



UADY

CIENCIAS DE LA SALUD

POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

Asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración  
glomerular y el síndrome metabólico en adultos con litiasis  
urinaria.

Tesis presentada por:

L.N Leisly Abigail Ruiz Chan

En opción al grado:

Maestra en Investigación en Salud

Directores de Tesis

Dra. Martha María de los Ángeles Medina Escobedo

Dr. Héctor Armando Rubio Zapata

Mérida, Yucatán, Octubre 2020.





UADY

CIENCIAS DE LA SALUD

POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

Asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración  
glomerular y el síndrome metabólico en adultos con litiasis  
urinaria.

Tesis presentada por:

L.N Leisly Abigail Ruiz Chan

En opción al grado:

Maestra en Investigación en Salud

Directores de Tesis

Dra. Martha María de los Ángeles Medina Escobedo

Dr. Héctor Armando Rubio Zapata

Mérida, Yucatán, Octubre 2020

## AGRADECIMIENTOS

**“El corazón del entendido adquiere sabiduría y el oído de los sabios busca la ciencia”**

**-Dra. Martha Medina Escobedo:** Una vez más agradezco todo el apoyo brindado para la realización de este proyecto, gracias por estar presente pese a la tempestad; por enseñarme a amar la investigación y ser ejemplo de profesionalismo siempre. Ha tenido mi respeto y admiración desde el primer momento en que tuve la oportunidad de trabajar a su lado. Gracias por todo lo que he aprendido junto a usted y todo lo que seguramente vendrá en el futuro. Tiene usted mi eterno aprecio. Muchas gracias.

**-Dr. Héctor Rubio:** Agradezco su paciencia y profesionalismo en todo momento; gracias por dejarme compartir valiosos momentos de enseñanza a su lado. Un día fue parte de mi Sínodeo y ahora uno de mis directores de tesis. Aprecio y valoro la oportunidad de trabajar con usted. Muchas gracias.

**-M. en C. Delia Sansores:** Sin duda ha sido un privilegio aprender de usted en todos los aspectos, ha sido una inspiración en el área de investigación y nutrición renal para mí. Agradezco todo el apoyo brindado para la realización de este proyecto, tiene usted mi admiración y aprecio.

**-Estimado comité revisor:** Agradezco cada uno de los momentos en los que pude aprender de ustedes, sin duda han sido parte fundamental para que este proyecto se vea materializado. **Dra. Norma Pérez** ha sido pieza clave en todo momento, agradezco su tiempo y apoyo recibido oportunamente cuando el panorama parecía desalentador, tiene usted mi aprecio, respeto y agradecimiento. **Dr. Julio Lara** su perspectiva en la investigación es algo que valoro y admiro de usted, gracias por ser pilar de este proyecto. **Dra. Lizbeth González** gracias por acompañarme en este transitar, agradezco su tiempo y apoyo. **Dra. Patricia Gómez** muchas gracias por todo el apoyo brindado para realizar este proyecto. Mil gracias a todos.

**-Posgrado institucional en ciencias de la salud:** Gracias por tantas enseñanzas, por el apoyo brindado en todo momento y por la oportunidad de adquirir un grado más en esta universidad.

**-Hospital General Dr. Agustín O' Horán:** Agradezco todas las facilidades brindadas para la realización de este proyecto, gracias por permitirme una vez más trabajar con ustedes. Mi más sincero agradecimiento.

**-A mi familia:** Muchas gracias por creer una vez más en mí, por dejarme perseguir mis sueños y acompañarme en cada etapa de mi vida; sin ustedes nada tendría sentido. Los amo profundamente y siempre lo haré.

**-Amigos:** Agradezco a mis compañeros y ahora amigos de la maestría por estos 2 años de duro transitar, aprendí mucho de cada uno de ustedes; fue un placer coincidir en este camino. A mis entrañables amigos de toda la vida, gracias una vez más por estar conmigo en esta nueva etapa.

Por sobre todas las cosas gracias a **Dios**, mi más grande amor de la vida, gracias por nunca dejarme, nunca abandonarme y siempre acompañarme. Tenía un sueño y el ponerlo en tus manos fue la mejor decisión, gracias por tanta gracia inmerecida, gracias por todo.

**MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO, OCTUBRE 2020.**

## ÍNDICE

I. RESUMEN .....	10
II. INTRODUCCIÓN .....	11
II. ANTECEDENTES.....	12
III. OBJETIVOS.....	27
IV. HIPÓTESIS .....	27
V. MATERIALES Y MÉTODOS .....	28
VI. RESULTADOS.....	43
VII. DISCUSIÓN .....	51
VIII. CONCLUSIONES.....	58
IX. RECOMENDACIONES .....	59
X. REFERENCIAS .....	59

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Principales factores alimentarios (metabolitos) implicados en la génesis de la litiasis urinaria. ....	15
Cuadro 2. Parámetros de diagnóstico para síndrome metabólico de acuerdo a diversos organismos.....	16
Cuadro 3. Tabla de K $(Z\alpha+Z\beta)^2$ . Valores más comunes. ....	29
Cuadro 4. Definición de variables, escalas y unidades de medida. ....	30
Cuadro 5. Parámetros determinados en el examen general de orina .....	39
Cuadro 6. Características generales de la población de estudio (variables con distribución normal). ....	44
Cuadro 7. Características generales de la población de estudio (aquí se presentan las variables con distribución asintótica). ....	44
Cuadro 8. Asociación entre los componentes de síndrome metabólico de la población de estudio.....	46
Cuadro 9. Asociación entre alteraciones de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), según presencia o ausencia de síndrome metabólico. ....	47
Cuadro 10. Asociación entre los componentes del Síndrome Metabólico y las alteraciones de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) en la población.....	49
Cuadro 11. Análisis de regresión logística múltiple condicionada entre los componentes del SM y la razón de la TFG disminuida .....	50

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

**ATP III** Adult Treatment Panel III

**CKD-EPI** Chronic Kidney Disease Epidemiology

**EGIR** European Group for the study of Insulin Resistance

**ERC** Enfermedad Renal Crónica

**ICC** Índice Cintura Cadera

**IDF** International Diabetes Federation

**IDR** Ingesta Diaria Recomendada

**IMC** Índice de Masa Corporal

**IMSS** Instituto Mexicano del Seguro Social

**ISSSTE** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

**KDIGO** Kidney Disease Global Outcomes

**LU** Litiasis Urinaria

**MDRD** Modification of Diet in Renal Disease

**RI** Resistencia a la Insulina

**SM** Síndrome Metabólico

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**TFG** Tasa de Filtración Glomerular

## I. RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) y el síndrome metabólico en adultos con litiasis urinaria

**Metodología.** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, comparativo y analítico de casos y controles. Se estudió una muestra probabilística de 171 personas con litiasis urinaria (LU), 111 sin SM y 60 con SM, pareados por edad y sexo. Se determinaron el peso, talla, tiempo de evolución con LU, circunferencia de cintura, glucosa en ayuno, niveles de triglicéridos, colesterol HDL, presión arterial y creatinina sérica. Se clasificó presencia o ausencia de síndrome metabólico (SM) mediante criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés), se calculó la TFG por fórmula de CKD-EPI según las guías KDIGO y se clasificó como hiperfiltración, TFG normal y TGF disminuida. El análisis de datos incluyó estadística descriptiva, se realizaron las pruebas de t-Student, U de Mann-Whitney para muestras independientes, análisis de correlación, asociación y regresión logística multivariada condicional.

**Resultados.** Se analizaron 171 personas (111 [64.91%] sin SM y 60 [35.09%] con SM, pareados por edad y sexo); la media de edad fue de  $37.0 \pm 9.9$  años. El análisis comparativo mostró valores mayores en creatinina sérica y menores de TFG en los pacientes con SM ( $p < 0.05$ ). La presencia de SM no se asoció a las alteraciones de la TFG. Con respecto a los componentes del SM, se encontró asociada a la hipertrigliceridemia (OR 3.14, IC al 95% 1.15 - 8.57  $p = 0.025$ ).

**Conclusiones:** En personas con LU, la presencia de SM no se asocia a las alteraciones de la TFG; la hipertrigliceridemia es un factor asociado con la disminución de la TFG.

## II. INTRODUCCIÓN

La Litiasis Urinaria (LU) se define como la presencia de litos, piedras o cálculos en la vía urinaria; es un proceso desarrollado en las cavidades renales derivado de la saturación de iones y moléculas que, mediante precipitación forman cristales; al incrementar su tamaño, quedan retenidos o anclados en la luz de la vía urinaria ocasionando su obstrucción. Por otro lado, el Síndrome Metabólico (SM) es una entidad compuesta por diversos factores de riesgo cardiovascular relacionados con la Resistencia a la Insulina (RI); los componentes son obesidad abdominal, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensión. La asociación entre la presencia del SM y la LU se ha descrito previamente; sin embargo, también se ha asociado a estas dos situaciones con el deterioro de la función renal.<sup>1,2-7</sup>

Se conoce que la LU es un problema de salud endémico en Yucatán; por otra parte, en esta misma región, las estadísticas de obesidad, hipertensión arterial, *Diabetes mellitus* y dislipidemias (componentes del SM) representan problemas de salud pública, por sus altas cifras de incidencia y prevalencia. Tanto la LU, como algunos de los componentes relacionados con el SM contribuyen al deterioro de la función renal, favoreciendo la incidencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC).<sup>5-7</sup> El panorama para el desarrollo de ERC, pudiera empeorar si en un mismo paciente coexisten tanto LU como SM, por lo tanto, determinar las alteraciones de Tasa de Filtración Glomerular (TFG) en estos pacientes, es importante para mejorar el conocimiento de los factores que pueden favorecer la presencia de ERC.

Las guías internacionales, refieren el uso de la TFG como método para la evaluación y monitoreo de la función renal en sujetos con factores de riesgo para ERC; por lo que, ante la situación epidemiológica antes presentada, se evaluó el funcionamiento renal en pacientes con LU a fin de determinar la existencia de asociación entre las alteraciones de la TFG y SM, así como de los

componentes del SM, para poder establecer un conocimiento más detallado de los factores asociados con las alteraciones de la función renal.<sup>9-20</sup>

## II. ANTECEDENTES

### - Litiasis urinaria

La litiasis urinaria (LU) se define como la presencia de litos, piedras o cálculos en el aparato urinario; según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un proceso desarrollado en las cavidades renales derivado de la saturación de iones y moléculas, que mediante precipitación forman cristales o núcleos que normalmente se eliminan por la orina; sin embargo, estos cristales pueden incrementar su tamaño y quedar retenidos o anclados, de manera que pueden ocasionar la sintomatología característica de esta patología (cólico nefrítico, hematuria, bacteriuria, pielonefritis, etc.). En caso de no tener una terapéutica adecuada, puede favorecer al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC).<sup>1</sup>

La epidemiología de la LU es variable, a nivel mundial se estima una prevalencia del 20% y se refiere que aproximadamente del 10-12% de la población sufrirá al menos un evento de LU a lo largo de su vida. En los países industrializados, las proyecciones por sexo infieren que hasta el 12% de la población masculina y el 7% del sexo femenino la padecerán; esta diferencia ha sido atribuida a las características anatómicas dimórficas de la uretra en humanos.<sup>2,3</sup> En Asia, la prevalencia de LU reportada es de 2-5%; en Europa y Norteamérica del 8-15%; en Canadá del 12%; en Estados Unidos se ha observado que la prevalencia de LU se ha triplicado (3.2% 1976–1980 a 8.8% en 2007–2010). Por su parte, en Inglaterra el aumento ha sido en un 63% (7.1% en 2000 a 11.6% en el 2010); sin embargo, en países endémicos como Arabia Saudita se ha reportado las prevalencias más altas hasta del 20%.<sup>3,4</sup> Por lo que

la prevalencia, incidencia y estimaciones de LU, suelen ser muy variables en los diferentes países y regiones del mundo.

