% (n=20) se dedicaba al hogar, el resto (45.3%) mencionó que aún trabajaba o que estaba desempleado (a).

En el Cuadro 5 se muestra la cantidad de pacientes con daño renal, de acuerdo a su TFGe y contenido de albúmina en orina, en la cual se puede observar que en los grados iniciales (1 y 2; n=34) la mayoría de los pacientes clasificaron en el grado 2 (n=30) y 26 de ellos presentaron

niveles normales de albúmina en orina. En grados avanzados (n=48), la mayoría de los pacientes clasificaron en el grado 5 (n=27) y a excepción de un paciente de este último grado de ERC, todos recibían diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Cuadro 5. Clasificación de ERC por grados según la TFGe y albuminuria del total de participantes (n = 82).

	GRADOS DE ERC	**Albúmina en orina**					
		Mujeres			Hombres		
		A1	A2	A3	A1	A2	A3
INICIALES	**1**		3			1	
n=34 (41.5%)	**2**	16	1	2	10	1	
	3a	2	1		9	3	1
AVANZADOS	**3b**	1			1		1
n=48 (58.5%)	**4**				2		
	5			9			18

Clasificación K/DIGO, 2012. A1: incremento leve de microalbuminuria; A2: incremento moderado de microalbuminuria; A3: incremento severo de microalbuminuria.

Craver *et al*. (2007), midieron la TFG para establecer el grado de ERC de pacientes que asistían a dos clínicas ambulatorias de nefrología. De 1836 pacientes, el 9.4% estaba en el grado 1 de la ERC, el 18.5% en grado 2; el 46.6%, 19.28% y 6.0% en los grados 3, 4 y 5 de la ERC, respectivamente. En nuestro estudio participaron 1) pacientes atendidos en el área de consulta general con ERC en grados iniciales y avanzados sin diálisis, 2) pacientes del área de nefrología con ERC en grados avanzados con terapia de diálisis y 3) pacientes con diabetes, hipertensión o ambas enfermedades sin diagnóstico de daño renal, a quienes se le midió la TFGe y albuminuria. La proporción de pacientes con ERC en grados iniciales (grados 1 y 2) fue menor (27.9%) en el estudio de Craver *et al*., (2007) que en el nuestro (41.5%), pero a diferencia de nuestro estudio solo utilizaron valores de TFG $\geq$ 90 mL/min/1.73m^2 como punto de corte para el grado 1 de la ERC (K/DOQI, 2002). En el presente estudio se consideró, además de la TFG, un contenido mayor a 30 mg de albúmina en orina de 24h (KDIGO, 2017). A la fecha, son escasos los estudios que incluyen a pacientes con ERC en grados iniciales, ya que por lo general se enfocan a etapas avanzadas y con terapia de sustitución renal.

En el análisis de la densidad mineral ósea, se observó al 27% (n=22) de los pacientes con valores normales, al 51% (n=42) con osteopenia y 22% (n=18) con osteoporosis, de acuerdo con los criterios descritos por la OMS (1994). Los resultados de la DMO por región ósea medida (región lumbar+fémur total y cuello de fémur) se muestran en el Cuadro 6, observándose que la prevalencia de DMO normal en la región femoral fue mayor en los grados iniciales (50%) respecto a los avanzados (16.6%) de la ERC, mientras que la de osteoporosis fue inversa, menor en los grados iniciales (8.8%) y mayor en los grados avanzados (27%). La prevalencia de osteopenia en la región femoral mostró una tendencia (p=0.061) a ser menor en los grados iniciales respecto a los grados avanzados de la ERC. En la región lumbar no se encontró diferencia significativa en la proporción de pacientes entre el grado inicial y avanzado de la ERC.

Cuadro 6. Comparación de la prevalencia del estado óseo en fémur total+cuello de fémur y región lumbar de los pacientes con ERC en grados iniciales y grados avanzados.

Área	***Estado Óseo***	***Grados Iniciales, % n = 34***	***Grados Avanzados, % n =48***	***p***
Región femoral (FT + CF)	Normal	50	16.6	*0.012
	Osteopenia	41.1	56.2	0.061
	Osteoporosis	8.8	27	*0.039
Región Lumbar	Normal	58.8	66.6	0.467
	Osteopenia	29.4	25	0.656
	Osteoporosis	11.7	8.3	0.605

Prueba de Chi-cuadrada para dos proporciones independientes. Valores significativos p≤0.05. FT: Fémur total; CF: Cuello de fémur.

