



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

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA ADIPONECTINA Y
LEPTINA PARA DISLIPIDEMIA EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ RICARDO GONZÁLEZ LÓPEZ

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL
ESPINOSA**

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DRA. JESSIE NALLELY
ZURITA CRUZ**



Ciudad de México, Mayo 2019



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA
MÉDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

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

RESUMEN

ANTECEDENTES. En comparación con la población general, la supervivencia de los niños con enfermedad renal crónica (ERC) es corta. A pesar de que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad y morbilidad, la literatura describe muy poco acerca de esta patología en niños. Desde hace dos décadas se han estudiado múltiples factores de riesgo no tradicionales, entre ellos las adipocinas, que son hormonas implicadas en la homeostasis del metabolismo. Se ha descrito que las alteraciones en la adiponectina y leptina cuentan con una asociación positiva para el desarrollo de ECV, por lo que la interpretación de dichas hormonas podría ser de utilidad para identificar a los pacientes con un riesgo más elevado y mejorar su pronóstico.

OBJETIVO. Identificar la utilidad de los niveles de leptina, adiponectina, insulina y ácido úrico para predecir el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas a 6 meses de seguimiento en los niños con enfermedad renal crónica

MATERIAL Y MÉTODOS. En un grupo de pacientes pediátricos con ERC en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis tratados en el Hospital Infantil de México en el Departamento de Nefrología Gustavo Gordillo Paniagua se determinaron niveles de insulina, ácido úrico, adiponectina y leptina; asociándose dichos resultados con la presencia de dislipidemia tras 6 meses de la medición; con el fin de poder valorar el uso de adipocinas como factores pronósticos para alteraciones cardiometabólicas.

RESULTADOS. Se incluyeron 24 pacientes, siendo semejante su género (50% hombres - mujeres), con una mediana de edad de 14 años. El tiempo de evolución de la ERC tuvo una mediana de 18 meses. Al momento de la valoración inicial 18 pacientes presentaban algún trastorno metabólico. Después de 6 meses de seguimiento, 14 (58.3%) desarrollaron alteraciones cardiometabólicas, siendo la más frecuente la dislipidemia (57.1%). Al momento de comparar ambas poblaciones, el grupo que no presentó alteraciones cardiometabólicas presentaba 80% de trastornos metabólicos de base vs el 64.2% de los pacientes que si las desarrollaron. Los niveles de adiponectina difirieron en las poblaciones (Con alteraciones 6.17 vs 5.94 Sin alteraciones; p 0.42), al igual que los niveles de leptina (Con alteraciones 3.96 vs 6.4; p 0.10). Al determinar el índice leptina/adiponectina no se hallaron diferencias significativas (Con alteraciones 0.61 vs 0.42).

CONCLUSIONES. Por el tamaño de muestra pequeño, no se demostró utilidad pronostica de la leptina y adiponectina para predecir el desarrollo de factores cardio metabólicos en pacientes con ERC en hemodiálisis renal, por lo que es necesario incrementar el número de muestra para evaluar su utilidad.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ÍNDICE	4
ABREVIATURAS	6
ANTECEDENTES	7
MARCO TEÓRICO	9
Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica	9
Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica	10
1. Factores de riesgo tradicionales	10
2. Factores de riesgo asociados a la uremia.....	11
Papel de las adipocinas en la enfermedad renal crónica	12
1. Adiponectina	12
2. Leptina	13
3. Relación entre adiponectina y leptina	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	15
METODOLOGÍA	16
Lugar de realización del estudio	16
Diseño del estudio.....	16
Universo de estudio	16
Criterios de selección de la muestra	16
Criterios de eliminación.....	16
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	17
Variable dependiente	17
Variable independiente	17
Variable de confusión.....	17

Variable descriptivas	17
Descripción general del estudio	19
Análisis estadístico.....	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37
Anexo 1.....	37
Anexo 2.....	38
Anexo 3.....	42
Anexo 4.....	43
Anexo 5.....	44
Anexo 6.....	50

ABREVIATURAS

ADP. Adiponectina

ECV. Enfermedad cardiovascular

ERC. Enfermedad renal crónica

HDL. Lipoproteínas de alta densidad

HIMFG. Hospital Infantil de México Federico Gómez

LDL. Lipoproteínas de baja densidad

LEP. Leptina

TGC. Triglicéridos

VLDL. Lipoproteínas de muy baja densidad

ANTECEDENTES

En el año de 1997 se encuentran los primeros reportes respecto a la relación de las adipocinas, específicamente la leptina, y la ERC, describiéndose el hallazgo de los niveles elevados de dicha proteína, concluyendo la posible eliminación por vía renal de la misma. ¹

Del mismo modo, en 1998 se publica por primera vez la asociación de la hiperleptinemia en pacientes pediátricos con ERC y su asociación con el estado nutricional de los mismos, hasta que en el 2005 se inician las publicaciones sobre la medición de las adipocinas y su relación con las enfermedades cardiovasculares, describiéndose el posible factor protector de la adiponectina en niños por primera vez. ^{2, 3}

En el 2006 Necla B y cols. describen la presencia de niveles elevados de leptina en niños con ERC, sin estar necesariamente asociados con alteraciones nutricionales e hiperinsulinemia, como se había descrito anteriormente. Sin embargo, dicho estudio concluye con la importancia de analizar los mecanismos y las consecuencias de la acumulación de dichas hormonas en niños. ⁵

