

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



“Se permite cualquier explotación de la obra, incluyendo una finalidad comercial, así como la creación de obras derivadas, la distribución de las cuales también está permitida sin ninguna restricción.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”
ESCUELA DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

“Impacto de la modificación dietética en la acumulación y excreción de los productos finales de glicación avanzada en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con sujetos sanos”

Tesis para optar por el título de Doctor en Medicina

Por

Adriana Marcela Rosales Hernández

Daisy Marielos Torres Monge

Miguel Eduardo Treminio Quezada

Asesor

Dr. William Andrés Hoyos Arango

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 21 DE FEBRERO DE 2017



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo
RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campell
VICERRECTOR Y VICERRECTOR ACADEMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ”

COMITÉ EVALUADOR

Dr. Manuel de Jesús Marroquín Vega
Presidente

Dra. Patricia del Carmen Vásquez Marías
Primer vocal

Lic. Camila Oquelí Otero
Segundo vocal

Dr. William Andrés Hoyos Arango
ASESOR

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 21 DE FEBRERO DE 2017

ACTA DE EVALUACION DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,
a las 16 horas con 15 minutos del día 16 del mes de febrero de 2017
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:
Impacto de la modificación dietética en la acumulación y excreción de los productos finales de glicación avanzada en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con sujetos sanos

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. ADRIANA MARCELA ROSALES HERNÁNDEZ
2. DAISY MARIELOS TORRES MONGE
3. MIGUEL EDUARDO TREMINIO QUEZADA

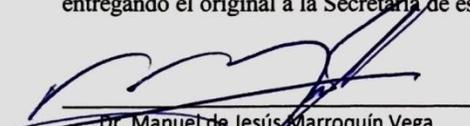
Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA
Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.


Dr. Manuel de Jesús Marroquín Vega
Presidente


Dra. Patricia del Carmen Vásquez Marías
Primer Vocal


Licda. Camila Oquellí Otero
Segundo Vocal



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A Quién le debemos todo lo que somos y que nos ha permitido alcanzar este logro en esta noble profesión.

A NUESTROS PADRES

Quiénes a lo largo de la carrera y de este trabajo nos han apoyado con su amor incondicional y sacrificio, con quiénes compartimos este triunfo.

A NUESTROS HERMANOS, FAMILIARES Y AMIGOS,

Quienes han sido aliento a lo largo de esta carrera y durante nuestros años de preparación.

A NUESTRO ASESOR DR. WILLIAM ANDRÉS HOYOS ARANGO

Quién con su entrega y paciencia ha permitido que este estudio haya podido culminar con éxito, gracias por su dedicación y amor a la investigación, este logro también es de usted.

AI PERSONAL DE LA REGIÓN DE SALUD CENTRAL DEL MINISTERIO DE SALUD DE EL SALVADOR,

Por su apoyo como colaboradores de este trabajo, quiénes facilitaron que este fuera llevado a cabo de la mejor manera posible.

A la COMUNIDAD JARDINES DE LA HACIENDA,

Por depositar su confianza en nuestro grupo de investigación y por la disposición a participar en el estudio, quienes sin su ayuda, este trabajo no hubiese culminado de manera exitosa.

A NUESTROS PROFESORES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Quienes a lo largo de los años de estudio nos han brindado su conocimiento, apoyo, tiempo y disposición para el desarrollo profesional de cada uno.

Índice

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPITULO 1: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.1 Antecedentes del problema.....	10
1.2 Formulación del problema	11
1.3 Justificación.....	12
1.4 Objetivos	13
CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO	14
2.1 Productos Finales de Glicación Avanzada (PGA)	14
2.1.1 Definición	14
2.1.2 Vías de formación	16
2.1.3 Principales productos de Glicación Avanzada <i>in vivo</i>	17
2.1.4 Acumulación, Degradación y Eliminación	17
2.1.5 Receptores de los Productos de Glicación Avanzada	18
2.1.6 Efectos en la salud.....	19
2.1.7 Productos de Glicación Avanzada en la dieta.....	20
2.1.8 Técnicas de medición	21
2.2 Enfermedad Renal Crónica (ERC)	22
2.2.1 Generalidades	22
2.2.2 Criterios diagnósticos.....	24
CAPITULO 3: VARIABLES	27
3.1 Definiciones operacionales	27
CAPITULO 4: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	31
4.1 Tipo de Estudio	31
4.2 Universo, población y muestra	31
4.3 Muestreo	31
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	31
4.5 Métodos y técnicas de recolección de datos	32
4.6 Procesamiento y análisis de datos	36
4.7 Consideraciones éticas	37
CAPITULO 5: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	38
5.1 Características generales.....	38

5.2 Perfil metabólico de los pacientes	41
5.3 Auto fluorescencia en piel y excreción urinaria de PGA.....	45
5.4 Correlaciones entre variables.....	47
5.5 Discusión.....	49
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES	59
BIBLIOGRAFÍA.....	60
GLOSARIO	65
ANEXOS	69

RESUMEN

Objetivo: Identificar el impacto de la modificación dietética en los niveles acumulados y excretados de productos finales de glicación avanzada (PGA) en pacientes sanos y con enfermedad renal crónica (ERC), y su asociación a cambios en el perfil metabólico.

Metodología: Se realizó un estudio clínico experimental no controlado, con una muestra de 15 pacientes con ERC y 15 pacientes sanos. Los datos clínicos y niveles de PGA se obtuvieron cada 15 días durante un período de 2 meses, durante los cuales los pacientes cumplieron una dieta baja en PGA. El perfil metabólico se obtuvo al inicio y al final del estudio. El análisis estadístico se realizó mediante Graph Pad Prism 7.0

Resultados: Ambos grupos de pacientes tuvieron una reducción del 3.1% del peso corporal. La glicemia y el colesterol total tuvieron una reducción significativa en los pacientes con ERC (5.9%, $p=0.0088$; 12.8%, $p=0.0141$) y sanos (4.5%, $p=0.0214$; 10.4%, $p=0.0005$), respectivamente. Los niveles de PGA en piel y orina también presentaron disminución significativa posterior a la intervención dietética. Los PGA acumulados correlacionaron con la edad de los pacientes con ERC ($r=0.5809$, $p=0.0373$). La tasa de filtración glomerular correlacionó con los niveles de PGA en orina ($r=-0.6294$, $p=0.0323$).

Conclusiones: La modificación dietética disminuyó los niveles acumulados y excretados de PGA, así como también, logró una mejoría en los parámetros antropométricos y metabólicos. De ahí su importancia en la prevención y progresión de enfermedades crónicas.

Palabras clave: Productos de Glicación Avanzada, Enfermedad Renal Crónica, Autofluorescencia, Dieta.

INTRODUCCIÓN

Los productos finales de glicación avanzada (PGA) son un grupo heterogéneo de compuestos que están formados por la unión no enzimática entre azúcares reductores y residuos aminos de proteínas, lípidos, o ácidos nucleicos. ⁽¹⁾ Los PGA se forman de manera endógena en forma químico-fisiológica a lo largo de la vida, por ello se encuentran en exceso en el envejecimiento.⁽²⁾ Además de la formación endógena, actualmente se reconocen fuentes exógenas de productos de glicación avanzada como lo son la dieta, especialmente alimentos procesados ⁽³⁾ y el humo del tabaco.⁽⁴⁾ Se ha comprobado que estos procesos bioquímicos de glicación avanzada se encuentran acelerados en los pacientes diabéticos, como resultado de la hiperglicemia crónica y el incremento del estrés oxidativo.⁽⁵⁾

Las complicaciones diabéticas son consideradas multifactoriales ⁽⁴⁾ y recientemente la evidencia muestra el papel que desarrollan los PGA en la enfermedad renal crónica, y como la acumulación de estos productos en los riñones pueden llevar a daño glomerular e intersticial en muchas ocasiones irreversible.⁽⁵⁾ Además al estar afectada la función de excreción de PGA en pacientes con enfermedad renal crónica, éstos presentan niveles elevados en sangre, en piel y excreción urinaria reducida, ⁽³⁾ aspecto que puede ser medido mediante técnicas de auto fluorescencia de piel y por Ensayo de Inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés).

En el presente trabajo se pretende identificar el impacto de la modificación dietética en la acumulación en piel y excreción urinaria de productos de glicación avanzada en pacientes con enfermedad renal crónica y sujetos sanos. De igual

manera determinar la influencia de la dieta baja en PGA en el perfil metabólico de los pacientes.

CAPITULO 1: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Antecedentes del problema

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) actualmente representa un problema de salud pública en todos los países del mundo, por su carácter epidémico y las complicaciones que aumentan los índices de morbimortalidad. ⁽⁶⁾ La ERC considerada como una epidemia global, tiene una prevalencia entre el 10% y el 16% en sus estadios iniciales (I al IV); y en el estadio final (V) llamado insuficiencia renal crónica (IRC), presenta una prevalencia entre el 1.4% y el 6.3% en la población adulta. ^{(7) (8)}

En El Salvador, las autoridades de salud reportaron en el año 2009 que a nivel hospitalario, la IRC fue la causa principal de muerte en adultos; asimismo ocupó el quinto lugar de la mortalidad general en los adultos, principalmente en pacientes del sexo masculino.⁽⁸⁾

En la actualidad, la evidencia sugiere que la Hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus son las principales causas de la enfermedad renal crónica, ⁽⁹⁾ ambas enfermedades relacionadas directamente con los estilos de vida (dieta, ejercicio, hábito de fumar, etc.) que las personas realizan. ⁽¹⁰⁾

La Diabetes Mellitus II es una enfermedad de carácter metabólico, compleja y multifactorial caracterizada por la resistencia a la insulina y falla en las células Beta del páncreas. La hiperglicemia sostenida es la principal causa de las complicaciones diabéticas, ⁽⁵⁾ entre ellas la enfermedad renal crónica. Una hiperglicemia crónica facilita las reacciones químicas que se producen entre derivados de la glucosa y otras moléculas como las proteínas, los lípidos y los

ácidos nucleicos, generando modificaciones por reducción de azúcares llamada glicosilación no enzimática, que resulta en la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (PGA), que ejercen su principal daño al unirse irreversiblemente con macroproteínas de vida media larga como el colágeno. ⁽¹⁰⁾

(11)

El riñón desarrolla un papel importante en la eliminación de los PGA. Una eliminación ineficiente de estos productos se traduce en la acumulación de éstos en la membrana basal de las células, produciendo posteriormente una disminución en la filtración renal. Se ha observado que los PGA están íntimamente relacionados con ciertos hábitos dietéticos, por lo que los estilos de vida juegan un rol importante en la formación de los mismos.

1.2 Formulación del problema

En relación a lo previamente expuesto, se pueden plantear las siguientes interrogantes de investigación: ¿Qué efecto tiene una modificación de la dieta en disminuir los niveles de PGA? ¿Comprobar si existe una relación entre los niveles de productos de glicación avanzada (PGA) acumulados en piel y excretados en orina, y la enfermedad renal crónica en pacientes del área urbana de La Libertad? ¿Qué diferencias presentan estos niveles de PGA al compararlos con niveles de acumulación y excreción urinaria de PGA en sujetos sanos?

1.3 Justificación

En El Salvador la Enfermedad Renal Crónica se sabe que constituye un importante problema de salud pública y existen investigaciones sobre las causas no comunes de ésta, como lo son el uso de plaguicidas. ⁽¹²⁾ Sin embargo existe poca evidencia a nivel nacional de la asociación entre la dieta rica en PGA y el apareamiento de daño renal. Esto reviste una gran importancia porque representa una medida preventiva de bajo costo, sin incurrir en uso de medicamentos, al reducir ingesta de PGA en la dieta. ⁽¹³⁾

Otro aspecto de relevancia de la presente investigación consiste en el hecho que algunos PGA tienen propiedades fluorescentes que pueden ser medidos por técnicas no invasivas como la auto fluorescencia en piel, un método rápido, de bajo costo y fácilmente reproducible. ⁽¹⁴⁾ Con el presente estudio se pretende iniciar un camino hacia la investigación de causas no estudiadas de ERC, y al tomar en cuenta sujetos sanos y medir la eliminación y excreción de PGA en ellos, crear conciencia sobre una medida fácil para prevenir el inicio de ERC y otras enfermedades asociadas.

A lo largo de la última década, un número significativo de estudios preclínicos han sido realizados enfocándose principalmente en la formación y degradación de PGA, así como la interacción de estos con sus receptores. ⁽³⁾

Se conocen actualmente tanto las fuentes endógenas y exógenas de formación de PGA, y en el presente estudio se pretende enfocarse más en las fuentes exógenas, ya que son las que pueden ser modificadas al establecer cambios en los estilos de vida como la dieta y el tabaquismo. Asimismo, existe evidencia en

estudios animales que una alta exposición a PGA exógenos contribuye a complicaciones vasculares y renales. ⁽¹⁵⁾

1.4 Objetivos

Objetivo General

- Identificar el impacto de la modificación dietética en los niveles acumulados y excretados de productos finales de glicación avanzada en pacientes sanos y con enfermedad renal crónica.

