



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

T E S I S

**ASOCIACIÓN DE NIVELES SERICOS DE
LEPTINA, ADIPONECTINA Y PORCENTAJE DE
GRASA CORPORAL CON ALTERACIONES
CARDIOMETABOLICAS EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

P R E S E N T A

DRA. SARA REYNA ALONSO FLORES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ.

ASESOR:

DRA. CLAUDA DEL CARMEN ZEPEDA MARTÍNEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. CLAUDIA DEL CARMEN ZEPEDA MARTÍNEZ
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN CMN SIGLO XXI IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Jueves, 06 de diciembre de 2016.

**M.C. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL DESARROLLO DE ALTERACIONES CARDIOMETABOLICOS EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-075

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YANEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

RESUMEN

INTRODUCCION: Las alteraciones cardiometabólicas se definen como aquellos factores que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes mellitus. La adiponectina es una proteína secretada por los adipocitos, con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y sensibilizadoras de insulina, encontrándose niveles séricos bajos en pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin embargo, en pacientes con ERC éstos niveles se encuentran incrementados asociándose a mayor mortalidad. Los niveles de leptina aumentan con el incremento de masa grasa y en la obesidad pierde la propiedad de inducir saciedad, preservando su efecto simpático en tejidos no termogénicos (corazón, riñón y suprarrenales) de tal modo que induce retención de sodio y vasoconstricción sistémica, participando así en la aparición de hipertensión.

OBJETIVO: Determinar la asociación de los niveles séricos de adiponectina, leptina y porcentaje de grasa corporal con la presencia de alteraciones cardiometabólicas en niños con ERC.

MATERIAL Y METODOS: se incluyeron un total de 78 pacientes con diagnóstico de ERC estadio 4 y 5, de 7 a 16 años de edad tratados en el Hospital de Pediatría CMN SXXI por el servicio de nefrología; determinándose en conjunto con la unidad médica de investigación en nutrición niveles de leptina, adiponectina, insulina y porcentaje de grasa corporal así como parámetros evaluados de manera rutinaria en la consulta externa como urea, paratohormona, colesterol, triglicéridos y HDL. Diseño del estudio: cohorte transversal observacional. Análisis estadístico: Para las variables con escala de medición cuantitativa se presentan con medidas de tendencia central ya que no tuvieron distribución normal. En el caso de las variables cualitativas, se expresan con porcentajes y frecuencias simples.

RESULTADOS: de un universo de 101 pacientes se incluyeron un total de 78 pacientes de los cuales la frecuencia por sexo fue de predominio masculino en un 52.5%, con una mediada de edad de 13.5 años. La causa principal de ERC de nuestra población fueron las uropatías en un 38.4% seguido de

etiología indeterminada. El tiempo de evolución de la ERC vario de 4 meses a 15 años, siendo en un 48.7% pacientes con hemodiálisis como terapia de sustitución renal. Con respecto al estado nutricional de nuestros pacientes la mediana de z score de IMC fue de -0.92 indicando cierto grado de desnutrición en nuestro grupo. Se encontraron alteraciones cardiometabólicas en 60 pacientes (76.9%). La principal alteración cardiometabólica encontrada es la hipertrigliceridemia en 39.7%, siendo esta de predominio en pacientes en etapa de pre-diálisis, con significancia estadística ($p=0.022$). Al establecerse la regresión logística de las variables evaluadas en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas observamos que los niveles de insulina ($OR=1.16$), el índice leptina/adiponectina ($OR=14.4$) y los niveles de paratohormona ($OR=1.001$), fueron factores de riesgo para presentar alteraciones cardiometabólicas. Al realizarse la regresión logística de las variables de confusión, se identificó que el índice leptina/adiponectina ($OR=127$) fue un factor de riesgo, mientras que el porcentaje de grasa fue un factor protector ($OR=0.81$) para presentar alteraciones cardiometabólicas, incluyendo la hipertensión arterial sistémica ($p=0.01$), independientemente del IMC, tiempo de evolución de la ERC, niveles de insulina, PTH y uremia

CONCLUSIONES: Se determinó que existe asociación de los niveles séricos del índice leptina/adiponectina como factor de riesgo y porcentaje de grasa como factor protector para la presencia de alteraciones cardiometabólicas en niños con ERC. El estado nutricional de niños con enfermedad renal crónica es deficiente encontrando hasta -3.78 desviaciones estándar del IMC, solo encontrándose 1 paciente con obesidad del total de pacientes estudiados (1.2%). La frecuencia de alteraciones de glucosa fue de 20.5%, hipercolesterolemia 32%, HDL bajo 33.3%, hipertrigliceridemia 39.7% en niños con enfermedad renal crónica. La frecuencia de hipertensión arterial en niños con enfermedad renal crónica fue de 87.1% correspondiente a 68 pacientes incluidos en el estudio.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	11
Definición y clasificación	11
Epidemiología.....	12
Factores de riesgo cardiometabólicos	13
Complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC	14
Vitamina D y riesgo cardiovascular	15
Hiperinsulinismo y complicaciones cardiovasculares.	17
Adiponectina y riesgo cardiovascular.	17
Leptina y riesgo cardiovascular	18
Relación leptina/adiponectina y factores de riesgo metabólicos	20
Porcentaje de grasa y riesgo cardiovascular	21
JUSTIFICACION	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
HIPÓTESIS.....	27
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
Lugar de realización del estudio:.....	28
Diseño del estudio:.....	28
Universo de estudio	28
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	28
Tamaño de muestra	29
ASPECTOS ÉTICOS.....	37
RESULTADOS	39
DISCUSION.....	48
CONCLUSIONES	56
ANEXOS	65
Anexo 1.....	65
Anexo 2.....	66
Anexo 3.....	69

Anexo 4.....	73
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	75

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública mundial. En los Estados Unidos, hay una creciente incidencia y prevalencia de insuficiencia renal, con pobres resultados y un alto costo. En el año 2000 la National Kidney Foundation (NKF) de Estados Unidos aprobó el desarrollo de guías de práctica clínica K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para definir la enfermedad renal crónica (ERC) y clasificar en etapas la progresión de la enfermedad, con el objetivo de unificar criterios y facilitar el diagnóstico precoz de la misma independientemente de la causa original. [1]

Definición y clasificación.

En el 2002 la National Kidney Foundation en las guías KDOQI definió como ERC a la disminución de la función renal expresada como la tasa de filtración glomerular (TRG) $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{SC}$ o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen. La tasa de filtrado glomerular (TFG) es ampliamente aceptada como el mejor índice para medir la función renal. [2]

La enfermedad renal crónica es progresiva y sigue un patrón constante que depende de su etiología y del propio paciente:

Estadio 1: daño renal con TFG normal o elevada

Estadio 2: ligera disminución de la TFG entre 89-60 ml/min/1.73m²SC, por lo general el paciente no tiene síntomas y el diagnóstico se establece de manera accidental.

Estadio 3: es la disminución moderada de la TFG entre 30-59 ml/min/1.73m²SC; dividiéndose en 2 etapas:

- 3a es el paciente con TFG entre 59-45 ml/min/1.73m²SC
- 3b con TFG 44-33 ml/min/1.73m²SC.

Cuando la función renal disminuye, en el torrente sanguíneo se acumulan sustancias tóxicas que ocasionan uremia. Los pacientes presentan síntomas y complicaciones originadas por la hipertensión, anemia y alteraciones por el metabolismo óseo.

Estadio 4: daño renal avanzado con disminución grave de la TFG entre 15-30 ml/min/1.73m²SC, presentan alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Estadio 5 o insuficiencia renal terminal: la TFG cae por debajo de 15 ml/min/1.73m²SC, en este estadio se requiere tratamiento sustitutivo. [1], [3]

Epidemiología.

La ERC afecta del 5 al 10% de la población mundial, en Estados Unidos el National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), estimó que cerca del 11% de la población presentaba algún grado de enfermedad renal crónica, el 3% de la población presentaba elevación de creatinina y el 70% de estos pacientes hipertensión arterial (HTA), la presencia de albuminuria fue de 12%; la incidencia es de 1-3 niños por millón de habitantes, identificándose en España de 30 a 40 casos

nuevos por año que ingresan al programa de diálisis y trasplante. La incidencia de América Latina tiene un amplio rango que va desde 2.8 a 15.8 casos nuevos anuales por millón de habitantes menores de 15 años, esto es debido a condiciones como: distribución geográfica de la población y la situación socioeconómica de cada país.[3]

Factores de riesgo cardiometabólicos

Los factores de riesgo cardiometabólicos se definen como aquellos que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes mellitus. [4] La fisiopatología es compleja: la obesidad abdominal produce lipólisis acelerada que se acompaña de incremento de la concentración de ácidos grasos libres y una excesiva oferta en el hígado, lo que condiciona resistencia a la insulina y secundariamente incremento en la concentración de insulina. Esta hiperinsulinemia trae como consecuencia hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia (aumento de colesterol VLDL y LDL) e hiperalfalipoproteinemia. Otro efecto de la hiperinsulinemia se ha asociado a la absorción de sodio e incremento de la actividad del sistema nervioso simpático lo que puede contribuir a la presencia de hipertensión. [5]

En un metaanálisis realizado por Galassi en el año 2006 se observó que el síndrome metabólico está asociado con un incremento en la mortalidad global (riesgo relativo= 1.3; intervalo de confianza del 95%, 1.17-1.56), por enfermedad cardiovascular (riesgo relativo= 1.74, intervalo de confianza del 95%, 1.29-2.35) y también a un aumento en la enfermedad coronaria e ictus; sin embargo lo anteriormente

mencionado está documentado en adultos; siendo la enfermedad coronaria poco frecuente en pacientes pediátricos. [6], [4]

Complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC.