En México, se estima que esta enfermedad tiene una prevalencia del 10-12%. Datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reportan una tasa de 2.4/10,000 derechohabientes y que representan el 13% de las hospitalizaciones en el servicio de nefrología; cabe destacar, que la prevalencia más alta reportada a nivel nacional se ubica en los estados de Quintana Roo, Puebla y Yucatán, este último con la prevalencia más alta reportada con 5.8/10,000 derechohabientes. Esta cifra se elevó casi 100 veces según un estudio realizado en población abierta en Yucatán, donde se reporta una prevalencia de 550/10,000 habitantes (5.5%), siendo los adultos mayores de 50 años el grupo poblacional más afectado (1100/10,000 habitantes; 11%) lo cual sitúa a la LU en Yucatán como un problema de salud pública.<sup>5-7</sup>

Fisiopatológicamente la LU, involucra la sobresaturación de los solutos urinarios debida a la pérdida de la homeostasis, entre los componentes promotores e inhibidores de la formación de litos. Se han descrito diversos factores que están implicados en el desarrollo de la LU, a saber:

- **Ambientales.**- El aumento en la temperatura favorece a la deshidratación con la consiguiente producción de orina concentrada; se ha descrito, que el riesgo de litos urinarios incrementa 1.71% (IC 95%: 1.02 - 2.41%,  $p < 0.05$ ) por cada 1°C por encima de los 18°C; se conoce de igual manera que la incidencia de síntomas de LU varía durante el año, su pico máximo se reporta en el periodo julio-septiembre con descenso en los meses posteriores a estos ( $r = 0.557$ ,  $p < 0.001$ ). En España se ha observado un aumento significativo (107-114%) en la incidencia del cólico renal durante los meses correspondientes al verano (junio, julio, agosto)<sup>8,9</sup>

- **Genéticos.-** Se han descrito más de 20 genes con 42 polimorfismos relacionados con la enfermedad (*SPP1*, *CASR*, *VDR*, *CLDN14*, *SLC34A1*, etc.); en Yucatán, se ha asociado al polimorfismo Ala62Thr en el gen *ZNF 365* con la hipocitraturia, el cual es uno de los factores más influyentes en el desarrollo de LU; también se reporta, en el mismo estudio, que el genotipo mutado GG se asocia con menor eliminación de potasio y magnesio, de los cuales se sabe actúan como potentes inhibidores de la formación de litos.<sup>10,11</sup>

- **Comorbilidades.-** La presencia de ciertas enfermedades se ha relacionado con mayor riesgo de LU; un metanálisis con estudios de cohortes encontró que la LU se asoció significativamente con la presencia de *Diabetes mellitus* (RR 1.16 (IC 95% 1.03-1.31) y con mayor índice de masa corporal (RR 1.21, IC 95% 1.12-1.30). También, se ha descrito que el riesgo para LU incrementa un 30% cuando hay niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL; todos ellos, componentes del síndrome metabólico. Otras situaciones, como hipertensión arterial, gota o el hiperparatiroidismo primarios también incrementan el riesgo de LU.<sup>12-14</sup>

- **Dietéticos.-** Se conoce que los factores dietéticos juegan un papel clave en la prevención y recurrencia de los litos urinarios; el mayor consumo de proteínas (>1g/kg día), purinas (600-1000 mg/día), sodio (>5gr/día), oxalatos (>40 mg/día) o azúcares, se asocia de manera positiva con el riesgo de formación de litos; mientras que el consumo de citratos, potasio (2000 mg/día), magnesio (350 mg/día) y alimentos fuentes de calcio (800-1200 mg/día), se asocia con la menor incidencia y recurrencia. Además de los componentes alimentarios, la ingesta de agua ayuda a la dilución de la orina y por consiguiente como protector frente a la formación de cálculos. Un reciente metanálisis encontró que la ingesta elevada de líquidos (>2L) se asoció significativamente con menor riesgo a recurrencia de LU (RR 0.40 (IC del 95% 0.20 - 0.79) en los ensayos clínicos aleatorizados y en los estudios observacionales (RR 0.20 (0.09 - 0.44). El cuadro 1 resume los principales factores alimentarios involucrados.<sup>15-17</sup>

Cuadro 1. Principales factores alimentarios (metabolitos) implicados en la génesis de la litiasis urinaria.

<b>Metabolitos</b>	<b>Relación con la LU</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>IDR</b>
Citrato	Inhibidor	Impide la agregación de cristales a nivel urinario	Incrementar consumo de cítricos (120 ml/día jugo de limón)
Calcio	Inhibidor	Una adecuada ingesta impide la elevada absorción de oxalatos a nivel intestinal	800-1200 mg
Magnesio	Inhibidor	Actúa como quelante con el oxalato a nivel intestinal.	350 mg
Potasio	Inhibidor	Incrementa la excreción del citrato en la orina	2000 mg
Zinc	Inhibidor	Inhibidor de la cristalización y crecimiento litogénico	15 mg
Agua	Inhibidor/Promotor	Diluye la orina, disminuye la concentración de los solutos; sin embargo el consumo de agua no purificada o con dureza elevada favorece la litogénesis.	2-3 Litros
Oxalatos	Promotor	Incrementa la saturación urinaria, favorece la nucleación	<40 mg
Sodio	Promotor	Incrementa la excreción de calcio y disminuye la de citratos en la orina	<5g
Proteínas animales	Promotor	Incrementa la acidez urinaria y por tanto disminuye la excreción de citratos y aumenta la excreción urinaria de calcio y de ácido úrico.	0.8-1 g/kg

Fuente: Recopilación bibliográfica <sup>2,17-20</sup>

IDR: Ingesta diaria recomendada

## - Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una entidad compuesta por diversos factores de riesgo cardiovascular relacionados con la resistencia a la insulina (RI); a su vez, se encuentra asociado con la obesidad a nivel abdominal pues se conoce que el tejido adiposo contribuye de manera importante al desarrollo de alteraciones metabólicas.<sup>21</sup> Las primeras definiciones del SM se basaban en los parámetros alterados de glucemia en ayuno e insulina basal para definir RI; sin embargo, a fin de facilitar en la práctica clínica de atención primaria el diagnóstico de SM, se han incorporado a su definición parámetros del perfil de lípidos, la tensión arterial y las mediciones antropométricas. Existen varios organismos que han planteado diversos criterios a cumplir para el diagnóstico de esta entidad; el cuadro 2, describe los parámetros que deben considerarse.<sup>21,22</sup>

Cuadro 2. Parámetros de diagnóstico para síndrome metabólico de acuerdo a diversos organismos.<sup>21</sup>

Parámetro	OMS	EGIR	ATP-III	IDF
Metabolismo hidrocarbonado	DMT2/GBA/ITG GA>110 mg/dL con hiperinsulinemia*	Resistencia a la insulina*	GA>110 mg/dL con hiperinsulinemia*	GA>110 mg/dL con hiperinsulinemia*
Obesidad central	IMC>30 ó ICC>0.9H / >0.85M	P. Cintura >94H / >80M	P. Cintura >102H / >88M	P.Cintura (Europeos)* >94H / >80M
Presión arterial (mm Hg)	≥140/90 y/o en tratamiento	≥140/90 y/o en tratamiento	≥130/85 y/o en tratamiento	≥130/85 y/o en tratamiento

Triglicéridos (mg/dL)	≥150	≥150	≥150	≥150
c-HDL (mg/dL)	<35 H / <39 M	<39	<40H / <50M	<40H / <50M
Albuminuria (mg/dL)	≥30			

+OMS: Organización Mundial de la Salud- EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance (por sus siglas en inglés)- ATP III: Adult Treatment Panel III (por sus siglas en inglés)- IDF: International Diabetes Federation (por sus siglas en inglés)- DM2: Diabetes Mellitus tipo II- GA: Glucosa en ayuno- GBA: Glucosa basal alterada (100-125 mg/dL tras ayuno nocturno) ITG:intolerancia a la sobrecarga oral de glucosa- IMC: Índice de Masa Corporal- C-HDL: colesterol HDL- P.cintura: perímetro de cintura (cm)- ICC: Índice Cintura Cadera- H:hombres M:mujeres  
\*Parámetro de presencia obligada para el diagnóstico de SM

Algunos estudios recientes enfatizan que la definición propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés), la cual tiene como punto de partida la obesidad abdominal representa mejor el proceso patológico del SM, pues se conoce que el tejido adiposo de distribución central, tiene fuerte impacto en el desarrollo de las alteraciones metabólicas propias del síndrome; ya que existe mayor liberación de citocinas y mediadores que favorecen el proceso inflamatorio (TNF-alfa. IL-6), los cuales tienen la capacidad de estimular a la lipasa sensible a hormonas (LSH), que desencadena la lipólisis en el adipocito y por consiguiente la liberación de ácidos grasos libres en sangre. Éstos ácidos grasos libres, se depositan en tejidos blandos sensibles a la insulina (corazón, hígado y riñón) causando lipotoxicidad y favoreciendo la RI.<sup>23,24</sup>

El proceso inflamatorio generado por la obesidad central, promueve, a su vez, el reclutamiento de macrófagos en el tejido endotelial dificultando la circulación sanguínea y fomentando la aterosclerosis, lo que deriva en enfermedad vascular generalizada favoreciendo la hipertensión arterial (HTA). Mediante estos mecanismos, se disminuye a su vez la captación de glucosa por tejidos insulino dependientes, causando hiperglucemia e hiperinsulinemia, mayor

estrés oxidativo, disfunción endotelial e hipertensión arterial, alterando la homeostasis del metabolismo lipoprotéico.<sup>21,25-27</sup>

La prevalencia del SM, varía según la definición empleada; sin embargo, aún cuando los parámetros para su diagnóstico puedan diferir, el SM es un problema actual de salud pública. En Irán, se ha reportado una prevalencia de 30.4%; en Portugal, el estudio del Síndrome Metabólico Portugués (PROMETS) reporta prevalencias de 36.5%, utilizando la definición del Panel del Tratamiento del Adulto III (ATP III por sus siglas en inglés) y 49.6% con IDF; en Estados Unidos, mediante criterios del ATP III se ha referido que la prevalencia general de SM fue de 34.7% entre 2011 y 2012, 18.3% en sujetos de 20-39 años incrementando hasta 46.7% en aquellos mayores de 60 años.<sup>28-30</sup>

En México, estudios derivados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) han referido prevalencias del 45%; por otro lado, un estudio realizado en Guerrero reportó con criterios de IDF, la presencia en el 63% de los evaluados en consulta externa general; en Puebla, mediante los criterios de ATP III se encontró una prevalencia de 44.52%. En Yucatán, se ha reportado una prevalencia del 49% utilizando criterios de IDF; así mismo se observó hiperglucemia en el 12.7% de los sujetos incluidos al estudio, 48% con hipertensión arterial, 50% con hipertrigliceridemia y 59.8% con obesidad abdominal.<sup>31-33</sup>

### **-Evaluación de la función renal**

La evaluación de la función renal en atención primaria, es primordial debido a que, la identificación oportuna de las alteraciones en la misma, encamina a la práctica clínica hacia la prevención del deterioro de la función renal, mediante la identificación y atención de factores de riesgo. Para la evaluación de la función renal, las guías internacionales proponen el uso de la creatinina sérica para el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG); la creatinina sérica, es un indicador ampliamente utilizado en atención primaria

pues es accesible y de bajo costo. Sin embargo, sus valores han de tomarse con reserva pues pueden verse afectados por la ingesta proteica, la actividad física y el desgaste muscular, entre otros aspectos.<sup>34</sup>

Los valores de creatinina sérica no deben interpretarse de manera aislada pues sus niveles incrementan hasta que el 50% de la función renal se ha perdido; es por dicha razón, que se emplean fórmulas para determinar el funcionamiento renal. El glomérulo, en la nefrona, funciona como un filtro; tiene la capacidad de mantener en el espacio intravascular moléculas de gran tamaño (como proteínas), así como filtrar y depurar la fracción acuosa del plasma. Para evaluar la capacidad renal de dicha filtración (funcionamiento renal), se utiliza la TFG, la cual se define, como la medición de la fracción filtrada y depurada por cada nefrona en ambos riñones expresada en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. En el ámbito clínico, las guías internacionales sugieren su cálculo para evaluar la presencia de ERC, así como, para determinar pronóstico y progresión de daño renal.<sup>34,35</sup>

Se han creado diversas fórmulas que pueden ser utilizadas para estimar la TFG; una de las más conocidas es la de Cockcroft Gault; sin embargo, el uso de esta ecuación suele sobreestimar los valores de la función renal. Por el contrario, la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) los subestima. En la actualidad, la guía Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) recomienda el uso de la fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) pues es más exacta y precisa (sensibilidad 91% y especificidad 87%).<sup>35-36</sup>

#### - **Alteraciones en la función renal**

Mediante el cálculo de la TFG, cualitativamente se pueden clasificar diversas alteraciones en la función renal; una de ellas, es la hiperfiltración (valores de TFG anormalmente alta, fracción de filtración incrementada o filtración incrementada por nefrona) la cual suele presentarse incluso antes de

establecerse un aumento en la excreción de albúmina en orina, o bien de caída de la TFG; la fisiopatología de la hiperfiltración, involucra múltiples procesos que contempla tanto aspectos tubulares como glomerulares.<sup>37</sup> El óxido nítrico conocido por su acción vasodilatadora, juega un papel primordial pues se ha reportado que ocasiona vasodilatación de la arteriola aferente y por consiguiente el aumento de la TFG; por otro lado, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona ocasiona vasoconstricción de la arteriola eferente desencadenando hipertensión glomerular, por lo tanto, la hipertrofia glomerular y el aumento de la presión resultante en el glomérulo incrementan el riesgo a daño renal progresivo.<sup>37,38</sup> Uno de los debates en relación con el proceso de la hiperfiltración es que podría enmascarar la caída leve pero progresiva de la TFG, por lo que su identificación temprana es muy importante; el inconveniente en la hiperfiltración se debe a que los puntos de corte para esta situación aún no han sido consensados: los valores oscilan entre 125-140 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).<sup>36-39</sup>

Otra de las alteraciones en el funcionamiento renal que puede ser determinada mediante la TFG es la ERC definida como cualquier anomalía estructural o funcional a nivel renal que persiste por más de 3 meses; se observa una disminución sustancial de la función renal (< 60 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>SC) indicando que el daño es irreversible y progresando de manera gradual a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) donde es necesario el tratamiento mediante terapias de reemplazo (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal)<sup>35,36,39</sup>

Además de la creatinina y la determinación de la TFG, se conoce que la excreción de albúmina en orina es un indicador útil para estimar la progresión a daño renal; sus valores >30 mg/día (>30 mg/g de la relación albúmina/creatinina) son de importancia para la estratificación de los estadios de ERC. Pese a que la utilidad de este parámetro es importante, su medición no

se encuentra ampliamente disponible en centros de atención primaria debido a su costo.<sup>35,39</sup>

La función renal puede ser estratificada de acuerdo a la definición de las guías KDIGO en torno a la TFG, a saber:<sup>36</sup>

G1- Normal o alto: TFG  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

G2- Ligeramente disminuido: TFG 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

G3a- Ligera o moderadamente disminuido: TFG de 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC. A partir de este estadio se considera ERC establecida e irreversible, puede o no haber excreción de albúmina en orina moderada o severamente incrementada (>30 mg/día y >300 mg/día respectivamente)

G3b-Moderada o severamente disminuido: TFG de 30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

G4- Severamente disminuido: TFG de 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC.