Objetivos Específicos

- Determinar si existe relación entre los productos de glicación avanzada y la tasa de filtración glomerular.
- Asociar el comportamiento de los niveles acumulados de productos de glicación avanzada en piel y los excretados en orina con el perfil metabólico de cada paciente.
- Identificar el impacto de la dieta baja en PGA en el perfil metabólico de los pacientes.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Reacciones de formación de productos finales de Glicación Avanzada (PGA)

2.1.1 Definición

Los productos finales de glicación avanzada son un grupo heterogéneo formado principalmente por azúcares reductoras y el grupo amino de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos por glicación no enzimática a través de reacciones complejas llamada reacción de Maillard. ⁽¹⁶⁾ La reacción de Maillard ocurre en 3 fases. ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾

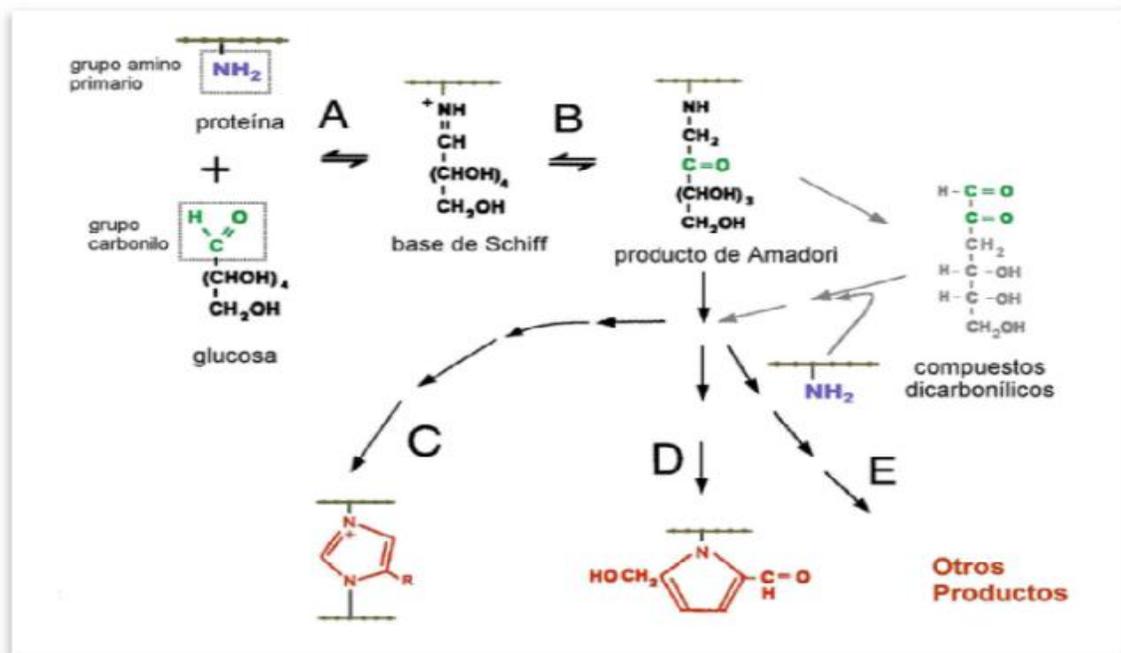
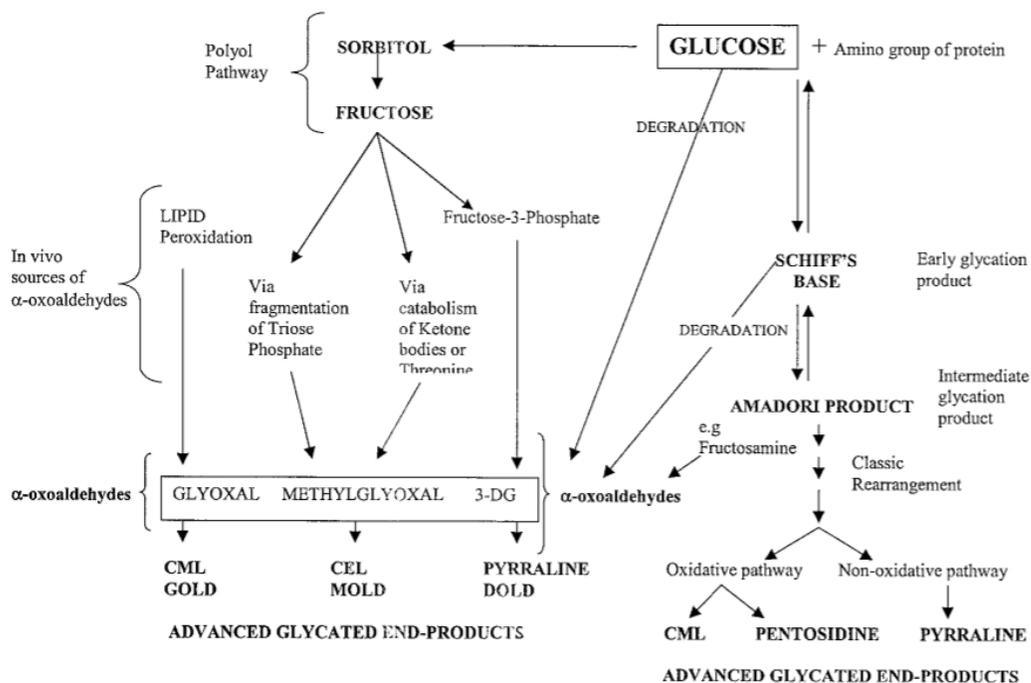


Fig. 1. Formación de Bases de Schiff y Productos de Amadori (17)

- **1ra fase:** Al reaccionar el grupo amino de las proteínas con el grupo carbonilo de los carbohidratos se forma un compuesto inestable y reversible llamado base de Schiff. Este compuesto tiene la característica de poseer un átomo de carbono unido a uno de Nitrógeno por dobles enlaces en donde el

2.1.2 Vías de formación

Existen al menos 3 vías diferentes en las que se pueden formar PGA: Reacción de Maillard; autoxidación de glucosa y la peroxidación de lípidos a través de la vía del polyol. La importancia de las otras vías de formación como la fragmentación de los productos tempranos de glicación (base de Schiff y productos de Amadori), la autodegradación de glucosa, vía de la fructosa y la lipooxidación es la formación de PGA derivados del alfa oxaldehidos, siendo estos mas reactivos, y mas toxicos en comparación de aquellos formados por la via la reacción de Maillard clásica. ⁽¹⁶⁾ Dentro de los PGA mejores estudiados se encuentran: carboximetil-lisina (CML), pentosidina y pirralina; estos más metilglicoxal son usados como biomarcadores de PGA in vivo. ⁽¹⁷⁾ La pentosidina y la carboximetil-lisina (CML) son los más comúnmente formados in vitro y en vivo y se ha evidenciado que muchos PGA patológicamente importantes no presenta fluorescencia ni presentan pigmentación. ⁽¹⁷⁾



La glicación ocurre en mayor medida con las proteínas, pero también puede suceder con otras biomoléculas que presentan grupos aminos como la fosfatidiletanolamina, los lípidos y ácidos nucleicos, que tienen la capacidad de reaccionar con el grupo aldehído de la glucosa. ⁽¹⁹⁾

2.1.3 Principales Productos de Glicación Avanzada *in vivo*

En los últimos años se han realizado muchas investigaciones en lo referente a la formación de PGA *in vivo*. Se han llevado a cabo avances para lograr comprender la estructura y las modificaciones que ocurren durante la glicación de las proteínas. Sin embargo, solo son dos de ellas que se han estudiado extensamente: la pentosidina y la N-carboximetil-lisina (CML) ⁽²⁰⁾

Al estudiar biopsias de distintos tejidos, se han identificado aproximadamente una docena de PGA, subdivididos en las siguientes categorías:

1-PGA con capacidad fluorescente que provocan reacciones cruzadas con cadenas polipeptídica. Ej: Pentosidina y Crossline

2-PGA sin capacidad fluorescente que forman puentes intercaternarios entre las cadenas polipeptídicas.

3-PGA que no son capaces de producir las reacciones cruzadas entre cadenas polipeptídicas. Ej: Pirralina y CML

2.1.4 Acumulación, Degradación y Eliminación

Los PGA frecuentemente se acumulan de manera intracelular, como resultado de su generación a través de precursores dicarbonilos derivados de la glucosa. ⁽²¹⁾

Estos PGA intracelulares juegan un importante rol como estímulo para la activación de señales intracelulares que conllevan a modificación de proteínas

estructurales. ⁽¹⁸⁾ ⁽²²⁾ La formación de PGA incrementa progresivamente con el envejecimiento y se ha evidenciado que se acumulan en proteínas de vida media prolongada presentes en cartílago humano, colágeno de la piel y fluido pericárdico. ⁽²³⁾

En condiciones fisiológicas normales la generación de estos productos se mantiene en equilibrio por mecanismos de eliminación. ⁽¹⁶⁾ Estos mecanismos de eliminación ocurren por endocitosis mediada por receptores como la forma soluble del receptor de PGA (sRPGA) de macrófagos y previene los efectos dañinos secundarios a la acumulación de dichos productos, siendo este mecanismo propuesto como el método principal de degradación. ⁽¹⁴⁾ La acumulación de PGA se debe a alteraciones en la eliminación debida en gran medida a la resistencia de las proteínas glicadas a ser degradadas, así como la poca eliminación de glucosa en las hiperglicemias o por falla renal. ⁽¹⁶⁾

Para que esta eliminación sea efectiva se necesita de una depuración de creatinina normal, por lo que cualquier alteración en la función renal resulta en acumulación de dichos productos lo cual lleva a daños a nivel endotelial y aumentar la enfermedad vascular. ⁽¹⁷⁾ Se ha demostrado también estudios in vitro que la insulina contribuye a la eliminación plasmática de PGA por la vía de fosfatidil-inositol-3-OH cinasa (PI3 cinasa) la cual también provee de protección vascular al aumentar los niveles de óxido nítrico (NO). ⁽¹⁴⁾

2.1.5 Receptores de Productos de Glicación Avanzada (RPGA)

Los receptores para PGA son moléculas transmembranales de aproximadamente 35kDa, pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas de superficie, ⁽¹⁷⁾ los cuales son capaces de reconocer un amplio rango de estructuras químicas y son

expresados en una gran variedad de tipos celulares. ⁽²⁾ Los receptores de PGA son inducidos por señales proinflamatorias y su actividad biológica es dependiente de su unión a la variedad de ligandos liberados por células dañadas. ⁽²⁴⁾

La interacción del receptor de PGA con su ligando es un factor de propagación de daño tisular es una serie de trastornos crónicos, como por ejemplo el aumento de los niveles de PGA en la diabetes y la insuficiencia renal entre otros.

Estos receptores han sido identificados en diferentes superficies celulares como en macrófagos, células endoteliales, mesangiales, podocitos y neuronas. En la actualidad no se logra un consenso entre los investigadores sobre cuales receptores originan o limitan la disfunción de órganos y tejidos. ⁽²⁵⁾

Existen isoformas de los receptores de PGA que son solubles y que constituyen formas secretadas que se denominan sRPGA, que son liberados a la circulación y que participan en la captura de PGA. Actualmente se han realizado investigaciones sobre los sRPGA donde demuestran una relación entre estos y varias enfermedades como complicaciones vasculares de diabetes mellitus, cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer. ⁽²⁶⁾

2.1.6 Efectos en la Salud

Los PGA producen diferentes efectos que se clasifican según su dependencia o no con el receptor. ⁽²⁰⁾ Además, los PGA tienen la capacidad de ejercer su acción de forma intracelular, mediante la interacción con los receptores ubicados en la superficie de determinadas células. ⁽²⁷⁾

Hay evidencia que indica que la interacción de los PGA con su receptor desencadena generación de estrés oxidativo y como resultado de esto, evoca

reacciones inflamatorias, proliferativas y fibróticas en una variedad de células. (28)

(29)

El proceso de glicación de proteínas se ha asociado con mecanismos de desarrollo de diversas enfermedades y complicaciones, como retinopatía, neuropatía y nefropatía asociadas a diabetes mellitus, enfermedad macrovascular, enfermedad de Alzheimer, cataratas y envejecimiento. (2)

La hiperglicemia, gracias a la combinación de la glicosilación y la oxidación de las proteínas, constituyen un hecho clave para desencadenar la progresión de complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2. (4) (29)

2.1.7 Productos de Glicación Avanzada en la dieta

<p>Carne de vacuno</p> <p>Hamburguesa 2.375 (frita por 6 minutos)</p> <p>Hamburguesa 4.876 (de local comida rápida)</p> <p>Albóndiga 2.567</p> <p>Roast beef 5.464</p> <p>Carne de cerdo</p> <p>Tocino 1.173 (microondas, 3 minutos)</p> <p>Chuleta de cerdo 4.277 (frita por 7 minutos)</p> <p>Pollo</p> <p>Pechuga de pollo 5.510 (sin piel, frita por 15 minutos)</p> <p>Pechuga de pollo 5.418 (con piel, asada por 45 minutos)</p> <p>Nuggets de pollo 7.764</p> <p>Pescado</p> <p>Salmón ahumado 515</p> <p>Trucha 1.924 (asada por 25 minutos)</p> <p>Quesos</p> <p>Mozzarella 503 (parcialmente descremado)</p> <p>Parmesano 2.535 (rallado)</p> <p>Brie 1.679</p>		<p>Huevos</p> <p>Frito 1.237 (con margarina)</p> <p>Yema de huevo 182 (hervida por 10 minutos)</p> <p>Panadería</p> <p>Bagel 32</p> <p>Panqueque casero 292</p> <p>Pan harina integral 16</p> <p>Granos</p> <p>Fideos 245 (espirales, 12 minutos cocción)</p> <p>Arroz blanco 9 (cocción rápida, 10 minutos)</p> <p>Frutas y verduras</p> <p>Manzana 13</p> <p>Cebolla cruda 36</p> <p>Tomate crudo 23</p> <p>Azúcar</p> <p>Azúcar blanca 0</p> <p>Sustituto azúcar 0</p> <p>Líquidos</p> <p>Leche libre de grasa 1</p> <p>Yogurt (con sabor, sin azúcar) 10</p> <p>Jugo de manzana 5</p> <p>Bebida Cola 16</p> <p>Bebida Cola sin azúcar 3</p> <p>Café instantáneo 12</p>
---	--	--

Fig. 3: Concentración de PGA (kU/porción) en función de mediciones de CML por método ELISA. (2)

La dieta ha sido considerada como una importante fuente exógena de PGA, por lo que una modificación dietética que hace énfasis en consumir dietas con bajo contenido de PGA, conlleva a reducción de los niveles totales de PGA en el cuerpo y de patologías asociadas a PGA. ⁽³⁰⁾ Los PGA están presentes en una amplia variedad de alimentos, preferentemente en aquellos procesados. El calor aplicado a la cocción está directamente asociado al aumento en PGA y otros compuestos dañinos para la salud. ⁽²⁾ **(Fig. 3)**

La sobre cocción de alimentos puede provocar degradación de proteínas y otras reacciones degenerativas, como la reacción Maillard, la cual se usa para adherir sabor, olor y aroma a los alimentos. ⁽²⁾ La formación de PGA se puede acelerar por el incremento del tiempo y grados de calor a los que se ve expuesto un alimento, siendo introducidos al organismo en donde se estima que solo un 10% de lo ingerido es transportado en la circulación, y $\frac{2}{3}$ permanece en el cuerpo, adherido a tejidos. Solo $\frac{1}{3}$ es excretado a través del riñón. Estos productos son consumidos de forma sostenida y acumulativa en la dieta por años. ⁽²¹⁾

2.1.8 Técnicas de Medición

En la actualidad una de las mayores dificultades en cuanto a la medición de estos productos es su reproductibilidad y costo, por lo que no existe una manera ideal para cuantificar estas moléculas. Se han utilizado métodos como cromatografía, ensayos bioquímicos e inmunobioquímicos, y desde que se elucidaron las propiedades fluorescentes de los PGA, el método de auto fluorescencia en piel está siendo utilizado con mayor frecuencia. ⁽¹⁴⁾ Una disminución de la depuración renal de los PGA resulta en su acumulación en el cuerpo, lo cual es posiblemente la causa de la elevación de la auto fluorescencia en piel de pacientes con

enfermedad renal terminal. ⁽³⁰⁾ Para realizar esta técnica no invasiva se utiliza un dispositivo que posee una fuente de luz de excitación y un espectrofotómetro óptico. Primeramente se coloca la luz ultravioleta sobre la piel, posteriormente se mide la emisión de luz a través del espectrofotómetro. La medida obtenida es dividida por el rango de luz emitido por la fuente. ⁽³¹⁾ Algunos de los productos de Glicación Avanzada han demostrado tener propiedades fluorescentes como la pentosidina ⁽¹⁵⁾ siendo de gran aporte para la lectura a través del espectrofotómetro. Se describe que una excitación por arriba de 370 nm, estos productos revelan sus características de fluorescencia a 440 nm ⁽³¹⁾

