



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS:
PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL CMN LA
RAZA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. LESLIE NAYELI LARA GÓMEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. CIRCE GÓMEZ TENORIO**

**COLABORADOR:
DRA. MARÍA DEL CARMEN DÍAZ LEAL CRUZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | |
|---|--------|
| RESUMEN | - 4 - |
| INTRODUCCIÓN | - 6 - |
| MARCO TEÓRICO..... | - 7 - |
| Fisiología renal e insulina | - 7 - |
| Resistencia a la insulina..... | - 7 - |
| Fisiopatología de la resistencia a la insulina en la enfermedad renal crónica | - 8 - |
| Vitamina D, PTH, acidosis metabólica y resistencia a la insulina | - 9 - |
| Inflamación y resistencia a la insulina | - 10 - |
| Metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina | - 11 - |
| Anemia y resistencia a la insulina | - 12 - |
| Resistencia a la insulina y complicaciones cardiovasculares | - 13 - |
| Asociación entre resistencia a la insulina y disfunción vascular | - 14 - |
| Resistencia a la insulina e hipertrofia ventricular izquierda | - 15 - |
| Métodos para la medición de la resistencia a la insulina | - 15 - |
| Pruebas dinámicas de sensibilidad a la insulina..... | - 15 - |
| Pruebas estáticas de sensibilidad a la insulina..... | - 16 - |
| JUSTIFICACIÓN | - 19 - |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | - 20 - |
| HIPÓTESIS | - 20 - |
| OBJETIVOS | - 21 - |
| Objetivo general..... | - 21 - |
| Objetivos específicos..... | - 21 - |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | - 22 - |
| Diseño y tipo de estudio..... | - 22 - |
| Marco muestral | - 22 - |
| Procedimiento..... | - 22 - |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | - 24 - |
| Criterios de inclusión..... | - 24 - |
| Criterios de exclusión | - 24 - |
| Criterios de eliminación | - 24 - |
| TIPOS DE VARIABLES | - 25 - |
| Variables demográficas: | - 25 - |

| | |
|---------------------------------|--------|
| VARIABLES DE INTERÉS:..... | - 25 - |
| Cuadro de variables..... | - 26 - |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | - 29 - |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | - 30 - |
| RECURSOS Y FACTIBILIDAD | - 32 - |
| RESULTADOS | - 33 - |
| DISCUSIÓN..... | - 38 - |
| CONCLUSIONES | - 40 - |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | - 41 - |
| BIBLIOGRAFÍA..... | - 42 - |
| ANEXOS | - 46 - |

RESUMEN

Título: PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL CMN LA RAZA.

Autores: Dra. Circe Gómez Tenorio, Dra. Leslie Nayeli Lara Gómez, Dra. María del Carmen Díaz Leal.

Antecedentes: En la enfermedad renal crónica existe un defecto en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, lo cual predispone a resistencia a la insulina desde estadios tempranos de la enfermedad. Las toxinas urémicas, la inflamación, la malnutrición, la acidosis metabólica, las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, son factores que contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina en estos pacientes. Es conocido que la resistencia a la insulina es un factor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual es la principal causa de muerte en pacientes con ERC. Dentro de los diferentes métodos para evaluar la resistencia a la insulina, destaca el índice HOMA, ya que es una técnica de fácil aplicación en la práctica clínica, además que existe bibliografía que apoya dicho método como un predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con diálisis peritoneal.

Objetivo: Identificar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el CMN La Raza.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo. Incluirá a los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica estadio 5 dentro del programa de diálisis peritoneal crónica del servicio de Nefrología Pediátrica que cumplan con los criterios de selección, durante el periodo de julio a septiembre de 2018. Se tomarán 5 ml de muestra sanguínea adicional a sus estudios de laboratorio propios del control médico en consulta externa; para la

determinación de glucosa e insulina, para posteriormente calcular el índice HOMA y determinar la presencia de resistencia a la insulina. Los datos demográficos serán obtenidos del archivo clínico de cada paciente. Se considera un estudio con riesgo mínimo.

Análisis estadístico: Para variables categóricas se utilizarán tablas de frecuencia o proporciones y porcentajes. Para las variables numéricas se usarán medidas de tendencia central y dispersión: medias y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil. Se obtendrá la prevalencia de variables de estudio con un intervalo de confianza de 95%. La asociación entre las variables se llevará a cabo con Chi-cuadrada. Se utilizará para el análisis estadístico el programa SPSSv22.

Recursos e infraestructura: Los recursos que se requieran serán proporcionados por investigadores involucrados. Las muestras sanguíneas se procesarán en el laboratorio de la unidad y los datos a utilizar serán obtenidos del archivo clínico de cada paciente.

Experiencia del Grupo: El equipo de investigación cuenta con amplia experiencia en diálisis peritoneal crónica en niños. Además, el investigador principal forma parte del Comité de Investigación de la Unidad Hospitalaria, teniendo diversas publicaciones médicas dentro de su curriculum.

Tiempo a desarrollarse: El proyecto de investigación se realizará durante los meses de mayo a julio de 2018.

Conclusión: La prevalencia de resistencia a la insulina es del 12% en los pacientes pediátricos con ERC en diálisis peritoneal en el CMN La Raza.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, ERC, diálisis peritoneal, niños.

INTRODUCCIÓN

En México la enfermedad renal crónica (ERC), tiene una prevalencia estimada de 1142 casos por millón de habitantes, habiendo aproximadamente 52000 pacientes en alguna terapia sustitutiva de la función renal. Teniendo en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país de 3000 a 6000 niños con esta patología (1, 2).

Estos pacientes tienen una tasa de mortalidad alta y la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye hasta el 50% de las causas de muerte en este grupo poblacional. Está bien establecida la ERC como factor de riesgo para ECV, incluso en pacientes pediátricos. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina han demostrado tener una asociación con eventos cardiovasculares.

La resistencia a la insulina se establece desde estadios iniciales de la enfermedad renal, siendo perpetuada por diversos factores característicos de la ERC como acidosis metabólica, anemia, hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, entre otros.

Conocer la prevalencia de la resistencia a la insulina como factor de riesgo cardiovascular, permite establecer estrategias de tratamiento que repercutan positivamente en la calidad de vida del paciente y de esta forma disminuir el riesgo de muerte relacionada a eventos cardiovasculares.

MARCO TEÓRICO

Fisiología renal e insulina

El riñón desempeña un papel importante en el metabolismo normal de la insulina. Aproximadamente el 60% del aclaramiento de la insulina ocurre por filtración glomerular y el 40% por extracción de los vasos peritubulares (7). En las células del túbulo proximal la insulina es introducida mediante un transportador por endocitosis y posteriormente es transportada hacia los lisosomas, donde es metabolizada a aminoácidos (10); como resultado <1% de la insulina filtrada aparece en la orina.

El aclaramiento de la insulina es de 200 ml/min, superando significativamente la tasa de filtrado glomerular (TFG) de 120 ml/min, esto debido al efecto de la secreción tubular. De lo anterior se puede calcular que los riñones degradan de 6 a 8 unidades de insulina al día, lo cual representa el 25% de la producción diaria de insulina en el páncreas. (5, 10).

Cuando la TFG disminuye a menos de 40 ml/min se genera un cambio en el aclaramiento de insulina. La absorción peritubular de la insulina se incrementa a medida que la función renal declina con el objetivo de mantener el aclaramiento de insulina en este punto. Sin embargo al llegar a 15-20 ml/min la tasa de aclaramiento de insulina cae precipitadamente. Con la acumulación de toxinas urémicas ocurre una inhibición en la degradación de insulina en otros tejidos (hígado y músculo) que contribuye a prolongar la vida media de la insulina en estado de uremia (11).