G5 Falla renal: TFG <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC. Este estadio representa la necesidad de inicio de terapias de reemplazo renal (Diálisis peritoneal, hemodiálisis y en algunos casos trasplante renal).

#### **- Función renal en presencia de LU y SM**

Se conoce, que las enfermedades crónicas no transmisibles son factores de riesgo independientes para la disminución de la TFG; en el caso de Yucatán, se ha descrito previamente que las primeras causas de ERC (TFG<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC) son la *Diabetes mellitus*, la hipertensión arterial y la LU. La LU, se ha asociado hasta con dos veces más riesgo de ERCT.<sup>40-42</sup>

Sigurjonsdottir y cols.,<sup>43</sup> observaron que los pacientes con LU presentan TFG menores en comparación con pacientes sin cálculos urinarios ( $87 \pm 20$  y  $104 \pm 22$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ); de igual manera encontraron mayor frecuencia de ERC en los pacientes con LU (9.3% en comparación con 1.3%  $p < 0.001$ ). El antecedente de cálculos a nivel renal, también se ha asociado a ERC (OR 1.5 IC 95%: 1.1 - 2.0,  $p = 0.013$ ) y ERCT en tratamiento dialítico (OR

2.37 IC 95% 1.13 - 4.96,  $p=0.025$ ); se ha descrito, de igual manera, que la composición de los cálculos repercute en la TFG, los litos de ácido úrico se han asociado con TFG significativamente más bajas ( $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2\text{SC}$ ), respecto a otro tipo de cálculos (estruvita, apatita, cistina, oxalato de calcio y brushita). Lo anterior, podría explicarse debido a que recientemente se ha asociado a los niveles de ácido úrico sérico como factor de riesgo independiente para ERC.<sup>43-45</sup>

Por otro lado, Tanaka y cols.<sup>46</sup>, han reportado la existencia de una correlación significativa entre la TFG y los niveles de ácido úrico; esta con una menor TFG en pacientes con cálculos de ácido úrico, en comparación con controles sin LU ( $47 \pm 26 \text{ ml/min/1.73 m}^2\text{SC}$  comparado con  $66 \pm 19 \text{ ml/min/1.73 m}^2\text{SC}$ ,  $p < 0.001$ ). Al comparar, a los pacientes con ácido úrico sérico elevado ( $>7 \text{ mg/dL}$ ) y cálculos de ácido úrico, con los pacientes con ácido úrico sérico elevado y cálculos de oxalato/fosfato de calcio, la TFG fue significativamente menor en los primeros ( $59 \pm 21 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  comparado con  $66 \pm 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ,  $p = 0.034$ ).<sup>46</sup>

Se conoce que la excreción de metabolitos urinarios implicados en la génesis de la LU, se ven afectados por otros factores como la presencia de obesidad, niveles de lípidos y glucosa en sangre, la presión arterial, entre otros; todos ellos, componentes del SM. Se ha descrito que la RI y episodios de hiperglucemia, pueden modificar el epitelio intestinal incrementando la absorción de oxalatos y disminuyendo la peristalsis del tejido ureteral, ambos mecanismos favorecen la formación de cálculos por estasis y saturación urinaria. En los sujetos con obesidad y alteraciones en el perfil de lípidos, se ha reportado mayor frecuencia de hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria e hipocitraturia; todos estos factores de riesgo conocidos para LU.<sup>47,48</sup>

El SM a su vez, modifica la función renal pues también se conoce que sus componentes juegan un papel importante en la progresión a ERC. Hu y

cols<sup>49</sup>., mediante un estudio de cohorte prospectivo por 3 años, en 10 140 pacientes, reportaron, que la presencia de SM incrementa 1.64 (IC 95% 1.20 - 2.25, p<0.05) veces más, el riesgo de ERC y 1.23 (IC 95% 1.05-1.43, p<0.05) veces más hacia la disminución rápida de la TFG (definida como  $\leq 30\%$ ). Así mismo, al evaluar la presencia de cada uno de los componentes, observaron que la ERC incidente incrementaba 1.67 (IC 95% 1.22-2.27, p<0.05) veces más, con niveles de triglicéridos elevados; 1.5 (IC 95% 1.1-2.5, p<0.05) veces más, con HDL bajos; y 1.39 con hiperglucemia (IC 95% 1.02-1.91, p<0.05); observaron, de igual manera, que a medida que incrementaba el número de componentes de SM, la prevalencia de ERC también incrementaba (1 componente:1.44%, 2 componentes 2.80%, 3 componentes 3.42% y 4 componentes 4.03% p<0.001).<sup>49</sup>

Otro estudio realizado por Huh y cols<sup>50</sup>., de cohorte prospectiva por 10 años, en 10 030 sujetos, encontró que los sujetos con SM tenían 1.38 (IC 95%: 1.16-1.64, p=0.0003) veces más riesgo a desarrollar ERC, en un modelo ajustado por tabaquismo, actividad física, ingesta de alcohol, lípidos séricos e ingesta proteica; así como, mayor riesgo hacia la disminución rápida de la TFG -definida como la pérdida  $>3$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC/año- (OR 1.20, IC 95% 1.04 - 1.39, p=0.0139). Tanto la ERC, como la disminución rápida de la TFG, se asociaron de manera significativa a mayores niveles del índice Homa-IR (OR 1.24, IC 95% 1.04 -1.47, p=0.016).<sup>50</sup>

Chen y cols.<sup>51</sup>, por su parte, encontraron que la hiperglucemia se asoció de manera significativa a la disminución de la TFG ( $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC) OR 1.52 (IC 95% 1.12-2.05, p<0.05) en un modelo ajustado por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol y otros componentes del SM; también, encontraron asociación entre presión arterial alta (OR 1.81, IC 95% 1.42-2.29, p<0.001), hipertrigliceridemia (OR.3.4 IC 95% 1.11 - 1.67, p<0.05) e hiperglucemia (OR 2.07, IC 95% 1.62 -,2.66, p<0.001) con la presencia de proteinuria.<sup>51</sup>

La presencia de LU, más los componentes del SM, pueden exacerbar la reducción de la TFG; Gillen y cols<sup>52</sup>., refieren que los sujetos formadores de cálculos con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup>, tienen hasta 3.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC menos de filtración glomerular, comparado con sujetos sin LU (p = 0.005); por lo que, los pacientes con LU y sobrepeso tienen 1.87 veces más probabilidad de tener TFG entre 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC (IC 95% 1.06 - 3.30, p<0.05). Saucier y cols<sup>53</sup>., por otro lado, encontraron en pacientes con LU y ERC, mayores porcentajes de antecedente de hipertensión (71.7 % vs 49.1%) y *Diabetes mellitus* (41.5% vs 17%) al compararlos con los pacientes con LU, sin ERC.<sup>52,53</sup>

La identificación de las modificaciones y estadios de la TFG permite establecer de manera oportuna estrategias que eviten la progresión a ERC; se conoce, que tanto los componentes del SM como la LU, son factores de riesgo para ERC. A nivel mundial, la ERC representa un serio problema de salud pública; en 2013, se estimó un aumento en la mortalidad, de 108.28% respecto a cifras reportadas en 1990 por esta causa (234 931 comparado con 592 921 muertes). La tasa de mortalidad global, para ambos sexos, también aumentó en el mismo periodo evaluado (11.18 a 16.75/100 000 habitantes); en 2015, se estimó que 1.24% de todas las muertes a nivel mundial eran por ERC. En centroamérica el 4.6% de las muertes registradas son debidas a la ERC, lo que representa el 5.47% del total de las causas por años de vida perdidos y el 1.57% del total de los años perdidos por discapacidad resultado de las secuelas.<sup>54-56</sup>

En México, se conoce que las primeras causas de ERC, son la *Diabetes mellitus* e hipertensión arterial; se estima que el aumento en el número de casos de ERC, fue de 231.94% en los últimos 25 años; el IMSS reportó en 2016 más de 60,000 pacientes en terapia renal sustitutiva (41.7% en hemodiálisis y 58.3% en diálisis peritoneal). Este organismo, es responsable del 80% del total de diálisis otorgadas a nivel nacional, seguido del Instituto de Seguridad y

Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y los Servicios de Salud (5% y 7% respectivamente). Actualmente son más de 102,000 pacientes con ERCT, de este, total solo el 36.2% recibe terapia de reemplazo renal debido a su elevado costo; el monto anual por dichas terapias asciende a \$405 507 para diálisis peritoneal, \$158 964 para hemodiálisis y \$4,678,152 para trasplante renal (14 258 se encuentran en lista de espera).<sup>56-58</sup>

En Yucatán, las primeras causas de ERC son la *Diabetes mellitus*, hipertensión arterial y LU; la ERCT, se encuentra entre las primeras 10 causas de morbilidad y mortalidad hospitalaria. En el Hospital General “Dr. Agustín O’Horán”, de los Servicios de Salud de Yucatán, se registra un ingreso promedio de 16 casos nuevos al mes (192/año). La ERCT, merma la calidad de vida de los pacientes pues la sintomatología, el inicio de las terapias de reemplazo, así como las complicaciones y limitaciones físicas pueden incrementar hasta 10% la probabilidad de depresión en el paciente con ERC, a lo que se suman los altos costos de atención. La progresión de la enfermedad, es prevenible mediante la atención oportuna de los factores asociados a daño renal, el establecimiento de estrategias enfocadas al control metabólico, así como las acciones que en conjunto con políticas en salud permitirán, no solo la reducción de los costos, también coadyuvará en la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.<sup>40,58</sup>

En 2015, en Yucatán, se observó que la presencia de SM incrementa 2.75 veces más el riesgo de LU; se reportó que la hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia (OR 2.5, IC 95% 1.2-4.8,  $p=0.004$  y OR 1.97, IC 95% 1.06-3.66,  $p=0.21$  respectivamente) también favorecen a la LU; sin embargo en este estudio no se evaluó la TFG en los pacientes. Debido a lo anterior, y a que existen muy pocos estudios que evalúen la función renal en personas con componentes de síndrome metabólico y LU, resulta de vital importancia estudiar la asociación entre los estadios de la TFG y el SM, en pacientes con LU, a fin

de realizar planes de acción encaminados a la nefroprotección de la población en cuestión, para la preservación de la calidad y esperanza de vida.<sup>59</sup>

### **Pregunta de investigación**

¿Las alteraciones de la tasa de filtración glomerular están asociadas con el síndrome metabólico en adultos con litiasis urinaria?

### **Justificación**

En México y en el mundo, la ERC es una de las enfermedades con mayor carga social y económica debido a sus costos por atención; por dicha razón, se han establecido diversos mecanismos de evaluación de función renal, en sujetos considerados con factores de riesgo. En el caso de Yucatán, se conoce que las primeras causas de esta enfermedad son la *Diabetes mellitus*, hipertensión arterial y LU, por lo que es indispensable el monitoreo de la función renal en dichas condiciones.

Las guías KDIGO y la IDF, hacen referencia al uso de marcadores precoces, para evaluar la función renal mediante la determinación de la TFG, usando valores de creatinina sérica, pues este marcador se encuentra disponible en centros de atención primaria. La identificación de las posibles alteraciones en la TFG en sujetos con SM y LU, permitirá establecer pautas de acción para la prevención y control de los componentes que se encuentren asociados a dichas modificaciones. En las acciones de prevención, el papel del nutriólogo, es vital, pues permite la mejoría de la atención en la práctica clínica, a fin de influir en aspectos encaminados a la nefroprotección, como la reducción del peso, los niveles de triglicéridos y de colesterol; así como ser parte esencial en el manejo de la litiasis urinaria, *Diabetes mellitus* e hipertensión arterial.

Los resultados de la presente investigación podrán servir para establecer medidas de prevención y terapéutica temprana en los pacientes con LU que acuden al Hospital General “Dr. Agustín O’Horán”, a fin de retardar el daño renal progresivo y eventualmente, mejorar el pronóstico, esperanza y calidad de vida.

### **III. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Determinar la asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración glomerular y el síndrome metabólico en adultos con Litiasis Urinaria.

#### **Objetivos específicos**

- Determinar la presencia o ausencia de síndrome metabólico en los pacientes con LU
- Clasificar de acuerdo con la TFG, las siguientes alteraciones: hiperfiltración, función normal y TFG disminuida
- Establecer la asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración glomerular y la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con LU.
- Establecer la asociación entre las alteraciones de la tasa de filtración glomerular y los componentes del síndrome metabólico en los pacientes con LU.

### **IV. HIPÓTESIS**

Las alteraciones de la tasa de filtración glomerular están asociadas con el síndrome metabólico en adultos con litiasis urinaria

## V. MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Observacional, transversal, retrospectivo, comparativo y analítico.

### Diseño de estudio

Casos y controles.

### Universo

Pacientes con litiasis urinaria, residentes del estado de Yucatán.

### Población de estudio-muestra

Pacientes con LU que acudieron al Hospital General “Dr. Agustín O’Horán” de los Servicios de Salud de Yucatán, con y sin síndrome metabólico.