Mitsnefes y colaboradores, en ese mismo año, cuantificaron los niveles de adiponectina en niños con ERC, describiendo del mismo modo un incremento de los niveles en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, en niños con sobrepeso dicho incremento no era tan significativo, lo cual podría dejarlos en riesgo para complicaciones cardiovasculares futuras. ⁵

Elshamaa MF y colaboradores en el 2012, estudiaron 78 niños con enfermedad renal crónica y 78 niños sanos midieron niveles de adiponectina, así como el estudio de polimorfismos de las posiciones 45 y 276 de gen ADIPOQ. Se encontraron niveles de adiponectina elevados en los niños con ERC, en especial en pacientes con manejo conservador que en niños en hemodiálisis. Así mismo se encontró una correlación positiva entre los niveles de adiponectina y de IL-6, y una correlación negativa entre la adiponectina y los niveles de colesterol total y HDL, y Proteína C reactiva. Dentro de los hallazgos de este estudio, los pacientes con el genotipo GT+TT ADIPOQ 276 presentaban niveles más elevados de adiponectina en comparación con otros polimorfismos, lo que podría favorecer un factor protector en las poblaciones con dicho polimorfismo. ⁶

En ese año, Möller KF corroboraba el hallazgo que los niños con ERC, incluidos aquellos con tratamiento conservador, diálisis y postoperados de trasplante renal, presentaban un nivel mayor de adiponectina. Del mismo modo relacionaba el efecto protector de dicha hormona con valores menores de la presión arterial sistólica. ⁷

Nehus E y colaboradores en un grupo de 317 niños con ERC estadios 2 a 4 midieron los niveles de leptina sérica y su relación con la tasa de filtrado glomerular y otros factores de riesgo cardiovascular; hallando que los niveles incrementados de leptina se encontraban asociados con la elevación con el índice de masa corporal, la elevación de triglicéridos y la resistencia a la insulina; mientras que el descenso en la tasa de filtrado glomerular no contribuía a la hiperleptinemia. ⁸

A diferencia de estudios previos, en el año 2015 Szczepńska M y colaboradores realizaron una medición de adipocinas en niños con ERC realizando la medición de adiponectina, apelina 12, resistina, omentina, quemerina y vaspina. En dicho estudio se reporta una disminución de los niveles de adiponectina en niños con ERC, independientemente si se dializaban o no, lo que para los autores sugería una pérdida del factor protector de dicha adipocina en estos pacientes. ⁹

Durante las dos últimas décadas las adipocinas han sido objeto de interés en varios campos de la medicina, Se han descrito en pacientes adultos la asociación entre adipocinas y el aumento de la morbilidad y mortalidad por ECV, sin embargo, en niños la información aún es escasa y a veces contradictoria, sobre todo porque aún no se han establecido valores de corte universales para estas hormonas. ¹⁰

Es por esto por lo que los estudios futuros deben determinar el rol de las adipocinas y sus implicaciones en el balance energético, el estado nutricional y sus efectos en los órganos blanco. Con esa información, los clínicos podrán determinar el uso apropiado para cada una de estas y su interpretación con el fin de identificar a los pacientes con un riesgo más alto y como mejorar su pronóstico. ¹⁰

MARCO TEÓRICO

La ERC es una patología compleja tanto en adultos como en niños, sin embargo, entre ambas poblaciones difiere la etiología, las comorbilidades, y el impacto de la enfermedad durante el crecimiento y el desarrollo. Los niños con ERC se enfrentan a una disminución en la calidad de vida y una importante morbilidad y mortalidad. A pesar de los esfuerzos para entender y tratar esta enfermedad, aún es necesario realizar más investigación para poder mejorar el pronóstico en estos pacientes. ¹¹

A pesar de que la ERC es un problema de salud pública a nivel mundial, poco se sabe de su epidemiología en la población pediátrica. Con base a los datos del United States Renal Data System, en los últimos 30 años, la incidencia de pacientes pediátricos con ERC ha aumentado al menos 2 veces, mientras que la prevalencia ha incrementado 3 veces respecto a los últimos 30 años. Se estima una incidencia entre 9 a 19 casos por millón que la población de su misma edad. ^{12, 13}

En comparación con la población general, la supervivencia de los niños con ERC es corta. La esperanza de vida en estos pacientes puede disminuir aproximadamente entre 25 a 40 años en comparación con otros individuos de su edad, incluso a pesar de una adecuada terapia dialítica o tras la realización de un trasplante renal. La principal causa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes es la ECV, seguido por los eventos infecciosos. ^{13, 14}

Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Mientras que en los adultos se ha descrito ampliamente la ECV, la literatura describe muy poco acerca de la morbilidad y mortalidad de los pacientes pediátricos en estadio terminal. Las tasas de mortalidad estimada por ECV en niños y adolescentes con desarrollo de ERC durante su infancia son 1000 veces más que las tasas en población sana de la misma edad. Hasta el 30 a 50% de las muertes en los niños en tratamiento sustitutivo de la función renal son atribuibles a la ECV. ¹⁵

Se reporta una incidencia de eventos cardiovasculares de 23.9 al 36.9%, encontrándose el mayor número de eventos en pacientes mayores de 15 años. Las principales alteraciones descritas incluyen los trastornos del ritmo (19.6%) (Taquicardia sinusal, sístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares, y bloqueos auriculoventriculares de primer grado), enfermedad valvular (11.7%), cardiomiopatía (9.6%), y muerte súbita (2.8%). ¹⁶

