

# Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad

## RESUMEN

**Antecedentes:** con el tiempo, el concepto de fragilidad ha tenido una serie de cambios, por lo que ahora se define como síndrome geriátrico. Fried y colaboradores, en los últimos 25 años, definieron el síndrome de fragilidad y encontraron enfermedades correlacionadas con esta enfermedad. En la actualidad, para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried, que evalúa una serie de cinco parámetros: fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física y del desempeño físico y cansancio.

**Objetivo:** determinar si existe asociación entre la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad.

**Material y método:** estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que cumplían con criterios de fragilidad; también se evaluaron los pacientes que no tuvieran alguna enfermedad de base; posteriormente se aplicó el cuestionario de Fried y se recolectaron proteínas en orina de 24 horas. El estudio se realizó de agosto de 2012 a diciembre de 2013, en el Hospital General Ticomán.

**Resultados:** mediante el análisis de proteinuria, en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa y 23 pacientes con proteinuria significativa; mientras que en el grupo de casos encontramos 13 pacientes sin proteinuria significativa y 22 tenían proteinuria significativa, con  $p=0.80$  para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba  $\chi^2$ .

**Conclusiones:** no existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de proteinuria y fragilidad en pacientes con nefropatía diabética.

**Palabras clave:** fragilidad, Fried, proteinuria, nefropatía diabética.

# Proteinuria in patients with diabetic nephropathy and its association to fragility syndrome

## ABSTRACT

**Background:** Overtime the concept of frailty has undergone a series of changes, the above to define it in a better way as a geriatric syndrome. Fried and his colleagues over the last 25 years have defined fragility syndrome and diseases found correlated with the disease. Aging can be defined as a functional individual deterioration due to decreased

Javier Loaiza-Félix<sup>1</sup>  
Saúl Huerta-Ramírez<sup>2</sup>  
César Iván Elizalde<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 30 de octubre 2014

Aceptado: 6 de febrero 2015

**Correspondencia:** Dr. Javier Loaiza Félix  
Río Amazonas 46, int. 16  
06500 México, DF  
yavier\_15@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**  
Loaiza-Félix J, Huerta-Ramírez S, Elizalde CI. Proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y su asociación con síndrome de fragilidad. Med Int Méx 2015;31:233-240.

physiological reserves and the inability to maintain proper interaction with the environment. During the aging process the homeostasis as reserves are lost, the above as a result of a series of alterations in the anabolism of protein, fat and carbohydrates as well as an activation of genes whose reservation results in decreased cell level functioning. Currently the diagnosis of frailty has the Fried scale, which evaluates a series of 5 parameters: strength, weight loss, decreased physical activity, fatigue and decreased physical performance. Although searched a number of markers such as C-reactive protein, interferon, interleukins and leptin have not yet been developed to validate them as prognostic markers of frailty.

**Objective:** To determine if there is a degree of association between proteinuria in patients with diabetic nephropathy and frailty syndrome.

**Material and method:** A descriptive, observational, transversal and analytical study, performed in patients with diabetes mellitus 2 that met criteria of fragility; also were evaluated patients without any underlying disease; then, Fried questionnaire was applied and protein in 24 hours urine was collected. Study was done from August 2012 to December 2013 at General Hospital Ticomán.

**Results:** By the analysis of proteinuria in the control group, in 12 patients no significant proteinuria was found and 23 patients had significant proteinuria; whereas in the case group 13 patients had no significant proteinuria and 22 had significant proteinuria, with a  $p=0.80$  for association between proteinuria and frailty with  $\chi^2$  test.

**Conclusions:** There is not a statistically significant association between the degree of proteinuria and fragility in patients with diabetic nephropathy.

**Key words:** fragility, fried, proteinuria, diabetic nephropathy.

## ANTECEDENTES

Con el tiempo, el concepto de fragilidad ha tenido una serie de cambios, por lo que ahora se define como un síndrome geriátrico. Fried y sus colaboradores, en los últimos 25 años, definieron el síndrome de fragilidad y encontraron enfermedades correlacionadas con esta enfermedad.