### Tamaño de la muestra.

Debido a que se trabajó con una base de datos de 421 pacientes con LU, el tamaño final de la muestra se obtuvo considerando los criterios de selección.

El tamaño de la muestra a requerir se calculó con una significancia a dos colas de 0.05 y un poder del 80%. El cálculo se hizo a través de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(k)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

n= número de casos y número de controles que se necesitan.

$p_1$  = proporción esperada del factor en estudio en el grupo de casos (30%)

$q_1 = 1 - p_1$  (70%)

$p_2$  = proporción del factor en estudio en el grupo de controles. (10%)

$q_2 = 1 - p_2$  (90%)

$K = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 = 7.9$  (valor constante del cuadro 3)

Despejando la fórmula:

$$n = \frac{[(10)(90) + (30)(70)]^2 (7.9)}{(10-30)^2} = 56$$

Con estos datos y mediante el apoyo del paquete estadístico Epilinfo, se obtuvo un tamaño de muestra de 56 casos y 111 controles, pareados por edad y sexo.

Cuadro 3. Tabla de  $K (Z_\alpha + Z_\beta)^2$ . Valores más comunes.

<b>Nivel de significación dos colas</b>	<b>50%</b>	<b>80%</b>	<b>90%</b>	<b>95%</b>	<b>Nivel de significación una cola</b>
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	<b>7.9</b>	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005

Fuente: Velasco V, Martínez V, Roiz J, Huazano F. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. Buenos Aires: E-libro.net. 2003

## Definición de variables y escalas de medición

Cuadro 4. Definición de variables, escalas y unidades de medida.

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medición/categoría
<b>Variables generales</b>				
Sexo <sup>60</sup>	Condición orgánica de nacimiento que clasifica a un ser humano en masculino y femenino	Cualitativa	Nominal	Hombre/mujer
Edad <sup>60</sup>	Número de años cumplidos que ha vivido una persona hasta el momento de su inclusión al estudio.	Cuantitativa	Razón - Discreta	Años cumplidos
Peso <sup>60</sup>	Masa corporal total medida en kilogramos	Cuantitativa	Razón - continua	Kilogramos
Talla <sup>60</sup>	Indicador de crecimiento alcanzado de manera lineal medida en metros.	Cuantitativa	Razón-continua	Metros
IMC <sup>61</sup>	Relación entre peso y talla del sujeto medida en kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa	Razón - continua	Kg/m <sup>2</sup>
Hiperglucemia <sup>62,65</sup>	Glucosa sérica en ayuno: $\geq 100$ mg/dL o en tratamiento para hiperglucemia	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
Obesidad abdominal <sup>61</sup>	Perímetro de cintura: $>90$ cm en hombres y $>80$ cm en mujeres.	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
Hipertensión <sup>63</sup>	Presencia de valores $\geq 130/85$ mmHg en 3 ocasiones por 3 días o con diagnóstico de HTA o con consumo de medicamentos antihipertensivos.	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia

Hipertrigliceridemia <sup>64</sup>	Presencia de valores $\geq 150$ mg/dL o con diagnóstico previo de hipertrigliceridemia o con tratamiento hipolipemiente específico	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
c-HDL disminuido <sup>64</sup>	Presencia de valores $< 40$ mg/dL en hombres ó $< 50$ mg/dL en mujeres ó bien en tratamiento sobre HDL	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
<b>Variables de asociación</b>				
Síndrome metabólico <sup>65</sup>	De acuerdo con los criterios de IDF.  Presencia de obesidad abdominal mediante perímetro de cintura: $> 90$ cm en hombres y $> 80$ cm en mujeres  más 2 ó más de los siguientes criterios:  -Glucosa sérica en ayuno: $\geq 100$ mg/dL o en tratamiento para hiperglucemia.  -Presión arterial: $\geq 130/85$ mmHg  -Hipertrigliceridemia: $\geq 150$ mg/dL o en tratamiento hipolipemiente  -c-HDL disminuido: $< 40$ mg/dL en hombres o $< 50$ mg/dL en mujeres o bien en tratamiento sobre HDL	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia

Alteraciones de la Tasa de Filtración Glomerular <sup>36</sup>	Estadios obtenidos de acuerdo a la clasificación de la TFG de las guías KDIGO y consensos de evaluación de función renal	Cualitativa	Ordinal	-TFG aumentada o hiperfiltración ( $\geq 130$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC)  -TFG normal (90-129 mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC)  -TFG disminuida <90mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC
--	--	-------------	---------	---

### **Criterios de los grupos de estudio.**

#### **Definición de caso**

Personas con LU (confirmado por ultrasonido o radiografía o haber expulsado un cálculo en un plazo no mayor de siete días al momento de la selección) y con presencia de síndrome metabólico. Para determinar la presencia de SM se tomaron en cuenta los criterios establecidos por IDF:

- a) Presencia de obesidad abdominal. - Definida como perímetro de cintura >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres; a este criterio ha de añadirse dos ó más de los siguientes criterios:
- b) Glucosa sérica en ayuno:  $\geq 100$  mg/dL o en tratamiento para hiperglucemia.
- c) Presión arterial:  $\geq 130/85$  mmHg
- d) Hipertrigliceridemia:  $\geq 150$  mg/dL o en tratamiento hipolipemiente
- e) c-HDL disminuido: <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres o bien en tratamiento sobre HDL.

## **Definición de control**

Personas con LU (confirmado por ultrasonido o radiografía, o haber expulsado un cálculo en un plazo no mayor de siete días al momento de la selección) y sin síndrome metabólico, mediante criterios de IDF (sin criterio de obesidad abdominal y la presencia de dos o más componentes el sujeto en estudio fue categorizado sin síndrome metabólico)

## **Selección de pacientes**

- **Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres
- Edad: entre 18 - 60 años
- Pacientes que acudieron al Hospital General “Dr. Agustín O’Horán” S.S.Y. con diagnóstico confirmado de LU (confirmado por ultrasonido o radiografía o haber expulsado un cálculo en un plazo no mayor de siete días al momento de la selección).

- **Criterios de exclusión**

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Sujetos con edema
- Sujetos con padecimientos autoinmunes
- Sujetos con malformaciones en el sistema urinario
- Sujetos con alguna amputación o malformación que impida o sesgue las mediciones antropométricas
- Sujetos con marcapasos o implantes metálicos

- Sujetos con diagnóstico conocido de ERC
- Antecedente de trasplante renal o monorrenos

- **Criterios de eliminación**

-Pacientes que no completaron las variables de estudio (expediente electrónico en la base de datos incompleto).

### **Fuentes y recolección de la información**

El proyecto fue sometido a consideración del Comité de Investigación y Ética del Hospital General “Dr. Agustín O’Horán” S.S.Y. Las características de los sujetos que conformaron la base de datos son: hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad que acudieron al Hospital Agustín O’Horán” con diagnóstico confirmado de LU (confirmado por ultrasonido o radiografía, o haber expulsado un cálculo en un plazo no mayor de siete días al momento de la selección); sin edema, padecimientos autoinmunes, sin amputaciones o malformaciones que impidan o sesguen las mediciones antropométricas, ni con marcapasos o implantes metálicos; no se incluyeron sujetos con diagnóstico conocido de ERC, con antecedente de trasplante renal, monorrenos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Las personas que se incluyeron en el estudio, fueron seleccionados del programa de atención clínica integral al paciente con LU (PACIPLU) del Hospital General “Dr. Agustín O’Horán”, de los Servicios de Salud de Yucatán. La atención médica y nutricia fue sistematizado en este programa; como parte del mismo, se les realizó una historia clínica breve, se midió peso, talla, circunferencia de cintura y presión arterial, se les realizó ultrasonido renal y de vías urinarias para determinar presencia de LU. También, se realizaron pruebas de laboratorio en ayuno: en suero (glucosa, colesterol, triglicéridos, c-HDL, creatinina y urea) y examen general de orina. Se emplearon instrumentos

validados por personal capacitado para las determinaciones antropométricas. En cuanto a las pruebas de laboratorio, éstas se realizaron en el laboratorio clínico, por personal químico capacitado y actualizado, el cual lleva un control de calidad interno durante el proceso de sus muestras y participa, en el Programa de Control de Calidad Externo de PACAL, para asegurar la calidad de sus resultados.

### **Técnicas e instrumentos de medición**

- **Talla**

Instrumento: Estadímetro portátil SECA 213

Técnica: Se instaló previamente el estadímetro sobre una superficie plana; antes de realizar la aplicación de la técnica se pidió a la persona se retire los zapatos y calcetines, así como, cualquier objeto en la cabeza que sesgue la medición; se colocó a la persona de espaldas al medidor, se paró con los talones juntos con la parte superior de la espalda apoyada en la base. Se posicionó la cabeza en plano de Frankfort, se le pidió que inhale y sostenga la respiración mientras el evaluador bajó la base movable, hasta colocarla firmemente sobre el vértex de la cabeza presionando el cabello; la lectura se realizó antes de la exhalación.<sup>66</sup>

- **Peso:**

Instrumento: Analizador de composición corporal marca TANITA modelo TBF 300A con precisión de 0.1 kg y capacidad de 200 kg máximo.

Técnica: Se colocó el analizador sobre una superficie plana. Antes de realizar la medición, la persona se retiró los zapatos y los calcetines, así como, los elementos metálicos o pesados (llaves, carteras, monedas, celulares, reloj

etc.); se aseguró que la persona no haya ingerido bebidas alcohólicas o haya realizado ejercicio físico extenuante un día antes de la medición; se aseguró que no tuvieran amputaciones ni implantes metálicos o marcapasos. La persona se subió descalzo a la báscula con los pies colocados adecuadamente sobre los electrodos: se le pidió no realizar ningún movimiento hasta que el analizador haya determinado la medición.<sup>66</sup>

- **Perímetro de cintura**

Instrumento: Cinta de metal modelo Lufkin W606PM

Técnica: Se pidió a la persona estar de pie, relajado con los brazos cruzados en el tórax; se localizó el punto más estrecho entre el borde inferior de la décima costilla y el borde superior de la cresta iliaca, tomando la lectura en el eje longitudinal del tronco al final de la espiración normal. En caso de no encontrar un estrechamiento marcado, la lectura se realizó en el punto medio entre el borde inferior de la décima costilla y la cresta iliaca.<sup>66</sup>

- **Presión arterial.**

Instrumento: Tensiómetro Microlife BP W100

Técnica: Se aseguró mediante encuesta que la persona haya evacuado y orinado, no haya bebido alcohol o café y que no haya fumado o realizado ejercicio físico al menos 30 minutos previo a la medición. Se pidió a la persona, eliminar accesorios que pudieran presionar la muñeca como pulseras o reloj, se le pidió sentarse durante un lapso de 5 minutos antes de realizar la toma de presión; posteriormente, el tensiómetro se colocó en la muñeca izquierda a una distancia de 10 mm de la mano, a la altura del corazón, el brazo se colocó sobre una superficie plana contigua con la palma de la mano hacia arriba evitando en todo momento cerrar el puño.

- **Muestra sanguínea**

Para el correcto análisis de los parámetros a medir, se pidió a las personas realizar ayuno de 12 horas previo a la extracción de la muestra; para su obtención, se aplicó un torniquete, se localizó la vena y previa limpieza con torunda alcoholada, se realizó venopunción para obtener 10 ml de sangre los cuales se colocaron en un tubo seco.

**-Creatinina sérica**

Equipo: BTS 370 (Biosystems)<sup>67</sup>

La creatinina presente en la muestra reacciona con picrato en un medio alcalino originando un complejo coloreado (reacción de Jaffé). Para la determinación se midió la velocidad de formación de dicho complejo en periodos cortos.

Creatinina + Acido pícrico (picrato)  $\rightarrow$  <sup>NaOH</sup>: Formación del complejo creatinina-picrato.

**-Triglicéridos séricos**

Equipo: BTS 370 (Biosystems)<sup>67</sup>

Por el método enzimático colorimétrico. Los triglicéridos presentes en la muestra provocan un complejo coloreado que se cuantificó por espectrofotometría. Las reacciones son las siguientes:

Triglicéridos + H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  <sup>LPL</sup>  $\rightarrow$  Glicerol + Ácidos grasos libres

Glicerol + ATP  $\rightarrow$  <sup>Glicerol quinasa</sup>  $\rightarrow$  Glicerol 3 fosfato + ADP

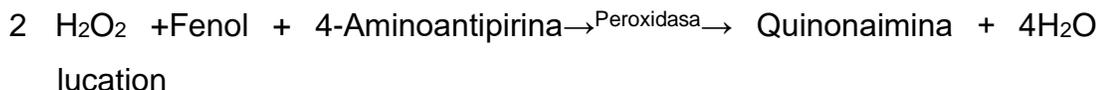
G3P + O<sub>2</sub>  $\rightarrow$  <sup>Glicerol 3 P oxidasa</sup>  $\rightarrow$  Dihidroxiacetona-P + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



### **-Colesterol total**

Equipo: BTS 370 (Biosystems)<sup>67</sup>

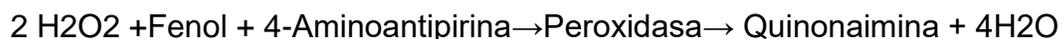
El colesterol libre y el esterificado presente en la muestra originan un complejo coloreado que se cuantificó por espectrofotometría debido a las reacciones oxidasa-peroxidasa, colorimétrico. Las reacciones de determinación son las siguientes:



### **-Colesterol HDL (c-HDL)**

Equipo: BTS 370 (Biosystems)<sup>67</sup>

La obtención de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y baja densidad (LDL) se realizó mediante precipitación en presencia de fosfotungstato y iones magnesio. El sobrenadante se cuantificó por espectrofotometría por reacciones acopladas para la obtención de lipoproteínas de alta densidad (HDL).