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se refiere al estado en el cual, el efecto biológico de la misma sobre los órganos blanco (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo) se encuentra reducida (8).

La resistencia a la insulina puede clasificarse en hepática y periférica. La RI hepática es el estado donde existe una alteración en la supresión de la síntesis de

glucosa en el hígado. Mientras que la RI periférica se refiere a una respuesta a la insulina disminuida en el músculo esquelético o tejido adiposo (8,12).

Conforme se desarrolla la resistencia a la insulina se produce un incremento en la síntesis y secreción de insulina por las células beta del páncreas, resultando en hiperinsulinemia con el fin de mantener la glucemia en rangos normales (13). La función de las células beta no se ve afectada en gran medida por la uremia, sino que la causa principal de resistencia a la insulina en la enfermedad renal crónica está dada por una insensibilidad de los tejidos a la insulina ocasionada por un defecto a nivel del post-receptor en el músculo esquelético. (14, 15)

Fisiopatología de la resistencia a la insulina en la enfermedad renal crónica

En la enfermedad renal crónica la resistencia a la insulina se observa en los tejidos periféricos. Como en el tejido adiposo se dispone menos del 2% de la carga de glucosa ingerida, el tejido muscular representa el sitio primario de resistencia a la insulina en pacientes con ERC. El sitio molecular de la resistencia a la insulina no se ha identificado; sin embargo, estudios de biopsias de pacientes con ERC han demostrado que el receptor fijador de insulina, la fosforilación de la subunidad beta, la activación de cinasas así como la expresión del transportador GLUT de glucosa se encuentran normales. (8,13,15)

Recientemente el grupo investigador de Bailey et al estudiaron las alteraciones en las vías de señalización muscular de la insulina en ratas experimentales y demostraron que el sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1) asociado a la actividad de fosfoinositol 3-cinasa (PI3-K) se encontraba suprimido, mientras que el ISR-2 asociado a la actividad de PI3-K estaba incrementado. (16)

La razón por la cual hay una reducción de IRS-1 en asociación con PI3-K podría explicarse por una inducción de la subunidad reguladora p85 PI3-K, además de otros mecanismos que también podrían estar involucrados (16).

La acumulación de toxinas urémicas contribuye a la resistencia a la insulina en ERC. La presencia de péptidos catalogados en el rango de moléculas de mediano

peso molecular induce resistencia a la insulina en las células adiposas. Hay evidencia de que la pseudouridina, podría ser uno de estos péptidos, ya que es una toxina urémica que se acumula en la circulación de pacientes con ERC que altera la utilización de glucosa mediada por insulina, actuando a nivel de la modulación de calcio en la señal de transducción del receptor de insulina. (11, 16)

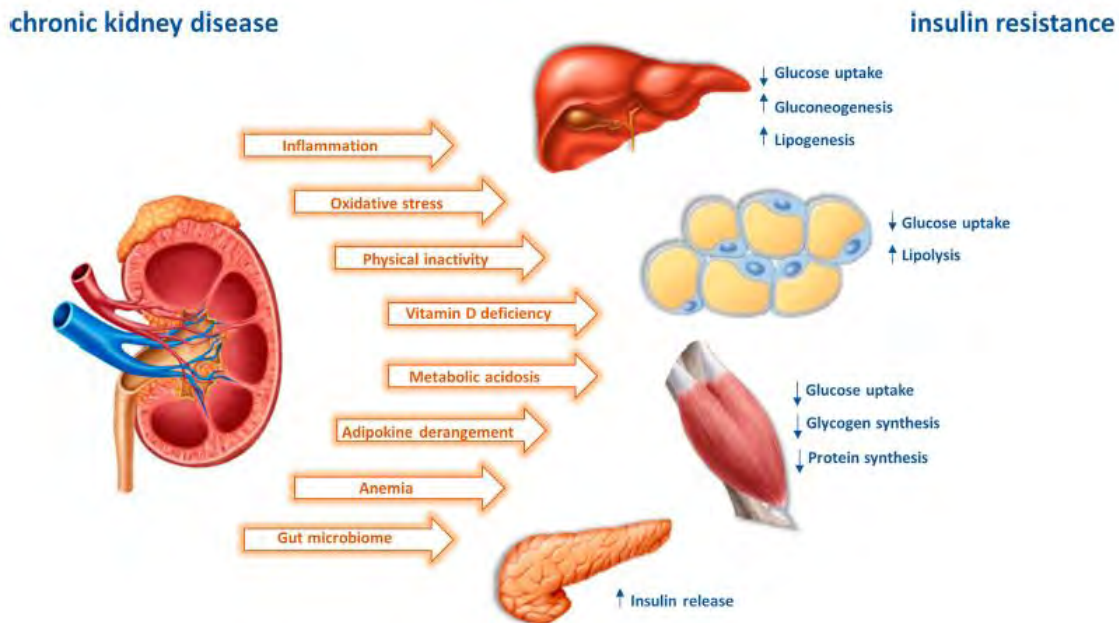


Figura 1. Etiología de la resistencia a la insulina en ERC. Tomado de Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Physiol Renal Physiol 2016 311: F1087-F1187.

Vitamina D, PTH, acidosis metabólica y resistencia a la insulina

El metabolismo de la vitamina D, específicamente la deficiencia de 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D3] es un factor que también está involucrado en la resistencia de insulina en pacientes con ERC (6). Este hecho es evidente en pacientes que reciben tratamiento intravenoso crónico con 1,25(OH)2D3, en los cuales la sensibilidad a la insulina incrementa, al mejorar la intolerancia a la glucosa y el control glucémico, principalmente en niños con ERC (6, 17).

Por otra parte, la acidosis metabólica, una complicación común en pacientes con insuficiencia renal, induce resistencia a la insulina. Estudios experimentales donde los islotes pancreáticos de ratas eran perfundidos con un medio libre de

bicarbonato liberaban cantidades mucho menores de insulina en respuesta a la glucosa (5). De la misma forma una reducción del pH extracelular inhibe la respuesta secretora del páncreas en respuesta a la glucosa. También el pH bajo extracelular acelera la disociación de la insulina de su receptor.

Además, la corrección de la acidosis metabólica en niños con ERC restaura parcialmente la resistencia a la insulina mientras que al mismo tiempo incrementa los niveles séricos de calcitriol (18). En estadios tempranos de ERC la resistencia a la insulina guarda una relación inversamente proporcional con la disminución de calcitriol sérico.

Un factor más, el hiperparatiroidismo, interfiere con la habilidad de las células beta del páncreas para aumentar la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia. La elevación de la concentración de calcio intracelular inducido por la parathormona puede ser la causa de la alteración en la liberación de insulina, puesto que contribuye a disminuir el contenido celular tanto de adenosin trifosfato (ATP) como de la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa en las células beta pancreáticas (10).

Inflamación y resistencia a la insulina

La enfermedad renal crónica es considerada como un estado de inflamación crónica, lo cual también se relaciona directamente con resistencia a la insulina. Las citocinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno (ROS) reducen la absorción de glucosa por los tejidos sensibles a insulina (5). Diversos estudios han documentado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) induce resistencia a la insulina al aumentar la fosforilación del IRS-1. Además, esta citocina activa la lipólisis del tejido adiposo generando la acumulación de ácidos grasos libres, a su vez éstos ácidos inducen el depósito de diacilglicerol y acil-coenzima A de cadena larga que inhiben el IRS-1 (4, 5).