El envejecimiento se define como el deterioro funcional del individuo, debido a la disminución de las reservas fisiológicas y a la incapacidad de mantener una interacción adecuada con el entorno. A lo largo del proceso del envejecimiento, las reservas homeostásicas se pierden como resultado de una serie de alteraciones en el anabolismo de proteínas, lípidos y carbohi-

dratos, así como por la activación de genes, que tiene como resultado la disminución de reservas en las células.

El síndrome de fragilidad es un conjunto de signos y síntomas que tiene como resultado la disminución de las reservas energéticas, la funcionalidad y la actividad que conlleva a la incapacidad del individuo para sobrellevar las adversidades del entorno.

En la actualidad, para el diagnóstico de fragilidad se cuenta con la escala de Fried, que evalúa cinco parámetros: fuerza, pérdida de peso, disminución de la actividad física y del desempeño físico y cansancio. Si bien se ha buscado una serie de marcadores, como proteína C reactiva, interferón, interleucinas y leptina, aún no se desarrollan estudios que validen estos marcadores como pronósticos de fragilidad.

Si bien el síndrome de fragilidad es una entidad bastante común, 70% de la población padece fragilidad en algún momento de su vida, el diagnóstico de este síndrome se basa en una serie de parámetros que hasta el momento no se han estandarizado y no se ha formado un consenso para definirlos de manera homogénea, lo que hace que el diagnóstico de síndrome de fragilidad en muchas ocasiones es elusivo para el médico tratante.

Debido a lo anterior, en 2008 se realizó por primera vez una iniciativa que tuvo como finalidad definir al síndrome de fragilidad de manera homogénea, como definición y por escalas diagnósticas; esta iniciativa consistió en una búsqueda sistematizada de 498 artículos, de los que únicamente se consideraron 32 debido a que el resto tenía inconsistencias respecto al muestreo y a las poblaciones estudiadas.

Por lo anterior, las conclusiones de esta investigación no arrojaron resultados concluyentes

y hasta el momento la definición de síndrome de fragilidad permanece bastante cambiante y debido a la falta de un consenso, esta definición puede parecer bastante laxa.

El concepto de fragilidad es relativamente reciente (1980); en esta definición se consideraba únicamente como paciente frágil a quien cumplía con cuatro de cinco criterios, que se basaban en fuerza, desempeño físico, energía y pérdida de peso; a esta definición posteriormente se agregó que el síndrome de fragilidad puede deberse de igual manera a una serie de factores que pueden afectar no sólo el desempeño físico del paciente, sino también el mental.

Fried y colaboradores, en 2001, mediante un estudio de una población de 5,000 sujetos, definieron como frágiles a quienes cumplían al menos tres de los cinco criterios establecidos. Al finalizar el seguimiento de esta muestra, el estudio catalogó a 3,400 sujetos como frágiles si cumplían tres de los cinco criterios establecidos; prefrágiles si cumplían al menos uno o dos de los criterios, o como sujetos fuertes si no cumplían ninguno de los criterios. Con base en lo anterior, alrededor de 8% de esta población se definió como frágil.

Posterior al análisis poblacional descrito siguió una serie de estudios; entre los más destacados encontramos el estudio InCHIANTI, prospectivo, desarrollado en Italia, en el que se admitieron pacientes de 65 años o más, y se analizaron los datos de 1,020 pacientes, que se sometieron a pruebas para determinar si eran o no frágiles, según los criterios de Fried, establecidos en 2001. El estudio mostró una serie de factores bioquímicos que guardaban correlación positiva con los pacientes diagnosticados con fragilidad según los criterios de Fried. El estudio tomó en cuenta variables como interleucinas 1, 6 y 8, TNF-alfa y proteína C reactiva sensible. Al final del estudio se mostró que una reacción en cade-

na de la polimerasa de 0.60 guardaba una razón de momios de 2.25, con intervalo de confianza de 95% y  $p <0.001$ , estableciéndose relación entre este biomarcador; aunque al final, únicamente 6% de la población se definió como frágil; hay que considerar que el tamaño de la población analizada no fue del todo significativo y que se analizó una población italiana. Sin embargo, hasta el momento la escala no considera ningún marcador bioquímico como marcador de fragilidad.