Estudios de seguimiento realizados en pacientes con ERC reportaron mayores pérdidas de masa ósea en la región femoral respecto a las pérdidas de la región lumbar. West *et al*. (2015), midieron la DMO de columna vertebral (L1- L2) y cadera total en pacientes con ERC pre-diálisis durante dos años y reportaron disminución de los valores en cadera total y columna vertebral, con

un decremento de 2.5% anual en la DMO en el área de cadera total. Nickolas *et al*, (2013) evaluaron la DMO de pacientes con ERC en grados 2, 3, 4 y 5 y observaron que en la región de cadera total hubo disminuciones significativas, mientras que en la columna no encontraron afectación. De igual forma, Dukas *et al*., en 2015, en su estudio de cohorte en 5313 hombres, observaron que el aclaramiento de creatinina ≤ 65 ml/min se asoció con un aumento significativo del riesgo de fractura de cadera, debido a la pérdida de masa ósea. El presente estudio fue transversal y considerando el total de los participantes, también se observó mayor afectación en la región femoral (48.7% con osteopenia y 19.5% con osteoporosis), que en la región lumbar (26.8% con osteopenia y 9.7% con osteoporosis). La misma situación se observa en los grados iniciales y avanzados de la ERC (Cuadro 6). Esto puede deberse a que el hiperparatiroidismo secundario provocado por la falla renal, causa un exceso crónico de hormona paratiroidea, asociada con una pérdida del hueso cortical (Nickolas *et al*., 2013).

Por otra parte, Bover *et al*., 2018, reportaron que las alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos recetados para tratar los problemas de osteoporosis, en pacientes con ERC en grados avanzados, pueden resultar perjudiciales. Dicho efecto se refiere a que en pacientes renales en grados avanzados, la disminución de la TFG pone a los pacientes en riesgo de sufrir hipercalcemia e hiperfosfatemia, lo cual se agravaría ante el uso de suplementos. Entre otras afectaciones se incluyen la progresión de la arteriosclerosis y la formación de calcificaciones vasculares atribuidas a la sobrecarga de calcio suplementado (Nitta *et al*., 2017).

Por otra parte, los resultados de un meta-análisis de estudios de cohorte mostraron que, en hombres y mujeres, la suplementación con calcio no implica una reducción en el riesgo de fractura de cadera (Bischoff-Ferrari *et al*., 2007). Dicha situación es similar a la del presente estudio, donde el 5.8% (n=2) de los participantes con ERC en los grados iniciales consumía calcio suplementado y en los avanzados el 56.2% (n=27). Aun así, la DMO de cuello de fémur entre los participantes que tomaban suplementos de calcio y los que no lo hacían, no fue diferente ($p>0.05$) entre los pacientes con grados iniciales y avanzados de la ERC. Es importante mencionar que para este análisis no se contó con los datos referentes al tiempo que los pacientes tenían tomando los suplementos, por lo que desconocemos si con esa información, el resultado del análisis de los datos hubiera sido diferente, ya que un efecto positivo en la DMO solo se observaría a largo plazo y manteniendo un consumo constante de los suplementos.

Es por eso que para obtener conclusiones contundentes, en cuanto a la efectividad del consumo de calcio suplementado en la DMO de pacientes con ERC, se requieren estudios de seguimiento en donde se compare la DMO antes y después de la suplementación con calcio.

La comparación de la DMO de las regiones óseas medidas y la fosfatasa alcalina total, entre los pacientes con ERC en grados iniciales y avanzados se muestra en el Cuadro 7. Al comparar los valores crudos de las medias de la DMO de la región lumbar no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p>0.05$). La DMO de cuello de fémur y de fémur total fue menor en los grados avanzados respecto a los iniciales ($p <0.05$). Entre los estudios que han evaluado la DMO de la región lumbar y de la región femoral en pacientes de ambos sexos, con ERC y tratamiento de diálisis, el de Carrasco *et al*. (2013), reportó que al realizar las comparaciones con los datos crudos de la DMO y el contenido mineral óseo de la región pélvica, estos fueron menores ($p < 0.05$) en los enfermos con ERC respecto a los participantes sanos, mientras que en la región lumbar no se observaron diferencias ($p=0.068$).