La interleucina 6 (IL-6) inhabilita la vía de señalización de la insulina a nivel de su receptor (IRS-1) en el hígado y favorece la expresión del supresor de la citocina de

señalización-3 (SOCS-3), uno de los principales reguladores de la vía de señalización de las citocinas (4, 5).

La cascada de señalización de la insulina es una secuencia de eventos de fosforilación y desfosforilación debido a la actividad enzimática de reducción-oxidación. La exposición a altas concentraciones de ROS en pacientes con ERC reduce la actividad fosfatasa y potencia la actividad cinasa, reduciendo la fosforilación del receptor de insulina e IRS-1 y de este modo la señalización de la insulina. (4, 5)

Metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina

La enfermedad renal crónica puede ser considerada como un modelo natural donde hay una reducción total de la masa de adipocitos, paradójicamente también es un estado en el que hay una alteración en el metabolismo de lípidos muy similar a la que ocurre en la obesidad (5). De hecho, los ácidos grasos libres circulantes están muy elevados en pacientes urémicos, además de tener niveles altos de citocinas proinflamatorias, concentraciones incrementadas de 2 de las mayores adipocinas: leptina y adiponectina, al igual que resistina alta, otra hormona que impacta en la sensibilidad a la insulina.

La leptina es un péptido que comparte características con citocinas de la familia de la IL-6. En condiciones de deficiencia de leptina, su administración incrementa la sensibilidad a la insulina, mientras que un estado de exceso de leptina la reduce. El efecto de esta adipocina sobre la sensibilidad a la insulina recae en el que, por un lado, estimula la oxidación de ácidos grasos activando la protein-cinasa de AMP-activado (AMPK) y de esta forma mejora la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, la deficiencia de dicha adipocina desencadena la acumulación de triglicéridos en el hígado, tejido adiposo y células de músculo esquelético, lo cual induce resistencia a la insulina (5, 29).

La adiponectina, la proteína más abundante secretada por los adipocitos, tiene acción central y periférica. A nivel del sistema nervioso central incrementa la ingesta de alimentos y reduce el gasto energético. Mientras que su efecto

periférico consiste en mejorar la función endotelial, contrarrestando los procesos proinflamatorios e incrementando la sensibilidad a la insulina. Al igual que la leptina, las concentraciones séricas de adiponectina están inversamente relacionadas con la tasa de filtrado glomerular y alcanzan dos veces lo normal en pacientes con función renal terminal (5, 29).

La resistina es una adipocina que se ha asociado con obesidad en ratones de experimentación, en los cuales la administración de resistina recombinante reduce la tolerancia a la glucosa y disminuye la acción de la insulina (5). En humanos, la resistina se produce principalmente en los macrófagos y el papel que desempeña en la resistencia a la insulina aún continúa siendo controversial. Algunos estudios mencionan que esta adipocina tiene un rol importante dentro del proceso inflamatorio ya que se han demostrado niveles altos de la misma en relación a otros marcadores conocidos de inflamación. En la enfermedad renal, los niveles de resistina incrementan a medida que se va perdiendo la función renal, pero sin demostrarse una relación entre resistina y resistencia a la insulina en pacientes con diálisis (5, 29).

Anemia y resistencia a la insulina

La anemia, una de las características principales de los pacientes con ERC, se ha visto implicada en la presencia de resistencia a la insulina, ya que su tratamiento con eritropoyetina (EPO) reduce la RI en pacientes en diálisis. Es más la mejoría de la sensibilidad a la insulina durante la terapia con eritropoyetina va en paralelo con una disminución de los niveles de triglicéridos, un efecto que tiene acción favorable sobre la RI. Sin embargo, la corrección total de la anemia con EPO empeora la resistencia a la insulina en pacientes con diálisis. Este último hecho podría ser atribuido a que la deficiencia de hierro se asocia a la activación del factor inducible de hipoxia-1- α (HIF-1 α), que a su vez estimula los transportadores de glucosa y la síntesis de enzimas glicolíticas como respuesta a la relativa hipoxia, produciendo un efecto negativo sobre la RI en pacientes con ERC en diálisis (5).

Resistencia a la insulina y complicaciones cardiovasculares

Los pacientes con ERC son portadores del más alto riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV). Las causas de ECV son multifactoriales y principalmente relacionados con la uremia, tales como la sobrecarga de volumen, la anemia, el estrés oxidativo, la inflamación y los cambios en el metabolismo mineral. Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina se han visto implicados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Es bien conocido que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para mortalidad cardiovascular en pacientes urémicos, además de ser relacionado con otros factores de riesgo como dislipidemia e hipertensión arterial (30).

A pesar de que el riñón no es un tejido sensible a la insulina, 2 características del síndrome metabólico: hiperuricemia e hipertensión, dependen de la regulación normal de la insulina por el riñón. Las concentraciones elevadas de insulina en plasma pueden acentuar la retención renal de sodio y disminuir la depuración de ácido úrico.

La resistencia a la insulina aumenta la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que contribuye a la patogénesis de la hipertensión, falla cardíaca y aterosclerosis (11). La angiotensina II altera la señalización de la insulina, induce inflamación por la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB), reduce la disponibilidad de óxido nítrico y facilita la vasoconstricción, favoreciendo la disfunción endotelial (29). De esta forma contribuye a la expansión del volumen plasmático y a su vez a la hipertensión arterial. Además, la insulina puede incrementar la presión arterial indirectamente a través de la disminución de la regulación del sistema del péptido natriurético (5).

La hiperinsulinemia impacta en el desarrollo temprano de mecanismos aterogénicos, como la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio. Como se mencionó previamente las concentraciones altas de insulina incrementan los ácidos grasos libres en plasma, lo cual favorece la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aminora la actividad de la lipoprotein lipasa. Una vez que las partículas VLDL son metabolizadas a lipoproteínas

remanentes, estas constituyen un desencadenante para la formación de la placa de aterosclerosis (5, 11).

Asimismo, la resistencia a la insulina genera un estado procoagulante a través de la inhibición del activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), por ejemplo, reduciendo la conversión del plasminógeno en plasmina (30).

Todos los factores antes mencionados hacen que tanto el síndrome metabólico como la enfermedad renal crónica compartan factores de riesgo similares para enfermedad cardiovascular. Sin embargo, existen estudios donde se sugiere la resistencia a la insulina como factor independiente para riesgo cardiovascular (33).

Asociación entre resistencia a la insulina y disfunción vascular

La disfunción vascular hace referencia a un cambio funcional o estructural de la vasculatura que conlleva a alteraciones en el flujo sanguíneo. Estas variaciones producen disfunción endotelial la cual se ve reflejada en una disminución en la distensibilidad de las arterias, ocasionando el endurecimiento de las mismas. La disfunción endotelial precede al desarrollo de aterosclerosis, mientras que la rigidez arterial contribuye a una mala perfusión coronaria, isquemia subendocárdica e hipertrofia ventricular izquierda (3).

En un estado de resistencia a la insulina, la disfunción endotelial puede ocurrir como un defecto en la vía de señalización de fosfoinositol 3-cinasa (PI3K) que reduce la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y la bioviabilidad del óxido nítrico (NO). La rigidez arterial puede ser una consecuencia de la disfunción endotelial a través de la acción directa de mediadores vasoactivos derivados del endotelio sobre la distensibilidad arterial (3). La hiperinsulinemia además puede contribuir al endurecimiento arterial por medio de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, el cual produce proliferación e hipertrofia de células de músculo liso vascular.