Es bien sabido que los adultos con ERC tienen altas tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular en comparación con la población en general, sin embargo, dicho riesgo no es exclusivo de los adultos ya que ha sido documentada la enfermedad cardiovascular como una de las principales causas de muerte en la población pediátrica con enfermedad renal en pacientes pediátricos. Hay evidencia de que anomalías cardiovasculares comienzan en etapas tempranas de la enfermedad renal crónica independiente de la edad de inicio y el inicio de terapias de sustitución renal. [15] La enfermedad cardiovascular en la población pediátrica se deriva de una combinación de hipertensión, dislipidemia, metabolismo anormal de glucosa y obesidad, con factores de riesgo relacionados con la enfermedad renal crónica como producto calcio-fosforo, hiperparatiroidismo y anemia.

Las muertes cardiovasculares en adultos se determinan principalmente por enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca congestiva mientras que en la población pediátrica las causas de muerte son las arritmias, enfermedades valvulares, miocardiopatía y paro cardíaco. [16], [17]

La disfunción endotelial aparece en etapas tempranas de la enfermedad renal tanto en niños como en adultos, evidenciado en niños con terapias conservadoras, así como en diálisis. La rigidez arterial difusa y no oclusiva encontrada en niños y adultos jóvenes con enfermedad renal terminal es más a menudo debido a

calcificación medial y está fuertemente asociada a la uremia y factores específicos como hipertensión arterial, diálisis a largo plazo y niveles elevados de fosfato sérico.[17]

Datos recientes en edad pediátrica demuestran que existe una alta incidencia y prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular relacionados con la enfermedad renal crónica; los marcadores tempranos de miocardiopatía como son la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción ventricular izquierda, así como marcadores tempranos de aterosclerosis: aumento en el grosor intima-media de arteria carótida y la rigidez de la pared arterial carotídea se encuentran con frecuencia en esta población de pacientes.[18] [19]

La hipertrofia ventricular izquierda es la anomalía cardíaca más común en niños con ERC y se desarrolla incluso cuando ésta se encuentra en estadio 2 y progresa a medida que disminuye la enfermedad renal; causando primariamente disfunción diastólica, siguiendo la disfunción sistólica y llegando finalmente a la insuficiencia cardíaca. Un control efectivo de factores de riesgo modificables como la hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, anemia e hipertensión predicen de forma independiente la presencia de anomalías cardiovasculares podrían mejorar la supervivencia y la salud global de estos pacientes. [17]

Vitamina D y riesgo cardiovascular

El riñón es esencial para las acciones de la vitamina D, porque es el sitio principal de conversión de la 25-hidroxivita-mina D a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol (la vitamina D hormona circulante) y, también, porque mantiene los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) necesarios para la producción extrarrenal de

calcitriol. La activación del receptor de la vitamina D (RVD) por el calcitriol circulante, o por el producido localmente fuera del riñón, previene/atenúa el desarrollo de hiperparatiroidismo, calcificaciones ectópicas, hipertensión, inflamación sistémica, daño renal y cardiovascular, disminuyendo la morbimortalidad. La elevada frecuencia de aparición de estas alteraciones en individuos con deficiencia de vitamina D, pero con función renal y niveles de calcitriol normales y la alta incidencia de deficiencia de vitamina D, y no sólo de calcitriol en la ERC, sugieren que la suplementación con vitamina D podría mejorar los resultados de las terapias con calcitriol o sus análogos. Lamentablemente, la ERC induce complejas anomalías en la producción renal y extrarrenal de calcitriol y en la activación del RVD, que limitan la eficacia de corregir la deficiencia de vitamina D y calcitriol, minimizando riesgos.[20]

En el enfermo renal, la disminuida fotobiosíntesis en la uremia, la proteinuria, la diálisis peritoneal, la reducción de la 1-alfa-hidroxilación y de la reabsorción tubular de 25(OH) Vitamina D, los inhibidores de la calcineurina y la disminución de la hidroxilación hepática de la vitamina D asociada al hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, son causas y factores de riesgo de niveles bajos de vitamina D.

Dado que los niveles bajos de vitamina D en la población con enfermedad renal crónica y en diálisis ha sido asociada con hiperparatiroidismo secundario, baja densidad ósea, debilidad muscular, riesgo de caídas, síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis, calcificación vascular, rigidez arterial, deterioro cognitivo, progresión de la

enfermedad renal y mortalidad, y que la suplementación con vitamina D puede mejorar los niveles de PTH, la proteinuria, los niveles de 1,25(OH)D, los marcadores endoteliales cardiovasculares y los parámetros inflamatorios y teniendo en cuenta que puede ser administrada con seguridad debe ampliarse la suplementación en estos pacientes. [21]

Hiperinsulinismo y complicaciones cardiovasculares.

Las complicaciones nutricionales, metabólicas y cardiovasculares presentes en los pacientes urémicos pueden ser consecuencia de la acción anómala de la insulina. El hiperinsulinismo *per se* está directamente implicado con la patogénesis de la arteriosclerosis, ya que altera el metabolismo lipídico estimulando la síntesis hepática de los triglicéridos, además de que al ser la insulina el principal regulador de la actividad de la lipoproteinlipasa, inhibe la degradación de los triglicéridos, ambos implicados en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada presente en los pacientes urémicos. El exceso de PTH actúa como toxina urémica, e interfiere en la capacidad de la célula β pancreática de incrementar la secreción de insulina de forma apropiada en respuesta a la insulinoresistencia. [22]

Adiponectina y riesgo cardiovascular.

La adiponectina es una citocina específica de los adipocitos, abundante en plasma y tiene importantes efectos metabólicos pudiendo predecir eventos cardiovasculares. En un estudio realizado por *Takayoshi Tsutamoto, et al* se midieron en 449 personas con insuficiencia cardíaca crónica niveles plasmáticos de adiponectina total, adiponectina de bajo peso molecular, péptido natriurético

auricular y diferentes parámetros hemodinámicos, después de haber realizado un ajuste de acuerdo a variables clínicas asociadas a insuficiencia cardíaca incluida la hemodinámica, concluyéndose que la adiponectina plasmática total es más útil para evaluar el riesgo de mortalidad siendo un predictor en pacientes con insuficiencia cardíaca e índice de masa corporal normal en comparación que la adiponectina de alto peso molecular. [23]

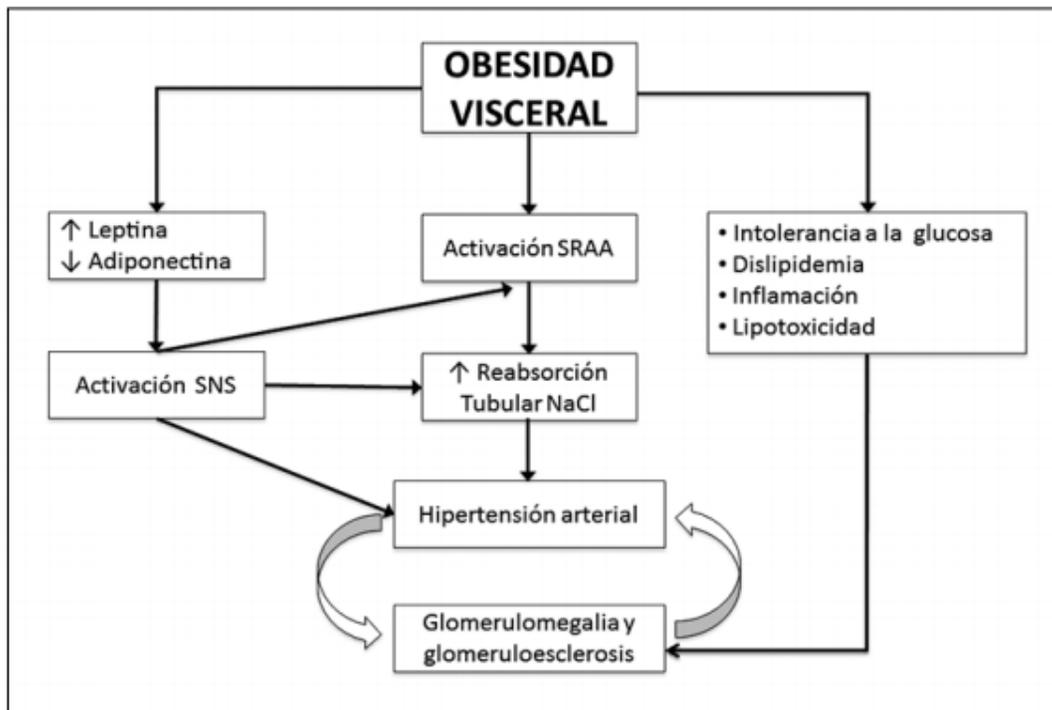
Se han reportado dos receptores los cuales pueden ligar adiponectina: adipoR1 y adipo R2; el segundo está localizado principalmente a nivel de podocitos y es activado a través de vía de las kinasas ante la presencia de adiponectina. Al haber activación de dicho receptor se determina una menor permeabilidad a la albumina por el diafragma de filtración, por lo que se ha planteado que la adiponectina puede tener un rol protector a nivel podocitario. [24]

Leptina y riesgo cardiovascular

La leptina es una proteína que ya se conoce desde el año 1950, siendo hasta 1994 que se consiguió determinar que se trata de una proteína de 167 aminoácidos que se expresa únicamente en el tejido adiposo; siendo su concentración mayor en individuos con sobrepeso que en los delgados. Se produce fundamentalmente en la grasa blanca y existe una relación entre niveles de leptina y depósitos de grasa, que se relacionan con el índice de masa corporal. Esta relación es curva en vez de completamente lineal, lo que sugiere que los niveles de leptina aumentan de forma exponencial con el aumento de masa grasa. Otros estudios han demostrado que los niveles de leptina son mayores en la grasa subcutánea que en la grasa visceral. [25]