Respecto a la cantidad de FAT, los valores no fueron estadísticamente diferentes entre grupos, sin embargo, se observó una tendencia ($p=0.06$) de valores más elevados en los grados avanzados de la ERC. Para este análisis no se contó con el total de participantes en ambos grupos. En los grados iniciales faltó 1 y en los avanzados 4, quedando un total de 78 participantes, 33 en grados iniciales y 44 en avanzados. La mediana de la FAT se encuentra dentro del intervalo del valor normal (98-279 U/l, reportado en el protocolo del paquete de reactivos, a 37°C) con 211.7 U/l para pacientes en grados iniciales de ERC y 248.9 U/l para los de grados avanzados. Al analizar los resultados de manera individual, se observó que el 75.7% ($n=25$) en los grados iniciales y el 65.9% ($n=29$) en los grados avanzados presentaron valores normales, mientras que el 24.3% ($n=8$) y el 34.1% ($n=15$) de los mismos grupos, presentaron valores elevados. Las alteraciones hormonales derivadas de un daño renal avanzado afectan, entre varios órganos, a los huesos, lo cual altera el remodelado óseo y por lo tanto los niveles de productos derivados de la resorción y formación ósea. En el caso específico de la FAT era de esperarse, y se confirmó con un mayor porcentaje de pacientes con valores elevados de la enzima en los grados avanzados de ERC, respecto a los grados iniciales de la enfermedad renal.

Al respecto, es importante enfatizar la correlación negativa de la FAT con el fémur total ($r=-0.39$, $p<0.001$) y con el cuello de fémur ($r=-0.38$, $p<0.001$), lo cual indica que conforme la DMO de estas regiones disminuye las concentraciones de FAT se incrementan en sangre.

Cuadro 7. DMO de la región lumbar, cuello de fémur y fémur total y niveles de FAT en los grados iniciales y avanzados de la ERC de los participantes en el estudio.

Región ósea y FAT	***Grados iniciales*** ***Media ± DE*** ***Mediana y rango***	***Grados Avanzados*** ***Media ± DE*** ***Mediana y rango***	***p***
[1] DMO región lumbar, g/cm²	1.0004 ± 0.164	1.0846 ±0.218	0.062
[1] DMO Cuello de Fémur, g/cm²	0.7831 ± 0.127	0.7073 ± 0.157	*0.022
[1] DMO Fémur Total, g/cm²	0.9747 ± 0.129	0.8845 ± 0.179	*0.014
Ω [2] Fosfatasa Alcalina Total, U/l	211.7 (200.4-250.1)	248.9 (221.7-284.4)	0.060

[1] Prueba de t de Student para muestras independientes. [2] Prueba de U Mann-Whitney. DMO: densidad mineral ósea; ΩAnálisis de fosfatasa alcalina total, (grados iniciales n=33, grados avanzados n= 44); RL: región lumbar; CF: cuello de fémur; FT: fémur total; FAT: fosfatasa alcalina total. * valores de $p < 0.05$.

Al respecto, es importante enfatizar la correlación negativa de la FAT con el fémur total ($r=-0.39$, $p<0.001$) y con el cuello de fémur ($r=-0.38$, $p<0.001$), lo cual indica que conforme la DMO de estas regiones disminuye las concentraciones de FAT se incrementan en sangre.

Los resultados de la comparación de la DMO de las regiones lumbar, cuello de fémur y fémur total, ajustadas por sexo, IMC y FAT se muestran en el Cuadro 8. Se observa que la DMO del cuello de fémur y del fémur total es menor ($p=0.022$) en los pacientes con grados avanzados de ERC, respecto a los de grados iniciales. La DMO de la región lumbar no mostró diferencias entre los dos grupos ($p>0.05$). Estos resultados son similares a los de Nybo *et al*. (2013), quienes reportaron que los enfermos renales con hemodiálisis y diálisis peritoneal presentaron valores menores de DMO en cuello de fémur y fémur total que los de sujetos sanos, independientemente de que las variables de ajuste que usaron (peso corporal y tiempo con la terapia de sustitución renal) fueron diferentes a las nuestras. En la región lumbar tampoco encontraron diferencia de la DMO entre los grupos.

Otros estudios de seguimiento realizados en pacientes con ERC también han reportado pérdidas importantes de masa ósea solo en la región femoral y cambios no significativos en la región lumbar. Nickolas *et al*, (2013) evaluaron la DMO de pacientes con ERC en grados 2, 3, 4 y 5 y

observaron que, en la región de cadera total, pero no en la columna lumbar, las disminuciones eran significativas conforme la enfermedad avanzaba.