El mecanismo por el que los niños desarrollan ECV es llevado a cabo por dos procesos que ocurren al mismo tiempo a manera de adaptación ante la degeneración hemodinámica y bioquímica presentes en la ERC: Remodelación cardíaca y lesión vascular. ¹⁷

La remodelación cardíaca se caracteriza por la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la cual ocurre de manera concéntrica por la sobrecarga hídrica e hipertensión, mientras que la hipertrofia excéntrica suele ser debida a sobrecarga de volumen o anemia. Por su parte, la lesión vascular ocurre por engrosamiento de la capa íntima y media arterial asociada a cambios ateroscleróticos, con pérdida de la elasticidad y calcificación de los vasos. ^{15, 17}

Habitualmente se pensaba que la función cardíaca se encontraba preservada en pacientes pediátricos con ERC, presentándose de forma tardía y en estadios finales las alteraciones cardiovasculares descritas. Sin embargo, se ha encontrado que las alteraciones estructurales y funcionales ocurren desde los estadios tempranos de ERC en forma sutil, siendo más frecuentes en los pacientes en hemodiálisis. ¹⁸

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica

De manera similar que, en los adultos, en los pacientes pediátricos con ERC existen distintos factores hemodinámicos como no hemodinámicos que actúan en conjunto alterando la estructura cardíaca y vascular, así como su función. Dichos factores de riesgo se dividen en dos grupos: Los factores de riesgo tradicionales, y los factores de riesgo relacionados con la uremia. ¹⁷

Factores de riesgo tradicionales	Factores relacionados con la uremia
Hipertensión arterial sistémica	Sobrecarga hídrica
Dislipidemia	Anemia
Aterosclerosis	Activación del sistema renina
Alteraciones del metabolismo de la glucosa	angiotensina
Uso de tabaco	Inflamación crónica
Sedentarismo	Enfermedad mineral ósea
Obesidad	

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (Modificado ¹⁷)

1. Factores de riesgo tradicionales

Hipertensión arterial. En la ERC terminal se reporta una prevalencia entre el 40 al 90% de hipertensión en los niños. Los dos principales mecanismos de la hipertensión son la hipervolemia secundaria a retención de sal y agua, y la vasoconstricción por el desequilibrio entre la síntesis de vasoconstrictores y vasodilatadores, y la disminución de la complianza de los vasos sanguíneos por calcificación de estos. ^{19, 20}

Dislipidemia. Se reporta una prevalencia del 20% al 70% en niños con ERC. Se presenta un incremento de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TGC); mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se encuentran disminuidas. Se sospecha que

el mecanismo de dislipidemia en la ERC es un incremento de la apolipoproteína C-III (un inhibidor de lipoproteína lipasa) y una resistencia a la insulina en el endotelio vascular del músculo esquelético y tejido adiposo. ^{19, 21}

Aterosclerosis. Existe evidencia del desarrollo de aterosclerosis desde la infancia a partir de las mediciones del grosor de la capa íntima y media de la carótida, asociándose el aumento de esta directamente con la duración de la ERC y el estado mineral óseo. Su presencia se asocia con aumento de la mortalidad. ^{19, 22}

Obesidad. En los pacientes con ERC se ha reportado un incremento de la prevalencia de la obesidad, de un 8% en 1995 hasta un 12% en el 2002. La obesidad actúa como factor de progresión de la enfermedad renal, y como causa de comorbilidad de otros factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina. ^{19, 21}

Alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina. Cada vez son más frecuentes las alteraciones de la glucosa y del metabolismo de la insulina. Se reportan prevalencias de hiperinsulinemia hasta en un 33% de los pacientes y de resistencia a la insulina hasta de 16%. ^{19, 21}

Sedentarismo. Se ha documentado en los niños con ERC la presencia de niveles bajos de actividad física, ocupándose menos del 10% del tiempo total en la realización de ejercicio físico. Secundario a distintas comorbilidades como la anemia o las alteraciones en el metabolismo mineral óseo, la inactividad física se ha reportado desde el estadio 3 de la ERC. ^{19, 23}

2. Factores de riesgo asociados a la uremia

Anemia. Aparece de forma temprana en la ERC. Su prevalencia varía entre un 48 a 67% dependiendo del estadio de la ERC. La etiología es multifactorial incluyendo una vida corta de los eritrocitos, pérdidas hemáticas crónicas, eritropoyesis inadecuada, deficiencia de hierro, estado inflamatorio crónico. ^{24, 25}

Desnutrición e inflamación. Al favorecer el catabolismo, la inflamación se asocia con la desnutrición presente en estos pacientes, en conjunto con la pérdida de apetito, la disminución en la ingesta de nutrientes, la pérdida de estos en el tratamiento dialítico, la presencia de toxinas urémicas y la presencia de comorbilidades. ^{24, 26}

Alteración en el metabolismo del calcio y fósforo e hiperparatiroidismo. Se ha descrito en niños con ERC una prevalencia del hiperparatiroidismo hasta en el 40% de los pacientes, asociándose el mismo con depósitos de calcio en los vasos sanguíneos. ^{24, 27}