La leptina se conoce como la hormona de la saciedad fisiológicamente secretada por el tejido adiposo, inhibe la síntesis y secreción de insulina disminuyendo el gasto energético y la ingesta alimentaria mediante estimulación de receptores hipotalámicos.[26]

Estudios prospectivos han encontrado que los niveles de leptina se asocian independientemente con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria sin poderse establecer un daño aterosclerótico directo. La leptina en la obesidad pierde la propiedad de inducir saciedad, preservando su efecto simpático en tejidos no termogénicos (corazón, riñón y suprarrenales) de tal modo que induce retención de sodio y vasoconstricción sistémica, participando así en la aparición de hipertensión. [5]



La leptina juega un papel en el metabolismo de las grasas y se correlaciona con resistencia a la insulina y otros marcadores del síndrome metabólico, demostrándose como predictor de eventos de enfermedad coronaria después de ajustar por índice de masa corporal (IMC) y otros factores de riesgo clásicos. [6]

Menon *et.al* midieron niveles séricos de leptina en 798 pacientes con enfermedad renal crónica encontrando mayor asociación con niveles elevados de leptina, disminución de tasa de filtrado glomerular, género femenino y mayor porcentaje de grasa corporal. [27]

Souza y cols identificaron una correlación positiva entre los niveles de leptina y el IMC ($r=0.063$), así como con el porcentaje de masa grasa ($r=0.563$) y correlación negativa entre los niveles de leptina y depuración de creatinina previo a pacientes que fueron sometidos a trasplante renal. Por otra parte, una cohorte realizada por López G. en 39 pacientes mexicanos se encontró una correlación entre los niveles de leptina e IMC fue de $r=0.33$ ($p<0.035$) y la correlación entre niveles de leptina y tasa de filtrado glomerular estimada por talla de $r=-0.002$; no significativa.

Relación leptina/adiponectina y factores de riesgo metabólicos

Se han evaluado las asociaciones de leptina, adiponectina así como del índice leptina/adiponectina, ejemplo de ello es un estudio de análisis transversal realizado por Agostinis et al. en 529 adolescentes portugueses de 12 a 18 años de edad demostrándose que la adiponectina fue un predictor significativo y negativo de la puntuación de factores de riesgo metabólicos (MRF) (niños: $\beta = -0.199$; $p < 0.001$; niñas: $\beta = -0.200$; $p < 0.001$); mientras que la leptina fue un factor predictivo positivo

significativo de puntuación de MRF (niños: $\beta = 0.553$; $p < 0.001$; niñas: $\beta = 0.399$; $p < 0.001$). La relación L / A también fue un factor predictivo positivo significativo de puntuación para MRF en ambos sexos (niños: $\beta = 0.593$; $p < 0.001$; chicas: $\beta = 0.461$; $p < 0.001$), concluyéndose que la relación L / A se asoció más fuertemente con la puntuación de MRF que la adiponectina o la leptina.[28]

Porcentaje de grasa y riesgo cardiovascular

El índice de masa corporal se utiliza para evaluar sujetos generales obesos y se considera un indicador fiable de la adiposidad. Sin embargo, el uso de este índice tiene algunas limitaciones en los niños debido a que la relación entre la masa grasa y sin grasa varía entre las edades.[29] Debido a esto también se sugiere que el perímetro de cintura es superior para medir la obesidad relacionada con los factores de riesgo cardiovasculares, ya que en forma indirecta cuantifica la cantidad acumulada de grasa abdominal relacionada tanto a la grasa subcutánea abdominal y la grasa intraabdominal. El índice de masa corporal elevado es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal (OR 1,23, IC 95%) con un RR de 1.87 en personas con sobrepeso. La obesidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de hipertensión [5]

Actualmente un mejor método que permite medir en forma no invasiva y a un bajo costo la grasa corporal es la bioimpedancia. [2]

Debido a esto también el perímetro de cintura es superior para medir la obesidad relacionada con los factores de riesgo cardiovasculares, ya que en forma indirecta

cuantifica la cantidad acumulada de grasa abdominal relacionada tanto a la grasa subcutánea abdominal y la grasa intraabdominal. [30]

Los modelos teóricos de la composición corporal dividen el cuerpo en dos, tres o múltiples compartimentos:

* En el modelo de dos compartimentos, el cuerpo se divide en la masa libre de grasa y grasa. Bioimpedancia es un método utilizado para evaluar la composición corporal basado en el modelo de dos compartimentos. El modelo de dos compartimentos es útil en la práctica clínica debido a la facilidad con que se puede medir la grasa corporal y la masa libre de grasa y la simplicidad con que se pueden evaluar sus cambios durante la salud y la enfermedad. [2]

* En el modelo de tres compartimentos, el cuerpo se divide en grasa, masa libre de grasa y hueso. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es un método para evaluar la composición corporal basado en el modelo de tres compartimentos. La masa libre de grasa y la grasa corporal aumentan con la edad durante toda la infancia, pero varían a una edad dada según el sexo y la raza o la etnia. [2]

* Los modelos de varios compartimentos reducen los errores inherentes al modelo de dos compartimentos al dividir el cuerpo en componentes en función de su composición atómica, molecular, celular o tisular. Aunque estos modelos describen la composición corporal de manera más precisa, las técnicas requeridas para medir estos componentes están limitadas a los entornos de investigación. [2], [31]

El análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) se basa en una corriente eléctrica para medir la masa libre de grasa (FFM) y grasa del cuerpo. Los tejidos delgados del

cuerpo, debido a sus electrolitos disueltos, son los principales conductores de la corriente eléctrica, mientras que la grasa corporal y el hueso son conductores relativamente pobres. Por lo tanto, BIA mide principalmente el agua corporal total a partir de la cual se obtiene una estimación de FFM.[31], [32] La BIA se utiliza con frecuencia porque no es invasivo, portátil y de bajo costo. Sin embargo, pequeños cambios en el agua corporal resultan en grandes diferencias en la estimación de la FFM.

La colocación de los electrodos es específica del sitio y puede componer errores de medición. La colocación de los electrodos afectará la capacidad de predecir el porcentaje de grasa corporal. Los modelos de pies a pies (p. Ej., Tanita SC-240) miden la resistencia en la parte inferior del cuerpo y solo tienen una precisión justa. Los modelos de mano a pie (p. Ej., Biodinámica) miden la resistencia en la parte inferior y superior del cuerpo. [32]

El exceso de peso es el factor de riesgo de enfermedad cardiovascular más prevalente y ciertamente el factor que menos mejora en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida. La asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular es compleja y no se limita a factores mediadores tradicionales como hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus.[33], [15]

JUSTIFICACION

La prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos ha ido incrementando paulatinamente. Así mismo se han identificado diversas complicaciones que se presentan conforme progresa la enfermedad renal, lo cual contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos con enfermedad renal.

La patología cardiovascular en estos pacientes no se explica únicamente por la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, hipertensión, diabetes, hiperlipemia, etc.). Por ello, se postula que la presencia de factores de riesgo cardiovascular “nuevos” (hiperfibrinogenemia, el estrés oxidativo, la inflamación, incremento sérico de leptina, etc.) o relacionados con el estado urémico (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hiperparatiroidismo, acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, etc.) podrían explicar esta mayor morbimortalidad cardiovascular.

Este riesgo cardiovascular elevado comienza en etapas iniciales antes de que se desarrolle la insuficiencia renal avanzada. Aún grados leves de disfunción renal, indicados por la albuminuria, aumentan el riesgo cardiovascular, porque reflejan la salud microvascular, incluyendo la función endotelial.

Los pacientes urémicos presentan una disfunción endotelial, que es aparente incluso antes de iniciar tratamiento sustitutivo renal, y que persiste o se agrava cuando los pacientes están en diálisis. Por todo ello, estos pacientes deben ser considerados como un grupo de alto riesgo cardiovascular, y el tratamiento de los

factores de riesgo cardiovascular debe ser precoz, agresivo y multifactorial para intentar reducir la elevada morbimortalidad cardiovascular que padecen.

Los pacientes con obesidad abdominal tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular, por tal motivo los pacientes con riesgo cardiometabólico requerirán controlar adecuadamente los factores que lo componen, parte de ello es la administración de múltiples fármacos, lo cual supone un alto coste económico y dificulta el cumplimiento de la terapia; por lo cual es conveniente promover la mejora de los hábitos de vida para lograr el máximo control no farmacológico del riesgo cardiometabólico y el uso racional de medicamentos, contribuyendo a un tratamiento eficaz y a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha documentado que los pacientes con ERC presentan porcentajes elevados de grasa corporal la cual se asocia principalmente a un incremento en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular de hasta 10 a 20 veces más comparado con una población sin enfermedad renal.

Se conoce que las complicaciones cardiovasculares, es decir el infarto agudo al miocardio y la enfermedades cerebrovasculares son la causa más frecuente de mortalidad en pacientes adultos con enfermedad renal crónica; sin embargo, es muy limitada la información donde se documenta la frecuencia de los factores pronósticos cardio-metabólicos en la edad pediátrica siendo conocidos hasta el momento los niveles séricos de leptina, adiponectina y porcentaje de grasa corporal, por esta razón surge la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre niveles séricos de adiponectina, leptina y porcentaje de grasa con las alteraciones cardiometabólicas en niños con enfermedad renal crónica?

HIPÓTESIS

Se espera que los niños con insuficiencia renal crónica y niveles altos de leptina, porcentaje de grasa o niveles bajos de adiponectina, tendrán mayor riesgo (RR=3) de presentar alteraciones cardiometabólicas.