- **Muestra de orina**

Se pidió a las personas, previo aseo de genitales, recolectar el chorro medio de la primera orina de la mañana en un frasco estéril. Se requirió un mínimo de 10 ml.

**-Examen general de orina**

Equipo: Aution Max AX 4030 con evaluación automatizada con Tiras Aution Sticks 10 EA<sup>68,69</sup>

Mediante determinación automatizada con el equipo y el uso de las tiras reactivas se determinaron 10 parámetros en tiempo promedio de 60 segundos. Los rangos de medición de los parámetros determinados en orina, son los siguientes:

Cuadro 5. Parámetros determinados en el examen general de orina

<b>Parámetro</b>	<b>Rango de determinación</b>
Glucosuria	50-1000 mg/dL
Proteinuria	15-1000 mg/dL
Bilirrubina	0.5-6 mg/dL
Urobilinógeno	2-8 mg/dL
pH	5-9
Densidad	1000-1030 g/dL
Hemoglobina	0.06-1 mg/dL
Cuerpos cetónicos	5-150 mg/dL
Nitritos	0.08-0.5 mg/dL
Leucocitos	25-500u/ $\mu$ L

- **Tasa de filtración glomerular:** <sup>36</sup>

Cálculo obtenido mediante la fórmula de CKD-EPI. Para su obtención se aplicaron las siguientes ecuaciones corregidas por sexo y nivel de creatinina sérica para raza blanca:

-Mujeres con creatinina <0,7 mg/dL (62 mmol)  $FG = 144 \times (cr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}$

-Mujeres con creatinina >0,7 mg/dL (62 mmol)  $FG = 144 \times (cr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

-Hombres con creatinina <0,9 mg/dL (80 mmol)  $FG = 141 \times (cr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}$

-Hombres con creatinina >0,9 mg/dL (80 mmol)  $FG = 141 \times (cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Una vez obtenido el valor cuantitativo de la TFG se clasificó de acuerdo a los puntos de corte propuestos por las guías KDIGO y los consensos internacionales de evaluación de función renal:

-Hiperfiltración:  $\geq 130 \text{ mL/min/1.73m}^2\text{SC}$

-TFG normal:  $90\text{-}129 \text{ mL/min/1.73m}^2\text{SC}$

-TFG disminuida:  $<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2\text{SC}$

- **Síndrome Metabólico:** <sup>65</sup>

Para establecer síndrome metabólico se analizó la circunferencia de cintura, presión arterial, glucemia en ayuno, niveles de triglicéridos y c-HDL en sangre. Para determinar su presencia, se hizo uso de los criterios establecidos por IDF:

a) Presencia de obesidad abdominal. - Definida como perímetro de cintura >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres; a este criterio ha de añadirse 2 ó más de los siguientes criterios:

b) Glucosa sérica en ayuno:  $\geq 100$  mg/dL o en tratamiento para hiperglucemia.

c) Presión arterial:  $\geq 130/85$  mmHg

d) Hipertrigliceridemia:  $\geq 150$  mg/dL o en tratamiento hipolipemiante

e) c-HDL disminuido: <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres o bien en tratamiento sobre HDL

En caso de no cumplir con el criterio de obesidad abdominal más la presencia de dos o más componentes la persona en estudio fue categorizada sin síndrome metabólico.

### Flujograma de la metodología

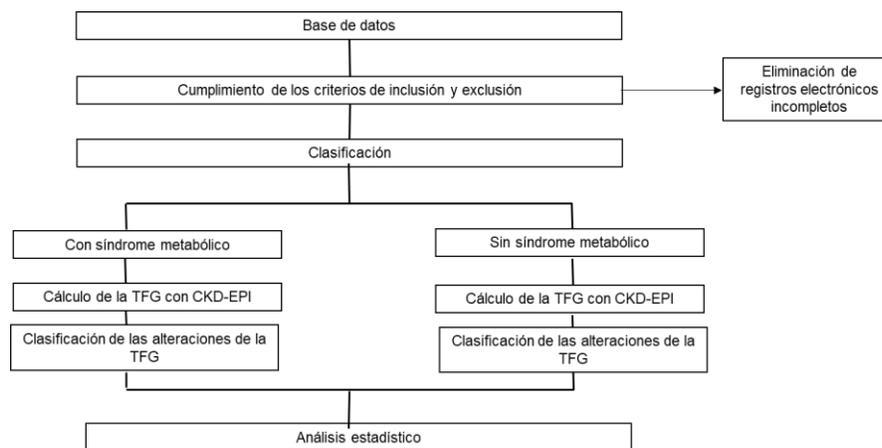


Figura 1. Flujograma de la metodología

## **Procesamiento de los datos**

**Estadística descriptiva:** Antes de llevar a cabo el análisis de la información se revisó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente se obtuvo estadística descriptiva (medias, desviaciones estándar, medianas y cuartiles) de las características generales de las personas incluidas en el estudio (edad, peso, talla, circunferencia de cintura, presión arterial, colesterol, triglicéridos, tasa de filtración glomerular, etc.). Se calculó la TFG mediante la fórmula CKD-EPI y se determinó la frecuencia de las alteraciones de la TFG; se identificó a las personas con SM y determinó la frecuencia de cada uno de sus componentes. Se hizo uso del paquete estadístico SPSS v.21

**Análisis de asociación:** Las frecuencias obtenidas ya mencionadas, fueron asociadas entre las personas con y sin SM utilizando la prueba Chi cuadrada. Se utilizó la prueba t de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes, para la comparar las medias y medianas de variables numéricas.

**Cálculo de riesgo:** Si la prueba de chi cuadrada fue significativa, se aplicó la razón de probabilidades o razón de momios (Odds Ratio -OR-), utilizando el programa Statcalc del paquete estadístico EpiInfo. El análisis se realizó de acuerdo con la presencia del SM y cada uno de los componentes del mismo con las alteraciones de la TFG. Debido a que se trata de un diseño de casos y controles cuyos datos están pareados por edad y sexo se realizó el análisis de regresión logística condicionada a fin de incluir los componentes del SM para determinar factores asociados al riesgo de presentar alguna alteración.

## **Consideraciones éticas**

El proyecto, fue sometido a evaluación ante el Comité del Posgrado Institucional de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Yucatán

(aprobado). Debido a que el proyecto incluyó pacientes del Hospital General Dr. O'Horán de los Servicios de Salud de Yucatán, el protocolo fue sometido a evaluación y dictamen ante el Comité de Ética en Investigación (CEI-2019-036 aprobado 10 de Octubre 2019) y ante el Comité de Investigación (CI-022-1-19 aprobado 8 de Octubre 2019) del mismo hospital; cabe mencionar que también se contó con la autorización del Comité de Investigación del Hospital para el uso de la base de datos (CI-060-1-17 aprobado el 8 de diciembre de 2017).

El proyecto se apegó a las Normas Internacionales de la Investigación Clínica y al reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud; no requirió consentimiento informado debido a que fue categorizado como un proyecto sin riesgo de tipo retrospectivo según lo descrito por el reglamento de la Ley General de Salud (Título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo 1 artículo 17). Así mismo, se aseguró la confidencialidad y anonimato de los resultados de los pacientes incluidos en el estudio.

## **VI. RESULTADOS**

La base de datos empleada para el presente proyecto contaba con 421 registros de pacientes adultos con LU, de los cuales 238 cumplieron los criterios de selección; para el análisis, se emplearon 171 personas con LU (111 [64.91%] sin SM y 60 [35.08%] con SM, pareados por edad y sexo).

De las personas incluidas al estudio 75.4% (n=129) fueron mujeres y 24.6% (n=42) fueron hombres, con una media de edad de  $37.0 \pm 9.9$  años de edad (mujeres  $35.2 \pm 9.0$  años y hombres  $42.3 \pm 10.9$  años).

En lo que respecta a la ubicación del lito, 64 pacientes (37.4%) tenían LU bilateral, 47 (27.5%) en riñón derecho y 46 (26.9%) en riñón izquierdo; debido a que la localización del o los cálculos puede ser un factor de riesgo para el deterioro de la función renal, se analizó esta variable con la frecuencia de

alteraciones en la TFG. No se observó asociación entre la localización de los cálculos con los grupos de alteraciones en la TFG (Hiperfiltración  $p= 0.892$  y TFG disminuida  $p= 0.520$ ).

Las características generales se resumen en los cuadros 6 y 7. Como se observa, existen diferencias al contrastar los valores de los componentes del SM, los valores séricos de creatinina y la TFG en los pacientes con y sin SM.

Cuadro 6. Características generales de la población de estudio (variables con distribución normal).

<b>Parámetro</b>	<b>Población total N=171 Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Con SM n=60 Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Sin SM n=111 Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Valor de p*</b>
Edad (años)	37.0 $\pm$ 9.9	38.8 $\pm$ 10.0	36.0 $\pm$ 9.8	0.071
Perímetro de cintura (cm)	88.5 $\pm$ 11.6	94.9 $\pm$ 9.2	85.1 $\pm$ 11.3	<b>&lt;0.001</b>

\* prueba t de student para muestras independientes, valor de p significativo <0.05

Cuadro 7. Características generales de la población de estudio (aquí se presentan las variables con distribución asintótica).

<b>Parámetro</b>	<b>Población total N=171 Mediana (Cuartil1-Cuartil3)</b>	<b>Con SM n=60 Mediana (Cuartil1-Cuartil3)</b>	<b>Sin SM n=111 Mediana (Cuartil1-Cuartil3)</b>	<b>Valor de p*</b>
Tiempo de evolución LU (meses)	9.0 (2.0 - 36.0)	12.0 (3.2 - 60.0)	6.0 (2.0 - 24.0)	<b>0.014</b>
Peso (Kg)	64.90 (98.5 - 123.2)	72.05 (63.92 - 79.65)	60.80 (54.20 - 71.00)	<b>&lt;0.001</b>

Talla (cm)	150.0 (146.0 - 156.0)	150.0 (146.0 - 155.7)	150.0 (146.0 - 156.5)	0.781
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28.0 (25.0 - 32.1)	31.5 (28.4 - 35.7)	27.0 (23.9 - 30.3)	<b>&lt;0.001</b>
Glucosa sérica (mg/dL)	91.0 (86.0 - 99.0)	99.5 (91.2 - 109.5)	89.0 (85.0 - 95.0)	<b>&lt;0.001</b>
Triglicéridos (mg/dL)	147.0 (100 - 211)	200.0 (156.0 - 266.7)	119.0 (91.0 - 173.0)	<b>&lt;0.001</b>
c-HDL (mg/dL)	42.6 (37.3 - 49.1)	40.7 (34.3 - 44.3)	43.9 (38.8 - 51.9)	<b>&lt;0.001</b>
TA sistólica (mmHg)	123.0 (114.0 -132.0)	131.5 (122.0 - 144.5)	119.0 (110.0 - 127.0)	<b>&lt;0.001</b>
TA diastólica (mmHg)	77.0 (71.0 - 84.0)	83.5 (75.0 - 90.7)	75.0 (69.0 - 80.0)	<b>&lt;0.001</b>
Creatinina sérica (mg/dL)	0.70 (0.60 - 0.80)	0.70 (0.60 - 0.90)	0.64 (0.60 - 0.80)	<b>0.034</b>
TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	113.00 (98.50 - 123.20)	105.70 (86.20-121.60)	115.60 (106.90-124.90)	<b>0.003</b>

\*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, valor de p significativo <0.05

Al realizar el análisis de asociación de los componentes del SM entre casos y controles, se observó que todos los parámetros se encuentran asociados excepto la presencia de c-HDL disminuido; debido a lo anterior se contrastaron los valores de c-HDL entre casos y controles, por sexo, encontrando diferencias significativas en el grupo de las mujeres (39.84 mg/dL

vs 46.89 mg/dL  $p=0.002$ ); así mismo se pudo observar que el 52% de las mujeres con SM y el 45% sin SM eran mayores de 35 años. Aunado a lo anterior se realizó análisis de asociación por prueba de Chi cuadrada y tablas de 2x2; se observó que la hiperglucemia, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia tienen hasta 9 veces más probabilidad de estar presentes en los pacientes con SM (Cuadro 8).

Cuadro 8. Asociación entre los componentes de síndrome metabólico de la población de estudio.

Parámetro	Población total 171 (100) <sup>a</sup>	Con SM 60 (35.1) <sup>b</sup>	Sin SM 111 (64.9) <sup>c</sup>	Valor de p**	OR (IC95%)
Obesidad abdominal	121 (70.8)	60 (100)	61 (55.0)	<0.001	1.98 (1.66-2.36)
Hiperglucemia	41 (24.0)	30 (50)	11 (9.9)	<0.001	9.09 (4.07-20.27)
Hipertensión	42 (24.6)	31 (51.7)	11 (9.9)	<0.001	9.71 (9.35-21.68)
Hipertrigliceridemia	82 (48.0)	48 (80)	34 (30.6)	<0.001	9.05 (4.27-19.18)
c-HDL disminuido	110 (64.3)	43 (71.7)	67(60.4)	0.181	N/A

<sup>a</sup>Porcentaje calculado respecto a la población total.