2.2 Enfermedad Renal Crónica

2.2.1 Generalidades

La Enfermedad renal crónica (ERC) afecta a miles de personas a nivel mundial, asociado a diversas comorbilidades, y se espera que su prevalencia aumente en los próximos 10 años. ⁽³²⁾

La ERC es definida como una alteración en la estructura y función del riñón que se desarrolla de forma progresiva e irreversible. ⁽³³⁾

Enfermedad renal crónica según Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) se define como daño renal o filtración glomerular $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ por 3 meses o más, independientemente de su causa. Daño renal se puede observar por la presencia de albuminuria, que consiste en un rango albúmina-creatinina $>30 \text{ mg/g}$ en 2 ó 3 muestras urinarias. ⁽³⁴⁾

Un volumen de filtración glomerular (VFG) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ es suficiente para definir la ERC, porque este valor representa la pérdida de más de la mitad de la

función del riñón, lo que evidentemente se puede asociar a complicaciones. ⁽⁶⁾ ⁽³⁵⁾

Si VFG es mayor o igual a 60ml/min/1,73 m², es necesario mostrar evidencia de daño renal para establecer el diagnóstico de ERC. Entre estos hallazgos se pueden mencionar:

- Cambios en la excreción urinaria (albuminuria, micro hematuria).
- Anormalidades estructurales
- Enfermedad renal genética (riñones poliquísticos)

Todos estos daños para que la ERC sea considerada, se requieren de un tiempo mínimo de 3 meses de la persistencia y progresión de estos. ⁽³⁶⁾

La enfermedad renal crónica es una patología muy frecuente asociado con múltiples comorbilidades, siendo una de las patologías con mayor número de casos a nivel mundial. ⁽³³⁾ Existen factores de riesgo modificable y no modificable:

(Cuadro 1)

Factores No Modificables	Factores Modificables
Predisposición Genética. Tipo poblacional: afroamericanos y afrocaribeños. Factores materno- fetales: ingesta excesiva de calorías por el recién nacido induce a Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y otras. Edad Género masculino	Control de la presión arterial Proteinuria Enfermedad renal Dislipidemias Tabaquismo Hiperuricemia Alcohol Diabetes

Cuadro 1. Factores de riesgo modificable y no modificable de la ERC

La enfermedad y el manejo se clasifican de acuerdo a estadios de severidad de la enfermedad, las cuales se determinan en base, a la causa, tasa de filtración glomerular (TGF) y albuminuria, y se dividen en 5 estadios: ⁽³⁵⁾ **Fig. 4.**

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Fig. 4: Estadios de la Enfermedad Renal Crónica. (35)

2.2.2 Criterios Diagnósticos

La detección de daño renal se realiza mediante pruebas de laboratorio, siendo el principal marcador la excreción urinaria de albúmina o proteínas elevadas. ⁽³⁵⁾

La National Kidney Foundation (NFK)-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) en sus guías, ⁽³⁶⁾ define como criterios diagnósticos:

Daño renal persistente por más de 3 meses, asociado a:

1. Filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m²
2. La presencia de lesión renal con o sin descenso de FG, siendo estas alteraciones estructurales o funcionales del riñón, a partir de anormalidades observadas en los tejidos de biopsias renales.

3. Presencia de albuminuria, proteínas en orina o cambios en el sedimento urinario, o mediante técnicas de imagen.

Filtración Glomerular

Una estimación precisa de la función renal es de gran importancia en el ámbito clínico para la detección, evaluación y tratamiento oportuno de ERC. La creatinina plasmática utilizada comúnmente, ha demostrado ser por sí sola, un marcador con escasa sensibilidad de la función renal, por lo que los investigadores y clínicos recomiendan la utilización de ecuaciones o fórmulas basadas en la creatinina sérica para estimar de esta manera la velocidad a la que el riñón puede ejercer su función de filtración ⁽⁴⁾.

La excreción de creatinina está en constante equilibrio entre la cantidad que se produce y ésta puede sufrir cambios al relacionarse con variables como la edad, el género y superficie corpora; siendo posible a través de las mismas y el nivel sérico de creatinina, una estimación de la depuración de creatinina, sin ser necesario una muestra de orina. Las fórmulas más utilizadas son: Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). La fórmula CG utilizada frecuentemente, requiere el peso del paciente, por lo que sobreestima el auténtico índice de filtración glomerular (IFG) en pacientes con obesidad o edema de miembros, ya que la fórmula no está ajustada al área de superficie corporal; siendo su resultado poco preciso. ⁽³⁷⁾

La fórmula MDRD incluye las mismas variables mencionadas anteriormente a excepción del peso, ya que éste ha sido estandarizado a un área de superficie corporal de 1,73 m². En esta ecuación el factor 186 utilizado en el método de

creatinina trazable, es modificado por el factor 175 (MDRD-IDMS), empleado en el método de referencia como lo es la espectrofotometría de masa por dilución isotópica (IDMS) ⁽³⁷⁾

Sin embargo, la ecuación de MDRD tiene limitantes derivadas del tipo de paciente que fueron tomados en cuenta como muestra para la generación de la fórmula. En este caso los pacientes que comprendían la muestra tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica, por lo que presentaban cierto grado de inexactitud al subestimar valores de FG arriba de 90 ml/min/1,73 m². ⁽³⁸⁾

Por lo que se creó CKD-EPI que incluye las mismas variables: creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, sugiriendo mayor precisión para FG mayor de 60ml/min/1,73 m² ⁽³⁹⁾

.

CAPITULO 3: VARIABLES

3.1 Definiciones operacionales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medida/Categoría
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta la actualidad	Número de años cumplidos mayor o igual a 35 años de edad, comprobado con Documento Único de Identidad DUI	Edad en número Variable continua
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Sexo según DUI	Femenino Masculino Variable categórica
Talla	Estatura o altura de las personas	Medición a través de tallímetro	Cantidad en centímetros Variable continua
Peso	Fuerza con la que un cuerpo es atraído hacia el centro de la tierra por acción de la gravedad.	Medición a través de báscula electrónica digital	Cantidad en Kilogramos Variable continua
Índice de Masa Corporal	Relación matemática entre el peso y la talla de una persona que permite clasificarla en 6 estadios de acuerdo a la normalidad.	Peso en Kilogramos entre la talla en metros al cuadrado	Bajo Peso menos 18.5 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad ≥ 30 Adultos mayores (≥ 60 años): Bajo Peso menos de 22.9 Normal 23-27.9 Sobrepeso 28-29.9 Obesidad ≥ 30

			Variable continua y categórica
Estado Nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tiene lugar tras la ingesta de nutrientes.	Cálculo de IMC	Bajo Peso Normal Sobrepeso Obesidad grado I Obesidad grado II Obesidad Mórbida Variable categórica
Enfermedad Renal Crónica	Daño renal o filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m ² por 3 meses o más, independientemente de su causa	Estimación de la depuración de creatinina por medio de la fórmula de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	Estadio 1: TFG > 90/ml/min/1.73m ² Estadio 2: TFG 60–89/ml/min/1.73m ² Estadio 3: 30 - 59/ml/min/1.73m ² Estadio 4: 15 - 29/ml/min/1.73m ² Estadio 5: < 15/ml/min/1.73m ² o diálisis Variable continua y categórica
Tasa de Filtración Glomerular	Es el flujo neto de ultra filtrado que pasa a través de la membrana glomerular en una unidad de tiempo.	Depuración de creatinina por la fórmula de MDRD	Mililitros/minuto Variable continua
Hipertrigliceridemia	Condición en la cual hay una elevación de los niveles de triglicéridos en sangre	Concentración plasmática de triglicéridos a través de examen de laboratorio.	Normal: < 150 mg/dl Normal alto: 150-199 mg/dl Alto: 200-499 mg/dl Muy alto: >500 mg/dl
Hipercolesterolemia	Condición en la cual hay una elevación anormal de los niveles de colesterol total en sangre	Concentración plasmática de colesterol total a través de examen de laboratorio	Normal: <200 mg//dl Normal alto: 200-239 mg/dl Alto: >240 mg/dl
Niveles de Lipoproteínas de Baja Densidad	Concentración de una clase de lipoproteínas de	Concentración plasmática de LDL a través de	Óptimo: <100 mg/dl Cerca del óptimo:

(LDL)	baja densidad compuestas principalmente por ésteres de colesterol y triglicéridos.	examen de laboratorio	100-129 mg/dl Fronterizo alto: 130-159 mg/dl Alto: 160-189 mg/dl Muy alto: >190 mg/dl
Niveles de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)	Concentración de una clase de lipoproteínas de alta densidad compuestas principalmente por apolipoproteína A-1 y fosfolípidos.	Concentración plasmática de HDL a través de examen de laboratorio	Bajo: H: <40 mg/dl M: <50 mg/dl Alto: >60 mg/dl
Acumulación de PGA en piel	Emisión de luz en unidades arbitrarias por el efecto de la excitación de fluoroporos unidos a colágeno vinculado.	Medición de la emisión de luz por un espectrofotómetro por técnica de auto fluorescencia no invasiva, medida en superficie ventral del pulgar.	Unidades arbitrarias (área bajo la curva) Variable continua
Niveles urinarios de PGA	Existencia de productos de glicación en orina.	Medición de la emisión de luz por un espectrofotómetro por técnica de auto fluorescencia en orina colectada en frasco transparente.	Unidades arbitrarias (área bajo la curva) Variable continua
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos.	Medición mediante esfingomanómetro de mercurio o anaeroide de la presión sistólica y diastólica en la parte superior del brazo.	Clasificación de HTA: Normal: < 120 / < 80 mmHg Prehipertensión: 129-130/80-89 mmHg HTA estadio 1: 140-159/90-99 HTA estadio 2: >160/>110 mmHg Variable continua y categórica
Diabetes Mellitus	Grupo de enfermedades	Glicemia en ayunas:	Presencia ó ausencia de

	metabólicas caracterizada por hiperglicemia resultado de una inadecuada secreción o acción de insulina, o una combinación de ambas.	Normal < 100 mg/dL Alteración de la glucosa en ayunas: 100-125 mg/dL Diagnóstico provisional de DM: > 126 mg/dL	enfermedad
--	---	---	------------

CAPITULO 4: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo de estudio

Estudio analítico, clínico-experimental no controlado

4.2 Universo, población y muestra

El presente trabajo clínico experimental posee como universo a un grupo de 30 pacientes: 15 pacientes previamente diagnosticados con enfermedad renal crónica mediante un estudio poblacional de área urbana en la Colonia Jardines de la Hacienda, ubicada en el municipio de Antiguo Cuscatlán y un subgrupo de 15 pacientes con características demográficas similares, que fueron clasificados como sujetos sanos al no padecer de ninguna enfermedad crónica.

4.3 Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión del Grupo de Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

- Pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad Renal Crónica.
- Pacientes que habiten en el área urbana del departamento de La Libertad.
- Pacientes con edades entre 35 y 90 años.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes que acepten la modificación de la dieta.

Criterios de Inclusión del Grupo de Pacientes Sanos

- Pacientes sin ninguna morbilidad crónica

- Pacientes que habiten en el área urbana del departamento de La Libertad
- Pacientes con edades entre 35 y 90 años
- Pacientes que acepten participar en el estudio
- Pacientes que acepten la modificación de la dieta

Criterios de Exclusión del Grupo de Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

- Paciente que fallezca durante el estudio
- Paciente que se encuentre en estadio final de Enfermedad Renal Crónica
- Paciente que no acepte la modificación de la dieta
- Paciente que se desee retirar del estudio
- Paciente que no acuda a la recolección de datos

Criterios de Exclusión del Grupo de Pacientes Sanos

- Paciente que fallezca durante el estudio
- Paciente con alguna morbilidad crónica (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad Renal Crónica)
- Paciente que no acepte la modificación de la dieta.
- Paciente que no acepte participar en el estudio.

4.5 Métodos y Técnicas de Recolección de Datos

La fase de recolección de datos del estudio se llevó a cabo durante un período de 2 meses, en el área de usos múltiples localizada dentro del Parque de la Colonia Jardines de la Hacienda, en Antiguo Cuscatlán, La Libertad. Un sábado o domingo cada 15 días fueron programadas evaluaciones nutricionales y clínicas a los pacientes, así como las mediciones de auto fluorescencia de PGA en piel mediante espectrometría.

En la primera sesión se citaron todos los pacientes y se brindó información completa sobre el objetivo del estudio y se aclararon dudas que podrían existir entre los participantes, además se procedió a la firma del consentimiento informado (**Anexo 1**). Se le asignó a cada paciente un número único de expediente, y se entregó a cada uno de ellos una tarjeta de identificación con el nombre completo, número de expediente asignado y las fechas de las siguientes consultas. (**Anexo 5**) Asimismo, en la primera sesión se registraron en la ficha clínica individual (**Anexo 3**), los antecedentes personales de cada paciente, las medidas antropométricas iniciales y presión arterial. Posteriormente se procedió a la extracción de muestra de sangre para los exámenes de laboratorio iniciales y la medición de auto fluorescencia de PGA en piel mediante espectrometría. Al final de la primera sesión, se les asignó a todos los pacientes, la dieta baja en PGA que debían seguir durante los 2 meses de estudio, según el grupo al que pertenecían (paciente con ERC y paciente sano).

Las subsecuentes consultas cada 15 días, se tomaron nuevamente a cada paciente la presión arterial, peso y auto fluorescencia de PGA en piel. En la última consulta, se repitió la toma de muestra de sangre para análisis de laboratorio final.

Medidas Antropométricas

Las variables antropométricas iniciales fueron tomadas en la primera jornada, mediante técnicas estandarizadas y aprobadas internacionalmente. El peso fue tomado mediante una báscula electrónica digital marca Taylor, modelo 7405, previamente calibrado. La talla fue registrada mediante tallímetro, para posteriormente realizar el cálculo de IMC mediante la fórmula de peso en kg entre

la talla en metros al cuadrado (Kg/m^2). La toma de presión arterial se realizó mediante la técnica auscultatoria con estetoscopio y un esfigmomanómetro anaeroide marca Welch-Allyn previamente calibrado, mediante la técnica descrita en las Recomendaciones para la toma de Presión Arterial en Humanos y Animales de experimentación. ⁽⁴⁰⁾

Evaluación nutricional y elaboración de dieta.