.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la asociación de los niveles séricos de adiponectina, leptina y porcentaje de grasa con la presencia de alteraciones cardiometabólicas en niños con ERC.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir cuáles son las principales alteraciones cardiovasculares presentadas en niños con enfermedad renal crónica.
2. Describir el estado nutricional de niños con enfermedad renal crónica.
3. Describir la frecuencia de alteraciones en la glucosa, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia en niños con enfermedad renal crónica.
4. Describir la frecuencia de hipertensión arterial en niños con enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicio de nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio: transversal observacional comparativo

Universo de estudio: Pacientes con ERC estadio 4 y 5 en sustitución renal con diálisis peritoneal o hemodiálisis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

1. Pacientes con ERC.
2. Ambos sexos
3. De 6 a 16 años de edad (escolares y adolescentes)

Criterios de exclusión

1. Trasplante renal
2. Que no se les pueda realizar bioimpedancia por condiciones generales del paciente (Arnold Chiari tipo II y Parálisis cerebral infantil)

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

Tamaño de muestra

Se espera que los niños con insuficiencia renal crónica y niveles altos de leptina, porcentaje de grasa o niveles bajos de adiponectina, aumentará el riesgo (RR=3) de presentar alteraciones cardiometabólicas.

Se obtiene un total de 50 pacientes

Con estos datos se realizó un cálculo de tamaño de muestra a través del programa EPI INFO (<https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>) un α de 0.05 ($Z_{\alpha}=1.96$) y una β de 0.80 ($Z_{1-\beta}=0.84$).

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Factores cardiometabólicos:

a. OBESIDAD

Definición conceptual: estado con peso corporal excesivamente por encima del peso ideal, generalmente debido a acumulación de exceso de grasa en el cuerpo.

Definición operacional: obesidad definida por IMC considerándolo como obesidad aquel con un percentil mayor a 95%.

Ausente/presente

b. HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

Definición conceptual: disminución patológica de la concentración plasmática de alfa lipoproteínas (colesterol de lipoproteína de alta densidad HDL)

Definición operacional: Colesterol HDL menor de 40mg/dl, muestra tomada por punción venosa con ayuno de 12 horas.

c. HIPERTRIGLICERIDEMIA

Definición conceptual: elevación patológica de la concentración plasmática de triglicéridos.

Definición operacional: cifras de triglicéridos <150mg/dl, muestra tomada por punción venosa con ayuno de 12 horas.

d. HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA

Definición conceptual: elevación patológica en forma persistente de la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales.

Definición operacional: presión arterial sistémica en percentil mayor a 90 para peso, talla y género.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. ADIPONECTINA

Definición operacional: hormona sintetizada por el tejido adiposo la cual participa en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: mcg/ml

2. LEPTINA

Definición operacional: hormona lipostática sintetizada en los adipocitos, que actúa en contra de la formación de acumulo excesivo de tejido graso y estimulando la saciedad.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/mL

3. PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL

Definición operacional A través de bioimpedancia se realizará determinación del porcentaje de grasa corporal.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: Porcentaje

VARIABLES DE CONFUSIÓN

1. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ERC.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde la primera consulta en nuestra unidad hasta el momento de incluirlos en el protocolo

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: meses

2. TIPO DE SUSTITUCIÓN DIALITICA

Definición operacional: Tipo de tratamiento empleado en la insuficiencia renal crónica con el fin de eliminar sustancias tóxicas y se incluirá el tratamiento de sustitución al momento de la exploración física

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición: Diálisis peritoneal, Hemodiálisis

VARIABLES DESCRIPTIVAS

1. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Definición operacional: Se le define como las causas que nos condicionan lesión renal progresiva y se tomará del registro como etiología de la ERC a la establecida en el expediente clínico por el servicio de Nefrología Pediátrica.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición:

- Glomerulopatía crónica inespecífica
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- Glomerulopatía membranoproliferativa
- Malformación de vías urinarias

- Otras

2. EDAD.

Definición operacional: Edad al momento de incluirlos en el protocolo

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: años y meses

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Antes del inicio del estudio, el proyecto se someterá a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud para su aprobación
2. En la base de datos del proyecto de investigación se obtuvieron los datos del paciente como nombre, afiliación, edad, sexo.
3. La somatometría (peso, talla, IMC, porcentaje de grasa) y toma de los estudios (perfil de lípidos, adiponectina y leptina sérica) se realizó en ayuno de 8 horas
4. Del expediente se recabaron los datos de la función renal
5. Las variables registradas se captarán en una hoja diseñada específicamente para dicho estudio (**anexo 1**).
6. Al reunir los datos requeridos para el presente estudio, se ingresarán en una base de datos para computadora personal; y, posteriormente se realizará el análisis utilizando el programa estadístico STATA v12.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se realizó la prueba de Shapiro Wilk y se demostró una distribución diferente a la normal, por lo que se utilizó mediana, mínimo y máximo.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos: con y sin alteraciones cardiometabólicas.

Para comparar la diferencia entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi² o exacta de Fisher, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó U de Mann Whitney.

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para identificar el impacto que tiene las adipocitocinas, independientemente de las variables de confusión, como el tipo de terapia dialítica, estadio de la ERC, tiempo de evolución de la ERC y el score Z del IMC.

RECURSOS

Humanos: Participarán en el estudio un médico de la Unidad de Investigación en Nutrición CMN Siglo XXI, un residente de segundo año de nefrología pediátrica y un asesor metodológico.

Físicos: Se utilizaron los recursos con que cuenta el Hospital para la atención integral de los pacientes.

Financieros: Los gastos derivados del estudio serán cubiertos por los investigadores.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se solicitará la aprobación y enmienda del protocolo inicial a los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, para poder revisar los expedientes de los pacientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será explorar la utilidad de la adiponectina y leptina como factor pronóstico para el desarrollo de factores cardiometabólicos como el incremento sérico de triglicéridos o del score Z del IMC en esta población.

Confidencialidad

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tienen acceso a esta información.

De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

Forma de selección de los pacientes

Se incluyó a todos los pacientes con el diagnóstico de ERC que reciben atención en la UMAE del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría con el número de folio R-2018-3603-075

RESULTADOS

Descripción de la población

De un universo de 101 pacientes con ERC, se excluyeron a 5 pacientes que contaron con trasplante renal durante la realización del estudio, 7 eliminados por expediente clínico incompleto y 11 no aceptaron ser ingresados al estudio; estudiándose finalmente un total de 78 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadios 4 y 5.

Tabla 1. Características generales de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).		
		Mediana (mínimo-máximo) n= 78
Edad (años)		13.5 (6-16)
Sexo*	Femenino	37 (47.5 %)
	Masculino	41 (52.5%)
Peso (kilogramos)		36.05 (14.3- 67.2)
Talla (centímetros)		145 (98-171)
Z score IMC		-0.92 (-3.78 - 1.9)
Porcentaje de grasa corporal n= 76	Total 76	23.1 (8.6 – 41.3)
	Femenino 37 (48.6%)	5 (8.6 –41.3)
	Masculino 39 (51.3%)	18.9 (11.4-35.2)
Edad al diagnóstico de la ERC		10 (0.08- 15)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)		2 (0.11 - 15)
Tiempo de evolución en terapia sustitutiva (meses)		13 (1.0 - 122)
Etiología*	Glomerulopatía	14 (17.94)
	Tubulopatía	2 (2.56)
	Inmunológica	5 (6.41)
	Enuresis Primaria	6 (7.69)
	Uropatía	30 (38.46)
	Enfermedad quística	3 (3.84)
	Indeterminada	18 (23.07)
Terapia de sustitución renal	Hemodiálisis	38 (48.7)
	Diálisis peritoneal	31 (39.8)
	Ninguna (pre diálisis)	9 (11.5)

*Frecuencia (%)

Se estudiaron pacientes entre 6 y 16 años, de los cuales observamos que la mediana de edad de la población estudiada fue de 13,5 años, encontrándose que frecuencia por sexo fue de predominio masculino con 41 niños correspondiente al 52.5% de los 78 pacientes incluidos. (Tabla 1)

Por otra parte, el peso que se presenta en nuestra población cuenta con una mediana de 36.5kg y z score de IMC de -0.92 no encontrándose en este tipo de pacientes cierto grado de sobrepeso u obesidad. Se midió porcentaje de grasa corporal total en un numero de 76 pacientes, descartándose a 2 por causas anatómicas las cuales impidieron la realización de dicha medición, con grupo femenino conformado por 37 pacientes (48.6%) y 39 de sexo masculino (51.3%).

La causa principal de ERC de nuestra población fueron las uropatías en un 38.4% correspondiente a 30 pacientes, seguido de etiología indeterminada en un 23.07% (Tabla 1).

La mediana de edad al diagnóstico de enfermedad renal crónica fue a los 10 años de edad con un tiempo de evolución de 0.11 a 15 años, el de la evolución de la ERC vario de 4 meses a 15 años y el de terapia sustitutiva de 1.0 hasta 122 meses de evolución.

De la población total estudiada el 48.7% (n=38) de 78 pacientes cuenta con hemodiálisis como terapia de sustitución renal, el 39.7% diálisis peritoneal y el 8.9% aún se encuentra en un estadio 4 de la enfermedad renal crónica.