<sup>b</sup>Porcentaje calculado en los sujetos con síndrome metabólico

<sup>c</sup>Porcentaje calculado en los sujetos sin síndrome metabólico

\*\*Prueba de Chi cuadrada con IC al 95% para comparar frecuencias en casos y controles

Se clasificó de igual manera a los pacientes, de acuerdo con las alteraciones en la TFG y la presencia o ausencia de SM; se encontró asociación entre TFG disminuida y la presencia de SM (OR con IC al 95%: 2.37 (1.05-5.36). A la par se realizó análisis de regresión logística binaria para determinar la asociación entre la presencia del SM y las alteraciones de la TFG; no se

encontró dicha asociación ( $p=0.373$ ). Las frecuencias y la asociación mediante tablas de 2 x 2 y prueba de chi cuadrada se resumen en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Asociación entre alteraciones de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), según presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Parámetro	Población total 171 (%) <sup>a</sup>	Con SM 60 (35.1) <sup>b</sup>	Sin SM 111 (64.9) <sup>c</sup>	Valor de p*
Hiperfiltración	24 (14.0)	6 (10.0)	18 (16.2)	0.472
TFG normal	117 (68.4)	38 (63.3)	79 (71.2)	----
TFG disminuida	30 (17.5)	16 (26.7)	14 (12.6)	<b>0.035**</b>

<sup>a</sup>Porcentaje calculado respecto a la población total

<sup>b</sup>Porcentaje calculado en los sujetos con síndrome metabólico

<sup>c</sup>Porcentaje calculado en los sujetos sin síndrome metabólico

\*Prueba de Chi cuadrada con IC al 95% corrección de Mantel-Haenszel para asociar TFG normal e hiperfiltración y TFG normal con TFG disminuida entre casos y controles \*\* Valor del OR 2.37, IC al 95% 1.05-5.36.

Debido a la diferencia en las medianas de tiempo de evolución, entre los grupos con y sin SM (cuadro 7), se realizó una prueba de Correlación de Spearman ( $p=0.389$ ) y gráfico de Regresión Lineal entre el tiempo de evolución y la TFG; no se observó relación entre las variables ( $p=0.654$ ). Gráfico 1.

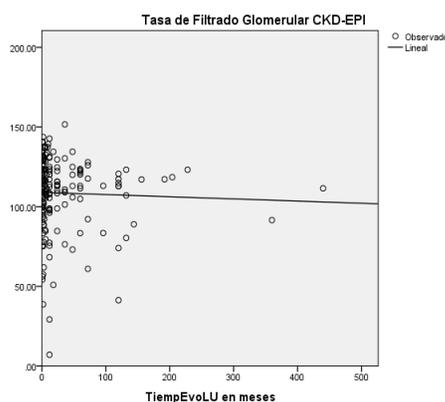


Gráfico 1. Modelo de regresión lineal del tiempo de evolución en meses con Litiasis Urinaria y la Tasa de Filtración Glomerular.

De igual manera debido a la proporción de hombres y mujeres en la muestra estudiada, se realizó prueba de Correlación de Spearman (para hombres  $p=0.566$  y para mujeres  $p=0.331$ ) y de Regresión Lineal (para hombres  $p=0.835$  y para mujeres  $p=0.387$ ) entre el tiempo de evolución y la TFG por sexo; no se observó relación entre las variables.

De acuerdo al número de componentes del SM, se pudo observar que en la totalidad de la población estudiada, se presentó con mayor frecuencia la presencia de 2 (38.6%,  $n=66$ ) y 3 componentes (21.6%,  $n=37$ ); en los pacientes con SM hubo mayor frecuencia de la presencia de 3 (53.3%,  $n=32$ ) y 4 (40%,  $n=24$ ) componentes; mientras que en los pacientes sin SM tuvieron con mayor frecuencia, 2 (59.5%,  $n=66$ ) y 1 componente (28.8%,  $n=32$ ). Tomando en cuenta el número de componentes del SM se realizó correlación de Spearman y regresión lineal con la TFG en los pacientes con SM; no se encontró relación entre las variables ( $p= 0.915$  y  $p=0.949$  respectivamente).

Se realizó análisis de asociación, mediante tablas de 2 x 2 y prueba de chi cuadrada, de los componentes del SM y las alteraciones de la TFG (Cuadro 10), observando que la hipertrigliceridemia se asocia de manera significativa (OR 3.32, IC al 95%:1.36 - 8.06) con la TFG disminuida; de igual manera, la presencia de HTA estuvo asociada hasta con 2.81 (IC al 95% 1.20 - 6.56) veces más, para la misma condición.

Cuadro 10. Asociación entre los componentes del Síndrome Metabólico y las alteraciones de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) en la población

Componentes del Síndrome Metabólico	Alteraciones de la TFG N=171 (%)			Valor p <sup>b</sup>	Valor p <sup>b</sup>
	Hiperfiltración 24 (14.0) <sup>a</sup>	TFG Normal 117 (68.4) <sup>a</sup>	TFG disminuida 30 (17.6) <sup>a</sup>		
Obesidad abdominal	13 (54.2)	83 (70.9)	25 (83.3)	0.109	0.171
Hiperglucemia	4 (16.7)	26 (22.2)	11 (36.7)	0.546	0.106
Hipertrigliceridemia	7 (29.2)	53 (45.3)	22 (73.3)	0.142	<b>0.006<sup>c</sup></b>
Hipertensión arterial	4 (16.7)	25 (21.4)	13 (43.3)	0.605	<b>0.01<sup>d</sup></b>
c-HDL disminuido	18 (75.0)	76 (65.0)	16 (53.3)	0.343	0.242

<sup>a</sup> Porcentaje calculado respecto a la presencia de la alteración de la TFG en cada uno de los componentes del SM

<sup>b</sup> Prueba de Chi cuadrada con IC al 95% corrección de Mantel-Haenszel para comparar frecuencias de función normal e hiperfiltración y función normal con función disminuida en casos y controles

<sup>c</sup> Valor del OR 3.32, IC al 95% 1.36 - 8.06.

<sup>d</sup> Valor del OR 2.81, IC al 95% 1.20 - 6.56.

Se efectuó el mismo análisis bivariado para establecer la asociación entre las alteraciones de la TFG y los componentes del SM por sexo y no se encontró alguna asociación.

De acuerdo con los hallazgos encontrados y debido a las variables incluidas se prosiguió a realizar la regresión logística múltiple condicionada, se pudo observar que la presencia de hipertrigliceridemia se asocia de manera significativa a la TFG disminuida (ver cuadro 11).

Cuadro 11. Análisis de regresión logística múltiple condicionada entre los componentes del SM y la razón de la TFG disminuida

Variables independientes	Modelo	
	OR (IC 95%)	Valor p
Obesidad abdominal	2.50 (0.68-9.13)	0.164
Hiper glucemia	1.51 (0.62-3.65)	0.357
Hipertensión arterial	1.95 (0.783-4.89)	0.151
Hipertrigliceridemia	3.14 (1.15-8.57)	<b>0.025</b>
c-HDL disminuido	1.00 (0.428-2.34)	0.999

Dado que para establecer el diagnóstico del SM se requiere la presencia de obesidad abdominal, se prosiguió a evaluar la presencia de este parámetro más hipertrigliceridemia en casos y controles; se pudo observar que el 19.7% (n=12) de los pacientes sin SM y el 80.3% (n=48) de los pacientes con SM presentan obesidad abdominal e hipertrigliceridemia. Debido a lo anterior se realizó prueba de Chi cuadrada con tabla de 2x2, se pudo establecer que existe asociación (OR 2.84 IC95% 7.33-18.88 p<0.001) entre hipertrigliceridemia y presencia de obesidad abdominal en sujetos con SM.

## VII. DISCUSIÓN

La LU es un problema de salud endémico en el estado de Yucatán; se ha reportado una prevalencia de 550/10,000 habitantes, lo cual se encuentra por arriba de lo referido a nivel nacional (5.8/10, 000 habitantes).<sup>5-7</sup>

La importancia del estudio de los pacientes con LU radica, en los factores de riesgo asociados que presentan para el declive de la TFG, lo que aunado a los procesos litiásicos exacerba el riesgo de presentar en forma prematura ERC. Se ha descrito previamente que el SM y sus componentes modulan el rol tanto de la LU como de la ERC; por dicha razón la presencia de LU acompañada de SM puede favorecer aún más las alteraciones en la TFG.<sup>8-10</sup>

Debido a la complejidad de la fisiopatología de la LU, el SM y la ERC aún se encuentra en estudio los mecanismos fisiopatológicos que se ven involucrados; sin embargo, se ha descrito por diversos autores como Sigurjonsdottir y cols.<sup>43</sup> o Tanaka y cols<sup>46</sup> que la sola presencia de la LU puede llevar a TFG menores al compararlas con pacientes sin cálculos urinarios ( $87 \pm 20$  contra  $104 \pm 22$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC,  $p < 0.001$  y  $47 \pm 26$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> contra  $66 \pm 19$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  $p < 0.001$  respectivamente). En el presente trabajo se observaron diferencias significativas en los valores de la TFG y los niveles de Cr sérica de los pacientes con LU, con y sin SM ( $105.70$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC contra  $115.60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC,  $p=0.003$  y  $0.70$  mg/dL contra  $0.64$  mg/dL,  $p=0.034$  respectivamente); si bien, los valores aún se encuentran en rangos de normalidad nos empieza a marcar la pauta hacia las posibles alteraciones.

De acuerdo con la clasificación de las alteraciones de la TFG, los resultados encontrados en el presente trabajo, muestran que no existe asociación entre el SM y las alteraciones de la TFG (hiperfiltración o TFG disminuida) en un modelo de regresión logística bivariada; si bien, al comparar

a los pacientes con y sin SM en grupos de TFG normal vs TFG disminuida, se había observado una posible asociación, al ingresar a un modelo predictivo esta razón se perdió. Hay que considerar que se observó una mayor frecuencia de la TFG normal (debido a los criterios de selección), seguida de TFG disminuida e hiperfiltración respectivamente; aunado a lo anterior, en nuestro estudio se decidió excluir a aquellos pacientes con ERC (TFG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC) pues se buscaban alteraciones precoces; en estudios como el de Hu y cols.<sup>49</sup> o Hugh y cols.<sup>50</sup> no se eliminaron dichas características pues buscaban asociar con estadios avanzados de ERC; sus hallazgos fueron mediante estudios de cohorte de 3 y 10 años de seguimiento, esto podría ser la justificación de que en nuestro estudio no se haya encontrado asociación con la presencia del SM.

Independientemente de la presencia del SM se ha descrito de manera recurrente que los componentes del mismo son factores que se asocian tanto a la ERC como a la LU; por lo que al tomar en cuenta parámetros como la presencia de LU, el funcionamiento renal medido por TFG y los componentes del SM para asociar a alteraciones precoces del funcionamiento renal como en el presente estudio, cobra relevancia clínica. En la búsqueda de esas alteraciones precoces, en nuestro estudio se observó que la hiperfiltración no se encuentra asociada a la presencia de alguno de los componentes del SM.

Algunos estudios han reportado que la hiperfiltración se relaciona con los niveles de glucosa en sangre y las etapas tempranas de nefropatía diabética caracterizada por la elevación precoz de la TFG, lo que conlleva el riesgo de deterioro de la función renal; sin embargo, se debe considerar que en los estudios donde se ha asociado hiperfiltración a hiperglucemia o hemoglobina glucosilada se incluyeron pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, en el presente estudio no se incluyeron sujetos con diagnóstico previo de esta enfermedad.<sup>84-87</sup>

Por otra parte la hipertrigliceridemia se encontró asociada hasta con 3.14 veces más (IC al 95% 1.15 - 8.57  $p=0.025$ ) el riesgo de presentar TFG disminuida en un modelo de regresión logística múltiple condicionada; Wen hu y cols.<sup>72</sup> han reportado datos similares, observaron mayor riesgo a presentar TFG levemente disminuida ( $<90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC) en participantes con triglicéridos (TG) elevados, después del ajuste multivariable (OR 1.25 IC al 95%1.05–1.49  $p<0.001$ ) mientras que Xue y cols.<sup>73</sup>, reportan de igual manera en pacientes con TFG  $<90$  ml/min/1.72 m<sup>2</sup>, que ésta se ve afectada por los niveles de triglicéridos (OR 1.17, IC95% 1.067-1.29); es importante recalcar que ambos estudios probaron un modelo de regresión logística múltiple ajustada por diversas variables como tabaquismo, sexo, ingesta de alcohol e ingesta proteica. El presente estudio no recurrió a los ajustes por sexo o edad debido a que los grupos de estudio se encontraban pareados por estas variables y el análisis condicional toma en cuenta estos aspectos para la regresión; respecto a las posibles variables confusoras, es importante mencionar que debido a que se trató de un estudio de tipo retrospectivo, de una base de datos ya registrados, no se contaban con las variables necesarias para poder examinar otros aspectos que pudieran influir con la TFG, como el porcentaje de grasa, ingesta proteica, ácido úrico sérico, composición de los cálculos etc. que previamente se han asociado al declive de la TFG <sup>46,72,73</sup>