La prevalencia del síndrome de fragilidad, si bien es variable entre diversas poblaciones, es una entidad bastante frecuente en nuestro medio, inicialmente definida de manera clínica, lo que hace que su diagnóstico sea bastante laxo. Aunque en un principio se definió por medio de variables clínicas, se han buscado diversos marcadores, entre ellos leptina, interleucinas y proteína C reactiva ultrasensible; sin embargo, la proteinuria no se ha considerado en pacientes con nefropatía diabética.

El objetivo del estudio fue determinar si existe asociación entre el síndrome de fragilidad y la nefropatía diabética, así como su utilidad como marcador de fragilidad en estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que cumplían con criterios de fragilidad; de igual manera, se evaluaron pacientes que no tuvieran alguna enfermedad de base y que cumplieran con los criterios de fragilidad; posteriormente se aplicó el cuestionario de Fried y se recolectaron proteínas en orina de 24 horas. El estudio se realizó de agosto de 2012 a diciembre de 2013, en el Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 que

cumplieran con criterios de fragilidad de la consulta externa del Hospital General Ticomán, pacientes sin tratamiento, edad de 18 a 65 años, de uno y otro género, que aceptaran participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con tratamiento previo, con crisis de hiperglucemia, con requerimiento dialítico en agudo, con enfermedad renal estadio III o más, nefropatías primarias, neoplasias o proteinuria nefrótica, pacientes hospitalizados.

El criterio de eliminación fue que el paciente no aceptara el tratamiento.

## RESULTADOS

### Análisis estadístico

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U de Mann-Whitney mostró  $p=0.25$  no significativa para este análisis de variables.

En el grupo control el índice de masa corporal (IMC) tuvo mediana de 27 y p25-75 de 22 y 29; en el grupo de casos tuvo media de 23 y p25-75 de 20 y 27,  $p=0.01$  (Cuadro 1).

En el análisis de proteinuria en el grupo control encontramos 12 pacientes sin proteinuria significativa y 23 pacientes con proteinuria significativa; mientras que en el grupo de casos, hubo 13 pacientes sin proteinuria significativa y 22 tenían proteinuria significativa, con  $p=0.80$  para asociación entre proteinuria y fragilidad con prueba  $\chi^2$  (Figuras 1 y 2).

### Cálculo del tamaño de la muestra

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

Donde:

$n$ : tamaño de la muestra  $Z_{\alpha}=2$   $Z_{\beta}=1$ .

$p_1=0.7$  (70%).

$p_2=0.4$  (30%).

$p=p_1+p_{2/2}$ .

Sustituyendo:

$$n = \frac{1.96 \cdot 1.1 (0.55) + 0.84 \cdot 0.70 (0.3) + 0.4 (0.60)^2}{-0.40}$$

$$n = \frac{(1.24+0.56)^2}{0.30}$$

$n = (6)^2 \approx 35$  pacientes

**Cuadro 1.** Estadística descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio

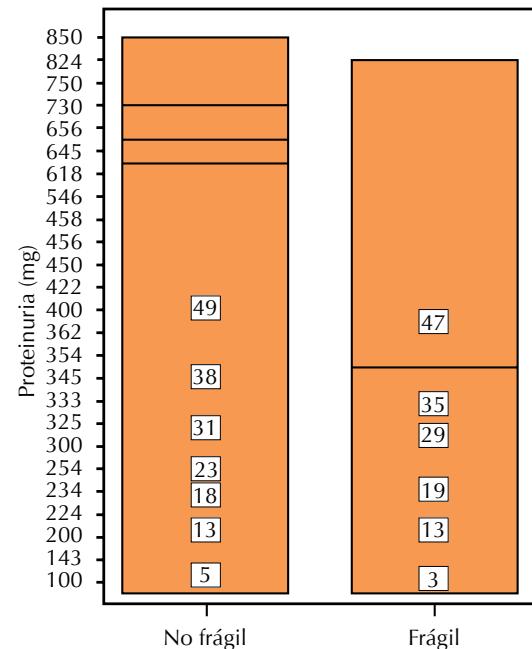
Variable	Fragilidad n=35	Sin fragili- dad n=35	p
Sexo			
Masculino	18	19	0.81
Femenino	17	16	
Edad	70 (66-72)	70 (67-77)	0.25
Índice de masa corporal	23 (20-27)	27 (22-29)	0.01
Proteinuria	415 ( $\pm$ 165)	411 ( $\pm$ 215)	0.53

Al tomar en cuenta nuestros criterios de inclusión, nuestra muestra total fue de 70 pacientes, de los que 33 fueron mujeres.