Resistencia a la insulina e hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es una complicación frecuente de los pacientes con ERC y es uno de los factores de riesgo más fuerte para mortalidad y complicaciones cardiovasculares. Diversos estudios han relacionado la resistencia a la insulina con la hipertrofia cardiaca, desde estadios tempranos de ERC la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es significativamente más alta en pacientes con HOMA-IR más altos que la media de la población (5, 32). Por otro lado, en pacientes en tratamiento con hemodiálisis también se ha asociado un mayor índice de masa ventricular izquierda en aquellos pacientes con resistencia a la insulina (5).

En pacientes pediátricos existe poca bibliografía acerca de este fenómeno, destacando un estudio realizado en 2008 (31) donde se evaluó el efecto de la intolerancia a la glucosa en la hipertrofia ventricular izquierda. Los resultados arrojaron que los pacientes con HVI cursaban con mayor frecuencia con intolerancia a la glucosa, incluso en los niños que aún estaban prediálisis (31).

Métodos para la medición de la resistencia a la insulina

Los diversos métodos para cuantificar la resistencia a la insulina varían en complejidad, así como grado de invasividad. Las pruebas dinámicas están basadas en la administración de glucosa e insulina y traducen principalmente resistencia periférica a la insulina. Mientras que los estudios estáticos reflejan la capacidad de la insulina para modular la gluconeogénesis hepática (5).

Pruebas dinámicas de sensibilidad a la insulina

La técnica del clamp euglicémico hiperinsulinémico propuesta por DeFronzo en 1979 (20), es el estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina. A pesar de que es una técnica compleja, invasiva y con poca aplicación clínica permite conocer tanto la sensibilidad a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de las células beta a la glucosa.

El clamp hipersinsulinémico euglucémico se rige por el concepto de que, en concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante (5, 14). Esta prueba consiste en administrar una infusión continua de insulina para incrementar la concentración de insulina por encima de 100 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y al mismo tiempo se infunde glucosa para mantener niveles séricos normales (90 mg/dl). Durante la realización del clamp es indispensable alcanzar un periodo de por lo menos 30 minutos donde la variación entre las cifras de glucosa sea menor al 5%; usualmente esto se logra durante los últimos 30 minutos del clamp y este lapso se conoce como "periodo de estabilidad". La infusión de insulina se calcula en base a la superficie corporal del paciente, según lo propuesto por DeFronzo y colaboradores (40 $\mu\text{U}/\text{m}^2\cdot\text{min}$) (20).

Para analizar los resultados de un clamp se emplean las mediciones obtenidas durante el "periodo de estabilidad" para calcular 2 valores: el valor M que es una medida de tolerancia a la glucosa y está dado por la tasa de infusión de glucosa administrada durante este periodo ($\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$), y el valor ISI (por sus siglas en inglés insulin sensitivity index) también llamado relación M/I. Este último es un reflejo de la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática (I) y representa un índice de sensibilidad tisular a la insulina ($\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{min}$ por $\mu\text{U}/\text{ml}$) (20). Debido a que esta técnica no se usa en la práctica clínica, no se han establecido valores de referencia, por lo que para su interpretación se toman los valores de M y de M/I y, a medida que estos sean mayores, mejor será la sensibilidad a la insulina.

Pruebas estáticas de sensibilidad a la insulina

El índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) propuesto por Mathews y colaboradores, en 1985 (19) es el método más utilizado para diagnosticar RI en la población pediátrica. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno.

Se calcula mediante las siguientes fórmulas, dependiendo las unidades en las que se exprese la glucosa:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)}] / 22.5. \quad (19)$$

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)}] / 405. \quad (36)$$

Fue validado por Bonora et al en 1998 con el estándar de oro que es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, demostrando ser un buen método para medir la sensibilidad periférica en estudios epidemiológicos. Algunos estudios prospectivos en la población adulta demuestran cómo los sujetos con índice HOMA e insulinemia por encima del percentil P90 para su población, evolucionan a alteraciones cardiovasculares (35). Aunque algunos estudios en adultos han sugerido puntos de corte desde 2.5 para el diagnóstico de RI, otros autores establecen como punto de corte de riesgo cardiovascular para el índice HOMA el P90, que en población adulta es de 3.8.

En la población pediátrica todos los estudios están realizados en niños obesos con o sin insulinoresistencia por lo que resulta difícil la comparación, existiendo escasos estudios en población infantil no obesa. Así mismo el valor de HOMA en el sector infantil es más alto, principalmente en púberes. El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin y colaboradores (22) para el diagnóstico de RI en niños es de los más utilizados y de mayor aceptación. Sin embargo, en el estudio de García Cuartero (24) se establece de forma global un índice HOMA de 3.43, existiendo diferencia entre sexos y entre sujetos prepuberales y puberales, encontrándose los valores más altos en las niñas Tanner IV-V.

Posteriormente D'Annunzio y colaboradores en 2009 (23), reportan los percentiles de resistencia a la insulina en relación al estadio de Tanner para 142 niños italianos sanos, obteniendo como resultado un p97.5 para Tanner 1 de 2.69, Tanner 2-3 de 4.02 y Tanner 4-5 de 4.36, nuevamente denotando un valor mayor como punto de corte para HOMA-IR en relación a un mayor estadio de Tanner.

Otro método utilizado para medir la resistencia a la insulina es el índice QUICKI (Quantitative Insulin Check Index), descrito por Katz y colaboradores en el año 2000 (37), se basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente ecuación:

$QUICKI = 1 / [(\log \text{ insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)})]$ (37).

Cabe mencionar que los modelos anteriormente descritos no hacen distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica. La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno simplemente reflejan el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula β y el hígado (5). Este hecho toma gran relevancia, ya que los estudios de DeFronzo (15) claramente demostraron que la resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad renal crónica resulta de una alteración en la reabsorción de glucosa por el músculo esquelético más que por un defecto en la disposición de la misma por el hígado; y dado que en la ERC la concentración de insulina plasmática se ve aumentada por la disminución de la TFG, este mecanismo podría entorpecer la interpretación de los estudios para sensibilidad a la insulina en estos pacientes (5).

Sin embargo, debido a la complejidad y alto costo para realizar la técnica del clamp euglicémico hiperinsulinémico, principalmente en el área de pediatría, los índices HOMA y QUICKI tienen mayor aceptación para el diagnóstico de resistencia a la insulina, teniendo mayor trascendencia en la práctica clínica el índice HOMA, para el cual se han llevado a cabo diversos estudios para establecer puntos de referencia que correlacionen con el riesgo cardiovascular, como los ya mencionados con anterioridad.

JUSTIFICACIÓN

En la enfermedad renal crónica las alteraciones en la glucosa y en el metabolismo de la insulina juegan un rol importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Está comprobado que la resistencia a la insulina se encuentra presente desde estadios tempranos de la enfermedad renal crónica, siendo propiciada por la uremia, la acidosis metabólica así como la deficiencia de vitamina D, entre otros.

Si bien el inicio de una terapia sustitutiva de la función renal mejora la resistencia a la insulina, los pacientes que utilizan diálisis peritoneal se ven expuestos a altas concentraciones de glucosa a través de las soluciones de diálisis, que los conduce a hiperglucemia, obesidad, dislipidemia y a empeorar la resistencia a la insulina.

Los niños portadores de ERC, así como los adultos jóvenes muestran una tasa de mortalidad por causas cardiovasculares hasta 1000 veces más alta que sus similares sanos. En este grupo etario se ha vinculado la resistencia a la insulina con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que constituye un componente para el desarrollo de aterosclerosis prematura. Por otro lado también se ha visto su relación con malnutrición e inflamación crónica, otras dos características reconocidas como factores de riesgo cardiovascular.

De los diferentes métodos para evaluar la presencia de resistencia a la insulina el índice HOMA ha demostrado ser un predictor de enfermedad cardiovascular en pacientes con diálisis peritoneal.