La evaluación individualizada de los niños con ERC es la clave para identificar los factores de riesgo presente en cada paciente. Se reporta que en el 39% de los pacientes con ERC sólo se encuentra un único factor de riesgo para ECV, el 22% presentan dos factores de riesgo y el 13% presentan tres o más factores de riesgo cardiovasculares. Estos factores se presentan desde las fases tempranas de la ERC y afectan principalmente a los niños que desarrollan una glomerulopatía como enfermedad de base.²⁸

A pesar de los avances en las técnicas de diálisis, la realización del trasplante renal y en la identificación de factores de riesgo, la tasa de mortalidad continúa siendo muy elevada, siendo solo parcialmente explicadas por los factores de riesgo tradicionales, de ahí que se haya descrito la implicación de otros factores de riesgo no tradicionales.²⁸

Papel de las adipocinas en la enfermedad renal crónica

Actualmente el tejido adiposo se reconoce como un órgano endocrino activo. Las hormonas secretadas por los adipocitos se conocen como adipocinas, entre las que se incluyen la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6, la resistina y la visfatina.²⁹

En la ERC, las adipocinas se acumulan en el plasma, principalmente por la pérdida de depuración renal de las mismas. Esta alteración metabólica desencadena en el adipocito un desequilibrio en la síntesis de las moléculas antiinflamatorias e inflamatorias, lo que promueve y perpetúa la inflamación y las alteraciones metabólicas en estos pacientes.³⁰

1. Adiponectina

La adiponectina (ADP) es una proteína de 167 aminoácidos producida por el gen *apM1*, y secretada por los adipocitos, con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y sensibilizadoras de insulina. Las propiedades de la ADP vienen dadas por diferentes mecanismos: incremento de la captación de glucosa por los miocitos y reducción en moléculas envueltas en la gluconeogénesis hepática, incremento en la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, e inhibición de la señalización del NF-κB endotelial.³¹

Tradicionalmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, los niveles de ADP suelen encontrarse bajos. Sin embargo, de manera aun no definida, en los pacientes con ERC los niveles de ADP se encuentran incrementados de forma importante. Estos niveles incrementados se asocian con una mayor mortalidad, lo que ha llevado a sospechar que la ADP ejerce un mecanismo protector en los pacientes que presentan un mayor estrés inflamatorio, metabólico y vascular.²⁹

Se ha descrito que la ADP inhibe las moléculas de adhesión por las células endoteliales, lo que evita la adhesión de monocitos (evento temprano en la formación de ateromas). Además, la ADP tiene acciones antiinflamatorias, al reducir la producción y la activación del TNF-α. Se ha descrito los niveles bajos de ADP

como predictores del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, infarto al miocardio y enfermedad coronaria.^{32, 33}

2. Leptina

La leptina (LEP) es una proteína de 167 aminoácidos codificada por el gen *ob*, la cual es sintetizada por los adipocitos y desempeña un papel importante como inhibidor del apetito, regulador del metabolismo y de la inmunidad. En los pacientes con uremia, los niveles elevados de leptina explican en parte la anorexia que presentan estos pacientes.³²

El descubrimiento de receptores para Ob-Rb en las células periféricas como en los linfocitos T y en el endotelio vascular han podido justificar las alteraciones en esta hormona y el incremento tanto de la inflamación como del riesgo cardiovascular. La LEP se ha asociado con otros biomarcadores de inflamación y con la capacidad de iniciar el reclutamiento y activación de células inmunocompetentes.³³

A nivel vascular la LEP favorece la activación del sistema simpático lo que puede favorecer la presencia de hipertensión en estos pacientes. Además, la LEP se ha visto asociada con la proliferación de células de músculo liso, la transformación osteogénica de las mismas que favorece la calcificación de estas lo que disminuye la distensibilidad arterial, y la estimulación del estrés oxidativo. Finalmente se ha descrito a la LEP como un factor procoagulante, lo que ha sido asociado con infartos de miocardio y eventos vasculares cerebrales.³³

3. Relación entre adiponectina y leptina

Se ha planteado el empleo del índice leptina/adiponectina para evaluar la relación de ambas en determinadas enfermedades. Dados los reportes de estudios realizados en distintas situaciones, se describe que a mayor valor existe un riesgo incrementado para presentar eventos cardiovasculares.^{33, 34}

Está descrito en la literatura que los pacientes con ERC presentan un valor alto de ADP, LEP y del índice leptina y adiponectina. Al utilizar el índice leptina/adiponectina se encontró una asociación positiva con la ERC, lo que refleja una mayor magnitud de la asociación de la ERC con leptina que con adiponectina. Estudios previamente realizados relacionan esta positividad del índice con hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina. Sin embargo, llama la atención su valor predictivo para el desarrollo de ECV, siendo mayor que el de la leptina o el de la adiponectina por si solos.^{34, 35}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La expectativa de vida de los pacientes pediátricos con ERC se ve disminuida en comparación con los niños sanos de su propia edad. Al ser las enfermedades cardiovasculares la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes es importante identificar los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas, y en medida de lo posible corregirlos.

Sin embargo, al ser explicada dicha mortalidad solo parcialmente por los factores de riesgo habituales, es importante identificar si existen otros factores de riesgo no tradicionales, siendo del interés actual las adipocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular en los niños con enfermedad renal crónica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es posible predecir mediante los niveles de leptina, adiponectina e insulina la presencia de alteraciones cardiometabólicas en los niños con enfermedad renal crónica?

JUSTIFICACIÓN

No existen estudios que evalúen los niveles séricos de leptina, adiponectina, e insulina en pacientes adolescentes con ERC en hemodiálisis con el fin de predecir el riesgo que presentan para desarrollar alteraciones cardiometabólicas y su impacto a nivel clínico.