A cada participante del estudio se le realizó una evaluación nutricional por una Licenciada en Nutrición y Dietética en la primera jornada del estudio. Esta evaluación nutricional consistió en identificación del estado nutricional del paciente al inicio del estudio, identificación de hábitos dietéticos, estimación de consumo de PGA y entrega de la dieta baja en PGA, la cual fue elaborada previamente basándose en el contenido de PGA en alimentos presentes en la base de datos del estudio de Uribarri et al. ⁽⁴¹⁾ y mediante la ayuda de Nutrimind Software de Nutrición, versión 2015. **(Anexo 2)** Cada 15 días los pacientes eran evaluados por la Lic. En Nutrición y Dietética quién verificaba cumplimiento de la dieta y estado nutricional de cada paciente. **(Anexo 4)**

Recolección y procesamiento de muestras de sangre y orina

Las muestras de sangre venosa para su posterior análisis de laboratorio, fueron recolectadas en la primera y en la última jornada a todos los pacientes. Se realizó con los pacientes en posición sentada, en estado de ayuno previo de al menos 8 horas, por una Licenciada en Laboratorio Clínico de la UCSF “Dr. Alberto Aguilar Rivas”, perteneciente a la Región Central del Ministerio de Salud. Las muestras fueron recolectadas en tubos propios para muestras químicas e inmediatamente se rotularon con el número de expediente asignado a cada paciente y fueron

almacenadas en hieleras herméticas para mantener la cadena de frío. Al finalizar la toma de todas las muestras, éstas fueron trasladadas al Laboratorio Clínico de la UCSF “Dr. Alberto Aguilar Rivas”, donde fueron centrifugadas y almacenadas en refrigeración para su conservación. El día posterior a la toma de la muestra, por la mañana, las muestras centrifugadas fueron transportadas en hieleras herméticas al Laboratorio Regional de UCSF Coyolito de la Región de Salud Central para ser finalmente procesadas por técnicos de laboratorio capacitados que utilizaron la metodología Cinética (Jaffe Modificado) de punto final, utilizando equipo Beckman Coulter sistema AU480.

Las muestras de orina que se utilizaron para la medición de proteinuria fueron de la primera orina de la mañana, que fueron traídas en recipientes plásticos que habían sido entregados previamente a los pacientes, a los cuales se les brindaron las recomendaciones para obtener una muestra limpia. La proteinuria fue medida en el momento de la primera y última consulta, utilizando tiras reactiva de orina marca Insight® Expert 10SW.

Las muestras de orina utilizadas para el análisis de auto fluorescencia de PGA fueron recolectadas en cada consulta, en frascos plásticos transparentes, cuya superficie no interfería con el resultado de la espectrometría.

Medición de auto fluorescencia en piel

La técnica utilizada fue de espectroscopia óptica de fotoluminiscencia, realizada por un equipo de investigación de la carrera de Ingeniería Física de la Universidad de El Salvador, dirigida por el Dr. Carlos Rudamas. El montaje del equipo fue realizado por el grupo de investigación de Ingeniería Física, quienes tienen experiencia de 3 años de estar trabajando con el equipo y con esta técnica. Este

equipo fue construido en la Universidad de El Salvador, basándose en el modelo del AGE Reader de DiagnOptics Technologies BV, Groningen, Holanda.

El proceso de medición se realizó en un cuarto a oscuras, en el cual se hizo pasar a cada paciente en cada consulta. Se procedió a limpiar el dedo pulgar con alcohol de 70°, y se colocó el pulgar del paciente en el agujero del equipo de espectroscopia.

Para llevar a cabo esta medición de fluorescencia en piel, se utilizó como fuente de excitación, una lámpara de mercurio con una banda de excitación de 300-420nm, con un máximo de 365nm, para producir una banda de emisión de la piel entre 400-700nm, la cual fue medida a través del Espectrógrafo USB4000, que permitió coleccionar la emisión de luz de manera análoga y transformarla a digital, representándolo como un espectro en la computadora.

Medición de auto fluorescencia en orina

Para la medición de auto fluorescencia en orina se utilizó el mismo equipo previo. Con la diferencia que en esta ocasión, se realizó la excitación directamente al frasco transparente con orina mediante la lámpara de mercurio, para posteriormente realizar la captura de la emisión de luz por el espectrógrafo descrito previamente. Estas mediciones fueron realizadas de igual manera en cada control.

4.6 Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos recolectados en la ficha de cada paciente fueron almacenados en una base de datos previamente diseñada de Microsoft Excel 2012, que contenía tanto la información personal de cada paciente, así como los datos de las variables que

serían analizadas. Los datos fueron copiados al programa de análisis estadístico GRAPH PAD PRISM 7.0, en donde fueron sometidos a análisis exploratorio estadístico mediante la prueba de D'Agostino-Pearson para establecer el cumplimiento de Normalidad ($P > 0.05$) y de esta manera delimitar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas, según la variable.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba T en variables paramétricas y mediante el test de Wilcoxon en las variables no paramétricas, para obtener de esta manera su significancia estadística.

Las medidas de correlación fueron obtenidas con la utilización del coeficiente de correlación de Spearman o Pearson, según cada variable.

4.7 Consideraciones Éticas

Para garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas en investigación cada paciente asintió su participación voluntaria después de la lectura y entrega de un consentimiento informado (**Anexo 1**), donde se explicó claramente el objetivo del estudio, la metodología y los beneficios que obtendrían de la participación en el mismo. De igual manera, se garantizó la confidencialidad de sus nombres, asignándoles códigos a los pacientes seleccionados y que la información sería únicamente utilizada por el equipo investigador. Al ser un estudio donde se requirió la obtención de muestras de sangre y orina para su posterior análisis de laboratorio, se explicaron los posibles efectos adversos. Los pacientes fueron informados en todo momento de los resultados del estudio.

CAPITULO 5: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 Características generales

En el presente trabajo experimental se tomaron un total de 30 pacientes: 15 pacientes con previo diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica y 15 pacientes que fueron clasificados como sujetos sanos, al no padecer de ninguna enfermedad crónica al momento del inicio del estudio. Los 30 pacientes se sometieron a la dieta baja en PGA descrita previamente. **(Anexo 2)**

Del grupo de 15 pacientes con enfermedad renal crónica, 10 (66.6%) son de sexo femenino y 5 (33.33%) de sexo masculino, de los cuales 2 pacientes se retiraron voluntariamente del estudio (1 masculino y 1 femenino) en la semana 4 y 6 del estudio respectivamente, resultando un total de 13 pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Del grupo de 15 pacientes sanos, 11 (73.3%) son de sexo femenino y 4 (26.66%) de sexo masculino, de los cuáles uno del sexo femenino fue retirado del estudio por presentar una glicemia en ayunas anormal (paciente diabético). Las edades de los 27 pacientes participantes del estudio, se encuentran dentro de un rango de edad de 37 a 87 años, con un promedio de 58 años. El peso inicial mínimo fue de 54.4 Kg y un peso inicial máximo de 112 Kg (Media: 75.3 Kg), teniendo como Índice de Masa Corporal (IMC) mínimo 19.7 Kg/m² y un IMC máximo de 45.1 Kg/m² (Media: 30.3 Kg/m²). **(Tabla 1)**

Tabla 1. Características antropométricas de pacientes al inicio del estudio

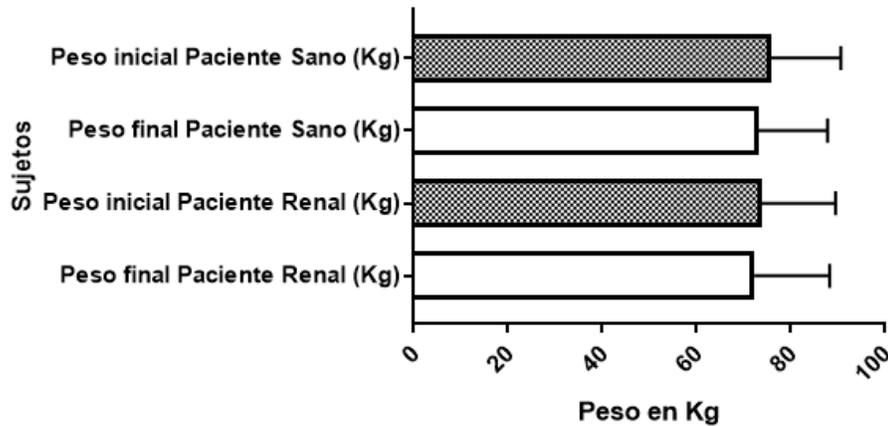
Característica	Grupo de pacientes con ERC n=13	Grupo de pacientes sanos n=14
Sexo		
Femenino	9	10
Masculino	4	4
Edad (años)	62.6 ± 13.6	53.6 ± 10.7
Peso (Kg)	73.9 ± 15.8	76.6 ± 15.2
IMC (Kg/m²)	29.7 ± 7	30.8 ± 6.8

Abreviaturas: ERC: Enfermedad Renal Crónica, IMC: Índice de Masa Corporal

Las mediciones de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) no cumplieron una distribución normal ($p < 0.05$) en los pacientes con enfermedad renal crónica, por lo se consideraron las medianas de ambos valores. La mediana de la PAS inicial en pacientes con ERC fue de 120 mmHg (rango entre 100 y 160 mmHg) y una mediana de PAD inicial de 70 mmHg (rango entre 60 y 100 mmHg). En el grupo de pacientes sanos, la PAS inicial y la PAD inicial si cumplieron con la normalidad ($p > 0.05$), presentando una media de PAS inicial de 116 ± 10.2 mmHg (rango entre 100 y 140 mmHg) y una media de PAD inicial fue de 71.4 ± 7.7 mmHg (rango entre 60 y 90 mmHg).

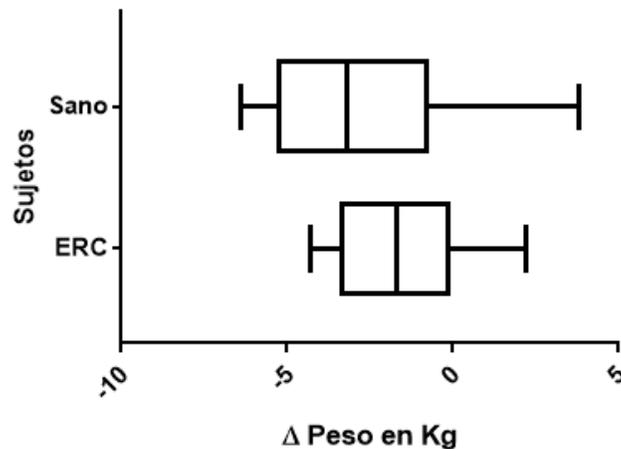
Al finalizar los 2 meses de seguimiento de los pacientes, se registraron nuevamente los valores de peso, IMC, PAS y PAD, obteniendo los siguientes resultados: la media de pesos del paciente con ERC fue de 72.4 ± 16 Kg, en comparación con la media de pesos del paciente sano que fue 74.0 ± 15.0 Kg. Posteriormente se compararon las medias de IMC finales que fueron de 29.2 ± 6.6 Kg/m² en pacientes con ERC y de 30.2 ± 6.5 Kg/m² en pacientes sanos.

Gráfico 1. Comparación de pesos inicial y final



En el gráfico 1 se puede observar la comparación entre los pesos iniciales y finales de ambos grupos de pacientes, obteniendo una disminución estadísticamente significativa tanto para el grupo de pacientes con ERC ($p=0.025$) y para el grupo de pacientes sanos ($p=0.002$). En el gráfico 2 se observa el diferencial de peso de ambos grupos de pacientes. Ambos grupos de pacientes tuvieron una disminución ponderal de 3.1%.

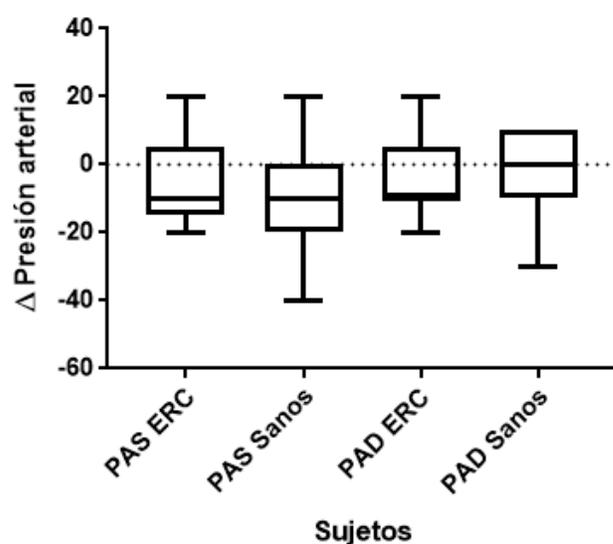
Gráfico 2. Pérdida ponderal



Los valores de PAS y PAD finales no cumplen con la normalidad ($p<0.05$) por lo que se consideraron las medianas. La mediana de la PAS final de pacientes con ERC fue de 110 mmHg (rango entre 90 y 180 mmHg). La mediana de PAD final de

los pacientes con ERC fue de 60 mmHg (rango entre 60 y 100 mmHg). Al comparar con los sujetos sanos, se obtuvo que la mediana de PAS final de pacientes sanos que fue de 110 mmHg (rango entre 100 y 120 mmHg), con una media de PAD de 70 mmHg (rango de 60 a 80 mmHg). En la gráfica 3 se puede observar la diferencia entre PAS y PAD inicial y final en ambos grupos de pacientes.