Perfil de la función renal

Con respecto a la funcionalidad renal de los pacientes incluidos en el estudio se midieron los niveles de hemoglobina, urea, paratohormona (PTH), calcio y fósforo; entre éstos la uremia fue una de las pruebas con mayor frecuencia identificadas en 74 pacientes (94.8%) con una mediana de 104.5mg/dL, en segundo lugar se presentó anemia en 54 pacientes (69.2%), solo se contó con medición de KT/V urea en 38 pacientes, observándose alteración en 23 pacientes (60.52%); seguido de alteraciones del metabolismo calcio-fósforo como hiperparatiroidismo en 47 pacientes (60.2%) con una mediana de 449 pg/dL, hiperfosfatemia en 44 pacientes (56.4%), la hipovitaminosis D en 33 pacientes (51.56%), la hipocalcemia en 12 pacientes (15.3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la funcionalidad renal entre adolescentes con enfermedad renal crónica (ERC) (n=78)	
	Mediana (min-máx.)
Hemoglobina (gr/dl)	10.65 (5.2 – 15.3)
Anemia*	54 (69.2)
Urea (mg/dl)	104.5 (19.1 – 364)
Uremia*	74 (94.8)
Paratohormona (pg/dl)	449 (0.95 – 2500)
Paratohormona alterada*	47 (60.2)
Calcio (mg/dl)	9.15 (4.6 – 11.1)
Hipocalcemia *	12 (15.3)
Fosforo	5.2 (1.68 – 11.5)
Hiperfosfatemia*	44 (56.4)
Vitamina D	19 (3.5 – 58)
Vitamina D alterada*	33 (51.56)
KT/V (n=38)	1.33 (0.51 – 1.5)
KT/V alterado*	23 (60.52)

*frecuencia (%)

Perfil lipídico y alteraciones cardiometabólicas

Con respecto al perfil bioquímico valorado en nuestros pacientes (Tabla 3), la hipertensión arterial sistémica y la hipertrigliceridemia fueron los factores más frecuentes

Tabla 3. Perfil bioquímico y alteraciones cardiometabólicas de los pacientes con ERC incluidos en el estudio (n=78)			
PERFIL BIOQUÍMICO	Mediana (Mín.- máx)	ALTERACIONES CARDIOMETABOLICAS	Frecuencia (%)
Z score IMC	-0.92 (-3.78 – 1.9)	Obesidad	1 (1.2)
Glucosa (<126 mg/dl)	91 (45 – 199)	Hiperglucemia	16 (20.5)
Colesterol (<170 mg/dL)	147.2 (99 – 374)	Hipercolesterolemia	25 (32)
HDL (>40 mg/dL)	45.5 (16 – 95.1)	HDL disminuido	26 (33.3)
LDL (<100 mg/dL)	73.15 (27.1 – 137.3)	LDL elevado	6 (7.7)
Triglicéridos (<150 mg/dL)	137 (27 – 531)	Hipertrigliceridemia	31 (39.7)
Adiponectina (4.88-7.28 µg/mL)	6.08 (1.39 – 7.32)	-	-
Leptina (2.6 – 6.2 ng/mL)	4.44 (0.58 – 7.00)	-	-
Insulina (1.8 – 24.6 mU/L)	12.2 (2.00 – 73.1)	-	-
-	-	Hipertensión arterial sistémica	66 (84.6)

En cuanto al estudio de alteraciones cardiometabólicas, al menos 1 de éstas se encontraron en 68 pacientes (87.2%), y si excluimos la presencia de HAS como factor cardiometabólico se identificó a 60 pacientes (76.9%). Al analizar la frecuencia de cada factor cardiometabólico de acuerdo con el tipo de sustitución renal, se pudo observar, con significancia estadística, que los pacientes en pre-diálisis tuvieron una mayor frecuencia de hipertrigliceridemia en comparación a los otros grupos. (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de las alteraciones cardiometabólicas de acuerdo al tipo de terapia de sustitución renal (n=78)

	Frecuencia (%)			P
	Hemodiálisis n=38	Diálisis Peritoneal n=31	Pre-diálisis n=9	
Obesidad	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0.533
Hiperglucemia	9 (23.7)	6 (19.3)	1 (11.1)	0.788
Hipercolesterolemia	10 (26.3)	12 (38.7)	3 (33.3)	0.544
HDL disminuido	15 (39.5)	10 (32.3)	1 (11.1)	0.287
LDL elevado	1 (3.6)	4 (12.9)	1 (11.1)	0.198
Hipertrigliceridemia	11 (28.9)	15 (48.4)	7 (77.8)	0.022
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	12 (31.6)	11 (35.5)	5 (55.6)	0.420
Alteración cardiometabólica	32 (84.2)	27 (87.1)	9 (100)	0.709
Alteración cardiometabólica excluyendo HAS	29 (76.3)	24 (77.4)	7 (77.7)	1.00

Al analizar las variables que impactaron sobre la presencia de hipertrigliceridemia, se pudo corroborar el impacto que tiene el tipo de sustitución renal sobre esta alteración cardiometabólica (Tabla 5).

Tabla 5. Regresión logística para identificar los factores relacionados a la presencia de hipertrigliceridemia (n=76)

Variable	OR	IC 95%	P
Insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	1.05	1.003 – 1.10	0.035
Tiempo de evolución (meses)	0.99	0.98 – 1.01	0.896
Tipo de terapia sustitutiva	0.29	0.12 – 0.70	0.006
Z score IMC	0.63	0.40 – 0.98	0.045
Urea (mg/dl)	1.006	0.99 – 1.01	0.155
Paratohormona (pg/ml)	1.001	0.99– 1.001	0.230

Pacientes con alteraciones cardiometabólicas y sin ellas, excluyendo hipertensión arterial como alteración

Al contar con el total de pacientes que presentaban alteraciones cardiometabólicas (excluyendo hipertensión arterial) (n= 60, 76.9%), se comparó con el grupo que no las presentaba con la finalidad de observar las características generales entre ambos, no encontrando diferencia en el tiempo de evolución, tratamiento sustitutivo real entre ambos ni del porcentaje de grasa corporal total (Tabla 6).

Tabla 6. Características generales y bioquímicas entre ambos grupos de pacientes estudiados

	Con alteraciones cardiometabólicas (n=60)		Sin alteraciones cardiometabólicas (n=18)		P
	Mediana	Min – Max	Mediana	Min – Max	
Edad	13	6 – 16	14	9 – 16	0.838
Peso	36	14.3 – 67.2	36.4	25.8 – 59.1	0.910
Talla	145	98 – 165	144	124 – 171	0.770
Z score IMC	-0.88	-3.78 – 1.9	-1.12	-2.42 – 0.81	0.379
Edad al diagnóstico ERC (años)	10	0.1 – 16	12	3 – 16	0.608
Tiempo de evolución (años)	2	0.1 – 15	2	0.5 – 12	0.923
% grasa corporal total	23.1	12.3 – 41.3	23.6	8.6 – 38	0.363
Hemoglobina (gr/dl)	10.5	7.4 – 14.8	10.75	5.2 – 15.3	0.280
Anemia*	39 (65.0)		15 (83.3)		0.283
Urea (mg/dl)	107.2	19.1 – 364	88.1	24.5 – 266	0.389
Uremia*	57 (95.0)		17 (94)		0.226
Paratohormona (pg/dl)	487.9	0.95 – 2500	225.5	21.9 – 2137	0.013
Paratohormona alterada*	36 (60.0)		11 (61.1)		0.100
Calcio (mg/dl)	9.3	4.6 – 11.1	9	7.5 – 10.9	0.660
Hipocalcemia*	10 (16.6)		2 (11.1)		0.174
Fosforo	5.45	1.7 – 11.5	4.78	1.68 – 8.9	0.433
Hiperfosfatemia*	35 (58.3)		9 (50)		0.076

*Frecuencia (%)

Al comparar específicamente las adipocinas de interés en nuestro estudio entre ambos grupos se observó que se encontraba significancia estadística con los niveles insulina con una ($p=0.010$) (Tabla 7).

	Con alteraciones cardiometabólicas (n=60)		Sin alteraciones cardiometabólicas (n=18)		P
	Mediana	Min – Max	Mediana	Min – Max	
Adiponectina($\mu\text{g/mL}$)	6.08	1.75 – 7.32	6.08	1.39 – 7.16	0.348
Leptina (ng/mL)	4.74	0.58 – 7.0	3.61	1.31 – 6.63	0.176
Índice leptina/adiponectina	0.95	0.08 – 1.71	0.53	0.21 – 1.56	0.312
Insulina (mU/L)	14.4	3.35 – 73.1	8.69	2.0 – 32.7	0.010

Al establecerse la regresión logística de las variables evaluadas en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas observamos que los niveles de insulina (OR=1.16), el índice leptina/adiponectina (OR=14.4) y los niveles de paratohormona (OR=1.001), fueron factores de riesgo para presentar alteraciones cardiometabólicas. (Tabla 8).

Variable	OR	IC 95%	P
Insulina ($\mu\text{U/mL}$)	1.16	1.04 – 1.30	0.008
Índice leptina/adiponectina	14.4	1.06 – 196.2	0.04
Porcentaje de grasa (%)	0.93	0.83 – 1.03	0.20
Tiempo de evolución (meses)	1.01	0.99 – 1.16	0.99
Tipo de terapia sustitutiva	1.25	0.42 – 3.73	0.68
Z score IMC	0.66	0.33 – 1.33	0.25
Urea (mg/dl)	7.64	0.18 – 381	0.27
Paratohormona (pg/ml)	1.001	1.000 – 1.003	0.04

Pacientes con alteraciones cardiometabólicas y sin ellas, incluyendo hipertensión arterial como alteración

Por otra parte, se decidió dividir a los pacientes de acuerdo con la presencia de alteraciones cardiometabólicas, incluyendo la hipertensión como un factor cardiometabólico; identificándose 68 pacientes (87.2%) con alteraciones cardiometabólicas y 10 pacientes sin ellas.