El SM es una entidad caracterizada por anomalías en el perfil aterogénico (hipertrigliceridemia e hipo c-HDL), trombótico e inflamación de bajo grado; si bien aún no se conoce del todo los mecanismos involucrados en orden de aparición se sabe que el desencadenante es la RI; proceso que involucra la incapacidad de la insulina para llevar a cabo sus funciones en tejidos como el hígado, músculo y tejido adiposo. La RI ha sido asociada a la incapacidad del tejido adiposo para expandirse (hipertrofia limitada); se conoce que el tejido adiposo principalmente visceral al incrementar su tamaño aumenta con ella su capacidad lipolítica, liberando ácidos grasos al torrente sanguíneo; mismos que

pueden depositarse en otros tejidos. El tejido adiposo al estar muy vascularizado, innervado y tener gran cantidad de receptores beta adrenérgicos favorece a la liberación de adipocinas principalmente proinflamatorias (IL-6, TNF alfa e inhibidor de plasminógeno), así como, mayor cantidad de leptina que contribuyen la RI, hiperinsulinemia y disfunción endotelial.<sup>21-24</sup>

Con el aumento del tejido adiposo existe de igual manera una reducción en los niveles de adiponectina, una citocina involucrada en la regulación de múltiples procesos sistémicos; a nivel del sistema nervioso central contribuye a la regulación del hambre; tiene impacto a nivel hepático (disminuye lipogénesis y gluconeogénesis, aumento de la captación de glucosa y oxidación de los ácidos grasos), pancreático (supervivencia de las células beta, aumento en secreción de insulina), endotelial (disminución del estrés oxidativo, disminución de moléculas de adhesión), muscular (oxidación de ácidos grasos y aumento en la sensibilidad a la insulina) y renal (disminución de la apoptosis de los podocitos). Debido a la multifuncionalidad de esta adipocina no es de extrañar que tenga impacto en los niveles de ácidos grasos libres en forma de triglicéridos; la cronicidad en este proceso debido a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipasa sensible a las hormonas del tejido adiposo perpetua el círculo patológico.<sup>21,88,89</sup>

La fisiopatología clásica ha descrito que la presencia de hipertrigliceridemia se acompaña con c-HDL disminuido; en nuestro estudio se pudo observar frecuencias elevadas de c-HDL disminuido tanto en los casos como en los controles (71.7% y 60.4% respectivamente), por dicha razón no se encontró asociación al evaluar la presencia de este parámetro con SM. Esta situación, llama la atención debido a que de manera proporcional en los grupos de estudio había más mujeres que hombres; pese a que la media de edad de las mujeres fue de 35.2±9 años de edad se pudo observar que el 52% de las mujeres con SM y el 45% sin SM eran mayores de 35 años. Dada esta situación se comparó los valores de c-HDL entre casos y controles por sexo encontrando

diferencias significativas en el grupo de las mujeres (39.84 mg/dL 46.89 mg/dL contra  $p=0.002$ ). Los resultados de los niveles de c-HDL se encuentran por debajo del parámetro considerado ideal para las mujeres (50 mg/dL) tanto en las que presentaban SM como en aquellas que no; sin embargo, los niveles de c-HDL bajo fue menor en las que tenían SM.

Se ha descrito que los niveles de estrógenos en mujeres se relacionan con alteraciones en el perfil de lípidos; incluso se ha reportado que dichas alteraciones se pueden presentar entre 5-7 años previos al periodo menopáusico en mujeres; se ha reportado de igual manera la relación existente entre los niveles de estrógenos y la señalización de la leptina; si se considera que la leptina se encuentra incrementada en presencia de obesidad abdominal se podría explicar la presencia de las elevadas frecuencias en c-HDL disminuido y de hipertrigliceridemia en casos y controles pues las alteraciones hormonales en mujeres puede influir en dichos niveles.<sup>90-92</sup>

Diversos estudios de igual manera han referido que los estrógenos regulan positivamente la expresión del receptor de HDL y promueven la captación de colesterol en diversos tejidos; esta situación también puede contribuir a la diferencia con respecto a los hombres en cuanto al riesgo cardiovascular. Se ha reportado, de igual manera, que en las mujeres el exceso de tejido adiposo a nivel visceral se relaciona con VLDL más ricas en triglicéridos, lo que ayudaría al tejido hepático a exportar el exceso de triglicéridos a fin de evitar la esteatosis hepática; este proceso aunado la estimulación de la lipasa sensible a hormonas (LSH) ocasiona una mayor liberación de ácidos grasos libres en sangre.<sup>90-92</sup>

Los niveles elevados de lípidos plasmáticos (triglicéridos) y disminución de adiponectina pueden derivar en la acumulación de lípidos a nivel renal, expansión mesangial y desarrollo de glomeruloesclerosis; se ha descrito, la presencia de lesiones en los podocitos derivado del aumento del estrés oxidativo, aumento de citocinas proinflamatorias y la acumulación de gotas de

lípidos a nivel glomerular y del túbulo proximal. En modelos animales, se ha observado que esta situación se exagera en casos de hipertrigliceridemia y síndrome metabólico; lo cual cobra suma importancia pues en el presente estudio se encontró asociada la hipertrigliceridemia a la TFG disminuida.<sup>74-76</sup>

La hipertrigliceridemia se encontró asociada a TFG disminuida en nuestro estudio, lo cual concuerda con diversos autores que señalan esta misma asociación; pese a que en nuestro estudio no se evaluó albuminuria, autores como Wang y cols.<sup>93</sup> han reportado que los niveles de triglicéridos elevados se asocia significativamente con un aumento de la albúmina urinaria incluso en sujetos con TFG normal  $\geq 90$  ml / min por 1,73 m<sup>2</sup> por lo que esta situación recalca la importancia de establecer pautas encaminadas a la identificación oportuna de factores que contribuyen a las alteraciones del funcionamiento renal.<sup>93</sup>

Es importante recalcar, que recientemente se describió en población yucateca, que tanto la HTA como la hipertrigliceridemia (OR 2.5, IC 95% 1.2-4.8,  $p=0.004$  y OR 1.97, IC 95% 1.06-3.66,  $p=0.21$  respectivamente) favorecen a la LU, por lo que al encontrar en el presente estudio que la hipertrigliceridemia también está asociada con la disminución de la TFG hace aún más relevante las acciones encaminadas a la prevención de todas estas situaciones que exacerban el daño renal y favorecen la progresión de la ERC a etapas terminales.<sup>83</sup>

Aunado a los hallazgos presentados se pudo observar que el 19.7% ( $n=12$ ) de los pacientes sin SM y el 80.3% ( $n=48$ ) de los pacientes con SM presentan obesidad abdominal e hipertrigliceridemia; mediante prueba de Chi cuadrada y tabla de 2x2, se pudo establecer que existe asociación (OR 2.84 IC95% 7.33-18.88  $p<0.001$ ) entre esta situación en los pacientes con y sin SM, lo cual hace relevante la importancia clínica de identificar obesidad abdominal y alteraciones en el perfil de lípidos principalmente niveles de triglicéridos.

Investigaciones recientes han enfatizado la importancia de la distribución del tejido adiposo, pues se ha descrito que la infiltración de gotas de lípidos en tejidos considerados no reservorios como en el caso del tejido renal; esta acumulación de lípidos ocasiona diversas anomalías estructurales y funcionales, se conoce que el perímetro de cintura es una medida que refleja el contenido abdominal y subcutáneo; este último es comúnmente más abundante en mujeres; se ha propuesto que la medición de la grasa para y perirrenal debe tomarse en cuenta como componente de la grasa a nivel abdominal a fin de esclarecer la relación existente entre la grasa visceral y el funcionamiento renal pues se ha observado que el exceso de tejido adiposo perirrenal ejerce presión sobre el parénquima reduciendo de manera crónica el flujo sanguíneo y afectando la TFG. Este aspecto abre brecha a nuevas investigaciones en los depósitos de grasa, lípidos circulantes y su relación con las alteraciones a nivel renal.<sup>94-96</sup>

Es importante mencionar que, aunque en el análisis de regresión logística no se observó significancia estadística entre el SM y en particular la TFG disminuida, considerando las crecientes cifras de ERC en los últimos años, se hace evidente que la relevancia va más allá del ámbito estadístico. Para que el SM esté presente se requiere según criterios de IDF la presencia de obesidad abdominal más 2 o más componentes; este trabajo muestra la probabilidad de los pacientes con LU de presentar TFG disminuida cuando la hipertrigliceridemia está presente, aunque solo se trate de un componente, los datos nos muestran y alertan sobre las afectaciones que se pueden generar a nivel renal, si bien, este estudio fue de tipo transversal probablemente sí se siguiera un diseño de tipo prospectivo como muchos autores han reportado podríamos encontrar mayores asociaciones entre las alteraciones de la TFG e incluso con ERC.

Otro aspecto a destacar es que el presente estudio a diferencia de otros reportados en la literatura tomó en cuenta el pareamiento de los datos por edad

y sexo reduciendo de esta manera el sesgo que podría ejercer alguna de estas variables, aunado a lo anterior también se tomó en cuenta como covariable el tiempo de evolución con LU debido a que se ha descrito que a mayor tiempo de evolución existe mayor probabilidad de presentar afectaciones a nivel renal; no encontramos que esta situación estuviera relacionada con la TFG en pacientes con y sin SM ni al hacer en análisis por sexo. También se evaluó la localización de los cálculos y tampoco resultó significativo. Es evidente que nuestro estudio tiene limitaciones debido a que es de carácter retrospectivo y las variables fueron extraídas de una base de datos, por lo tanto, no se contó con otras variables (porcentaje de grasa, tabaquismo, ingesta de alcohol, ingesta proteica, infección crónica de vías urinarias etc). para poder establecer la influencia de estas en las alteraciones de la TFG. Debido a los hallazgos encontrados es necesario tomar acciones encaminadas a la modificación de los factores que se han visto relacionados pues, aunque en este momento no se observe una significancia matemática, se ha descrito con anterioridad que tanto la LU, como los componentes del SM, son factores que favorecen el deterioro de la función renal.

En resumen, se observó que la hipertrigliceridemia se encuentra asociada con la TFG disminuida en pacientes con LU y que la hipertrigliceridemia se asocia a aumento en el perímetro abdominal.

## **VIII. CONCLUSIONES**

- El SM se observa en el 35.8% de los pacientes con LU.
- El 17.5% de los pacientes con LU tienen TFG disminuida
- No se encontró asociación entre el SM y las alteraciones de la TFG.
- El 83% de los pacientes con obesidad abdominal tienen TFG disminuida.

- El 80.3% de los pacientes con SM tiene obesidad abdominal e hipertrigliceridemia
- Los pacientes con hipertrigliceridemia tienen 3.14 veces más (IC al 95% 1.15 - 8.57  $p=0.025$ ) probabilidad de presentar TFG disminuida.

## IX. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar determinación de perfil de lípidos y evaluar la TFG en todos los sujetos que presentan obesidad abdominal.
- Se recomienda realizar más estudios de investigación para evaluar la relación existente entre grasa corporal, perímetro abdominal y grasa perirenal

## X. REFERENCIAS

- 1- Diagnóstico y tratamiento de la urolitiasis en el adulto. Guía de Práctica Clínica. Secretaria de Salud. Actualización 2017. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/215\\_SA\\_09\\_urolitiasis/GRR\\_SSA\\_215\\_09.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/215_SA_09_urolitiasis/GRR_SSA_215_09.pdf)
- 2- Spivacow F, Del valle E, Lores E, Rey P. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. MEDICINA. 2016;76 (6): 343-348
- 3- Khan S, Pearle M, Robertson W, Gambaro G, Canales B, Doizi S, et al. Kidney stones. Nat Rev Dis Primers. 2016; 25 (2): 27-31.
- 4- Rodríguez M, García A, Rosillo M, Jiménez L. Litiasis urinaria: epidemiología y clasificación del cálculo urinario. Acta Bioquím Clín Latinoam 2018;52(1): 15-21
- 5- Otero F, Lugo A, Duran A. las enfermedades renales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev. Asoc. Med Int Mex 1995; 11(1):21-29.