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

Respecto a la variable proteinuria, 25 de 70 pacientes no tuvieron proteinuria significativa; se consideró significativa si era de 300 mg en 24 horas.

El índice de masa corporal fue una variable no paramétrica, con mediana de 25.5 y percentil



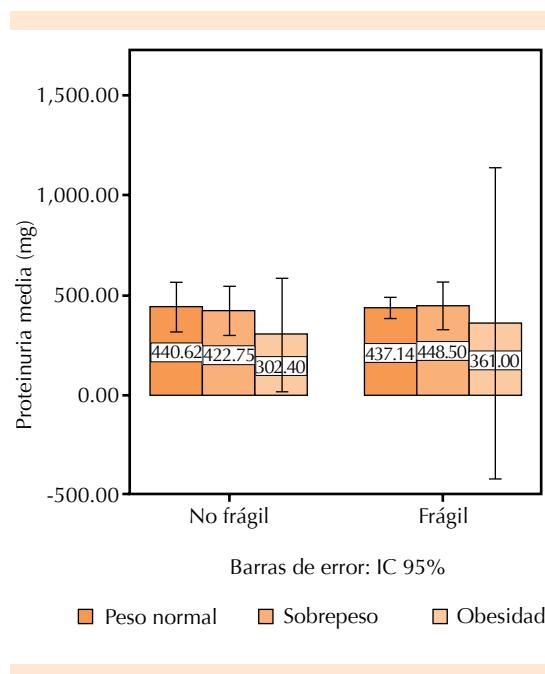
**Figura 1.** Proteinuria por grupos.

25-75 de 22 y 28, con valor mínimo de 16 y máximo de 33.

En el grupo control se reportaron 16 mujeres y 19 varones y en el grupo de casos encontramos 17 mujeres y 18 varones, con  $p=0.811$ , lo que indica que las poblaciones son homogéneas entre sí; por tanto, son comparables en este aspecto.

En el grupo control, la mediana de edad fue de 70 años y  $p=25-75$  fue de 67 y 77 años, respectivamente; mientras que en el grupo de casos, la mediana fue de 70 años y  $p=25-75$  fue de 62 y 70 años, respectivamente.

El análisis de la edad comparada entre grupos mediante U de Mann-Whitney mostró  $p=0.25$  no significativa para este análisis de variables.



**Figura 2.** Proteinuria e índice de masa corporal.

Respecto al índice de masa corporal, el grupo control mostró mediana de 27 y p=25-75 de 22 y 29; en el grupo de casos la media fue de 23 y p25-75 de 20 y 27 con p=0.01 (Cuadro 2).

Para el análisis de riesgo relativo (Cuadro 3) respecto a proteinuria y síndrome de fragilidad, encontramos razón de momios de 0.9 con intervalo de confianza de 0.2 a 2.6, con p=0.7, lo que no muestra que la proteinuria no se asocia con el síndrome de fragilidad en pacientes con nefropatía diabética (Cuadro 4).

**Cuadro 2.** Asociación entre género y fragilidad

	Valor	gL	Pruebas de $\chi^2$		
			Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$	.000	1		.989	
Corrección por continuidad	.000	1		1.000	
Razón de verosimilitudes	.000	1		.989	
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.589
Asociación lineal por lineal	.000	1		.989	
Núm. de casos válidos	70				

## DISCUSIÓN

En nuestra población la prevalencia e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 son altas, así como de sus complicaciones, de las que la nefropatía diabética es la más frecuente. De igual manera, la prevalencia del síndrome de fragilidad es cada día más frecuente debido a la longevidad de la población.