En general, la mayor parte de los estudios publicados concluyen que la ERC tiene una fuerte relación con la disminución de la DMO al comparar pacientes con ERC terminal con personas sanas (Pan & Loke., 2018; Jassal *et al*., 2007). En el presente estudio participaron personas con ERC y la comparación se hizo entre los grados iniciales y avanzados de dicha enfermedad, observándose que las afectaciones en la masa ósea son más impactantes en los pacientes con ERC en grados avanzados.

Cuadro 8. Comparación de la DMO de las regiones lumbar, fémur total y cuello de fémur, ajustadas por sexo, IMC y FAT.

Región ósea	**Grados Iniciales media ± DE**	**Grados Avanzados media ± DE**	***p***
[1]DMO Región Lumbar	1.0251 ± 3.101	1.0752 ± 2.655	0.288
[2]DMO Cuello de Fémur	0.7946 ± 2.097	0.6968 ± 1.795	*0.002
[3]DMO Fémur Total	0.9831 ± 2.228	0.8771 ± 1.908	*0.002

ANCOVA; Valores significativos ($p < 0.05$).

Chen *et al*. (2018), reportaron un mayor riesgo de fractura en pacientes con ERC en grados 3a y 3b comparado con el grado 1 y 2, de tal manera que solo con pasar del grado 2 al 3 de la ERC, aumenta el riesgo de fractura considerablemente. En nuestro estudio, una TFGe más baja se relacionó con bajos valores de DMO del cuello de fémur, lo cual quedó de manifiesto al observar que el 21.9% del total de participantes presentó osteoporosis en esa región ósea. De acuerdo a Chen *et al*.,(2018), tanto para hombres como para mujeres, la disminución temprana de la TFG se relaciona con un aumento en el riesgo de fractura.

Por otra parte, Górriz *et al*. (2013), mostraron la dificultad de los pacientes con ERC en grados avanzados, de alcanzar los niveles señalados por las guías K/DOQI referentes a las características bioquímicas [PTH, calcio, fósforo y (calcio)(fósforo)], clínicas (insuficiencia de calcidiol y

calcitriol) y de manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral debido al control deficiente del hiperparatiroidismo secundario y al déficit de vitamina D.

Una de las principales fortalezas de este trabajo es que para poder realizar las comparaciones de la DMO entre los grados de ERC, primero se identificó a pacientes con dicha enfermedad en grados iniciales. Ello ante la dificultad de encontrar pacientes en dichos grados esta enfermedad, ya que la mayoría de las personas que la padecen no lo saben o no están diagnosticadas. Lo anterior descrito, dio pauta a llevar a cabo las evaluaciones correspondientes para identificar la presencia de ERC y con ello recibir atención oportuna para prevenir su progresión, así como la posible afectación a la masa ósea. Además este es uno de los pocos estudios en donde se incluyen y comparan los valores de DMO y FAT de personas con ERC en grados iniciales respecto a los valores de personas en grados avanzados.

Por otra parte, es importante resaltar que una de las limitaciones fue que la mayoría de los participantes tenía un nivel socioeconómico medio-alto, por lo que sería conveniente incluir personas con niveles superiores e inferiores al reportado en esta tesis y así observar las implicaciones que pudiera tener el nivel socioeconómico en el desarrollo de la ERC y en la consecuente afectación de la masa ósea, dada la posibilidad de diferencias en el consumo de alimentos.

9. CONCLUSIÓN

En el presente estudio se observó una afectación mayor en la densidad mineral ósea en los pacientes con enfermedad renal crónica en grados avanzados respecto a la de grados iniciales, sustentada por mediciones de imagen (densitometría ósea) y por un indicador de remodelado óseo (fosfatasa alcalina total). En cuanto al nivel de actividad física y el consumo de proteína, calcio, fósforo y potasio, se requiere de una vigilancia permanente dada la inadecuación de los pacientes en su realización y en el consumo de dichos nutrimentos. Resulta prioritario fomentar un control estricto de las enfermedades asociadas a daño renal (diabetes e hipertensión, entre otras), para evitar el desarrollo y progresión de la ERC.

10. REFERENCIAS

Abdulkader R, Burdemann EA, Lebrão ML, Duarte YA, Zanetta DMT. 2017. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. Plos One. 12: 1-12.

Albalate M, De Sequera, Rodríguez M. 2012. Trastornos del calcio fósforo y el magnesio. Nefrología. 7: 12-19

Alem A, Sherrard D, Guillen D, Weiss N, Beresford S, Heckbert S. 2000. Increased risk of hip fracture among patints with end-stage renal disease. Kidney International. 58. 396-9.