HIPÓTESIS

Los niveles elevados de leptina, adiponectina e insulina aumentan el riesgo (OR 2.5) de predecir el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas a 6 meses de seguimiento en los niños con enfermedad renal crónica.

OBJETIVO GENERAL

Identificar la utilidad de los niveles de leptina, adiponectina e insulina para predecir el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas a 6 meses de seguimiento en los niños con enfermedad renal crónica

METODOLOGÍA

Lugar de realización del estudio

Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo Paniagua del Hospital Infantil de México Federico Gómez Santos.

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva. Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. El presente estudio es un brazo de un protocolo en proceso con número de folio HIM 2017-131 FF.

Momento de inicio de la cohorte. Pacientes con ERC en sustitución con hemodiálisis y determinación de adiponectina y leptina.

Universo de estudio

Pacientes con ERC en edad púber/adolescencia que acuden al servicio de hemodiálisis en el servicio de Nefrología Pediátrica Dr. Gustavo Gordillo Paniagua del Hospital Infantil de México Federico Gómez Santos incluidos en el protocolo HIM 2017-131 FF.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

4. Pacientes con diagnóstico de ERC de cualquier etiología en hemodiálisis.
5. Ambos géneros.
6. Edad púber/adolescencia (8 años) hasta 17 años 11 meses.
7. Con determinación basal de adiponectina y leptina.
8. Con seguimiento a 6 meses posterior a la determinación de adiponectina y leptina.
9. Debe tener en el expediente por lo menos somatometría completa a los 6 meses posterior a la primera evaluación realizada.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente

Alteraciones cardiometabólicas a los 6 meses de seguimiento

Variable independiente

1. Adiponectina basal
2. Leptina basal
3. Insulina basal

Variable de confusión

1. Tiempo de evolución de la ERC

Variable descriptivas

1. Etiología de la enfermedad renal crónica
2. Edad
3. Género
4. Triglicéridos
5. Colesterol total
6. Colesterol HDL
7. Colesterol LDL

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Alteraciones cardiometabólicas	Enfermedades en el metabolismo que pueden llegar a desencadenar problemas cardiovasculares: Hiperglucemia ≥ 100 mg/dL; o Dislipidemia: Colesterol total ≥ 200 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL; o Hipertigliceridemia ≥ 150 mg/dL	Paciente que presenta hiperglucemia, dislipidemia o hipertigliceridemia a 6 meses de seguimiento. En caso de ya presentar alguna de estas alteraciones al inicio de la cohorte, si el paciente presenta aumento en los niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos, glucosa; o disminución de HDL.	Cualitativa, cuantitativa	- Ausente - Presente
Triglicéridos	Éster derivado del glicerol y tres ácidos grasos. Son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos.	Concentración en plasma de triglicéridos toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas. Se obtuvo muestra basal y a los 6 meses. Se considero hipertigliceridemia concentraciones séricas ≥ 150 mg/dL ³⁶	Cuantitativa continua	- Ausente - Presente

Colesterol total	Es un esteroles que se encuentra en la membrana plasmática, tejidos corporales y plasma sanguíneo.	Concentración en plasma de colesterol total, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas. Se obtuvo muestra basal y a los 6 meses. Se consideró hipercolesterolemia concentraciones séricas ≥ 200 mg/dL ³⁶	Cuantitativa continua	- Ausente - Presente
Colesterol LDL	Lipoproteínas que transportan colesterol desde el hígado hacia otros tejidos.	Concentración en plasma de colesterol LDL, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas. Se obtuvo muestra basal y a los 6 meses. Se consideró LDL elevados con concentraciones séricas ≥ 130 mg/dL ³⁶	Cuantitativa continua	- Ausente - Presente
Colesterol HDL	Lipoproteínas que transportan colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado. Están compuestas de una alta concentración de apolipoproteínas	Concentración en plasma de colesterol HDL, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas. Se obtuvo muestra basal y a los 6 meses. Se consideró HDL disminuidos con concentraciones séricas ≤ 40 mg/dL ³⁶	Cuantitativa continua	- Ausente - Presente
Leptina sérica	Proteína sintetizada por los actúa como inhibidor del apetito, regulador del metabolismo y de la inmunidad.	Concentración en plasma de leptina, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas.	Cuantitativa continua	ng/mL
Adiponectina	Proteína producida por el gen apM1, y secretada por los adipocitos con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y sensibilizadoras de insulina.	Concentración en plasma de adiponectina, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas.	Cuantitativa continua	mcg/mL
Insulina	Hormona producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes.	Concentración en plasma de insulina, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas.	Cuantitativa continua	mU/L
Tiempo de evolución de la ERC	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico de una enfermedad hasta un momento determinado.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de ERC hasta el momento de incluirlos en el protocolo.	Cuantitativa	Meses

Etiología de la enfermedad renal	Patología de base que condiciona un deterioro crónico y progresivo de la función renal.	Etiología de la ERC establecida en el expediente clínico por el servicio de Nefrología.	Cualitativa nominal	- Glomerulopatía - Tubulopatía - Uropatía - Indeterminada
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Edad al momento de incluirse en el protocolo	Cuantitativa	Años y meses
Género	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en una especie.	Rol que juega en su comunidad un niño.	Cualitativa nominal	- Hombre - Mujer