Gráfico 3. Diferencia de Presiones arteriales al inicio y final del estudio



5.2 Perfil metabólico de los pacientes

Previa a la administración de la dieta baja en PGA, se realizaron exámenes de laboratorio (glicemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos creatinina y tasa de filtración glomerular) en ambos grupos de pacientes al inicio del estudio. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Resultados de exámenes de laboratorio de pacientes al inicio del estudio

Variable	Grupo de pacientes con ERC			Grupo de pacientes sanos		
	n=13			n=14		
	Valor Mínimo	Valor Máximo	Media y DE	Valor Mínimo	Valor Máximo	Media y DE
Glicemia (mg/dl)	82	197	90*	82	120	91*
Colesterol total (mg/dl)	149	307	214 ± 43.6	153	339	240 ± 52.2
LDL (mg/dl)	74	191	125 ± 31.1	79	214	144 ± 40.0
HDL (mg/dl)	39	70	52.2 ± 10.3	31	76	49.0 ± 12.6
Triglicéridos (mg/dl)	74	257	165 ± 55.8	64	426	210 ± 105
Creatinina (mg/dl)	0.86	2.77	1.24*	0.56	0.95	0.75 ± 0.12
TFG (ml/min)	18.2	79	52.4 ± 18.8	76.9	119	93.6 ± 11.3

* Mediana de valores con distribución no paramétrica

Abreviaturas: ERC: Enfermedad Renal Crónica, DE: Desviación estándar, LDL: Lipoproteína de baja densidad (en inglés), HDL: Lipoproteína de alta densidad (en inglés), TFG: Tasa de Filtración Glomerular

Los pacientes siguieron una dieta baja en PGA durante 2 meses, al final de los cuales se les repitió los exámenes de laboratorio. Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3. Resultados de exámenes de laboratorio de pacientes al final del estudio

Variable	Grupo de pacientes con ERC			Grupo de pacientes sanos		
	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>
	Media y DE	Media y DE		Media y DE	Media y DE	
Glicemia (mg/dl)	90*	85.4*	0.0088	91*	88*	0.0214
Colesterol total (mg/dl)	214 ± 43.6	192 ± 45.9	0.0141	240 ± 52.2	216 ± 56.5	0.0005

LDL (mg/dl)	125 ± 31.1	122 ± 40.1	0.3637	144 ± 40.0	142 ± 41.7	0.3878
HDL (mg/dl)	52.2 ± 10.3	44 ± 7.2	0.0002	49.0 ± 12.6	46.7 ± 8.6	0.2228
Triglicéridos (mg/dl)	165 ± 55.1	151 ± 64	0.1881	210 ± 105	207 ± 102	0.4468
Creatinina (mg/dl)	1.24*	1.2*	0.2007	0.75 ± 0.12	0.77 ± 0.14	0.1748
TFG (ml/min)	52.4 ± 18.8	50.8 ± 17.9	0.0729	93.6 ± 11.3	91.8 ± 13.9	0.1945

* Mediana de valores con distribución no paramétrica

Abreviaturas: ERC: Enfermedad Renal Crónica, DE: Desviación estándar, LDL: Lipoproteína de baja densidad (en inglés), HDL: Lipoproteína de alta densidad (en inglés), TFG: Tasa de Filtración Glomerular

Tanto la glicemia como el colesterol total, tuvieron una reducción estadísticamente significativa en ambos grupos de pacientes ($p < 0.05$) posterior a la intervención dietética. **(Gráficos 4 y 5)** Los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular no tuvieron una reducción estadísticamente significativa ($p > 0.05$). **(Tabla 3)**

Gráfico 4. Niveles plasmáticos de glucosa

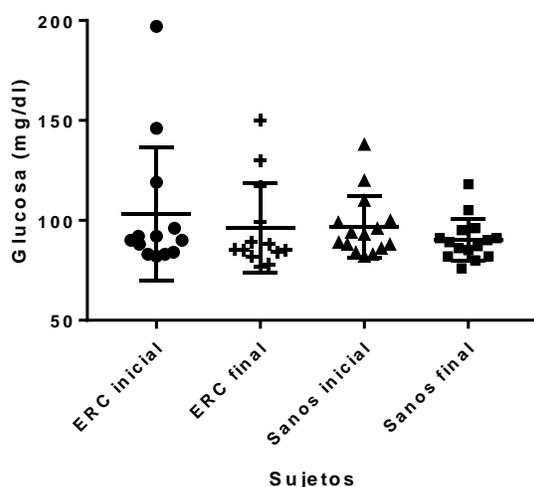
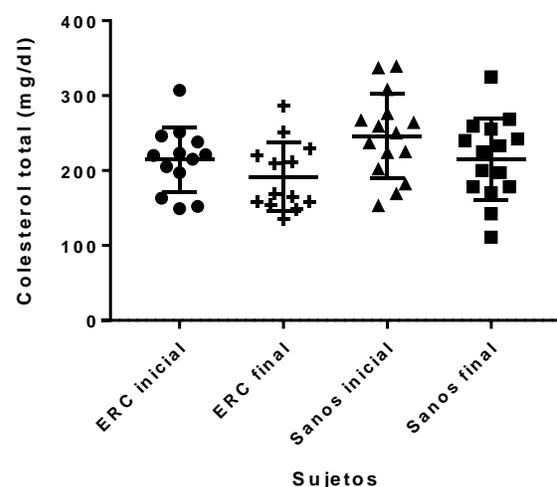


Gráfico 5. Niveles plasmáticos de colesterol total



Como se puede observar en la gráfica 4, al comparar las mediciones iniciales y finales de glucosa de todos los pacientes con ERC, se evidencia una reducción del 5.9% del valor inicial, posterior a la intervención dietética. En los pacientes sanos, esta reducción fue del 4.5%. Asimismo se puede observar en la gráfica que en el

inicio del estudio los datos se encontraban más dispersos y que posterior a la intervención, se logró una homogenización de los mismos.

En cuanto a los niveles plasmáticos de colesterol total, también se obtuvo una reducción de 12.8% respecto a los niveles plasmáticos iniciales en los pacientes con ERC. En los pacientes sanos esta reducción fue de 10.4% respecto al valor inicial.

Gráfico 6. Niveles plasmáticos de colesterol LDL

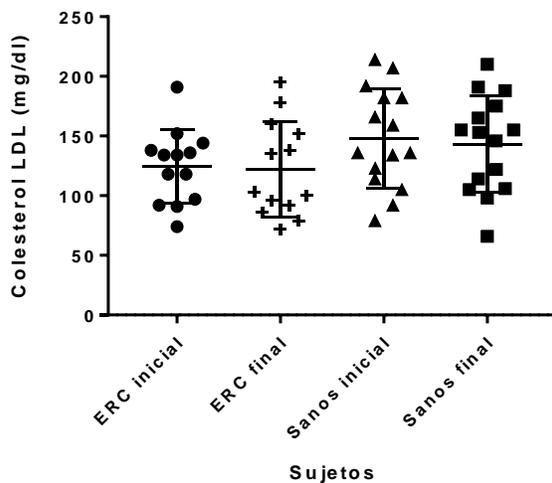
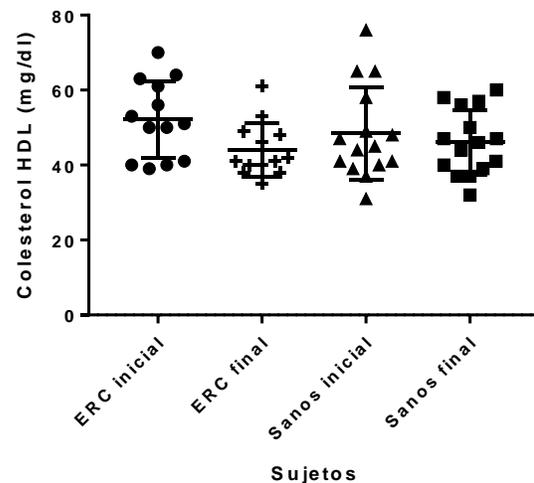


Gráfico 7. Niveles Plasmáticos de colesterol HDL



En el gráfico 6 se puede observar que si bien los niveles plasmáticos de colesterol LDL no tuvieron una reducción estadísticamente significativa posterior a la intervención, clínicamente si hubo una reducción en ambos grupos de pacientes.

En los pacientes con ERC, hubo un reducción de 3.8% con respecto a los niveles plasmáticos al inicio del estudio. En los pacientes sanos, la reducción fue de 1.8%.

El gráfico 7 correspondiente a los niveles plasmáticos de HDL, los pacientes con ERC tuvieron una reducción clínica y estadísticamente significativa ($p=0.0002$) de 9.8% respecto al valor inicial de HDL. En los pacientes sanos esta reducción fue 6.3%.

Gráfico 8. Niveles plasmáticos de triglicéridos

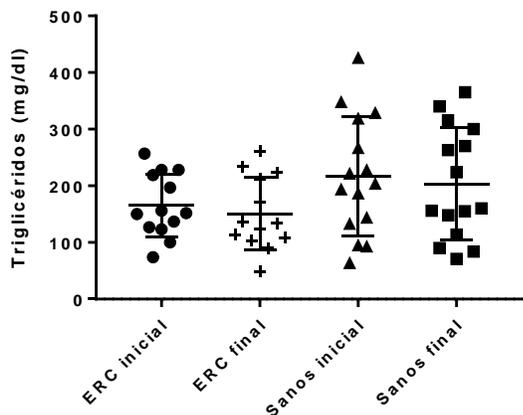
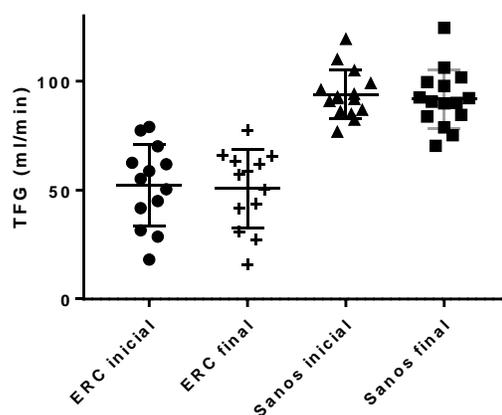


Gráfico 9. Tasa de Filtración Glomerular (TFG)



En el gráfico **Sujetos** se puede observar que en los pacientes con ERC hubo una reducción de 5.6% de los niveles plasmáticos de triglicéridos. En los pacientes sanos esta reducción fue de 0.6%.

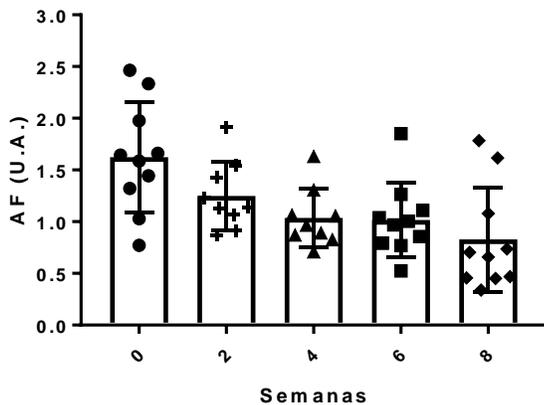
La gráfica 9 correspondiente a la tasa de filtración glomerular, se puede evidenciar que en ambos grupos de pacientes no hubo un cambio significativo posterior a la dieta. Los pacientes con ERC tuvieron una reducción de 2.2% y los pacientes sanos una reducción de 2.8%.

5.3 Auto fluorescencia en piel y excreción urinaria de PGA.

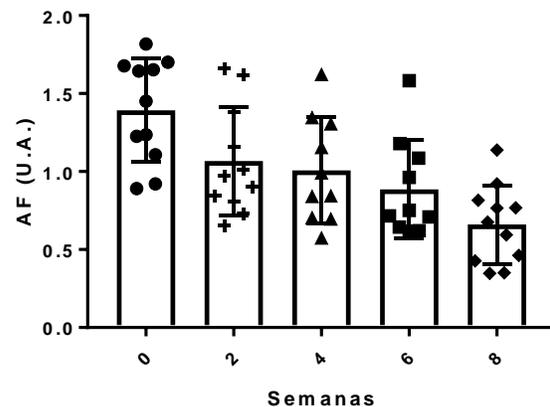
A todos los pacientes participantes del estudio se les realizó la medición de luminiscencia de PGA en piel y en orina mediante espectrometría, representado mediante Unidades Arbitrarias (U.A.) Estas mediciones fueron realizadas durante 2 meses, cada 2 semanas, desde el inicio del estudio donde se implementó la dieta baja en PGA, hasta el final del mismo. En ambos grupos de pacientes se observa una tendencia a la disminución de PGA acumulados y excretados. Los pacientes con ERC presentaron una disminución del 48% al final del estudio, respecto a la medición inicial de PGA acumulados en piel. En los pacientes sanos

la disminución fue del 52% de los niveles de PGA acumulados, al finalizar el estudio. En los gráficos 10 y 11 presentados a continuación, se puede observar la tendencia de estos niveles de en pacientes con ERC y pacientes sanos, respectivamente.

Gráfico 10. Autofluorescencia (AF) de PGA en piel de pacientes con ERC



Gráfica 11. Autofluorescencia (AF) de PGA en piel en pacientes sanos



Los niveles excretados de PGA en orina tuvieron una disminución del 48% en los pacientes con ERC, respecto al valor inicial. Sin embargo, en los pacientes sanos esta disminución fue del 13%.

En la siguiente tabla se puede observar que en ambos grupos de pacientes hubo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de los niveles de PGA acumulados y excretados en orina, posterior a la modificación dietética.

Tabla 4. Resultados de auto fluorescencia (AF) en piel y en orina en ambos grupos de pacientes.

Variable	Grupo de pacientes con ERC			Grupo de pacientes sanos		
	n=13			n=14		
	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>
Media y DE	Media y DE	Media y DE		Media y DE		
AF Piel (U.A.)	1.67 ± 0.62	0.82 ± 0.46	0.0002	1.4 ± 0.31	0.74 ± 0.26	<0.0001
AF Orina (U.A.)	2.45*	1.3 ± 0.90	0.0068	4.52 ± 2.96	0.97*	0.0107

* Mediana de valores con distribución no paramétrica

Abreviaturas: ERC: Enfermedad Renal Crónica, DE: Desviación estándar, AF: Auto fluorescencia, U.A.: Unidades Arbitrarias

5.4 Correlaciones entre variables

Se analizaron las características generales y variables del perfil metabólico de los pacientes para establecer correlaciones entre ellas y los valores de auto fluorescencia de PGA en piel y orina. Mediante una herramienta estadística se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson (variables paramétricas) y de Spearman (variables no paramétricas) obteniendo los siguientes resultados:

En los pacientes con ERC se obtuvo una correlación de Pearson positiva entre la edad y la auto fluorescencia de PGA en piel ($r=0.5809$, $p=0.0373$). En los pacientes sanos se obtuvo correlación de Pearson negativa entre estas dos mismas variables ($r=-0.5365$, $p=0.0392$). **(Gráficas 12 y 13)**

Gráfica 12. Edad vs. Autofluorescencia (AF) de PGA en piel de pacientes con ERC

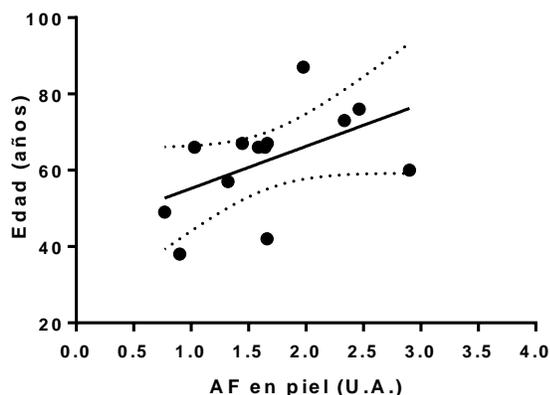
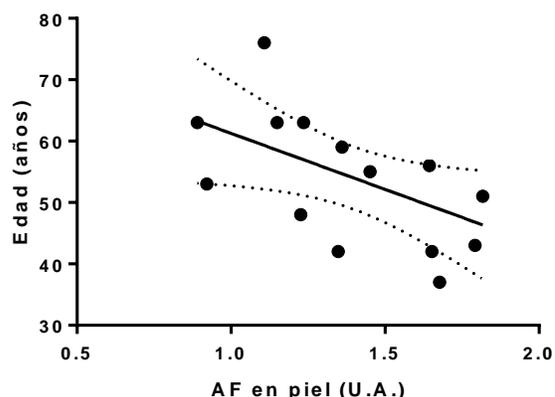


Gráfico 13. Edad vs. Autofluorescencia (AF) de PGA en piel de paciente sano



En cuanto a los niveles excretados de PGA, medidos indirectamente por la autofluorescencia de la orina, se encontró una correlación de Spearman inversa entre la tasa de filtración glomerular (TFG) y los niveles de PGA en orina de pacientes con ERC ($r=-0.6294$, $p=0.0323$). (**Gráfico 14**). En pacientes sanos, no hubo una correlación estadísticamente significativa.