Existe poca literatura internacional acerca del uso del índice HOMA en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal. Específicamente en México no existe un estudio de esta índole, es por ello que esta investigación plantea identificar la prevalencia de resistencia a la insulina en niños con ERC, dentro de uno de los programas de diálisis peritoneal pediátrica más grande del país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el CMN La Raza?

HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio de prevalencia no se requiere plantear hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el CMN La Raza.

Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en niños con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal.
- Identificar la relación entre el índice de resistencia a la insulina con alteraciones en el perfil de lípidos.
- Determinar el tiempo de estancia en diálisis peritoneal y la concentración de la solución de diálisis utilizada con la presencia de resistencia a la insulina.
- Establecer la frecuencia de sobrepeso y obesidad, así como su asociación con la presencia de resistencia a la insulina.
- Determinar los niveles de hemoglobina glucosilada y su relación con la presencia de resistencia a la insulina.
- Conocer la etiología de la enfermedad renal crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

- Por el control de la maniobra: *Observacional*
- Por la presencia de un grupo control: *Descriptivo*
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: *Transversal*
- Por la temporalidad: *Prospectivo*
- Por la captación de la información: *Prolectivo*

Marco muestral

Población: Pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica estadio 5 incluidos en el programa de diálisis peritoneal crónica del servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo de mayo a julio de 2018.

Tamaño de la muestra: Se incluirá a todos los pacientes del programa de diálisis peritoneal crónica que cumplan con los criterios de selección. Al final de estudio se reportará el total de pacientes incluidos en el estudio.

Procedimiento

A los pacientes que cumplan con los criterios de selección, se realizará la toma de muestras sanguíneas en ayuno durante el periodo de mayo a julio de 2018 para la determinación de glucosa, insulina, hemoglobina, hemoglobina glucosilada, creatinina, urea, ferritina, parathormona, albúmina, colesterol y triglicéridos.

La resistencia a la insulina será calculada mediante el índice HOMA-IR (*Homeostasis model assessment*), de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mg/dl})] / 405.$$

Se considerará resistencia a la insulina cuando el índice HOMA sea > 3.16 para pacientes menores de 16 años y > 2.5 en pacientes mayores de 16 años, de acuerdo a lo establecido en el estudio de Keskin y colaboradores (22).

En cuanto al estado nutricional, se medirá talla (cm), peso (kg) e índice de masa corporal (IMC), calculado con la fórmula: $\text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. De acuerdo a los percentiles de la OMS el índice de masa corporal se ubicará a los pacientes en los siguientes rubros: obesidad (si se encuentra en percentil >97 para edad y género), sobrepeso (percentil 85 y 97) y normal (percentil 3 al <85) (25).

Los datos como edad, género, etiología de la enfermedad renal crónica, tiempo en diálisis peritoneal, prescripción de diálisis peritoneal (tipo de solución de diálisis peritoneal), serán tomados del expediente físico y electrónico de cada paciente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes de 5 a 16 años 11 meses de ambos géneros, diagnosticados con enfermedad renal crónica estadio 5.
- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, en terapia sustitutiva de la función renal por al menos 6 meses con diálisis peritoneal automatizada

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides o inmunosupresores durante los últimos 6 meses
- Pacientes con evidencia clínica de proceso infeccioso agudo o que hayan recibido antibióticos las últimas 3 semanas previas al estudio.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes que durante el desarrollo del estudio se diagnostiquen con diabetes mellitus
- Pacientes con registros incompletos

TIPOS DE VARIABLES

Variables demográficas:

- Edad
- Género
- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Tipo de solución de diálisis
- Tiempo de estancia en diálisis peritoneal
- Etiología de la enfermedad renal

Variables de interés:

- Índice de resistencia a la insulina
- Estado nutricional
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Hemoglobina glucosilada

Cuadro de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDAD |
|---|---|--|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo de existencia desde el nacimiento | Años cumplidos registrados en el expediente clínico | Cuantitativa Continua | De Razón o proporción | Años |
| Género | Identidad sexual de los seres vivos | Se identificará de acuerdo al asignado en el expediente clínico | Cualitativa Dicotómica | Nominal Dicotómica | Femenino Masculino |
| Peso | Cantidad en kilogramos, registrada en cada paciente | Kilogramos registrados en la última consulta | Cuantitativa Continua | De Razón o proporción | Kg |
| Talla | Medida convencional para determinar la altura de un individuo | Altura en cm registrada la última consulta registrada | Cuantitativa Continua | De Razón o Proporción | Cm |
| IMC | Indicador de la relación entre el peso y la talla | Producto del cociente: $\frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$ | Cuantitativa Continua | De Razón o proporción | Kg/m ² |
| Tipo de solución de diálisis | Concentración de glucosa en solución de diálisis | Concentración de glucosa en solución de diálisis | Cuantitativa Discreta | De intervalo | 1.5% 2% 2.5% |
| Glucosa total expuesta en cavidad peritoneal | Cantidad de glucosa contenido en la solución de diálisis | Se calculará los gramos de glucosa de acuerdo al volumen y concentración de la solución | Cuantitativa Discreta | De Razón o proporción | Gr / día |

| | | | | | |
|---------------------------------|---|--|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | de diálisis utilizada en 24 hrs | | | |
| Tiempo de estancia en DP | Tiempo transcurrido desde la colocación del catéter peritoneal y su ingreso al estudio de investigación | Tiempo transcurrido en Meses, desde la colocación del catéter peritoneal en expediente clínico y su ingreso al estudio de investigación. | Cuantitativa Continua | De Razón o proporción | Meses |
| Resistencia la insulina | Condición donde los tejidos presentan una respuesta disminuida para disponer de la glucosa circulante ante la acción de la insulina | Índice HOMA Menores de 16 años: >3.16 Mayores de 16 años: >2.5 | Cualitativa Dicotómica | Nominal Dicotómica | Presente Ausente |
| Hipercolesterolemia | Presencia de niveles séricos de colesterol por encima de lo normal | Nivel sérico de colesterol superior al percentil 95 >200mg/dl | Cuantitativa continua | De Razón o proporción | Mg/dl |
| Hipertrigliceridemia | Presencia de niveles séricos de triglicéridos por encima de lo normal | Nivel sérico de triglicéridos superior al percentil 95 0-9 años: >100 mg/dl 10-19 años: >130mg/dl | Cuantitativa continua | De Razón o proporción | Mg/dl |
| Hemoglobi | Valor de la | Valor de la | Cuantitativa | De Razón | Porcentaje |

| na glicosilada | fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida | fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida | continua | o proporción | % |
|---------------------------|--|--|----------|-----------------|---|
|---------------------------|--|--|----------|-----------------|---|

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para variables categóricas se utilizarán tablas de frecuencia o proporciones y porcentajes. Para las variables numéricas se usarán medidas de tendencia central y dispersión: medias y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil. Se obtendrá la prevalencia de variables de estudio con un intervalo de confianza de 95%. La asociación entre las variables se llevará a cabo con Chi-cuadrada. Se utilizará para el análisis estadístico el programa SPSSv22.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación se apega a las normas emitidas por la Ley General de Salud y es acorde a la normatividad institucional del IMSS.

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. De acuerdo al Título Segundo, Capítulo I, Artículo 14.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Riesgo de la investigación: De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, el estudio se considera con RIESGO MÍNIMO, ya que el estudio plantea la recolección de los datos principales a través de la toma de muestras sanguíneas, que se tomarán en el momento de la toma de sus estudios de laboratorio de rutina.

Posibles beneficios: Los resultados contribuirán a conocer la prevalencia de resistencia a la insulina en los pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal, y al ser considerado como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, se podrán tomar las medidas necesarias para poder limitarlo.