AMAI. 2011. Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y de Mercado y Opinión pública, A.C. Comité de Niveles Socioeconómicos.

American Diabetes Association. Classication and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018. 41(1): s13-s27.

American Diabetes Association. Aspectos genéticos de la diabetes. 2014. Arlington,Virginia. EUA. Recuperado de: www.diabetes.org

American Diabetes Association. Alimentación y actividad física. 2014. Arlington, Virginia E. EUA. Recuperado de: www.diabetes.org

Arboleya R. 2011. Trastorno mineral óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatología Clínica. 7: 518-521.

Arreola-Guerra J, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez R, Correa-Roter J, Niño-Cruz J. 2014. Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. Nefrología. 34(5): 591-8.

Astudillo J, Cocio R, Rios D. 2016. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. Revista Chilena de Radiología. 22: 27-34.

Bárcena J, García C, Padilla C, Martínez E, Díez J. Caracterización cinética de la fosfatasa alcalina Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Campus Universitario de Rabanales.

Barret E, Barman S, Boitano S, Brooks H. 2015. Ganong´s Review of Medical Physiology. McGraw-Hill Lange; 25th ed. USA. 750.

Barril-Cuadrado G, Pachululu M, Sánchez-Tomero JA. 2013. Tablas de ratio fósforo/proteína de alimentos para para población español. Utilidad en la enfermedad renal crónica. Nefrología. 33: 0-735.

Bartels H, Bhömer M, Heierli C. 1972. Serum creatinine determination without protein precipitation. Clinica Chimica Acta. 30: 193-7.

Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini R, Aluizio B, Carvalho A, Correa-Rotter R *et al*. 2013. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. Nefrología. 33: 1-28.

Bergamn A, Rashid A, Haarhaus M, Lindholm B, Barany P, Heimburger O, *et al*. 2017. Total and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone mineral density over time in end-stage renal disease patients starting dialysis. Journal of Nephrology. 30: 255-262.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burchardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehlin HB, O´Reilly E, Kiel DP, Williett WC. 2007. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Journal American Clinical Nutrition. 86: 1980-1990.

Bonomini V, Feletti C, Stefoni S, Vangelista A. 1986. Early dialysis and renal transplantation. Nephron. 44: 267-71.

Brixen K, Eriksen EF. Validation of biochemical markers of bone turnover. In Seibel MI, Robinson SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of Boneand cartilage metabolism. 2 nd ed. San Diego: Academic Press; 2006. Pp. 583-94.

Bover J, Ureña-Torres P, Laiz A, Torregrosa JV, Rodriguéz-García, Castro-Alonso C, Gorriz J, Benito S, López-Báez, Lloret M, Cigarron S, DaSilva I, Sánchez-Baya M, Mateu S, Guirado L, Cannata-Andía. 2019. Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD.MBD (II): implicaciones terapéuticas. Nefrología. 596: 1-13.

Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca J. 2007. Osteoblasts and bone formation. Actas de Reumatología. 32: 103-10.

Carrasco F, Cano M, Camapusseight J, Rojas P, Inostroza J, Torres R. 2013. Densidad Mineral Ósea y Adecuación de la Dieta en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis. Nutrición Hospitalaria. 28: 1306-1312.

Carrero J, Hecking M, Chesnaye N, Jager K. 2018. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. Nature Reviews Nephrology, 14(3), 151–164.

Cavalier E, Bergmann P, Bruyère O, Delanaye P, Durnez A, Devogelear P, *et al*. 2016. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. Osteoporosis International. 27(7): 2181-2195.

Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16(1): 31-41.

Contreras F, Esguerra, Espinosa JC, Gómez. 2007. Estilos de afrontamiento y calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento de hemodiálisis. Acta Colombiana de Psicología. (10): 169-179.

Cooper B, Branley P, Bulfone L, Collins F, Craig J. A. 2010. Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. The New England Journal of Medicine. 363(7): 609-19.

Costa A, Bilezikian J. 2013. Bone Turnover Markers in Primary Hyperparathyroidism. Journal of Clinical Densitometry. 16(1): 22-27.

Costa A, Marcocci C, Belezikian J. 2015. The Parathyroids. Elsevier Inc. 3 rd. Edition. USA. 423-428. Bone Turnover Makers in Primary Hyperparathyroidism.

Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borras M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E. 2007. Mineral metabolism parameters throuhout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. Nephrology dialysis transplantation. 22(4): 1171-1176.

Cunninham J, Locatelli F, Rodriguez M. 2011. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and therapeutic Options. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 6(4): 913-921.

Depner TA. 1991. Prescribing Hemodialysis: a guide to urea modeling. Springer US. 1st. Edition. Boston, USA. 252.

Deziel C, Hirsch DJ, Hoult P, Levin A, Sohi P, Taub KJ, Watson D. 1999. Clinical practice guidelines for the delivery of hemodialysis. Journal of American Society Nephrology. 13: 306-10.

Dooley A, Weiss N, Kestenbaum B. 2008. Increased Risk of hip Fracture Among Men With CKD. American Journal of Kidney Diseases. 51(1): 38-44.

Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. 2015. In elderly men and women treat for osteoporosis a low creatinine clearance of < 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. Osteoporosis International. 16 (12): 1683-90.

Duran-Arenas L, Ávila-Palomares P, Zendejas-Villanueva R, Vargas-Ruiz CP, Tirado-Gomez L, López-Cervantes M. 2011. Costos directos de la hemodiálisis en unidades públicas y privadas. Salud Pública de México. 53: 516-524.

Espinosa-Cuevas MA. 2016. Enfermedad Renal. Gaceta Médica de México. 152(1): 90-96.

Garnero P. 2014. New depelopments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. Bone. 66: 46-55.

Garrow JS y Webster J. 1985. Quetelet´s index (W/H2) as a measure of fatness. International Journal of Obesity. 9(2): 147-53.

Górriz J. L. Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco Á, Caravaca, F Molinero L. 2013. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: Results of the OSERCE study. Nefrologia, 33(1): 46–60.

Gorostidi M, Santamaría R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran M, *et al*., 2014. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 24: 302-316

Guyton A, Hall J. 2016. Textbook of Medical Physiology. Elsevier.13th. Edition. Philadelphia, PA. 1120.

Hernadez-Ávila M, Rosales M, Parra S. 2000. Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT). Cuernavaca México: Instituto Nacional de Salud Pública. 40: 133-140.

Hill R, Fatoba T, Oke L, Hirst A, O´Callaghan A, Lasserson S, Hobbs R. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One. 11: S/p

Himmelfart J, Ikizler T. 2010. Medical progress Hemodialysis. Washington: The New England Journal of Medicine. 363: 1833-1845.

Hsu C y Patel S. 1997. Uremic toxins and vitamin D metabolism. Kidney International. 62: 65-8.

Institute of Medice. 2005. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC.

Institute of Medice. 2005. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC. The National Academies Press.

Jarava C, Armas R, Palma A. 2000. Estudio de la osteodistrofia renal mediante biopsia ósea. La edad como factor independiente. Utilidad diagnóstica de los marcadores del remodelado óseo. Nefrología. 20: 362-372.

Jean G, Souberbielle JC, Zaoui E, Lorriaux C, Mayor B, Hurot JM, Deleaval P, Chazot C. 2012. Total and bone-specific alkaline phosphatases in haemodialysis patients with chronic liver disease. Clinical Biochemistry. 45: 436-439.

Kalantar-Zadedh K and Casino F. 2014. Le tus give twice-weekly hemodialysis a chance: revisiting the taboo. Nephrology Dialysis Transplantion. 29: 1618-1620.

Kalantar- Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesday CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson A, Kopple JD. 2010. Understanding Sources of Dietary Phosphorus in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 5: 519-530.

Kalantar-Zadedh K, More L, Tortorici A, Chou J, St-Jules D, Aoun A *et al*. 2016. North America experience with low protein dien four non-dialysis dependent chronic kidney disease. BioMed Central Nephrology. 17: 90

Kidney Disease Improving Global Outcomes. 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chroninc Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Official Journal International Society Nephrology. 7: 1-59.

Kidney Disease Improving Global Outcomes. 2012. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal International Society Nephrology. 2: 9-123.

Kidney Disease Improving Global Outcomes. 2012. Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Official Journal International Society Nephrology. 2(5): 340-343.

Kestenbaum B, Sampson J, Rudser K, Patterson D, Seliger S, Young B, Sherrard D, Andress D. 2005. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. Journal of American Society of Nephrology. 16: 520-528.

Kong X, Tang L, Ma X, Liu W, Wang Z, Cui M, & Xu D. 2015. Relationship between mild-to-moderate chronic kidney disease and decreased bone mineral density in Chinese adult population. International Urology and Nephrology, 47(9), 1547–1553.