Al establecer la correlación entre la TFG y los niveles de PGA acumulados en piel en la totalidad de los pacientes ($n=28$), se obtuvo un relación inversamente proporcional, en donde a menor tasa de filtración glomerular, hubo un mayor acúmulo de PGA en piel. ($r=-0.4643$, $p=0.0223$). (**Gráfico 15**)

Gráfico 14. Tasa de filtración glomerular vs. PGA en orina de pacientes con ERC

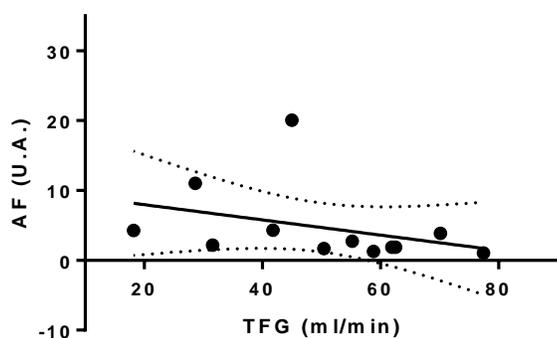
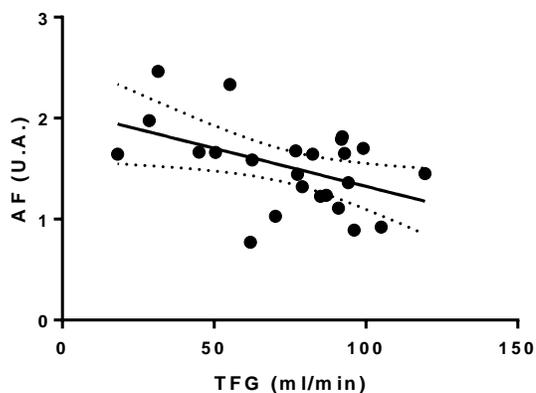


Gráfico 15. Tasa de filtración glomerular vs. Autofluorescencia en piel



El resto de variables no tuvieron una correlación estadísticamente significativa ($p>0.05$).

5.5 Discusión

Cada vez es mayor la evidencia respecto a los factores que influyen en los niveles plasmáticos de PGA, entre estos se encuentran el índice de masa corporal, la tasa de filtración glomerular, edad, consumo de alcohol, tabaquismo, hiperglicemia y la ingesta de alimentos con alto contenido de PGA, contribuyendo a la aparición o progresión de enfermedades crónicas. De ahí el énfasis del presente estudio de realizar un cambio en uno de estos factores exógenos, como lo es la dieta y los métodos de cocción utilizados.

Tal como lo muestran los resultados de esta investigación, la implementación de una dieta baja en PGA, produce tanto cambios antropométricos como del perfil metabólico de los pacientes, aspecto de gran valor clínico en ambos grupos de pacientes estudiados. A pesar que el objetivo inicial de la dieta era disminuir los niveles de PGA acumulados y excretados, se obtuvieron concomitantemente resultados significativos en todos los aspectos. Según investigaciones previas de Budek Mark et al., quienes realizaron un estudio en donde se administró una dieta baja en PGA a un grupo de pacientes ($p=0.05$), y un grupo control con dieta alta en PGA ($p=0.02$), demostrado que una dieta baja en PGA tiene mayores efectos beneficiosos al disminuir niveles de colesterol LDL, presión arterial y peso ⁽⁴²⁾. En el caso del estudio que se realizó, estos cambios muestran la disminución de peso en pacientes con ERC y sanos, presentando una pérdida del 3.1% del peso corporal. Cabe destacar que los pacientes con ERC en muchas ocasiones presentan retención de líquidos, haciendo menos notable la pérdida de peso en

comparación con los sujetos sanos. ⁽⁴³⁾ Macías-Cervantes et Al. demuestran en su estudio que al introducir una dieta baja en PGA aunado a un ejercicio físico, se logra una modificación positiva de los parámetros antropométricos, junto con la disminución de carboximetilisina y metilglioxal sérico. ⁽⁴⁴⁾

Los cambios a nivel de presión arterial también se mencionan en la literatura que están íntimamente relacionados con cambios en los estilos de vida. Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes considerados dentro del estudio realizado presentaban niveles de presión arterial dentro de los valores considerados normales, tanto los niveles de PAS y PAD tuvieron una ligera disminución en ambos grupos de pacientes. Esto reviste una gran importancia en el caso de la ERC, ya que tanto el desarrollo como la progresión de la ERC están relacionados con los niveles de presión arterial. ⁽⁶⁾ . En el estudio realizado por Hartog et Al. donde investigaban la relación entre PGA y la respuesta a un antihipertensivo en pacientes hipertensos y con disfunción diastólica, encontraron que el antihipertensivo usado no disminuía los niveles de PGA, sin embargo los pacientes con mediciones más bajas de PGA en piel, presentaban una mejoría en la función diastólica y mejor respuesta al antihipertensivo. ⁽⁴⁵⁾

Al discutir sobre el perfil metabólico de ambos grupos de pacientes, se describe la importancia de la notable disminución de cada parámetro metabólico. Si bien no todos presentan una disminución estadísticamente significativa, la mayoría de ellos si representa una relevancia desde el punto de vista clínico.

El parámetro del perfil metabólico más ampliamente discutido y relacionado con las concentraciones de PGA plasmáticas y acumuladas en piel es la hiperglicemia.⁽⁴⁶⁾ Se ha demostrado que en pacientes en donde las

concentraciones de glucosa se mantienen elevadas por tiempos prolongados, la producción y acumulación de PGA aumentan.⁽⁴⁷⁾ Makita et al. en su estudio sobre los PGA en pacientes con nefropatía diabética, encontró que el contenido de PGA en el colágeno de la pared arterial de los pacientes diabéticos, fue significativamente mayor que en los pacientes no diabéticos (14.5 ± 5.2 vs. 3.6 ± 1.5 de unidades de PGA/mg) ($p < 0.001$). (48) Es por ello que al obtener una reducción estadística y clínicamente significativa de glicemia en ambos grupos de pacientes, se logró el objetivo de impactar positivamente el advenimiento de complicaciones relacionadas a la hiperglicemia y a la acumulación de PGA. Al extrapolar los resultados de este estudio al nivel clínico, se logra resaltar la relevancia de una modificación dietética como medida terapéutica inicial en un paciente que presente alteraciones a nivel del perfil metabólico, especialmente en glicemia y perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) así como también de sus niveles de PGA. Si a esta medida le sumamos la implementación de ejercicio físico y la restricción del consumo de tabaco, estaríamos contribuyendo en mayor medida a la salud de los pacientes, con un costo relativamente bajo.

Uno de los aspectos que más se tomaron en cuenta al momento de realizar este estudio fue la tasa de filtración glomerular, ya que en base a ella, se permitió clasificar al paciente en los diferentes estadios de la ERC o como paciente sano. Por lo tanto, la tasa de filtración glomerular no era un parámetro que se esperaba disminuir o aumentar, sino que los valores se mantuvieran en el mismo nivel, que fue parte de los resultados que se obtuvieron, con cambios mínimos que clínicamente resultan de poca relevancia. Sin embargo, si se discuten las diversas etiologías del daño renal crónico, la intervención dietética realizada con los pacientes del estudio, produjo una disminución significativa de los valores de

lípidos, tal como fue discutido anteriormente. Múltiples investigaciones apuntan que al mejorar el perfil lipídico de los pacientes, se está disminuyendo el riesgo de padecer de aterosclerosis y permite mantener en mejor estado el lecho vascular a nivel glomerular, aspecto que resulta determinante en la conservación de la función renal,⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁶⁾ tal como lo aseveran Liang He et Al. en su estudio donde sometieron a hámsteres con diabetes tipo 1 a una dieta alta en grasas y colesterol, encontrando posteriormente un establecimiento más rápido de la enfermedad renal con depósitos glomerulares de colesterol y triglicéridos, en comparación con un grupo control.⁽⁴⁹⁾ Otras publicaciones demuestran la asociación que tiene la dieta en la acumulación de PGA, demostrando que altos niveles de PGA contribuyen a daño vascular y renal. ⁽³⁾

Los productos de glicación avanzada (PGA) como se ha discutido a lo largo de este estudio y otras investigaciones, han sido asociados a diversas patologías crónicas como la Diabetes Mellitus, la ERC, el Alzheimer, entre otras. Otros autores han realizado distintas técnicas para su cuantificación y estimación del daño que producen en los distintos tejidos, encontrando resultados interesantes.

En la investigación se llevó a cabo, los niveles de acumulación de PGA en piel y excreción urinaria fueron evaluados cada 2 semanas, posterior a la implementación de una dieta baja en PGA. Se observó en los resultados que, si bien las investigaciones mencionan que para ver cambios significativos en la acumulación de PGA es necesario un tiempo mínimo de 2 meses, se pudo observar que en cada medición, los niveles de PGA en piel presentaban una tendencia decreciente. El estudio realizado por Helen Vlassara et al.⁽⁵⁰⁾ sobre mediadores inflamatorios inducidos por glicotoxinas, demuestran que al administrar una dieta baja en PGA por 2 semanas, se observa una disminución del

30% de los niveles séricos de éstos. A pesar de esto, Vlassara et al. no reportan cambios en el perfil metabólico a las 2 semanas, sino a un mínimo de 6 semanas posteriores a la intervención.

Esta técnica de medición por espectrometría está siendo ampliamente utilizada por muchos investigadores a nivel mundial, como lo describe Meerwaldt et al. en su investigación, donde utilizan la auto fluorescencia de PGA en piel como predictor de mortalidad en pacientes con hemodiálisis. ⁽⁵¹⁾ En el caso del presente estudio, si bien no se utiliza el aparato estandarizado a nivel mundial, el equipo que se utiliza ha sido fabricado basándose en el mismo principio físico, con el que se logran obtener resultados comparables con otras investigaciones.

Al discutir los resultados obtenidos respecto al acúmulo y excreción de PGA en los pacientes con enfermedad renal crónica, vale la pena mencionar que el efecto que la dieta baja en PGA tuvo en estos pacientes, no difiere mucho a lo que se menciona en las investigaciones. Los pacientes con ERC presentaron al inicio del estudio niveles de PGA acumulados en piel y excretados en orina superiores a los observados en los pacientes sanos. Esto concuerda con lo descrito en la literatura, donde el riñón juega un papel importante en el metabolismo de los PGA. A nivel del túbulo proximal renal se absorben los PGA del filtrado glomerular y se catabolizan, por lo que se puede deducir que a menor tasa de filtración glomerular, se esperaría un nivel sérico mayor de PGA. ⁽⁵²⁾ En la investigación realizada, a pesar que no fueron medidos los PGA séricos, sino que la auto fluorescencia de los PGA que están unidos covalentemente a proteínas de la matriz extracelular de la piel, se obtuvo una correlación negativa entre la tasa de filtración glomerular y los PGA acumulados en piel ($r=-0.4643$, $p=0.0223$). La cantidad de PGA séricos que han sido absorbidos oralmente, representan solo un tercio de los PGA

excretados en orina de personas con función renal normal, posterior a las 48 horas de su consumo, según un estudio de Marcela Fuentes et al.⁽²⁾; el resto probablemente se une covalentemente en tejidos y células.

Es importante recordar que los PGA séricos no solo provienen de la dieta, sino de los múltiples factores previamente mencionados y que están asociados a la enfermedad renal y al perfil metabólico del paciente (estrés oxidativo, hiperglicemia, dislipidemias, etc.). En donde niveles de PGA se encuentran más elevados, en aquellos pacientes que tienen una enfermedad metabólica más avanzada.⁽⁴⁾

En cuanto a los niveles excretados, la literatura describe que los pacientes con ERC tienden a excretar menos PGA dependiendo de su estadio: mientras mejor función renal, mayor depuración plasmática y por lo tanto, menores niveles séricos de PGA, tal como lo describe Natalia Jara en su investigación sobre PGA dietarios y su correlación con niveles plasmáticos de estos.⁽³⁹⁾ Sin embargo en la presente investigación, la tasa de filtración glomerular obtuvo una correlación negativa con los PGA excretados ($r=-0.6294$, $p=0.0323$).

Este hallazgo diferente a lo descrito en los estudios, hace pensar en la posibilidad que la técnica utilizada en este estudio de medición de PGA en orina, no sea tan efectiva y necesite ser validada por una prueba ELISA para su utilización.

Pacientes sanos excretan pequeñas cantidades de proteína en orina (<100mg/día), que consiste principalmente de albúmina (40%), globulina de bajo peso molecular (20%) y otras proteínas.⁽⁶⁾ Una vez el glomérulo ha sufrido cambios en su membrana y una pérdida de la negatividad de la misma, se favorece el aumento en la excreción de proteínas en orina. Por lo consiguiente,

también cabe la posibilidad de que estos hallazgos de niveles aumentados de PGA excretados en pacientes con ERC, se deban a PGA que van ligados a la proteinuria característica de los pacientes con daño renal.

Un aspecto importante a destacar de los resultados encontrados de este estudio, es que al cuantificar los niveles de PGA excretados al final de la intervención dietética, se puede observar que los pacientes con ERC tuvieron una reducción mucho más significativa de estos niveles, al compararlo con los pacientes sanos, con lo que se podría inferir que la dieta baja en PGA fue de mayor utilidad para los pacientes con ERC.

Además, tomando en cuenta que los PGA exógenos ingeridos en la dieta son eliminados con mayor facilidad que los producidos a nivel endógeno, se podría decir que la dieta baja en PGA favorece a que no se continúen acumulando en los tejidos. Este conocimiento resulta clave para saber cómo hacer una aproximación terapéutica inicial en pacientes con daño renal. El conocimiento de las condiciones en las que se producen los alimentos que más contenido de PGA poseen, hacen que el profesional de salud médico y nutricional, tenga mayor éxito en su evaluación y tratamiento, así como en la educación al paciente sobre estos regímenes alimenticios.

En los resultados obtenidos a partir de esta investigación al correlacionar la edad con la acumulación de PGA en piel de ambos grupos de pacientes, se evidencia un acúmulo directamente proporcional a la edad en los pacientes con ERC. Este resultado en particular en pacientes con ERC, se atribuye también al proceso de estrés oxidativo, comorbilidades como Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial, así como también al estadio de la enfermedad renal.⁽⁵³⁾ En el caso de los

pacientes sanos se observó una correlación negativa con la edad, hecho que principalmente puede ser atribuible a que el promedio de edad de los pacientes sanos (54 ± 10.4) es menor que el promedio de edad de los pacientes con ERC (62.6 ± 13.6), así como también a lo mencionado anteriormente con la presencia de comorbilidades en los pacientes con ERC. Otro aspecto que pudiera entrar en discusión de este resultado, es la actividad física que realizan de acuerdo a su edad, ya que según se menciona en la literatura, esto puede favorecer a un menor acúmulo de PGA en piel. ⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

Al hacer un análisis global de nuestra población en estudio, tanto en pacientes con ERC y en pacientes sanos, se demostró el impacto positivo de una dieta baja en PGA y su relevancia en la modificación del perfil metabólico en ambos grupos de estudio.