Posibles inconvenientes: No habrán inconvenientes para el paciente ya que los datos se recabarán durante la consulta externa y la toma de muestras sanguíneas se harán junto con los demás exámenes solicitados de rutina.

Balance Riesgo/Beneficio: Es favorable ya que se trata de un estudio de investigación con riesgo mínimo y cuyos resultados contribuirán a establecer estrategias de prevención de riesgo cardiovascular.

Confidencialidad: Todos los datos personales y resultados obtenidos se mantendrán confidenciales y serán resguardados por el investigador principal.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- Médico residente de 2o año de Nefrología Pediátrica
- Nefrólogo pediatra encargado del programa de Diálisis Peritoneal Ambulatoria
- Enfermera encargada del programa de Diálisis Peritoneal Ambulatoria
- Químicos a cargo de la toma de muestras sanguíneas para laboratorio de rutina en la atención médica de los pacientes.

Recursos materiales:

- Expediente físico y/o electrónico de cada paciente.
- Cinta métrica, estadímetro, báscula, tubos para muestras sanguíneas, jeringas y agujas desechables.
- Equipo de cómputo Windows 8 o superior, que cuente con programa Excel y SPSS.

Recursos financieros

- No se requieren recursos financieros adicionales, por tratarse de estudios que se realizan de manera rutinaria en el laboratorio del hospital. El equipo de cómputo y el programa estadístico será proporcionado por investigadores involucrados.

RESULTADOS

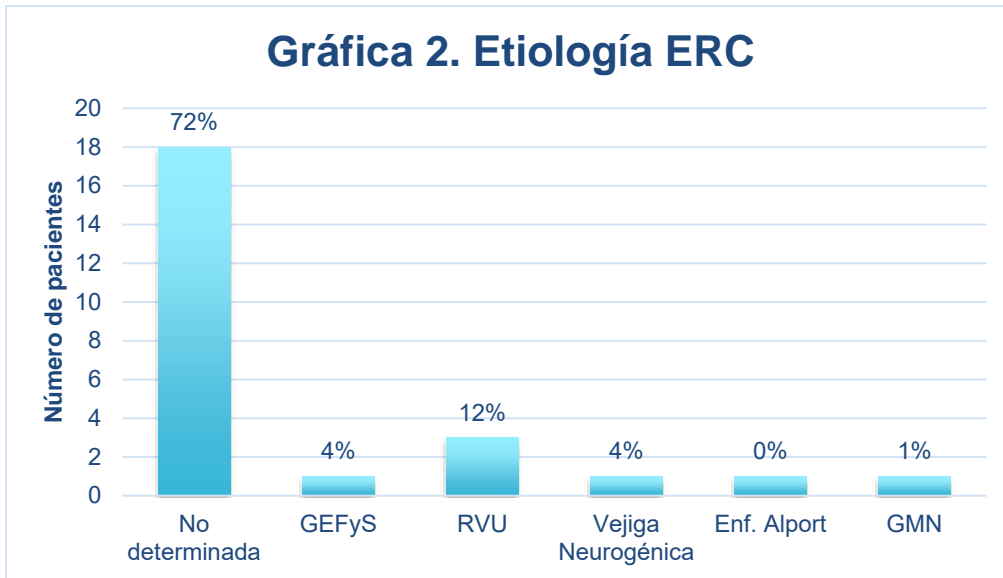
Durante el periodo de estudio (mayo a julio de 2018) se encontraban incluidos 63 pacientes en el programa de diálisis peritoneal del área de Nefrología Pediátrica del CMN La Raza, de ellos 25 pacientes (39.6%) cumplieron los criterios de inclusión especificados para este estudio. Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

| Tabla 1. Características de los pacientes | |
|--|--------------|
| Variable | Media |
| Edad (años) | 13.1 |
| Tiempo en diálisis peritoneal (meses) | 31.5 |
| Género (mujeres, %) | 52 |
| Insulina (μ UI/ml) | 9.8 |
| Glucosa (mg/dl) | 85.2 |
| Creatinina (mg/dl) | 10.9 |
| Urea (mg/dl) | 126.4 |
| PTH (pg/ml) | 642.5 |
| Ferritina (ng/ml) | 398.1 |
| Hemoglobina (g/dl) | 11 |
| Albúmina (mg/dl) | 4 |
| Colesterol (mg/dl) | 178.9 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 183.2 |
| HOMA-IR | 0.7 |

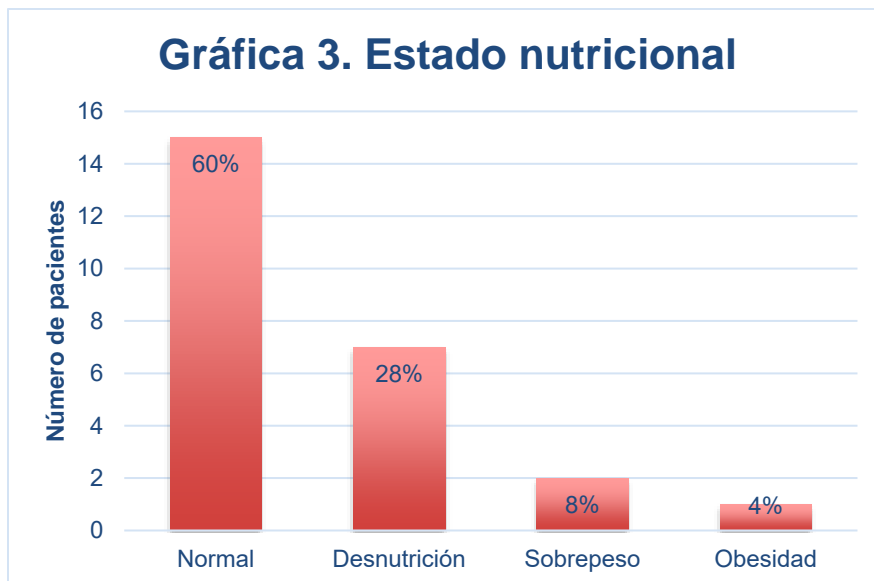
Estos pacientes se distribuyeron en 13 mujeres (52%) y 12 hombres (48%).



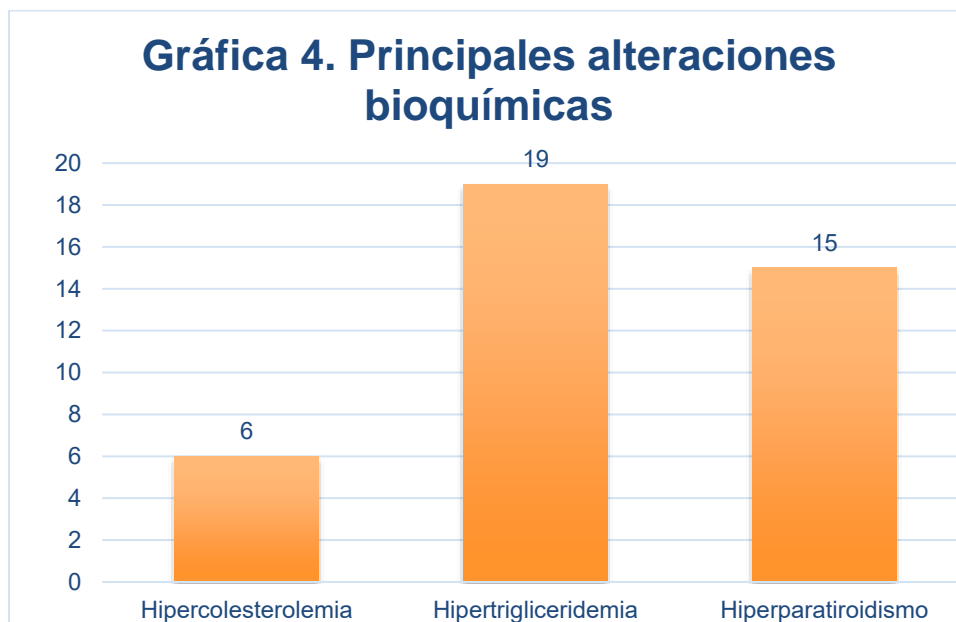
En promedio la edad de los pacientes fue de 13.1 años, con una media de estancia en diálisis peritoneal de 31.5 meses. En la mayoría de estos pacientes no fue posible determinar la etiología de la enfermedad renal crónica (72%), mientras que el reflujo vesicoureteral fue la causa identificada más frecuente (12%), seguido de glomerulopatías tales como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, así como la glomerulonefritis endo y extracapilar con un 4% cada una.