Debido a lo anterior, y puesto que hasta el momento el único método aprobado para el diagnóstico de síndrome de fragilidad es el cuestionario de Fried, mismo que depende de la experiencia del encuestador, es necesario encontrar un marcador útil para el síndrome de fragilidad.

Nuestra intención fue evaluar la posible existencia de correlación entre la concentración de proteinuria en pacientes con nefropatía diabética y fragilidad para contar con una herramienta objetiva y estandarizada para diagnosticar esta afección.

De acuerdo con nuestros resultados, encontramos que a pesar de que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad fragiliforme, no existe asociación estadísticamente significativa entre nefropatía diabética y el síndrome de fragilidad.

Una vez que los pacientes se captaron en el estudio, contaron con tratamiento adecuado.

**Cuadro 3.** Riesgo relativo de fragilidad y proteinuria

Razón de las ventajas para	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Proteinuria (sin/con proteinuria)	.965	.363	2.567
Para la cohorte fragilidad=no frágil	.982	.592	1.628
Para la cohorte fragilidad=frágil	1.017	.634	1.632
Núm. de casos válidos	70		

**Cuadro 4.** Asociación entre proteinuria y fragilidad

	Valor	gl	Pruebas de $\chi^2$		
			Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$	.005	1	.943		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.005	1	.943		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.571
Asociación lineal por lineal	.005	1	.943		
Núm. de casos válidos	70				

De igual manera, debido a que no existieron diferencias estadísticamente significativas en el muestreo, consideramos que éste fue adecuado y representativo de nuestra población.

Debido a que la esperanza de vida es cada vez mayor en la población, es importante detectar el síndrome de fragilidad y buscar estrategias para prevenirla. Sin embargo, a pesar de diversos estudios realizados, aún no es posible encontrar un biomarcador que permita detectarlo de manera objetiva.

Diversos estudios muestran que la proteinuria tiene efectos nocivos en el endotelio, así como en el riesgo cardiovascular, lo que puede perpetuar el estado de inflamación que predispone al síndrome de fragilidad.

Por ello deben diseñarse estudios con diferente metodología (cohorte), en los que se evalúen diversas variables que permitan encontrar marcadores de esta afección.

## CONCLUSIONES

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

Los resultados de nuestro estudio permiten concluir que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables proteinuria y síndrome de fragilidad definido de acuerdo con el cuestionario de Fried, puesto que por medio de la prueba de  $\chi^2$  encontramos  $p=0.0622$ , lo que no es estadísticamente significativo; de igual manera, el coeficiente de correlación de Pearson mostró un promedio de 0.8, siendo no significativo.

También concluimos, de acuerdo con los resultados, que la proteinuria, el sexo o el índice de masa corporal no se asocian con síndrome de fragilidad; sin embargo, observamos, por medio de la regresión logística, que la única variable asociada con fragilidad es la edad del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-156.
2. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-2341.
3. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
4. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:262-266.
5. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, et al. Patterns of comorbid inflammatory diseases in frail older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:407-413.
6. Rockwood K, Mogilner A, Mitnitski A. Changes with age in the distribution of a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2004;125:517-519.
7. Hirsch C, Anderson ML, Newman A, et al. The association of race with frailty: the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 2006;16:545-553.
8. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in older Mexican-American and European-American adults: is there an ethnic disparity? *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1744-1749.
9. Gill TM. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006;166:418-423.
10. Semba RD, Blaum CS, Bartali B, et al. Denture use, malnutrition, frailty, and mortality among older women living in the community. *J Nutr Health Aging* 2006;10:161-167.
11. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:984-990.
12. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:262-266.
13. Thorpe RJ Jr, Weiss C, Xue QL, et al. Transitions among disability levels or death in African American and white older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:670-674.
14. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:729-735.
15. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1142-1148.
16. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-1330.
17. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:589-593.
18. Michelon E, Blaum C, Semba RD, et al. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:600-607.
19. Semba RD, Bartali B, Zhou J, et al. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:594-599.
20. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:864-871.