Descripción general del estudio

1. El proyecto surge como un brazo del protocolo registrado con número de folio HIM 2017-131 FF, dándose seguimiento a los pacientes en tratamiento con hemodiálisis en el Departamento de Nefrología Gustavo Gordillo Paniagua del HIMFG seleccionados previamente con base a los criterios de inclusión y eliminación. (Anexo 1)
2. Al momento de su ingreso al protocolo a los padres de los pacientes seleccionados se les solicitó su participación en el estudio y se firmó la respectiva carta de consentimiento informado, mientras que a los pacientes se les solicitó una carta de asentimiento informado. (Anexo 2 y Anexo 3)
3. Se realizó somatometría completa a los pacientes, que incluía peso, talla y porcentaje de grasa corporal. Así mismo se realizaron determinaciones de adiponectina, leptina e insulina.
4. Los datos clínicos, antropométricos y bioquímicos basales de cada paciente durante el estudio previo se registraron en formatos preestablecidos y se realizó una base de datos de acuerdo con la captación y evaluación de los pacientes involucrados en el estudio.
5. A los 6 meses de la primera evaluación se realizó una nueva medición de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.
6. Las variables registradas se vaciaron en una hoja diseñada específicamente para dicho estudio.

7. Las variables de interés se ingresaron en una base de datos y, posteriormente se realizó el análisis utilizando el programa SPSS.

Análisis estadístico

Descriptivo de acuerdo con la escala de medición de cada variable. 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.

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 ha procurado que disminuir los riesgos del estudio al tomar el 100% de las muestras sanguíneas al mismo tiempo que los estudios habituales que se solicitan a estas pacientes durante su seguimiento. Se solicitará la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a las 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 pronóstico para el desarrollo de factores cardiometabólicos como la dislipidemia en esta población, cuya principal causa de defunción son las enfermedades cardiovasculares.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejará en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tendrán acceso a esta información. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitó por el investigador responsable, una vez que se confirmó que el paciente cumple con los criterios de selección. Los médicos tratantes de nefrología darán los datos de los pacientes para que, de manera independiente, al investigador responsable, para que contacte a los padres de los potenciales participantes para explicarles en qué consiste el estudio y solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que el investigador responsable del estudio no forma parte de los médicos tratantes de estos pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitó a todos los pacientes con el diagnóstico de ERC que sean referidos a la Consulta Externa del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación

El protocolo fue sometido a los Comités de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Número de folio del protocolo HIM 2017-131 FF.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 28 pacientes, a los cuales se les habían realizado mediciones de adiponectina, leptina, insulina, ácido úrico y perfil de lípidos, incluido triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL.

Al revisar los expedientes de los pacientes a los 6 meses se excluyeron 4 pacientes por no contar con expediente completo, dos por continuar seguimiento en otro hospital y otras dos pacientes por defunción durante el periodo entre ambos estudios. De los pacientes que continuaron seguimiento, se identificó el perfil de lípidos, que incluía colesterol total, LDL y HDL, y triglicéridos.

De los 24 pacientes restantes, fue semejante el sexo (50% mujeres y 50% varones), con una mediana de edad de 14 años (10 – 17 años). La principal causa de ERC son las uropatías (50%), seguido de las ERC de etiología indeterminada. El tiempo de evolución de la ERC varió desde 1 mes hasta 10 años, con una mediana 1 año y medio. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados			
Características generales		Mediana	Min – Max
Edad (años)		14	10 – 17
Peso (kilogramos)		37.8	17 – 57.5
Talla (centímetros)		146	104 – 171
Z score IMC		- 1.12	-3.78 – 1.9
Edad al diagnóstico de la ERC (años)		12	(1 mes – 16)
Tiempo de evolución de ERC (meses)		18	1 – 122
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	12	50%
	Masculino	12	50%
Etiología	Glomerulopatía	5	21%
	Tubulopatía	1	4%
	Uropatía	12	50%
	Indeterminada	6	25%

Respecto al estado nutricional, la mediana del score Z del IMC fue de -1.12, lo que indica que estaba por debajo del percentil 50. La principal alteración fue la mediana del colesterol HDL por debajo del valor recomendable para dicha población; sin presentar alteraciones respecto al resto de estudios metabólicos. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Estado nutricional, perfil de lípidos y niveles de leptina y adiponectina de los 24 pacientes		
	Mediana	Min – Max
Z score IMC	- 1.12	-3.78 – 1.9
Glucosa (mg/dL)	87	45 – 199
Colesterol (mg/dL)	134	99 – 261
HDL (mg/dL)	35.5	16 – 57
LDL (mg/dL)	77.8	45.4 – 131.4
Triglicéridos (mg/dL)	123	70 – 368
Adiponectina (µg/mL)	6.11	3.98 – 7.13
Leptina (ng/mL)	3.16	1.34 – 6.4
Insulina (mU/L)	13.4	4.28 – 73.1