Al comparar los niveles de las adipocitocinas entre los grupos se identificó que los niveles adiponectina fueron menores en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas, así como los niveles del índice leptina/adiponectina. Sin encontrar diferencia en el porcentaje de grasa corporal (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de variables estudiadas de pacientes con y sin alteraciones cardiometabólicas, incluyendo hipertensión arterial

	Con alteraciones (n= 68)		Sin alteraciones (n= 10)		P
	Mediana	Min – Max	Mediana	Min – Max	
Leptina (ng/mL)	4.52	0.58 – 7.0	3.67	1.31 – 6.19	0.12
Adiponectina ((µg/mL)	0.98	0.0 – 70.79	5.79	1.75 – 6.73	0.05
Índice leptina/adiponectina	0.95	0.08 – 1.71	0.61	0.21 – 1.08	0.04
Grasa corporal (%)	23.1	8.6 – 41.3	23.7	14.3 - 38	0.30
Colesterol (mg/dl)	147.2	99 – 374.2	145.8	108.9 – 235.7	0.13
Triglicéridos (mg/dl)	136.5	70 - 531	169	27 – 319.1	0.001
Insulina (mU/L)	12.9	2 – 73.1	9.42	2.18 – 46	0.06
Urea (mg/dL)	95.5	19.1 – 364	128	48.1 – 266	0.10
PTH (pg/mL)	470.1	0.95 - 2500	280	21.9 – 2010	0.36
Hemoglobina (gr/dl)	10.5	5.2 – 15.3	11.35	7.7 – 14	0.51
Anemia*	48 (70.5)		6 (60)		0.634
Urea (mg/dl)	95.5	19.1 – 364	128	48.1 – 266	0.17
Uremia*	64 (94.1)		10 (100)		0.078
Paratohormona (pg/dl)	470.1	0.95 – 2500	280	21.9 – 2010	0.46
Paratohormona alterada*	42 (61,7)		5 (50)		0.37
Calcio (mg/dl)	9.1	4.6 – 11.1	9.65	8.6 – 10.4	0.24
Hipocalcemia *	11 (16.1)		1 (10)		0.16
Fosforo	5.15	1.68 – 11.5	5.53	3.2 – 6.6	0.30
Hiperfosfatemia*	37 (54.4)		7 (70)		0.21

*frecuencia (%)

Al realizarse la regresión logística de las variables de confusión, se identificó que el índice leptina/adiponectina (OR=127) fue un factor de riesgo, mientras que el porcentaje de grasa fue un factor protector (OR=0.81) para presentar alteraciones cardiometabólicas, incluyendo la hipertensión arterial sistémica ($p=0.01$), independientemente del IMC, tiempo de evolución de la ERC, niveles de insulina, PTH y uremia (Tabla 10).

Tabla 10. Regresión logística de variables evaluadas en los pacientes estudiados con alteraciones cardiometabólicas, incluyendo hipertensión arterial (n=68)

Variable	OR	IC 95%	p
Leptina/adiponectina	127.7	1.89 – 8589	0.02
Grasa total (%)	0.81	0.68 – 0.97	0.02
Tiempo de evolución (meses)	1.008	0.97 – 1.03	0.55
Tipo de terapia sustitutiva	0.70	0.12 – 3.95	0.69
Z score IMC	1.07	0.40 – 2.84	0.87
Insulina (mU/L)	1.23	0.96 – 1.57	0.08
Uremia	177	0.15 – 197994	0.14
PTH (pg/mL)	1.00	0.99 – 1.00	0.26

DISCUSION

Hallazgos principales

- La alteración cardiometabólica más frecuente fue la hipertensión arterial en el 84.6%, seguido por hipertrigliceridemia (39.7%) seguido por niveles bajos de HDL en un 33.3%
- El tipo de sustitución renal tuvo impacto sobre la hipertrigliceridemia, siendo más frecuente en los pacientes con pre-diálisis
- La obesidad fue el factor cardiometabólico menos frecuente, identificado en un solo paciente (1.2%)
- El 76.9% de los pacientes tuvieron alguna alteración cardiometabólica, excluyendo la presencia de hipertensión, mientras que cuando se incluyó la hipertensión arterial, se presentó las alteraciones cardiometabólicas en un 87.2%
- Al analizar los factores relacionados a la presencia de alteraciones cardiometabólicas se identificó que el índice leptina/adiponectina fue un factor de riesgo.
- La uremia fue una de las principales pruebas de función renal alteradas con una frecuencia de 94.8% secundaria al no alcanzar un KT/V objetivo reportado en la literatura (dosis mínima óptima de KT/V urea 1,3 en hemodiálisis y 1.7 semanal en diálisis peritoneal) encontrándose KT/V media 1.33; mín 0.51 – máx 1.5. [34][35]

La insuficiencia renal se asocia con varios cambios metabólicos que están relacionados con la presencia de un riesgo cardiovascular más alto. En las últimas

dos décadas se han buscado otros factores para predecir el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas con el fin de prevenir la ECV en estos pacientes, siendo las adipocinas de los factores más estudiados recientemente.

Mundialmente se ha reportado una mayor incidencia y prevalencia de ERC en hombres que en mujeres, concordando la población del presente estudio. Así mismo la etiología de nuestros pacientes es comparable con la reportada por Peco-Antic *et al.* en el que se reportaban las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario como causa de la ERC en un 48% correspondiendo en nuestro grupo al 38.4% de los pacientes, la etiología indeterminada en el 23.07% y en un 17.9% las glomerulopatías.[36]

La dislipidemia es común en pacientes portadores de enfermedad renal crónica, siendo las anomalías de lipoproteínas las primeras en desarrollarse en estadios tempranos de la pérdida de la función renal. Típicamente se caracteriza por elevaciones de los triglicéridos y descenso de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La elevación de triglicéridos se debe a la producción aumentada y eliminación disminuida de lipoproteínas ricas en triglicéridos por los cambios en enzimas y proteínas reguladoras, consecuentemente el colesterol no HDL y las apo B están claramente incrementados. Los pacientes en estadios 3-5 tienen una dislipidemia mixta y el perfil lipídico es altamente aterogénico con efectos adversos en todas las lipoproteínas. [37]

El disturbio más común en alteraciones de lípidos es la hipertrigliceridemia que afecta a más de la mitad de los pacientes, al contrario de la hipercolesterolemia que es significativamente menos frecuente, ocurriendo en alrededor del 10%, aunque el

descenso de colesterol HDL afecta entre el 50 y 70% de los pacientes. Entre los mecanismos fisiopatológicos para explicar estos cambios es la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y consecuentemente disminución del catabolismo de las VLDL, lo que conduce a un aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL; en pacientes pediátricos, se reporta que de la misma manera, la principal alteración es la hipertrigliceridemia presente en un 33%, mientras que los niveles bajos de HDL se ve en 20% de los pacientes, en nuestro estudio la hipertrigliceridemia correspondió a un porcentaje mayor a lo mencionado (39.7%) así como de niveles bajos de c-HDL en 33.3%, sin embargo no se ha reportado bibliografía que sustente la significancia estadística en pacientes en etapa de pre-diálisis de presentar esta hipertrigliceridemia, como en nuestro estudio al contar en 7 de 9 pacientes (77.8%) una significancia estadística ($p=0.022$); por lo que se sospecha que la principal causa posible sea el mal apego dietético de los pacientes en dicho estadio comparado con los pacientes que ya cuentan con alguna terapia de sustitución renal. La hipertrigliceridemia de manera principal se ha reportado en pacientes en estadio 5 con terapia de sustitución renal en diálisis peritoneal en comparación con pacientes en hemodiálisis; esto último explicado por la sustitución en el dializado del acetato por el bicarbonato, dado que una parte del acetato absorbido se convierte en acetilCoA que se metaboliza en ácidos grasos libres aumentando la síntesis de triglicéridos, por otra parte la utilización de membranas de alta permeabilidad (polisulfona o triacetato de celulosa) reduce la producción de factores inflamatorios y otros inhibidores de la LPL sérica; concordando con lo encontrado en nuestro estudio observando mayor predominio

de hipertrigliceridemia en pacientes 15 con diálisis peritoneal (48.4%) vs 11 en hemodiálisis (28.9%) [32] [38]

En pacientes con enfermedad renal estadio 1-5 se sugieren cambios al estilo de vida: modificaciones de la dieta, reducción del peso, aumento de la actividad física y tratamiento de la hiperglicemia si es que existe; ante lo cual se ha tomado la medida de recomendarse a nuestros pacientes modificaciones a la dieta enviándose al servicio de nutrición de nuestra unidad, así como aumento en la actividad física en la manera de lo posible. [37]

Los niños con enfermedad renal crónica tienen un alto riesgo de desnutrición y requieren un soporte nutricional especializado, sobre todo posterior del estadio 2 de la ERC, la pérdida de la función de un órgano metabólicamente tan activo entraña alteraciones en el metabolismo intermediario de los nutrientes, así como en la biodisponibilidad y la pérdida de éstos, lo cual explica que la mayor parte de nuestros pacientes se encuentren con algún grado de desnutrición en vez de presentarse casos de obesidad, siendo en nuestros pacientes con una frecuencia de 1.2% (1 paciente). [39]

En pacientes pediátricos al igual que en población adulta los factores de riesgo cardiometabólicos más prevalentes son la hipertensión arterial y la dislipidemia. El efecto individual de alguno de estos factores se amplifica por la presencia de otros factores cardiometabólicos demostrándose la prevalencia de hipertensión (46%), dislipidemia (44%), obesidad (15%) y glucosa anormal (21%); siendo preocupante que en la población pediátrica general el 39% de los pacientes cuentan con al

menos un factor de riesgo, el 22% dos y el 13% tres o más factores de riesgo cardiometabólicos. [40]

Al igual que en los adultos con CKD, la enfermedad cardiovascular representa la mayoría de las muertes en niños con CKD porque estos pacientes tienen una alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales y relacionados con la uremia para la enfermedad cardiovascular. Las alteraciones cardiovasculares que causan estos eventos terminales comienzan temprano en la ERC pediátrica. Inicialmente, estos actúan para mantener la homeostasis hemodinámica. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, estas modificaciones son incapaces de mantener la función cardiovascular a largo plazo, lo que lleva a un fallo del ventrículo izquierdo, depresión cardiorrespiratoria y muerte súbita. [40][41]