Los niveles de glicemia y colesterol total fueron los valores metabólicos que presentaron una disminución más significativa, respecto a las otras variables metabólicas.

Esta modificación dietética derivó también a una disminución en el peso corporal y los niveles de presión arterial. Al mejorar los parámetros antropométricos y de laboratorio, se ayuda a la prevención de enfermedades crónicas en pacientes sanos y al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes que padecen esta patología, siendo estos últimos los que presentaron un mayor porcentaje de mejoría al compararlo con los sujetos sanos.

Al disminuir el consumo exógeno de PGA mediante la modificación de la dieta, se logró una disminución progresiva de los PGA acumulados en piel en ambos grupos de pacientes, así como también una disminución en los niveles de PGA excretados en orina.

La reducción de la acumulación de PGA en piel y la disminución de la excreción de estos compuestos en orina posterior a los 2 meses de intervención dietética, demuestra que el comportamiento y dinámica de formación, acumulación, y depuración de PGA en pacientes renales se ve afectada por la fisiopatología de la enfermedad renal.

Es necesaria la realización de un mayor número de estudios midiendo la auto fluorescencia de PGA en orina por espectrometría, ya que es un método que aún no ha sido validado con una prueba ELISA.

RECOMENDACIONES

Realizar otros estudios relacionados con PGA y modificación dietética, tomando en cuenta una población con mayor número de pacientes, para disminuir el sesgo y aumentar su significancia estadística.

Dar un seguimiento más prolongado a la población en estudio, para evidenciar si existen cambios clínicos a largo plazo.

Establecer un método validado previamente que determine la cantidad de PGA que consume habitualmente la población salvadoreña.

Incluir en la formación académica de personal médico y de nutrición contenidos teóricos sobre Productos Finales de Glicación Avanzada.

Difundir dentro del personal de salud y población en general dietas bajas en PGA como una medida terapéutica inicial para prevención de diversas enfermedades crónicas.

Establecer un método de validación que evalúe el cumplimiento de la dieta y los métodos de cocción de los alimentos por el paciente a lo largo del estudio.

Asignar un protocolo para el adecuado ensamblaje del equipo para medición de auto fluorescencia, para que de esta manera se estandarice y facilite el uso del mismo y así evitar posibles errores al momento de la toma de muestra y el procesamiento de los resultados.

Promover la realización de más estudios sobre la auto fluorescencia de PGA en orina y corroborar su eficacia a través de ELISA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juan Ramón Gómez Sandoval. Farmacología Molecular: AGES y RAGES Formación de los Productos Finales de Glicación Avanzada.
2. Fuentes M, Olmos P, Santos JL. Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *Rev chil endocrinol diabetes*. 2015;8(2):70–7.
3. Goh S-Y, Cooper ME. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1143–52.
4. Cruz Hernández J, Licea Puig ME. Glucosilación no enzimática y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinol*. 2010;21(2):233–55.
5. Oleniuc M, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, Siroopol D, et al. Consequences of Advanced Glycation End Products Accumulation in Chronic Kidney Disease and Clinical Usefulness of Their Assessment Using a Non-invasive Technique – Skin Autofluorescence. *Mædica*. 2011;6(4):298–307.
6. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 27];137(1). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Orantes Navarro CM. Enfermedad Renal Crónica: Estrategias para su abordaje integral.
8. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(1):117.
9. Araya-Orozco M. Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus. *Rev Costarric Cienc Médicas*. 2004;25(3–4):65–71.
10. Cohen Sabban E. La Glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2011;39(6):243–6.
11. Goldin A. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*. 2006 Aug 8;114(6):597–605.
12. Rodríguez MI. Sounding the alarm on chronic kidney disease in farming communities: María Isabel Rodríguez MD. Minister of health, El Salvador. Interview by Conner Gorry. *MEDICC Rev*. 2013 Jul;15(3):8–10.
13. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2015 Jul;6(4):461–73.

14. Samborski P, Naskręć D, Araszkiwicz A, Niedźwiecki P, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Assessment of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end product accumulation in type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewnętrznej*. 2011 Mar;121(3):67–72.
15. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002 May;18(3):224–37.
16. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):129–46.
17. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010 Dec;2(12):1247–65.
18. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1.
19. Bucala R, Makita Z, Koschinski T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(14):6434–8.
20. Rodríguez García J. Estudio de diferentes marcadores de glicación en las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus. 2009.
21. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223–34.
22. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):110–7.
23. Simm A, Wagner J, Gursinsky T, Nass N, Friedrich I, Schinzel R, et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp Gerontol*. 2007 Jul;42(7):668–75.
24. Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2251–63.
25. Cardenas-León M, Díaz-Díaz E, Arguelles Medina R, Sánchez-Canales P, Díaz-Sánchez V, Larrea F. Glicación y entrecruzamiento de proteínas en la patogénesis de la diabetes y el envejecimiento. *Rev invest clin*. 2009 Nov;61(6):505–20.
26. Yamagishi S. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products sRAGE as a biomarker. *Front Biosci*. 2010;E2(4):1184–95.

27. Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y. RAGE and soluble RAGE: Potential Therapeutic Targets for Cardiovascular Disease. *Mol Med.* 2007;13(11–12):625–35.
28. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, Kuniyoshi K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med. (Suppl 1):S32-40.*
29. Peppas M, Vlassara H. Advanced glycation end products and diabetic complications: a general overview. *Horm Athens Greece.* 2005 Mar;4(1):28–37.
30. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):389–99.
31. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004 Jul;47(7):1324–30.
32. Davison SN. Chronic kidney disease: psychosocial impact of chronic pain. *Geriatrics.* 2007 Feb;62(2):17–23.
33. D’Achiardi Rey R, Vargas JG, Echeverría J, Moreno M, Quiroz G. Factores de Riesgo de Enfermedad Renal Crónica. *Rev Fac Med.* 2011;19(2):226–31.
34. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1):5–14.
35. Kasper DL, Harrison. *Principios de medicina interna.* Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016. Capítulo 335.
36. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24(6).
37. Guarache H, Gonzalez O, Rojas de Astudillo L. Comparación de las ecuaciones de Cockcroft-Gault y MDRD con la fórmula habitual para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica procedentes del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” Cumaná, Estado Sucre. *Univ Oriente.* 2013 May;25(2):176–84.
38. Diferencias de la ecuación CKD-EPI con la de MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes hipertensos. *Nefrología [Internet].* 2010 Jul [cited 2017 Jan 25];(30). Available from: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10321&idlangart=ES>
39. Jara N, de la Maza MP. Productos de Glicación Avanzada (AGES) dietarios y su correlación con niveles plasmáticos. *Inst Nutr Tecnol Los Aliment Univ Chile.* 2011;

40. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005 Jan 1;45(1):142–61.
41. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc*. 2010 Jun;110(6):911–916.e12.
42. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, et al. Consumption of a Diet Low in Advanced Glycation End Products for 4 Weeks Improves Insulin Sensitivity in Overweight Women. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):88–95.
43. Hung S-C, Lai Y-S, Kuo K-L, Tarng D-C. Volume Overload and Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Clinical Observational and Animal Studies. *J Am Heart Assoc*. 2015 May 5;4(5):e001918–e001918.
44. Macías-Cervantes MH, Rodríguez-Soto JMD, Uribarri J, Díaz-Cisneros FJ, Cai W, Garay-Sevilla ME. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition*. 2015 Mar;31(3):446–51.
45. Hartog JWL, van de Wal RM, Schalkwijk CG, Miyata T, Jaarsma W, Plokker HWT, et al. Advanced glycation end-products, anti-hypertensive treatment and diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12(4):397–403.
46. Meenakshi Sundaram SP, Nagarajan S, Manjula Devi AJ. Chronic Kidney Disease—Effect of Oxidative Stress. *Chin J Biol*. 2014;2014:1–6.
47. Bohlender JM. Advanced glycation end products and the kidney. *AJP Ren Physiol*. 2005 May 31;289(4):F645–59.
48. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced glycosylation products in patients with diabetic nephropathy. *NEJM*. 1991 Sep 19;325(12).
49. He L, Hao L, Fu X, Huang M, Li R. Severe hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia accelerating renal injury: a novel model of type 1 diabetic hamsters induced by short-term high-fat / high-cholesterol diet and low-dose streptozotocin. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Jan 30];16(1). Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0041-5>
50. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Nonlinear partial differential equations and applications: Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 Nov 26;99(24):15596–601.

51. Meerwaldt R. Skin Autofluorescence, a Measure of Cumulative Metabolic Stress and Advanced Glycation End Products, Predicts Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec 1;16(12):3687–93.
52. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 1;27(2):354–70.
53. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-Derived Advanced Glycation End Products Are Major Contributors to the Body's AGE Pool and Induce Inflammation in Healthy Subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1043(1):461–6.

GLOSARIO

A

Autofluorescencia de PGA: Emisión de luz en unidades arbitrarias por el efecto de la excitación de fluoróporos unidos a colágeno.

D

Diabetes Mellitus: Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultado de una inadecuada secreción o acción de la insulina, o una combinación de ambas.

Dieta: es la cantidad de alimento que se le proporciona a un organismo en un periodo de 24 horas, sin importar si cubre o no sus necesidades de mantenimiento.

E

Enfermedad Renal Crónica: Se define como un daño estructural y/o funcional del riñón manifestado por la presencia de marcadores de daño renal, o una disminución de la TFG de $< 60 \text{ ml/min/1.73m}$ durante tres meses de duración independiente de la causa.

Espectrofotometría: es la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe un sistema químico en función de la longitud de onda.

Estado nutricional: Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tiene lugar tras la ingesta de nutrientes.

F

Fotoluminiscencia: es la emisión de luz por un compuesto químico que ha sido excitado por algún medio, en el caso de la fotoluminiscencia el agente excitante son fotones.

H

HDL: Clase de lipoproteínas de alta densidad compuestas principalmente por apolipoproteína A-1 y fosfolípidos. Considerándose bajo en hombres <40mg/dl y en mujeres <50mg/dl y alto >60mg/dl.

Hipercolesterolemia: concentración plasmática de colesterol total por arriba de 200 mg/dl en ayuno mínimo de ocho horas.

Hiperglicemia: Glucosa plasmática en ayunas > 110 mg/dl, considerando un ayuno mínimo de ocho horas

Hipertensión arterial: Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias.

Hipertrigliceridemia: concentración plasmática de triglicéridos en ayunas por arriba de 150 mg/dl en ayuno mínimo de ocho horas.

I

Índice de Masa Corporal: Relación matemática entre el peso y la talla de una persona que permite clasificarla en 6 estadios de acuerdo a la normalidad.

L

LDL: Clase de lipoproteínas de baja densidad compuestas principalmente por esteroides de colesterol y triglicéridos. Siendo su nivel óptimo de <100 mg/dl.

M

MDRD: en inglés Modification of Diet in Renal Disease

O

Obesidad: Estado nutricional en el cual existe un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 Kg/m².

P

Presión arterial: Fuerza que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos.

PGA: Productos Finales de Glicación Avanzada

Prueba de D'Agostino-Pearson: La prueba estadística utilizada para corroborar si es razonable asumir que un conjunto de datos tiene distribución normal.

Prueba T- student: Prueba estadística para evaluar si dos grupos difieren entre sí de manera significativa respecto a sus promedios aritméticos.

R

Receptores para PGA: Son moléculas transmembranales de aproximadamente 35kDa, pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas de superficie, los

cuales son capaces de reconocer un amplio rango de estructuras químicas y son expresados en una gran variedad de tipos celulares.

S

Sobrepeso: personas con un IMC igual o superior a 25.

T

Tasa de filtración glomerular: Es el flujo neto de ultra filtrado que pasa a través de la membrana glomerular en una unidad de tiempo.

Test de Wilcoxon: es una prueba no paramétrica para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas y determinar si existen diferencias entre ellas.

Anexo 1

Consentimiento Informado

El presente documento pretende informar sobre el tema de investigación titulado: "Impacto de la modificación dietética en la acumulación y excreción de productos finales de glicación avanzada en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con sujetos sanos" llevado a cabo por Estudiantes de Medicina en Servicio Social de la Universidad Dr. José Matías Delgado.

Los productos de glicación avanzada son productos del metabolismo que pueden adquirirse en el consumo regular de alimentos cotidianos y los cuales predisponen a un paciente sano a desarrollar enfermedades crónicas como diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, es por eso que el estudio pretende medir la cantidad de estos productos en el organismo por medio de nuevas técnicas no invasivas en piel y la eliminación de estos productos en una muestra de orina para evaluar el riesgo de desarrollar dichas enfermedades y así poder prevenirlas mediante cambios en la dieta, que será proporcionada por una especialista en nutrición.

Es por eso que deseamos pedir su colaboración para que se le realicen exámenes para evaluar su perfil metabólico, esto quiere decir: glicemia, colesterol, triglicéridos, creatinina, así como la medición de proteínas en orina y productos de glicación avanzada mediante pruebas especializadas. Asimismo se pretende realizar una medición de productos de glicación avanzada en piel mediante un método llamado espectrofotometría, el cual es no invasivo, no causa daños al organismo y el cual será realizado por una persona experta. Al ser un estudio donde se requerirá la obtención de muestras de sangre y orina para su posterior análisis de laboratorio, se explicarán los posibles riesgos tales como: vasculitis, eritema, edema y dolor en el área de punción. Al mismo tiempo se le solicitará realizar un protocolo de dieta por un periodo de 2 meses de duración y asistir a un control de medición de productos de glicación avanzada por espectrofotometría cada 15 días, lo que traerá como beneficio un mejor control del progreso de cada paciente y así lograr de mejor manera la prevención de enfermedades.

Se hace énfasis en que ninguna de estas mediciones y/o la dieta producen daño al organismo y que los datos obtenidos serán confidenciales y de uso oficial para los miembros del comité investigador. Por lo tanto pedimos su autorización mediante su firma para participar en el estudio si usted está de acuerdo completando la siguiente hoja de datos, y se le solicita informar al número de contacto proporcionado, cualquier inquietud, inconformidad o deseo de no continuar durante el periodo de realización.

De antemano,
Muchas gracias por su participación
Atentamente,
Comité Investigador.

Hoja de Datos

A. Identificación del Paciente

Nombre: _____

Edad: _____

Documento de Identificación: _____

B. Declaración del paciente

Declaro que se me ha explicado detalladamente aclarando todas mis dudas e inquietudes; he comprendido el propósito del estudio, así como conozco los riesgos y complicaciones de los procedimientos a realizar.