Leyva R, Alvarez C, López M. 2004. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por formula de Cockcroft – Gault y depuración de creatinina. Revista Médica del IMSS. 42: 5-10.

Levey A, Stevens L, Scmhid C, Zhang Y, Castro A, Fieldman H. *et al*. 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rata. Annals of Internal Medicine. 150: 604-612.

Liu M, He Y, Jiang B, Wang J, Wu Lei, Wang Y, Zhang D, Zeng J, Yao Y. 2015 Association Between Family History and Hypertension Among Chinese Elderly. Medicine. 94(48): 1-6.

Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Vieira JG *et al*. 2004. Hig prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. Clinical Nephrology. 62: 432-439.

Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. 2002. The importance of convective transport. Kidney International. 80: 115-20.

Lorenzo V, Rodríguez M, Pérez G, Cannata J. 2007. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: evolución de un concepto. Nefrología. 5: 527-533.

López-Albarenga JC,Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibañez A, González-Barranco J. 2001. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. Salud Pública de México. 43:306-312.

Mcphee J, Ganong F, Lingappa R. Lange D. 2000. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. McGraw-Hill- Lange. 3th. Ed. USA.

Mendez-Gallegos E, Caire-Juvera G, Astiazaran-García H, Méndez-Estrada RO. 2018. Comparison of Measurements of Bone Mineral Density in Young and Middle-Aged Adult Women in Relation to Dietary, Anthropometric and Reproductive Variables. Nutrients. 10: 1669.

Méndez RO, Gómez MA, López AM, González H, & Wyatt CJ. 2002. Effects of calcium and phosphorus intake and excretion on bone density in postmenopausal women in hermosillo, Mexico. Annals of Nutrition and Metabolism, 46(6): 249–253.

Méndez RO y Wyatt JC. 2000. Contenido y absorción de calcio proveniente de la dieta del noroeste de México. Una retrospectiva bibliográfica. Archivos Lationoamericanos de Nutrición. 50(4): 330-333.

Merino J, Domínguez P, Bueno B, Amézquita B, Paraiso V. 2016. Aplicación de una pauta de hemodiálisis incremental, basada en la función renal residual, al inicio del tratamiento renal sustitutivo. Nefrología. 37: 29-46.

Miller P. 2008. The Role of Bone Biopsy in Patients with Chronic Renal Failure. Clinical Journal American Society Nephrology. 3: 140-150.

Mittalhenkle A,Guillen D, Stehman-Breen O. 2004. Increased Risk Mortality Associated With Hip Fracture in the Dialysis Population. American Journal Kidney Disease. 44: 672-679.

Moe S, Chen N. 2004. Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. Circulation Research. 95: 560-567.

Moe S, Drüke T, Lameire N, Eknoyan G. 2007. Chornic Kidney Disease-Mineral-Bone Disorder: A New Paradigm. National Kidney Fundation. Advances in Chronic Kidney Disease. 14: 3-12.

Nickolas T, Leonard M, Shane E. 2008. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. International Society of Nephrology. 74: 721-731.

Nickolas T, Stein M, Dworakowski E, Nishiyama K, Komandah-Kosseh M, Zhang A, Shane E. 2013. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. Journal of Bone and Mineral Research, 28(8), 1811–1820.

NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2007. Treatment Methods for Kidney Failure Hemodialysis. [Consultado: 20 de abril 2018] USA: National Institutes on Health. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease

National Kidney Foundation.-DOQI. 2000: Nutrition in Chronic Renal Failure. American Journal of Kidney Disease. 37(2):66-70

National Kidney Foundation.-DOQI. 2002. Clinical Practice Guidelines for Chronic kidney disease: Evaluation, Classification and Stratification. 7-350.

National Kidney Foundation.-DOQI. 2006. Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. 409.

National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. 2015. American Journal of Kidney Disease. 66: 884-930.

National Kidney Foundation: KDIGO. 2009. Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatmen of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Official Journal of the Internacional Society of Nephrology. 76: 1-129.

Nitta K, Yajima A, Tsuchiya. 2017. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. Internal Medicine. 56(24): 3271-3276.

Nybo M, Jespersen B, Aurup M. Ejersted C, Pernille A, Brixen K. 2013. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis- a cross-sectional, longitudinal study. Biochemia Medica. 23: 342-50.

Olgaard K, Salusky I, SIlver J. 2010. The Spectrum of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. Oxford. University Press 2th. Ed. New York, USA. 589.

OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. [Consultado: 12 abril 2018]. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. Pan American Healt Organization. Disponible en: goo.gl/C1epHA.

Orte L. 2011. Preservación de la función renal residual en la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2: 112-8.

Ortega-Vélez M.I., Quizán-Plata T., Morales F.G.G. & Preciado R.M. 1999. Cálculo de ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de: registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Cuadernos de trabajo No. 1. Estimación del consumo de alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Dirección de Nutrición. Hermosillo, Sonora, México.

Ortega MI y Valencia ME. 2002. Measuring the intakes of foods and nutrients of marginal populations in north-west Mexico. Public Healt Nutrition. 5: 907-910.

Pan B y Loke S. 2018. Chronic kidney disease associated with decreased bone mineral density, uric acid and metabolic syndrome. PLoS ONE. 13(1): 1–10.

Park J, Kovesdy C, Duong U, Streja E, Rambod M, Nissenson A, *et al*. 2010. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. Hemodialysis International. 14: 182-192.

Pérez AB y Palacios B. 2009. Sistema de Alimentos Equivalentes para Pacientes Renales. Fomento de Nutrición y Salud, A.C.

Quanle Q, Monier-Faugere MC, Geng Zhapo, Malluche H. 1995. Predictive Value of serum Parathyroid Hormone Levels for Bone Turnover in Patients on Chronic Maintenance Dialysis. 26: 622-631.

Ribes A. 2004. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. Anales de Cirugía Cardiaca y Vascular. 10: 8-76.

Rodríguez M. 2012. Trastornos del calcio, fosforo y el magnesio. Nefrología al día. 11: 201-211.

Rosansky J, Clark F, Eggers P, Glassock J. 2009. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? Kidney International. 76: 257-261.

Salvador-González B, Rodríguez-Latre L, Göell-Miro R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, Tovillas-Morán J. 2013. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. Nefrología. 33: 552-563

Shetty S, Kapoor N, Bondu J, Thomas N, Vizhalil P. 2016. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 20: 846-852.

Stringer KD, Komers R, Osman SA, Oyama TT. Lindsley JN, Anderson S. Gender hormones and the progression of experimental polycystic kidney disease. Kidney International. 68: 1729-1739.

Tamayo JA y Lastiri HS. 2016. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. Academia Nacional de Medicina de México. Sinter sistemas Editores. México.

Tan D, Raboud J, Szadkowski L, Szabo E, Hu H, Wong Q, Cheung A, Walmsley S. 2016. Novel imaging modelaties for the comparison of bone microarchitecture among HIV+ patients with and without fractures: a pilot study. HIV Clinical Trials. 18: 28-38.

Tattersall J, Grenwood R, Farrington K. 1995. Urea kinetics and when to commence dialysis. American Journal of Nephrology. 15: 283-9.

Torregrosa JV, Bover J, Cannata A, Lorenzo ALM de Francisco V, Martínez I, Rodríguez M, Arenas L, González E, Caravaca F, Martiín-Malo E, Fernández E, Torres A. 2011. 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.-MN) Negrología. 31: 3-32.

Vasikaran R, Estell R, Bruyère O, Foldes P, Garnero A, Griesmacher M, *et al*. 2010. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standars. Osteoporosis International. 22: 341-420.

Vallejo M, Colín-Ramírez E, Rivera S, Cartas R, Madero M, Infante O, Vargas-Barrón. 2017. Assessment of Sodium and Potassim Intake by 24 h Urinary Excretion in Healthy Mexican

Cohort. Archives of Medical Research. 48: 195-202.

West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, Jamal SA. 2015. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. Journal of Bone and Mineral Research, 30(5): 913–919.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Donald E, Casey EC Jr, Collings KJ, Dennison-Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin, Muntner P, Ovbiagele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RR, Williams KA, Williamsom JD, WrightJr JT. 2018. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 71(6): 13-115.

Winnici M, Somers V, Dorigatti F, Longo D, Santonastaso M, Mos L, Mattarei M, Pessina A, Palatini P. 2006. Lifestyle, family history ando progression of hypertension. Journal of Hypertension. 24(8): 1479-1487.

World Health Organization. WHO 2012. Guideline: potassium intake for adults and children. Ginebra, Suiza. 1-52.

World Health Organization. WHO: Obesity and overweight: WHO. 18 de Octubre de 2017 (consultado el 18 de mayo de 2018). Disponible en: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.