Entre los eventos cardiovasculares más frecuentemente observados en la población pediátrica con enfermedad renal crónica asociado a hipertensión arterial son las arritmias (19.6%), cardiopatía valvular (11.7%), cardiomiopatía (9.6%) y muerte súbita cardíaca (2.8%) sin embargo al contar con diálisis como terapia sustitutiva renal los eventos cerebrovasculares se presentan en un 40% y muerte súbita en un 20%. [40]

Por todo lo anteriormente mencionado la hipertensión arterial al igual la hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperalfalipoproteinemia incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular por lo cual han sido considerados como principales factores cardiometabólicos tanto en población adulta como pediátrica; en el presente estudio se observa la alta frecuencia de éstos sin embargo al lograrse demostrar que el índice leptina/adiponectina traduce un ambiente proinflamatorio en este tipo de

pacientes se puede considerar un factor de riesgo para la presencia de factores cardiometabólicos. [4], [5]

La disminución del filtrado glomerular da lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea; comenzando a detectarse aumento de la PTH en estadios tempranos de la enfermedad renal crónica, convirtiéndose en un problema cada vez más importante debido a su papel en la enfermedad cardiovascular en un 30 – 40% de los pacientes debido a que produce trastornos en la funcionalidad vascular. En un estudio realizado por Serje et al analizándose a 170 pacientes se encontró que el 87.1% ($p < 0.05$) curso con niveles elevados de PTH siendo mayor en comparación con nuestro estudio con un 60.2% con significancia estadística ($p = 0.04$) concordando con lo reportado en la literatura [42]

Por otra parte la funcionalidad de la vitamina D implica regulación en los niveles de calcio y fósforo, por lo que al tener niveles bajos de vitamina D como en nuestro estudio (51.56%), implica un mayor riesgo de desarrollo de numerosas alteraciones en metabolismo calcio-fosforo en pacientes con enfermedad renal crónica, ante lo cual encontramos hipocalcemia 15.3% e hiperfosfatemia 56.4%; reportándose así mismo que esta deficiencia de vitamina D conlleva a mayor resistencia a la insulina lo cual documentamos en nuestros pacientes con significancia estadística ($p = 0.010$) y al establecerse regresión logística entre los pacientes con alteraciones cardiometabólicas observamos que los niveles de insulina ($OR = 1.16$) y los niveles de parathormona ($OR = 1.001$) traducen ser factores de riesgo para presentar dichas alteraciones. [43]

En nuestra muestra, los niveles de adiponectina comparados con ambos grupos de pacientes estudiados no se observó variación en niveles de adiponectina entre los pacientes que presentan alteraciones cardiometabólicas con respecto a los que no tienen; los niveles más elevados de leptina se reportaron en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas, sin embargo así mismo se observó con los más bajos siendo de 0.69 – 7.0ng/mL, con una variación importante respecto a los reportados en otros estudios. (Nehus 1.5 – 15.5 ng/mL, Mitsnefes 30.6 - 14.1 ng/mL) [19], [33]

Agostinis et al. realizaron un estudio de análisis transversal en 529 adolescentes portugueses de 12 a 18 años encontrando que la relación leptina/adiponectina también fue un factor predictivo positivo significativo de puntuación para MRF en ambos sexos (niños: $\beta = 0.593$; $p < 0.001$; chicas: $\beta = 0.461$; $p < 0.001$). [28] Por otra parte J. T. Park *et al* demostró que la relación leptina/adiponectina (L/A) mostró una correlación positiva significativa con el índice de masa corporal [IMC ($r = 0,47$, $p < 0,001$)] y triglicéridos ($r = 0,43$, $p < 0,001$), además contó con correlaciones inversas significativas entre la relación L/A y porcentaje de masa corporal magra ($r = -0.30$, $p = 0.001$) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad ($r = -0.31$, $p = 0.001$). En contraste con los niveles individuales de leptina y adiponectina, encontró que la relación L/A se asociaba independientemente con un mayor riesgo de mortalidad (riesgo relativo: 1.15; 95% de confianza intervalo: 1,05 a 1,27; $p = 0.003$).[44]

En nuestro estudio cuando se dividieron a los pacientes de acuerdo a las alteraciones cardiometabólicas, incluyendo la hipertensión, el índice leptina/adiponectina fue un factor de riesgo para la presencia de factores

cardiometabólicos (OR=127), mientras que el porcentaje de grasa corporal fue un factor protector (OR=0.81) para presentar alteraciones cardiometabólicas.

Como es comentado en la literatura se ha documentado la relación fisiopatológica que tienen ambas adipocinas estudiadas con respecto al desarrollo de hipertensión arterial sin embargo el índice entre ambas no ha sido reportado en pacientes pediátricos, solo mencionándose como factor pronóstico de mortalidad de manera independiente en pacientes adultos. [36]

CONCLUSIONES

1. Se determinó que existe asociación de los niveles séricos del índice leptina/adiponectina como factor de riesgo y porcentaje de grasa como factor protector para la presencia de alteraciones cardiometabólicas en niños con ERC, por lo cual se puede considerar indispensable su determinación para mejorar medidas de atención de manera preventiva para evitar consecuencias cardiovasculares y mejorar con ello la morbimortalidad en nuestros pacientes.
2. El estado nutricional de niños con enfermedad renal crónica es deficiente encontrando hasta -3.78 desviaciones estándar del IMC, solo encontrándose 1 paciente con obesidad del total de pacientes estudiados (1.2%).
3. La frecuencia de alteraciones de glucosa fue de 20.5%, hipercolesterolemia 32%, HDL bajo 33.3%, hipertrigliceridemia 39.7% en niños con enfermedad renal crónica, siendo esta última de predominio en estadio de pre-diálisis, probablemente asociado a mal apego dietético en comparación con los pacientes que ya cuentan con algún tipo de terapia de sustitución renal.
4. La frecuencia de hipertensión arterial en niños con enfermedad renal crónica fue de 87.1% correspondiente a 68 pacientes incluidos en el estudio.
5. Todas las alteraciones estudiadas y mencionadas en el presente estudio son favorecidas por la uremia característica en pacientes con enfermedad renal crónica; determinándose la efectividad de las terapias de sustitución renal mediante determinación de KT/V urea, las cuales se analizan durante la consulta externa, evidenciándose que a pesar de contarse en solo 38

pacientes del total estudiado (por falta de muestra que tiene que ser otorgada por el paciente en diálisis peritoneal a laboratorio y falta de realización de éste en unidades de hemodiálisis subrogadas), no se logra alcanzar el KT/V objetivo con alteración del mismo en hasta 60.52%, siendo ésta una de las principales intervenciones de mejora para disminuir la frecuencia de alteraciones desencadenadas por la uremia, independientemente del manejo nutricional conjunto con el servicio de nutrición de nefrología; siendo así mismo indispensable la determinación de función renal residual (FRR) en pacientes con estadio 4 y estadio 5 de la enfermedad renal crónica que aun presentan uresis residual, ésto con la finalidad de determinar su capacidad de depuración restante, reportándose bibliográficamente que al contar con una FRR de 10.5ml/min/1.73m² se espera un KT/V urea de 2/semana y acorde a ello se podrá individualizar métodos de atención o tratamiento de las alteraciones encontradas en cada uno de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. A. Inker *et al.*, “KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 63, no. 5, pp. 713–735, 2014.
- [2] “Measurement of body composition in children - UpToDate.” .
- [3] G. Roussey and E. Allain-Launay, “Insuficiencia renal crónica en el niño,” *EMC - Pediatría*, vol. 52, no. 3, pp. 1–11, 2017.
- [4] X. Pintó *et al.*, “Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico,” *Med. Clin. (Barc)*., vol. 129, no. 15, pp. 588–596, 2007.
- [5] G. Navarro and L. Ardiles, “[Association between obesity and chronic renal disease].,” *Rev. médica Chile*, vol. 143, no. 1, pp. 77–84, 2015.
- [6] “Overview of possible risk factors for cardiovascular disease - UpToDate.” .
- [7] R. A. Gómez-Díaz *et al.*, “Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease: PON1 and treatment modality,” *Arch. Med. Res.*, vol. 44, no. 8, pp. 645–649, 2013.
- [8] A. Ávila-curiel *et al.*, “Síndrome metabólico en niños de 6 a 12 años con obesidad , en escuelas públicas de siete municipios del Estado de México,” vol. 60, no. 4, pp. 395–404, 2018.
- [9] S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger, M. Nguyen, and W. H. Dietz, “Prevalence

of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents,” *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 157, no. 8, p. 821, 2003.

- [10] S. D. De Ferranti, K. Gauvreau, D. S. Ludwig, E. J. Neufeld, J. W. Newburger, and N. Rifai, “Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,” *Circulation*, vol. 110, no. 16, pp. 2494–2497, 2004.
- [11] M. L. Cruz, M. J. Weigensberg, T. T. K. Huang, G. Ball, G. Q. Shaibi, and M. I. Goran, “The Metabolic Syndrome in Overweight Hispanic Youth and the Role of Insulin Sensitivity,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 1, pp. 108–113, 2004.
- [12] R. Weiss, C. W. Yeckel, and S. Caprio, “Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescent’: Authors’ reply.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 11, pp. 1147–1148, 2004.
- [13] E. S. Ford, “Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the U.S.,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 11, pp. 2745–2749, 2005.
- [14] F. Eyzaguirre *et al.*, “Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes que consultan por obesidad,” *Rev. Med. Chil.*, vol. 139, no. 6, pp. 732–738, 2011.
- [15] S. Li, W. Chen, S. R. Srinivasan, J. Xu, and G. S. Berenson, “Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic

profile,” *Am. J. Epidemiol.*, 2012.