Sólo un paciente de forma basal presentó hiperglucemia. Respecto al perfil de lípidos, el global presentó una mediana de 134 mg/dL, con hipertrigliceridemia en 6 pacientes de 24. De los niveles de colesterol total, se obtuvo una mediana de 134, con 2 pacientes niveles por arriba de 200 mg/dL. En cuanto a la fracción de colesterol LDL la mediana del grupo estudiado fue de 77.8 mg/dL; solo un paciente con valores por arriba de 130 mg/dL. La principal alteración en el perfil de lípidos fue la presencia de niveles de HDL por debajo de 40 mg/dL, reportándose en 14 de los 24 pacientes (58.3%), presentándose con una mediana de 35.5 mg/dL. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Perfil bioquímico basal de los pacientes estudiados con alteraciones de triglicéridos y colesterol			
	Total n=24	Mediana	Min-Max
Hiperglucemia	1	108	108
Hipertrigliceridemia	6	211	154-368
Hipercolesterolemia	2	237	214-261
HDL disminuido	14	30	16 – 38
LDL elevado	1	131.4	131.4

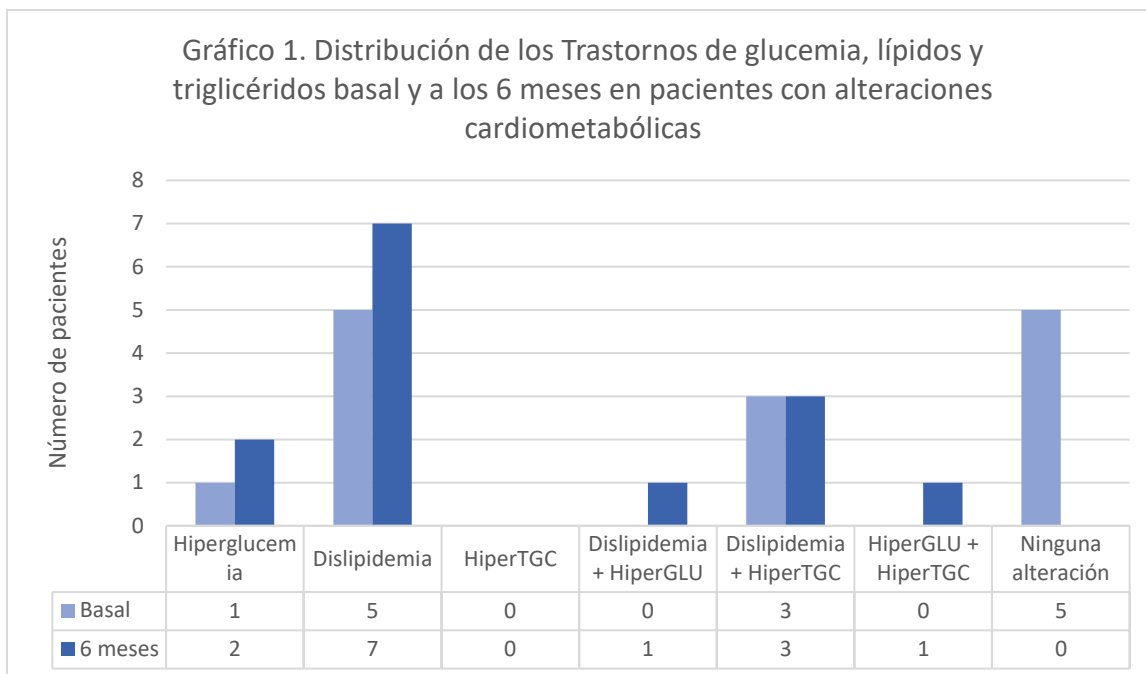
A los 6 meses de seguimiento, se identificaron 14 pacientes (58.3%) que desarrollaron alteraciones cardiometabólicas con base a la definición operacional propuesta. No existió una diferencia importante respecto a la edad, el estado nutricional o la mediana del tiempo de evolución de la ERC de la muestra total de pacientes. Así mismo el desarrollo de las alteraciones cardiometabólicas no se vio relacionada con el sexo del paciente.

Al inicio del protocolo un paciente presentó alteraciones en los niveles de glucosa séricos (7%), 8 pacientes presentaban algún tipo de dislipidemia (57.1%), y 3 pacientes (21%) cursaban con hipertrigliceridemia de manera inicial al estudio.

Tres pacientes presentaron tanto hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia (21.4%). Sólo 5 pacientes no cursaban con alguna alteración en el perfil lipídico ni en la glucosa sérica (35.7%).

Once pacientes desarrollaron dislipidemia (78.5%) a los seis meses de seguimiento, siendo la principal alteración la presencia de niveles de colesterol HDL bajos (57.1%), el resto de los pacientes presentaron una combinación de niveles altos de colesterol total y LDL (21.4%). Cuatro pacientes demostraron elevación de las cifras de glucosa (28.5%), mientras que cuatro (28.5%) presentaron hipertrigliceridemia. Sólo 5 pacientes (35.7%) presentaron dos alteraciones metabólicas concomitantes al momento de evaluar los resultados.

Cuadro 4. Perfil bioquímico basal y a los 6 meses de los pacientes con alteraciones cardiometabólicas						
Alteraciones cardiometabólicas	Basal n=14			6 meses n=14		
	Total	Mediana	Min/Max	Total	Mediana	Min/Max
Hiperglucemia /glucosa (mg/dl)	1	80.5	45-100	4	109	106-131
Hipercolesterolemia/ colesterol total (mg/dl)	1	261	261	3	238	226-249
HDL disminuido/ HDL colesterol (mg/dl)	7	29	16 – 38	7	31	20-39
LDL elevado/ LDL colesterol (mg/dl)	1	131	131	3	140	140-167
Hipertrigliceridemia/ triglicéridos (mg/dl)	3	266	200-368	4	172	165-191