- 6- Gómez F, Reyes G, Espinosa L, Arellano H, Morales M, Gómez R. Algunos aspectos epidemiológicos de la litiasis renal en México. *Cir y Ciruj* 1984; 52 (6):365-372.
- 7- Medina-Escobedo M, Mussaret Z, Orozco S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Pública Mex.* 2002;44(6):541-545
- 8- Park H, Bae S, Kim S, Choi W, Paick S, Ho K, et al. The effect of climate variability on urinary stone attacks: increased incidence associated with temperature over 18 °C: a population-based study. *Urolithiasis.* 2015, 43(1): 89-94
- 9- Cepeda-Delgado M, López-Izquierdo R, Amón-Sesmero J, Del Pozo-Vegas C, Álvarez-Manzanares J. Epidemiological Characteristics of Renal Colic and Climate-Related Causes in a Continental Area in Spain. *Urol Int* 2015; 95(3):309-313.
- 10-Taguchi K, Yasui T, Milliner D, Hoppe B, Chi T. Genetic Risk Factors for Idiopathic Urolithiasis: A Systematic Review of the Literature and Causal Network Analysis. *Eur Urol Focus.* 2017;3(1):72-81.
- 11-Medina-Escobedo M, González-Herrera L, Villanueva-Jorge S, Gala-Trujano E, Salazar-Canul M, Martín-Soberanis G. Association of polymorphisms Ala62Thr in ZNF365 gene and Taq I and Fok I in VDR gene with metabolic alterations in adults with urolithiasis from Yucatán, México. *Eur J Hum Gen.* 2008; 16 (2 suppl. 2): 358
- 12- Aune D, Mahamat Y, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(11): 1033 -1047.
- 13-Masterson H, Woo J, Chang D, Chi T, L'Esperance J, Stoller M, et al. Dyslipidemia is associated with an increased risk of nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2015;43(1): 49-53

- 14-Kang H, Seo S, Kim W, Kim Y, Yun S, Lee S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased risk for stone recurrence in patients with urolithiasis. *Urology*. 2014;84(4): 766-771
- 15-Szendrői A, Tordé Á , Vargha J , Bánfi G ,Horváth A ,Horváth C ,et al. Role of the diet in urinary stone formation and prevalence. *Orv Hetil*. 2017; 158(22): 851–855.
- 16-Cheungpasitporn W, Rossetti S, Friend K, Erickson SB, Lieske JC. Treatment effect, adherence, and safety of high fluid intake for the prevention of incident and recurrent kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2016;29(2):211–219.
- 17-D'Alessandro C, Ferraro P, Cianchi C, Barsotti M, Gambaro G, Cupisti A. Which Diet for Calcium Stone Patients: A Real-World Approach to Preventive Care Nutrients. 2019;11(5):1182-1185
- 18-Negri A, Spivacow F, Valle E. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. *Medicina* 2013; 73(3):267-271
- 19-Kedar E, Simkin P. Perspective on diet and gout. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2012; 19(6):392-397
- 20-Atilano X, Espinosa M. Aspectos nutriólogicos en la litiasis renal: relevancia de otros nutrimentos diferentes al calcio. *Nutrición Clínica* 2003;6(3):270-282
- 21-Villalobos A, Millán G, Narankievickz D. Síndrome Metabólico. *Medicine*. 2017;12(42):2485-2493.
- 22- Sherling D, Perumareddi P, Hennekens C. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-367.
- 23-Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo J, Vidal M. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2352-2358.
- 24-Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37(1):35-40.
- 25-Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg*. 2017; 34(1): 175-193.

- 26-Bryce A, Alegría E, San Martín M. Obesidad y riesgo cardiovascular. An. Fac. Med. 2017;78(2):202-206
- 27-Suarez W, Sánchez A, González J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. Rev Chil Nutr. 2017; 44(3): 226-233.
- 28-Kalan Farmanfarma K, Kaykhaei MA, Adineh HA, Mohammadi M, Dabiri S, Ansari-Moghaddam A. Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(1):792-799.
- 29- Raposo L, Severo M, Barros H, Santos A. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. BMC Public Health. 2017;17(1):555-562
- 30-Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong R. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. JAMA. 2015;313(19):1973–1974
- 31-Pacheco-Armenta MC, Jáquez-Torres JA. Prevalencia de síndrome metabólico en la consulta externa. Rev Sanit Milit Mex 2017;71(3):264-275.
- 32- Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. Gac Med Mex. 2017;153(2):152-158.
- 33-Castro C, Hernández V, Arjona R. Prevalencia de Síndrome Metabólico en sujetos adultos que viven en Mérida, Yucatán, México. Rev Biomed 2011; 22(2):49-58
- 34-Rios B, Schwedt E, Solá L, Gadola L, Souza N, Lamadrid V. Importancia del examen médico preventivo para el diagnóstico precoz de enfermedad renal en Uruguay. Programa Nacional de Salud Renal. Arch Med Interna. 2015;37(3):114-121

- 35-Martínez A, Górriz J, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(2): 243–262
- 36-Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- 37-Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293-300
- 38-Tummalapalli S, Shlipak M. Hyperfiltration. *CJASN*. 2019; 14(6): 789-791
- 39-Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández G, Galcerán J, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(3): 273-424
- 40-Medina-Escobedo M, Sansores-España D, Villanueva-Jorge S. Función renal en un grupo marginado de la población marginada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52(2):156-161.
- 41-Keddis M, Rule A. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):390-396
- 42-Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, Jaeger P, Cupisti A, Ticinesi A , et al. The risk of chronic kidney disease associated with urolithiasis and its urological treatments: a review. *J Urol*. 2017; 198 (2): 268-273.
- 43-Sigurjonsdottir V, Runolfsdottir H, Indridason O, Palsson R, Edvardsson V. Impact of nephrolithiasis on kidney function. *BMC Nephrology*. 2015; 16(1):149-151.
- 44-Shoag J, Halpern J, Goldfarb D, Eisner B. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2014;192(5):1440-1445.

- 45-Nassir A, Saada H, Alnajjar T, Nasser J, Jameel W, Elmorsy S, et al. The impact of stone composition on renal function. *Urol Ann.* 2018;10(2):215 - 218.
- 46-Tanaka Y, Hatakeyama S, Tanaka T, Yamamoto H, Narita T, Hamano I, et al. The influence of serum uric acid on renal function in patients with calcium or uric acid stone: A population-based analysis. *PloS One*, 2017; 12(7): e0182136.
- 47-Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):923-929.
- 48-Singh H, Chi T, Miller J, Stoller M. New Insights Into the pathogenesis of Renal Calculi. *Urol Clin N Am.* 2013;40(1):1-12.
- 49-Hu Y, Shi L, Zhang Q, Peng N. Increased Risk of Chronic Kidney Diseases in Patients with Metabolic Syndrome: A 3-year Prospective Cohort Study. *Curr Med Sci.* 2019;39(2):204-210
- 50-Huh J, Yadav D, Kim J, Son J, Choi E, Kim S, et al. An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study. *Metabolism.* 2017;67(1):54-61.
- 51-Chen J, Kong X, Jia X, Li W, Wang Z, Cui M, et al. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese urban population. *Clin Chim Acta.* 2017; 470(1):103-108.
- 52-Gillen D, Worcester E, Coe F. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int.* 2015;67(2):685-690
- 53-Saucier N, Sinha M, Liang K, Krambeck A, Weaver A, Bergstralh E, et al. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):61-68.

- 54-Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development Network, The World Bank. La carga mundial de la morbilidad: generar evidencias, orientar políticas- Edición Regional para América Latina y el Caribe. Seattle, WA: IHME, 2013.
- 55-Murray C, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman A, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALY) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systemic análisis for the Global Burden Disease Study 2010. Lancet. 2017; 380(9859):2197-223.
- 56-Torres-Toledano M, Granados-García V, López-Ocaña L. Carga de la enfermedad renal crónica en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55 (Supl 2): S118-123
- 57-Centro Nacional de Trasplantes. Estado actual de receptores, donación y trasplantes en México. 1er semestre 2018. CENATRA;2018.
- 58-Orozco-CN, Soto-Molina H. Impacto económico de la enfermedad renal crónica: Perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2017;55 (Supl 2): S124-S132.
- 59-Cuevas M, Saucedo R, Romero G, Paz A. Relación entre las complicaciones y la calidad de vida del paciente en hemodiálisis. Enferm Nefrol 2017: 20(2):112-119.
- 60-Diccionario de la lengua española. Real academia española [Internet]. Madrid, España; 2017 [citado 03 Agosto 2019]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?w=diccionario>
- 61- OMS. Obesidad y sobrepeso. [Internet]. Ginebra:OMS; 2015 [Citado 03 Agosto 2019] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- 62-Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social 2014. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718\\_GPC\\_Tratamiento\\_de\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_2\\_/718GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GRR.pdf)

- 63- Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey J, Collins K, Dennison C, et al. 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. J Am Coll Cardiol 2017; S0735-1097(17):41519-1
- 64- Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. Guía de práctica clínica. Secretaría de Salud. 2016. Disponible en:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233\\_GPC\\_Dislipidemias/GER\\_Dislipidemia.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GER_Dislipidemia.pdf)
- 65-Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Diabet Med. 2006;23(5):469-480.
- 66- Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gore C, Marfell M. Técnicas de medición en antropometría.[Internet] Potchefstroom, Sudáfrica: Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría. Capítulo 2 Técnicas de medición en antropometría. [Acceso 06 Agosto 2019]. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/267303029\\_CAPITULO\\_2\\_TECNICAS\\_DE\\_MEDICION\\_EN\\_ANTROPOMETRIA](https://www.researchgate.net/publication/267303029_CAPITULO_2_TECNICAS_DE_MEDICION_EN_ANTROPOMETRIA)
- 67-BioSystems. Reactivos. [Página de Internet] Zapopan Jalisco 2013 [Acceso 03 Agosto 2019]; Disponible en:<http://www.biosimex.com.mx/#>
- 68-Arkay. Equipos. [Página de internet] USA 2018 [Acceso 08 Agosto 2019]: Disponible en: <http://www.arkayusa.com/clinical-diagnostics/products/aution-max-ax4030>
- 69-Arkay. Productos. [Página de internet] USA 2018 [Acceso 08 Agosto 2019]; Disponible en:  
[http://www.arkaylatam.com/spanish/products/laboratory/test\\_strips/aution\\_sticks\\_10ea.html](http://www.arkaylatam.com/spanish/products/laboratory/test_strips/aution_sticks_10ea.html)

- 70-Medina-Escobedo M, Alcocer-Dzul R, López-López J, Salha-Villanueva J. Obesidad como factor de riesgo para alteraciones metabólicas en adultos con litiasis urinaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):692-697.
- 71- Leal U, Ruiz N, Loaiza I, Espinoza M. Función glomerular y síndrome metabólico en adultos venezolanos con factores de riesgo cardiometabólico atendidos en un centro de atención primaria. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cord.* 2019; 76(3): 135-141
- 72-Wen-Hu WH, Wu XJ, Ni YJ, Hao HR, Yu WN, Zhou HW. Metabolic syndrome is independently associated with a mildly reduced estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):192-202
- 73- Xue N, Fang Y, Ding X, Wang L, Xu L, Jiang X, et al. Serum triglycerides are related to chronic kidney disease (CKD) stage 2 in young and middle-aged chinese Individuals during routine health examination. *Med Sci Monit.* 2019; 25(1):2445-2451.
- 74- Izquierdo A, Martínez C, Medina G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. *J Nephrol.* 2016; 29(5), 603-610
- 75-Martínez C, Izquierdo A, Vivas Y, Velasco I, Yeo T, Chen s, et al. Renal lipotoxicity-associated inflammation and insulin resistance affects actin cytoskeleton organization in podocytes. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142291
- 76-Yazici D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960(1):277-304
- 77-Guzmán K, Fernández J, Mora F, Vintimilla J. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2014; 77(3):108-113
- 78- Torranchi A, Espinoza E. Detección de insuficiencia renal oculta y factores de riesgo asociados en pacientes ingresados en el área clínica del Hospital Vicente Corral Moscoso. [Tesis de especialidad]. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca; 2017.

- 79-Hamrahan, S, Falkner, B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956(1):307-325
- 80-Santamaría R, Gorostidi M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Nefro Plus.* 2013;5(1):4-11
- 81-Sun W, Feng Y, Xu Y, Yun X, Peng B, Liu M, et al. Urinary angiotensinogen is elevated in patients with nephrolithiasis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014(2): 349602
- 82- González A, Saez F, Monzon C, Asirwatham J, Garvin J. Thick ascending limb sodium transport in the pathogenesis of hypertension. *Physiol Rev.* 2019; 99(1): 235-309
- 83- Sansores-España D, Medina-Escobedo M, Rubio-Zapata H. Componentes del síndrome metabólico como factores de riesgo para litiasis urinaria en población adulta. [Tesis de Maestría]. Yucatán, México: Universidad Autónoma de Yucatán; 2015.
- 84-Qiu Y, Zhao Q, Gu Y, Wang N, Yu Y, Wang R, Zhang Y, Zhu M, Liu X, Jiang Y, Zhao G. Association of Metabolic Syndrome and Its Components with Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate in Adults. *Ann Nutr Metab* 2019; 75:168-178.
- 85-Hu W, Hao H, Yu W, Wu X, Zhou H. Association of elevated glycosylated hemoglobin A1c with hyperfiltration in a middle-aged and elderly Chinese population with prediabetes or newly diagnosed diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2015; 15:47.
- 86-Barr EL, Barzi F, Hughes JT, Jerums G, O'Dea K, Brown AD, et al. Contribution of cardiometabolic risk factors to estimated glomerular filtration rate decline in Indigenous Australians with and without albuminuria - the eGFR Follow-up Study. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(7):682–9.
- 87- Hayashi K, Takayama M, Abe T, Kanda T, Hirose H, Shimizu-Hirota R, et al. Investigation of Metabolic Factors Associated with eGFR Decline Over

- 1 Year in a Japanese Population without CKD. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(8):863–75.
- 88-Gómez P, Alarcón A, Rodríguez F, Díaz E. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med Int Méx.* 2017;33(6):770-777
- 89-Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):119-30
- 90-Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014; 201:615917.
- 91-Palmisano B, Zhu L, Stafford J. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1043:227-256.
- 92-Ko S, Kim H. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2020;12(1):202.
- 93-Wang Y, Wang A, Ye Y, Zheng G, Xu T, Li Y et al. Elevated triglycerides rather than other lipid parameters are associated with increased urinary albumin to creatinine ratio in the general population of China: a report from the REACTION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):57.
- 94-Lamacchia O, Vincenzo N, Camarcho D, Valente U, Grisorio R, Gesualdo L. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3):892–898
- 95-Manno C, Campobasso N, Nardecchia, Triagiani V, Zupo R, Gesualdo L, et.al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. *Eat Weight Disord* 2019;24: 67–72
- 96-Roever L, Resende E, Veloso F, Diniz A, Penha N, Casella A, et.al. Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors, *Medicine* 2015; 94(38): pe1105