En cuanto al estado nutricional de los pacientes el 60% se encontraba normal en base a los percentiles de la OMS para IMC, mientras que el 28% contaba con algún grado de desnutrición, el 8% presentó sobrepeso y 4% obesidad.



Las principales alteraciones bioquímicas que se encontraron en los pacientes fueron en primer lugar la hipertrigliceridemia en el 76% con un promedio de 183.2 mg/dl, seguido por el hiperparatiroidismo secundario en el 60% con una media de 642.5 pg/ml y por último la hipercolesterolemia en el 24% con 178.9 mg/dl en promedio.



En lo que respecta al objetivo principal de este trabajo, que es determinar la prevalencia de la resistencia a la insulina, el valor promedio de la insulina endógena fue de 9.86 μ UI/ml, el de glucosa fue de 85.2 mg/dl y el valor de HOMA en promedio fue de 0.7. De los 25 pacientes estudiados, solo 3 cumplieron el valor de corte de HOMA para resistencia a la insulina, lo cual representa el 12%.

Gráfica 5. Resistencia a la Insulina



Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con resistencia a la insulina se muestran en la tabla 2. Se puede observar que el 100% de pacientes con resistencia a la insulina correspondió a mujeres, 2 de ellas (66.6%) con sobrepeso y obesidad. Todas cursaron con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de acuerdo al p95 para su edad. Dos de ellas se encuentran con hiperparatiroidismo. En cuanto a la ferritina solo en una de las pacientes se reportó elevada.

| Tabla 2. Características de los pacientes con resistencia a la insulina | | | |
|---|------------|--------------|------------|
| Variable | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
| Género | Mujer | Mujer | Mujer |
| Estado nutricional | Sobrepeso | Desnutrición | Obesidad |
| Tiempo en DP (meses) | 14 | 24 | 29 |
| Prescripción | DPNI | DPCC plus | DPNI |
| Glucosa en cavidad (gr) | 136 | 110 | 144 |
| Glucosa sérica (mg/dl) | 91 | 101 | 86 |
| Insulina (µUI/ml) | 39.7 | 19.6 | 20.6 |
| HOMA-IR | 8.9 | 4.9 | 4.4 |
| Colesterol (mg/dl) | 183 | 260 | 229 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 469 | 287 | 295 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10.7 | 7.8 | 8.2 |
| PTH (pg/ml) | 787.1 | 41.39 | 1272 |
| Ferritina (ng/ml) | 160.8 | 756.7 | 96.6 |

DISCUSIÓN

Actualmente es bien conocido que la Enfermedad Renal Crónica es un importante factor de riesgo para morbilidad cardiovascular y muerte temprana en adultos. Además el riesgo muerte en pacientes jóvenes con ERC es mucho mayor que en adolescentes sanos. Dentro de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular mejor estudiados en adultos están la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. De hecho el índice HOMA ha sido validado como un predictor de mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Al contrario que en adultos, existen pocas publicaciones de las alteraciones del metabolismo de la insulina en pacientes pediátricos con ERC. En el presente estudio prospectivo se calculó el índice HOMA en niños con ERC en diálisis peritoneal para conocer la prevalencia de la resistencia a la insulina en este grupo.

De acuerdo a lo reportado en la literatura internacional existe una prevalencia de intolerancia a la glucosa del 60% en pacientes en diálisis. La intolerancia a la glucosa es el resultado de diversas respuestas a la secreción de insulina en pacientes urémicos. Los defectos en la sensibilidad a la insulina, ya sea por resistencia a la insulina o por alteraciones en la secreción de la misma, son los principales mecanismos implicados en el desarrollo de intolerancia a la glucosa. La mayoría de los estudios pediátricos han demostrado una alta prevalencia de resistencia a la insulina, que va del 16 al 47% en pacientes con ERC.

En el estudio realizado por Canpolat y colaboradores (2012) demostró que los pacientes pre-diálisis tenían una alta prevalencia de resistencia a la insulina del 35%. Mientras que la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con diálisis fue solo del 10%. Con un promedio de HOMA-IR de 1.35 en pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa normal (OGTT), y de 1.28 en pacientes con OGTT anormal. Las medias de insulina fueron de 6.06 y 4.95 $\mu\text{UI/ml}$ respectivamente. El tiempo en diálisis de sus pacientes fue en promedio de 44.9 en pacientes con un OGTT normal y 53.2 meses para aquellos con alteraciones en el OGTT.

Por nuestra parte, encontramos una prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con ERC en diálisis peritoneal del 12%, similar a lo reportado en el estudio comentado previamente. En el presente trabajo solo se midió insulina basal y glucosa para obtener el índice HOMA, sin realizar pruebas de tolerancia a la glucosa, encontrando un índice de HOMA en promedio de 0.7, valor que se encuentra por debajo de lo mostrado en el estudio de Canpolat. Sin embargo, la insulina basal fue de 9.8 μ UI/ml, mucho mayores en comparación con dicho estudio. Por otro lado nuestros pacientes tuvieron en promedio un tiempo menor en diálisis peritoneal, con 31.5 meses.

En el trabajo llevado a cabo por Bernardo en 2015 (28), se incluyeron 51 pacientes en diálisis peritoneal, donde se muestra una resistencia a la insulina de 35.3% de acuerdo al índice HOMA. Se encontró que el 39% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad y que la prevalencia de obesidad era significativamente mayor en pacientes con más de 1 año en diálisis peritoneal (61%).

En nuestro estudio se reportó una prevalencia de sobrepeso del 8% y de obesidad del 4%, al contrario de lo que marca la literatura internacional la mayoría de nuestros pacientes (60%) se encuentran con un adecuado estado nutricional, mientras que también cabe mencionar que hay una alta prevalencia de desnutrición (28%). Por su parte los pacientes con resistencia a la insulina si presentaron sobrepeso y obesidad en un 66.6%, relacionándose a su vez con la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