- [16] R. Thomas, A. Kalso, and J. R. Sedor, “Chronic Kidney Disease and Its Complications,” *Prim. Care - Clin. Off. Pract.*, vol. 35, no. 2, pp. 329–344, 2008.
- [17] F. Becherucci, R. M. Roperto, M. Materassi, and P. Romagnani, “Chronic kidney disease in children,” *Clin. Kidney J.*, vol. 9, no. 4, pp. 583–591, 2016.
- [18] J. A. García-Bello, J. Ortiz-Flores, F. E. Torres de la Riva, G. K. Mendoza-Moreno, and C. Gómez-Tenorio, “Anemia e hipoalbuminemia como factores de riesgo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en niños con insuficiencia renal crónica tratados con diálisis peritoneal,” *Nefrología*, vol. 38, no. 4, pp. 414–419, 2018.
- [19] M. M. Mitsnefes, “Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: Lessons from the USRDS and NAPRTCS databases,” *Perit. Dial. Int.*, vol. 25, no. SUPPL. 3, pp. 578–585, 2005.
- [20] Dusso A, “El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber,” *Nefrol. Sup Ext*, vol. 2, no. 5, pp. 37–43, 2011.
- [21] M. A. Herrero *et al.*, “Déficit de vitamina D en pacientes en hemodiálisis y factores relacionados,” vol. 21, no. 1, pp. 18–24, 2018.
- [22] J. M. Pou, “Hiperinsulinismo, insulinoresistencia e hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica,” vol. XXIII, pp. 67–69, 2002.

- [23] T. Tsutamoto *et al.*, “Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure.”
- [24] R. Silvariño, L. Gadola, P. Ríos, R. Silvariño, L. Gadola, and P. Ríos, “Obesidad y Enfermedad Renal Crónica,” *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, vol. 2, no. 3. pp. 3–23, 2017.
- [25] C. V. Dacosta, “Leptina : implicaciones fisiológicas y clínicas,” vol. 18, pp. 152–160, 2001.
- [26] S. B. Chai, F. Sun, X. L. Nie, and J. Wang, “Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis,” *Atherosclerosis*, vol. 233, no. 1, pp. 3–10, 2014.
- [27] “Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. - PubMed - NCBI.” .
- [28] C. A. Agostinis-Sobrinho *et al.*, “Association between Leptin, Adiponectin, and Leptin/Adiponectin Ratio with Clustered Metabolic Risk Factors in Portuguese Adolescents: The LabMed Physical Activity Study,” *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 70, no. 4, pp. 321–328, 2017.
- [29] “Clinical evaluation of the obese child and adolescent - UpToDate.” .
- [30] S. Castellano *et al.*, “Identificar situaciones de riesgo para los pacientes en hemodiálisis mediante la adecuada valoración de su composición corporal,” *NEFROLOGÍA*, 2016.

- [31] D. R. Weber, M. B. Leonard, J. Shults, and B. S. Zemel, "A Comparison of Fat and Lean Body Mass Index to BMI for the Identification of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 9, pp. 3208–3216, 2014.
- [32] U. G. Kyle, C. P. Earthman, C. Pichard, and J. A. Coss-Bu, "Body composition during growth in children: Limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis," *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015.
- [33] F. López-Jiménez and M. Cortés-Bergoderi, "Obesidad y corazón," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 64, no. 2, pp. 140–149, 2011.
- [34] S. E. De Nefrología, "Diálisis Peritoneal Guías Españolas," 2005.
- [35] M. Molina Núñez *et al.*, "Cálculo del Kt como indicador de calidad en el área de adecuación en hemodiálisis," *Nefrología*, vol. 30, no. 3, pp. 331–336, 2010.
- [36] A. Peco-Antic *et al.*, "Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 27, no. 5, pp. 1978–1984, 2012.
- [37] J. Pascual *et al.*, "El Grupo de Trasplante Renal de la Sociedad Española de Nefrología," *NEfrología*, vol. 33, no. 2, pp. 160–163, 2013.
- [38] D. Bernardo, J. J. D. La Vega, V. Urtiaga, R. Luis, and G. R. Di Bernardo, "Dislipidemias en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis Caracterización y prevalencia de los diferentes patrones

lipídicos del suero,” no. 153, pp. 6–8.

- [39] L. Ru, L. A. Fern, and G. Grupo, “Soporte nutricional en la enfermedad renal crónica.: EBSCOhost,” vol. 69, no. 11, pp. 501–505, 2011.
- [40] D. J. Weaver and M. Mitsnefes, “Cardiovascular Disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease,” *Semin. Nephrol.*, vol. 38, no. 6, pp. 559–569, 2018.
- [41] G. Rao, “Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children,” *Pediatrics*, vol. 138, no. 2, pp. e20153616–e20153616, 2016.
- [42] F. G. Lopez and A. P. Pinzon, “UTILIDAD DE LA ELEVACIÓN DE PTH INTACTA COMO PREDICTOR DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES NEFRÓPATAS EN HEMODIÁLISIS , BARRANQUILLA , 2013 UTILITY OF THE ELEVATION OF PTH INTACT AS PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR EVENTS INPATIENTS WITH RENAL DISEASE IN,” pp. 15–22, 2014.
- [43] V. Mendoza-Zubieta and A. Reza-Albarrán, “Vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina: Un triángulo no tan amoroso,” *New.Medigraphic.Com*, vol. 19, no. 4, pp. 136–139, 2011.
- [44] J. T. Park *et al.*, “Leptin/adiponectin ratio is an independent predictor of mortality in nondiabetic peritoneal dialysis patients,” *Perit. Dial. Int.*, vol. 33, no. 1, pp. 67–74, 2013.

Anexo 2.

TABLA 1 Concentraciones plasmáticas de triglicéridos en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.

Triglicéridos Totales (mg/dL)					
Punto de corte aceptable	< a 150 (5)				
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	28	52	58	70	85
Niñas	32	64	74	103	126
10-14 años					
Niños	33	63	74	94	111
Niñas	39	72	85	104	120
15-19 años					
Niños	38	78	88	125	143
Niñas	36	73	85	112	126

TABLA 2 Concentraciones plasmáticas de colesterol total en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.

Colesterol Total (mg/dL)					
Aceptable	< 170				
Límite	170-199				
Alto	≥ 200				
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	125	155	168	183	189
Niñas	131	164	176	190	197
10-14 años					
Niños	124	160	173	188	202
Niñas	125	160	171	191	205
15-19 años					
Niños	118	153	168	183	191
Niñas	118	159	176	198	207

TABLA 3. Concentraciones plasmáticas de HDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.

HDL Total (mg/dL)					
Punto de corte aceptable > a 35 (5)					
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	39	56	65	72	76
Niñas	37	54	63	69	75
10-14 años					
Niños	38	57	63	73	76
Niñas	38	54	60	66	72
15-19 años					
Niños	31	47	54	61	65
Niñas	36	53	63	70	76

Anexo 3

ASOCIACIÓN DE NIVELES SERICOS DE LEPTINA, ADIPONECTINA Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL CON ALTERACIONES CARDIOMETABOLICO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

Responsables del estudio:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dra. Claudia del Carmen Zepeda Martínez

Dra. Sara Reyna Alonso Flores

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, con registro _____, porque su hijo(a) han dejado de funcionar sus riñones y está con alguna terapia de sustitución renal.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hijo otros 54 niños con daño renal.

La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

Procedimientos:

El estudio se realizará en una sola ocasión en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Nefrología pediátrica como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hijo(a) consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 5 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de una cucharadita) en una ocasión

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que esta incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hijo(a) seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia

para disminuir al máximo las molestias. Para medir la cantidad de minerales en su hueso, es con un aparato que es como tomar una fotografía, el cual no produce ninguna molestia.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Nefrología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de alteraciones en la pubertad y problemas de los huesos que pueden presentar pacientes como su hijo(a).

Participación o retiro

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hijo(a) como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el Hospital de Pediatría CMN SXXI

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hijo(a) participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como usuarios del Hospital de Pediatría CMN SXXI

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a).

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Nefrología y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hijo(a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo(a). La identidad de su hijo(a) será protegida y ocultada.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00hrs, de lunes a viernes con la Dra Jessie Zurita Cruz al teléfono 5554194513.

Declaración de consentimiento informado

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hijo(a), nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del Padre de la Participante Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y Firma del Testigo 1 Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2 Parentesco con participante

Anexo 4

<p>ASOCIACIÓN DE NIVELES SERICOS DE LEPTINA, ADIPONECTINA Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL CON ALTERACIONES CARDIOMETABOLICO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.</p>
--

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

En este estudio queremos ver como están algunas sustancias en la sangre que modifican el desarrollo de tu cuerpo y la cantidad de calcio en tus huesos.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría del CMN SXXI IMSS. La Dra. Sara Alonso Flores te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 5 mililitros de sangre (una cucharada), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una bascula y te medirá la cintura y tu altura, y medirá la cantidad de calcio que hay en tus huesos.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO	2018									2019						
MES	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7
Determinación del tema	■	■	■	■	■	■	■									
Marco teórico	■	■	■	■	■	■	■									
Justificación	■	■	■	■	■	■	■									
Hipótesis	■	■	■	■	■	■	■									
Metodología	■	■	■	■	■	■	■									
Revisión de fuentes secundarias	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
Revisión de fuentes primarias									■	■	■	■				
Revisión de fuentes complementarias												■				
Selección de pacientes						■	■	■	■	■	■					
Toma de laboratorios y evaluación clínica						■	■	■	■							
Captura de resultados									■	■	■	■				
Análisis estadístico													■	■		
Elaboración de borrador														■	■	■
Lectura de asesores															■	■
Correcciones y recomendaciones															■	■
Elaboración de la copia final																■