Por tanto, doy fe para que se realicen dichos procedimientos descritos por el comité investigador.

Firma de Paciente

Firma de Testigo

C. DECLARACIONES Y FIRMAS

1. Yo, _____ Médico(s) responsable(s). Declaro que he informado detalladamente al paciente, aclarando sus dudas y dando a conocer riesgos y complicaciones de los procedimientos previamente descritos en la realización del estudio.

FIRMA: _____

DUI: _____

FECHA: _____

PRODUCTOS FINALES DE GLICACION AVANZADA O AGES
(por sus siglas en ingles)

ESTOS PRODUCTOS SE CREAN FUERA Y DENTRO DE NUESTRO ORGANISMO; FUERA DE ÉL ES POR MEDIO DE LA UNIÓN DE AZÚCARES, PROTEÍNAS O GRASAS Y SE CARACTERIZA POR UN COLOR DORADO QUE SE OBSERVA, SU CONTENIDO DE AGES DEPENDE DEL MÉTODO DE COCCIÓN QUE PREPARAN LOS ALIMENTOS. A CONTINUACIÓN SE DETALLAN ALGUNOS ALIMENTOS CON ALTO Y BAJO CONTENIDO DE AGES:

ALIMENTOS		CONSUMA SUS ALIMENTOS	
ALTO CONTENIDO DE AGES	BAJO CONTENIDO DE AGES	EVITAR ESTAS PREPARACIONES	
Carnes de res a la parrilla	Carnes guisadas	<p>FRITOS</p>  <p>ASADOS</p>  <p>HORNEADOS</p>  <p>A LA PARRILLA</p> 	<p>FRESCOS</p>  <p>HERVIDOS</p>  <p>GUISADOS</p>  <p>AL VAPOR</p> 
Carnes de vaca	Pollo en estofado o cocido		
Todo tipo de carnes y aves recalentados en microondas	Quesos bajos en grasas:		
Carnes de cerdo frito, asado u hornado	- Requesón		
Pollo asado o frito	- Cujajada		
Pavo a la parrilla	- Queso fresco		
Tocino	Leche descremada sin hervir		
Salmon	Frutas frescas		
Camarones empanizados	Vegetales frescos o al vapor		
Quesos procesados	Legumbres:		
Queso crema	- Frijoles sancochados		
Crema	- Lentejas cocidas		
Mantequilla o mantecas	- Garbanzos cocidos		
Leches enteras o hervidas	- Chicharas		
La mayoría de nueces	Aguacate		
Frutos secos	Aceite de maíz		
Pan francés hornado	Vinagretas		
Todo tipo de postres hechos en panadería			
Alimentos que ofrecen en restaurantes de comida rápida			

DIA/TEMPO DE COMIDA	DESAYUNO	MERIENDA	ALMUERZO	MERIENDA	CENA
LUNES	1/2 taza de leche descremada(s/grasa) (NO HERVIR) beber al tiempo o helada., 1/2 taza de casamiento c/ 1 cdfa de aceite, 1/2 onza (15gr) de queso fresco, 1 rebanada de pan blanco de caja. Agua	1 taza de papaya en cubitos+ 1 rebanada de pan blanco	1 taza de vegetales al vapor (Ejotes, 1/2 elote mediano, 1/4 quisquill) colocar hierbas aromáticas para resaltar sabor, 1/2 taza de arroz blanco cocido, 1/2 taza de yuca cocida o carne de camarón (60gr) de pollo cocido con limón. AGUA	1 rebanada de piña	2 tortillas medianas salvadoreñas, 1/2 taza de pipianes guisados , agregar 1 cdfa de salsa de tomate natural+ 2 cdfas de aceite de maíz + 1/2 oz (15 gr) de cuajada. 1 refresco de avena: 1 vaso de 8 oz de agua + 2 cdfas de avena en hojuelas.
MARTES	1 taza de café con 1/4 taza de leche y 1 cdfa de azúcar, 1/2 taza de ayote cocido+1 clara de huevo con 1 cdfa de aceite, 1 pan tipo piña grande, 1/2 taza de frijoles molidos.	1 manzana	1 taza de caldo de carne con vegetales (colocar 1/2 elote mediano cocido) , 2 tortillas medianas salvadoreñas. Carne guisada con papas (2 oz de carne + 1/3 yuca mediana cocida) agregar 2 cdfas de aceite de maíz.	10 uvas + 2 piezas galleta maria pazuelo.	1/2 taza de casamiento sin grasa, 1 tortilla mediana salvadoreña, 1/2 oz de queso fresco, 1/2 taza de vegetales al vapor (brócoli, berenjena, cebolla, etc)
MIERCOLES	1/2 taza de cereal con flakes (kelllog's), 1/2 taza de leche descremada o 3 oz de yogurt natural, 1 tortilla con 2 cdfas de aguacate untado y 1 cdfa de requesón bajo en grasa .Licuado de piña (1/2 rebanada) c/ 1 cdfa de azúcar.	1 taza de papaya en cubitos+ 1 rebanada de pan blanco	1/2 taza de pasta cocida con 2oz de pollo desmenuzado, colocar salsa de tomate natural, 1 tortilla mediana salvadoreña, 2 tazas de ensalada fresca (agregar limón y pisco de sal). AGUA	1 taza de zanahía en cubitos.	Sopa de frijoles: 1 taza de caldo de frijoles+ 1 taza de frijoles sancochados con cebolla y pimiento verde, 1/3 de arroz blanco cocido+ 1/2 oz de queso fresco.
JUEVES	1/3 taza de avena cocida con leche descremada, 2 rebanadas de pan blanco con 1 clara de huevo hecho con cebolla, chile verde y ajo hecho con 1 cdfa de aceite de maíz. Agua	1 rebanada de piña.	1/2 taza de arroz blanco cocido, 60 gr de carne molida de res hecho en 2 cdfas de aceite y agregar 1/2 taza de vegetales mixtos (elote, habichuelas verdes o ejotes), 1 tortilla y 2 tazas de ensalada fresca. Agua	1 manzana pequeña+ 1 galleta simple.	Relleno de berenjena: Hervir una berenjena mediana y rellenar con 1 cdfa de requesón, 1/2 taza de arroz blanco cocido. 1 rebanada de pan blanco.
VIERNES	3 oz de yogurt natural con 2 cdfas de granola baja en grasa o 1/2 taza leche descremada, 1oz de queso fresco, 2 rebanadas de pan de caja SIN TOSTAR, 1/2 taza de tomateada.	10 uvas + 2 piezas de galleta maria pazuelo	Pollo guisado: 2 oz de pollo, 1 papa mediana cocida, zanahoria, 1/2 taza de arroz blanco cocido. 1 taza de vegetales al vapor (ejotes, berenjena, brócoli) o 2 tazas de ensalada fresca.	1 taza de papaya en cubitos.	2 rebanadas de pan blanco, 1/2 oz de queso fresco, 2 cdfas de aguacate. 1 taza de vegetales al vapor (ejotes, brócoli, zanahoria, NO papa, carne o camarón)
SABADO	Sandwich: 2 rebanadas de pan blanco con 1/2 oz de queso fresco desmenuzado, 1/2 taza de leche descremada con 2 cdfas de avena en hojuelas con 1 cdfa de azúcar	1 manzana verde	2 oz de carne de soya, 1/2 taza de arroz blanco cocido, 1/2 yuca mediana cocida, 2 tazas de ensalada fresca (zanahoria, pepino, lechuga con limón y pisco de sal). Agua	1 taza de zanahía en cubitos + 1 rebanada de pan blanco	Chile relleno: Chile cocido, rellenar con 1/2 cdfa de pollo cocido con vegetales hecho con 1 cdfa de aceite de maíz, 1/2 taza de arroz blanco cocido, 1/2 tortilla.
DOMINGO	1/3 taza de ayote cocido, 1/2 oz de requesón, 3 oz de yogurt natural con 1 cdfa de miel de abeja, 2 tortillas. Agua	1 guineo	Enchiladas: 2 tortillas medianas salvadoreñas, frijoles molidos, pollo cocido desmenuzado. A cada enchilada colocar 1 cdfa de frijoles molidos (calentar con agua en una sartén por poco tiempo), 1 cdfa de pollo cocido preparado con aceite. Agua	1 rebanada de piña	Sopa de pollo: 1 taza de vegetales cocidos + 1/2 yuca mediana cocida en trozos, 1/2 oz (15 gr) de pollo cocido, hierbas aromáticas, 1/2 taza de arroz blanco cocido. 1 tortilla. 2 cdfas de aguacate.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Tomar agua en ayunas y alcanzar 2 litros de agua/día.
- Evitar tomar líquidos durante las comidas. Debe ser antes o después
- Respetar horarios de comida:

Desayuno 6-7 am, Merienda 9- 9:30 am, Almuerzo 12:30-100 pm, Merienda 3:30-400 pm,
Cena 7-7:30 pm

- Escoger porciones pequeñas
- 1 oz= 30 gr (porción similar a la caja de fósforos)
- 3 oz =90 gr (porción similar a la baraja de cartas)
- ¼ taza= 2 cdas
- 1/3 taza= 4.5 cdas
- Abreviatura de medidas:

Cda= cucharada Cda= cucharadita

C/: con s/: sin oz= onza

- Controlar cantidades de aceite a utilizar en sus preparaciones
- Evite alimentos con alto contenido de grasa.
- Realice ejercicio 30 minutos/día
- Cenar 3 horas antes de acostarse
- No consumir sus alimentos frente al televisor o en áreas que no sean el comedor.
- Mastigar bien los alimentos, tomarse el tiempo adecuado para realizar una buena digestión.

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

- No tostar pan ni las tortillas, de preferencia al instante que salga de comal consumirlas.
- Cocinar a bajas temperaturas por tiempos cortos,
- NO preparaciones fritas, asadas, o la parrilla u horneadas
- Aumentar el consumo de frutas frescas, de preferencia con cascara (las que se puedan consumir: manzana, pera, naranja con bagazo, ciruelas, entre otras).
- Aumentar consumo de vegetales (al vapor, hervidos o guisados). Estos deberán quedar crocantes.
- Aumentar el consumo de legumbres
- Si no posee un alimento que está incluido en la plan de alimentación, optar por MEJORAR el método de cocción del alimento sustituto
- La avena deberá ser en hojuelas
- Realizar preparaciones con salsa (estofados) siempre a bajas temperaturas.
- Al utilizar aceite, primero deberá ser hervido o cocido el alimento y posteriormente agregar cdas de aceite para brindar suavidad a la preparación final.
- Respetar cantidades según plan, ya que si incrementados las cantidades, aumentara el contenido de AGEs.
- NO consumir alimentos típicos fuera de casa: pupusas con excesos de aceite, empanadas, yuca frita, pastelitos de carne
- Evite lácteos enteros o altos en grasa.
- No utilizar microondas ni hornito tostador para calentar o recalentar los alimentos; por ello realizar la cantidad necesario que se consumirá en cada tiempo de comida.
- Evite postres.
- Evitar grasas saturadas: mantequilla, manteca, la grasa contenido en carnes grasas, entre otras.
- No exceder el consumo de: carnes, pollos, atún, salmón, huevos, quesos, leches.
- Guiarse por la cantidad indicada en su plan de alimentación
- Si en las preparaciones de relleno no posee el alimento, podrá ser ½ taza de vegetales cocidos que posee en su alacena (NO papa, camote, elote o yuca)

Anexo 3

Identificación			
Nombre:		Edad:	Sexo:
Dirección:		Estado civil:	
		Ocupación:	
Tel:	@:	Fecha de nacimiento:	
Grupo Control:		Grupo Renal:	

Historial clínico					
Antecedentes	Si	No	Tratamiento		
DM					
HTA					
Tabaquismo					
Dislipidemias					
ERC					
Obesidad					
Alcoholismo					
Alergias					
Otros					
Examen físico	FC:		FR:	TA:	T°:
	Normal	Anormal		Normal	Anormal
Cabeza			Boca		
Cuello			Pulmones		
Cardiovascular			Abdomen		
Extremidades			Piel		
Reporte de exámenes					
1ra toma de muestras	9 de octubre de 2016		2da toma de muestras	4 de diciembre de 2016	
Colesterol			Colesterol		
Colesterol HDL			Colesterol HDL		
Colesterol LDL			Colesterol LDL		
Triglicéridos			Triglicéridos		
Creatinina			Creatinina		
Glucosa en ayunas			Glucosa en ayunas		
Combur Test			Combur Test		

Control Médico 2

Examen Físico	FC:		FR:		TA:		T°:	
	Normal	Anormal					Normal	Anormal
Cabeza								
Cuello								
Cardiovascular								
Extremidades								
Impresión Diagnóstica								

Control Médico 3

Examen Físico	FC:		FR:		TA:		T°:	
	Normal	Anormal					Normal	Anormal
Cabeza								
Cuello								
Cardiovascular								
Extremidades								
Impresión Diagnóstica								

Control Médico 4

Examen Físico	FC:		FR:		TA:		T°:	
	Normal	Anormal					Normal	Anormal
Cabeza								
Cuello								
Cardiovascular								
Extremidades								
Impresión Diagnóstica								

Control Médico 5

Examen Físico	FC:		FR:		TA:		T°:	
	Normal	Anormal					Normal	Anormal
Cabeza								
Cuello								
Cardiovascular								
Extremidades								
Impresión Diagnóstica								

Anexo 4

Historia Nutricional				
Talla:	Peso actual:	IMC:		
Peso ideal:	Peso usual:	Peso meta:		
Exceso de peso:	Déficit de peso:	Estructura ósea:		
Estado Nutricional:				
Diagnostico Nutricional:				
Historia Dietética				
Alimentos que le gustan:				
Alimentos que no le gustan:				
Alimentos que no tolera o le producen alergias:				
Anamnesis Alimentaria				
Desayuno	Refrigerio	Almuerzo	Refrigerio	Cena

Control Nutricional 2		
Peso:	Talla:	IMC:
Estado Nutricional:		
Situación Nutricional:		
Consejería:		

Control Nutricional 3

Peso:

Talla:

IMC:

Estado Nutricional:

Situación Nutricional:

Consejería:

OMNIA CUM HONORE

Control Nutricional 4

Peso:

Talla:

IMC:

Estado Nutricional:

Situación Nutricional:

Consejería:

Control Nutricional 5

Peso:

Talla:

IMC:

Estado Nutricional:

Situación Nutricional:

Consejería:

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO

Anexo 5

NOMBRE: _____

EDAD: _____ **SEXO:** _____

REGISTRO: _____

FECHAS DE CONSULTAS:

8/Octubre/2016	22/Octubre/2016	5/Noviembre/2016
19/Noviembre/2016	4/Diciembre/2016	10/Diciembre/2016

EXAMENES	9/OCTUBRE/2016	4/DICIEMBRE/2016
GLICEMIA		
COLESTEROL TOTAL		
COLESTEROL LDL		
COLESTEROL HDL		
TRIGLICÉRIDOS		
CREATININA		