CONCLUSIONES

- La resistencia a la insulina tiene una prevalencia del 12% en los niños con ERC en diálisis peritoneal del CMN La Raza
- Tanto el sobrepeso como la obesidad se relacionan directamente con la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- La resistencia a la insulina se relaciona estrechamente con la presencia de hiperparatiroidismo y anemia secundarios en el paciente pediátrico con ERC.
- No existe una relación directa entre el tiempo en diálisis peritoneal, la carga total de glucosa a la que se expone el paciente con diálisis peritoneal y la resistencia a la insulina.
- Se requiere de una continuidad del presente estudio con el fin de determinar el índice HOMA en todos los pacientes en diálisis peritoneal y de esta forma poder asociar la presencia de resistencia a la insulina como factor de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Búsqueda de antecedentes | X | X | | | | | | | | | |
| Realización del protocolo de investigación | | X | X | | | | | | | | |
| Registro y autorización por el comité local | | | X | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | X | X | X | | | | | |
| Análisis e interpretación de los resultados | | | | | | | X | | | | |
| Presentación de resultados | | | | | | | X | | | | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez-Durán A, *et al*: Epidemiología de la insuficiencia renal crónica. Dial Traspl 2010; 31(1): 7-11.
2. Medeiros M, Muñoz-Arizpe R: Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Bol Med Hosp Infant Mex 68 (4): 259-261.
3. Chan DT, Watts GF, Irish AB, Dogra GK. Insulin resistance and vascular dysfunction in chronic kidney disease: mechanisms and therapeutic interventions. Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 1274-1281.
4. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor- α . Pediatr Nephrol (2007) 22: 1751-1756.
5. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Physiol Renal Physiol 2016 311: F1087-F1187.
6. Conkar S, Mir S: Relationship of insulin resistance to vitamin D status in children with nondiabetic chronic kidney disease. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017;28(5): 1078-1084.
7. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. Nephron 1992; 61: 377-382.
8. Xu H, Carrero JJ: Insulin resistance in chronic kidney disease. Nephrology 22, Suppl. 4 (2017) 31-34.
9. Fayed A, Mahmoud M, Nokeeky E, *et al*: Fibroblast growth factor-23 is a strong predictor of insulin resistance among chronic kidney disease patients. Renal Failure 2018, Vol 40. No. 1, 226-230.
10. Palmer BF, William LH: Carbohydrates and insulin metabolism in chronic kidney disease. 2017 UpToDate.
11. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol (2008) 23:355-362.
12. DeFronzo RA. Pathogenesis of glucose intolerance. Metabolism 1978; 27:1866-80.
13. Jia T, Huang X, Xu H, *et al*. Kidney function, B-cell function and glucose tolerance in older men. J Clin Endocrinol Metab 2015: 100:587-93.

14. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; 62:425-35.
15. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, *et al.* Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67:563-8.
16. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, *et al.* Chronic Kidney Disease causes defects in signaling through insulin receptor substrate/phosphoinositol 3-kinase/Akt pathway: Implications for muscle wasting. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1388-1394.
17. Mak RH. 1,25 vitamin D₃ corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998, 53:1353-1357.
18. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998, 54: 603-607.
19. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
20. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223
21. Oh Y. The insulin-like growth factor system in chronic kidney disease: pathophysiology and therapeutic opportunities. *Kidney Res Clin Pract* 31 (2012) 26-37.
22. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici C: Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 (4) e500.
23. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, *et al.*: Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009; 80: 21-28.

24. García-Cuartero B, García-Lacalle C, Jiménez-Lobo C, *et al*: Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(5):481-90.
25. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128: S213-56.
26. Barja S, Cordero ML, Baeza C, Hodgson MI. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (3): 367-377.
27. King-Morris KR, Muge-Deger S, Hung AM, *et al*: Measurement and Correlation of indices of insulin resistance in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*: inPress 2015.
28. Bernardo AP, Oliveira JC, Santos O, *et al*: Insulin resistance in nondiabetic peritoneal dialysis patients: Associations with body composition, peritoneal transport, and peritoneal glucose absorption. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 2015.
29. Kamariski M, Biscardi M, Cestino L, *et al*: Adiponectin in children on peritoneal dialysis: relationship to insulin resistance and nutritional status. *Nephron Clin Pract* 2009; 113:c24-c32.
30. Lindblad YT, Axelsson J, Bárány P, *et al*: Hyperinsulinemia and insulin resistance, early cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Blood Purif* 2008;26:518-525.
31. Canpolat N, Caliskan S, Sever L, *et al*: Glucose intolerance: is it a risk factor for cardiovascular disease in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* (2012) 27: 627-635.
32. Wang CJ, Bao XR, Du GW, *et al*: Effects of insulin resistance on left ventricular hypertrophy in patients with CKD stage 1-3. *Int Urol Nephrol* 2014 46: 1609-1617.

33. Shinohara K, Shoji T, Emoto, M, *et al*: Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 13: 1894-1900.
34. Xu Y, Jiang W, Chen G, *et al*: L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(2):333-338.
35. Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
36. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, *et al*: Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes care* 1997; 20:1562-1568.
37. Katz A Nambi SS, Mather K, Baron AD, *et al*: Quantitative insulin sensitivity check index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2402-10.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

| | |
|---|---|
| Nombre del estudio: | PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL CMN LA RAZA |
| Patrocinador externo (si aplica): | Ninguno |
| Lugar y fecha: | Ciudad de México, junio 2018 |
| Número de registro: | PENDIENTE |
| Justificación y objetivo del estudio: | Identificar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el CMN La Raza |
| Procedimientos: | Una vez que acepte participar en este estudio, se realizará una toma de 5ml adicional a las muestras sanguíneas de rutina, así como toma de peso, talla, presión arterial de su hija (a). Además de algunos datos de su expediente clínico. |
| Posibles riesgos y molestias: | Ninguno |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: | El presente estudio no representa ningún costo para usted, con este estudio se conocerá la frecuencia de la resistencia a la insulina en niños en diálisis, la cual puede ser un riesgo que puede favorecer el daño del corazón y vasos sanguíneos de su hijo (a). |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | Los resultados de su hijo se le darán a conocer, en caso de que presentara resistencia a la insulina y se requiera algún tratamiento adicional se le notificará de inmediato. |
| Participación o retiro: | Usted deberá hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar esta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes del estudio. |
| Privacidad y confidencialidad: | CONFIDENCIALIDAD La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. CONSENTIMIENTO He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado, la cual describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me han brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria. |

En caso de colección de material biológico (si aplica):

- No autoriza que se tome la muestra.
Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

DRA. CIRCE GOMEZ TENORIO 54 54 6146

Colaboradores:

DRA. LESLIE NAYELI LARA GOMEZ CELULAR 5581 72 3368, DRA. MARIA DEL CARMEN DIAZ LEAL CRUZ

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS y/o comité de Ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza Unidad Médica de Alta Especialidad en Av. Jacarandas S/N Col. La Raza, Delegación Azcapozalco, Cd de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono 57425900.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal
Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

El servicio de Nefrología Pediátrica y la unidad de investigación del Centro Médico Nacional “La Raza” están realizando un estudio para conocer un poco más de tu terapia de diálisis y ayudarte a mejorar, para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en que durante la toma de muestras sanguíneas que se te realiza para el seguimiento de tu enfermedad se solicitará un tubo para muestra extra sin necesidad de dar otro piquete, esto será en una sola ocasión. Las posibles molestias que pudieras tener son dolor y un moretón en el área donde se realice el piquete para la toma de muestra.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que, si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información es confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie a quien pertenecen los resultados, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Tú y tus papás serán informados del resultado obtenido.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrito de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre.

Sí quiero participar

Nombre:

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha: _____ de _____.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| | | | | |
|-----------------------------|----------------|--------------------------------------|--|-------------|
| Nombre: | | | NSS: | |
| Edad: | Género: | Peso: | Talla: | IMC: |
| Etiología de la ERC: | | | Tiempo en DP: | |
| Prescripción de DP: | | Tipo de solución de diálisis: | Gramos de glucosa total en cavidad: | |

| | | | |
|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| Resultados | | | Fecha: |
| Glucosa: | Insulina: | Creatinina: | Urea: |
| PTH: | Ferritina: | PCR: | Hb: |
| Albúmina: | Colesterol: | Triglicéridos: | HbA1: |
| Índice HOMA: | | | |