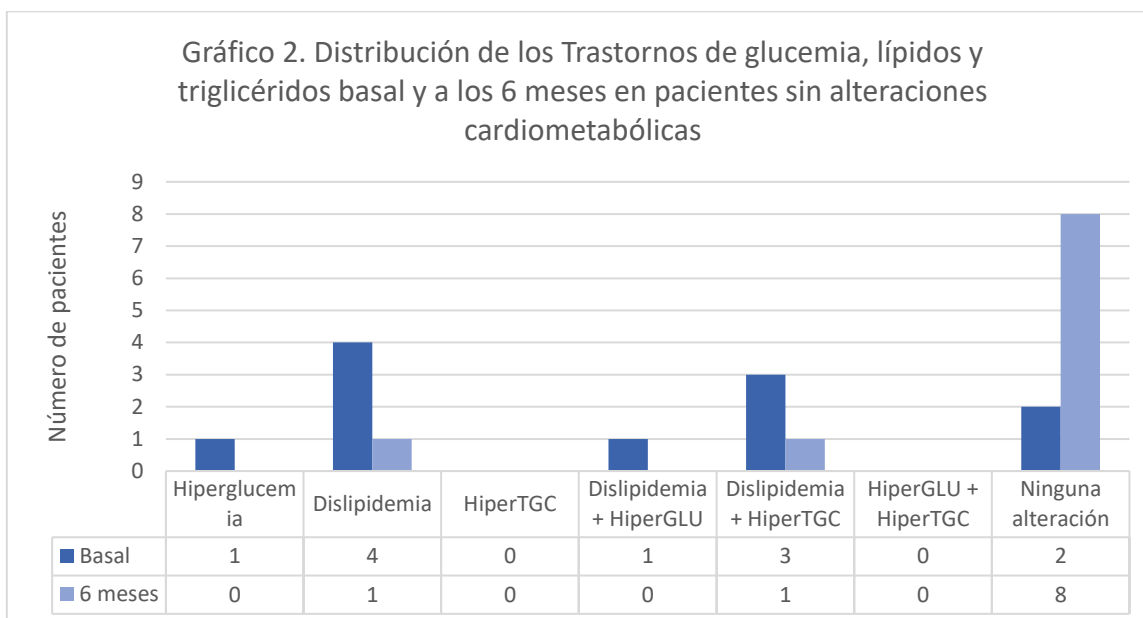


Sólo 10 pacientes no desarrollaron alteraciones cardiometabólicas a los 6 meses de seguimiento (41.6%). No se encontraron alteraciones respecto a la mediana de edad entre estos pacientes y el grupo en general, así como tampoco en el estado nutricional y el tiempo de evolución de ERC en comparación con el grupo general y del grupo de los pacientes que desarrollaron alteraciones cardiometabólicas.

Cuadro 5. Perfil bioquímico basal y a los 6 meses de los pacientes sin alteraciones cardiometabólicas

Alteraciones cardiometabólicas	Basal n=10			6 meses n=10		
	Total	Mediana	Min/Max	Total	Mediana	Min/Max
Hiperglucemia /glucosa (mg/dl)	1	91	74 - 108	0	87	52-98
Hipercolesterolemia/ colesterol total (mg/dl)	0	134.5	108-176	0	155.5	100-177
HDL disminuido/ HDL colesterol (mg/dl)	8	32.5	24-36	2	50	24-82
LDL elevado/ LDL colesterol (mg/dl)	0	72.7	56-116	0	78.8	42-93
Hipertrigliceridemia/ triglicéridos (mg/dl)	3	180	154-222	1	97.5	56-175

Al momento de la evaluación inicial, el 20% de los pacientes no presentaron ningún trastorno metabólico de base. Los pacientes restantes presentaban principalmente niveles de colesterol HDL bajos, tres de ellos asociados a hipertrigliceridemia, y uno asociado a hiperglucemia. Sólo un paciente presentó hiperglucemia en su evaluación basal.



Al comparar ambos grupos, no se encontró una diferencia respecto a la edad, al género, la etiología y el tiempo de evolución de la ERC.

Cuadro 6. Comparación de adipocitocinas entre ambos grupos de pacientes estudiados

	Con alteraciones cardiometabólicas (n=14)		Sin alteraciones cardiometabólicas (n=10)		p
	Mediana	Min - Max	Mediana	Min - Max	
Adiponectina($\mu\text{g}/\text{mL}$)	6.17	3.98 – 7.13	5.94	4.84 – 6.91	0.42
Leptina (ng/mL)	3.96	1.34 – 6.4	2.63	1.8 – 5.12	0.10
Índice leptina/adiponectina	0.61	0.22 – 1.53	0.42	0.30 – 0.79	0.11
Insulina (mU/L)	13.8	5.17 – 73.1	13.7	4.28 – 41.3	0.46

Los niveles de ADP mostraron una mediana más baja en los pacientes sin alteraciones cardiometabólicas en comparación con los pacientes que sí las presentaron. Caso contrario es el de la LEP, en el que los niveles más elevados se

reportaron en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas. Al realizar el índice leptina/adiponectina, sólo se halló una tendencia a ser mayor en los pacientes que desarrollaron alteraciones cardiometabólicas. No se encontraron niveles distintos en la insulina entre un grupo y otro. (Cuadro 6).

El 64.2% de los pacientes que desarrollaron alteraciones cardiometabólicas ya presentaban al inicio del estudio algún trastorno metabólico. El 80% de los pacientes que no desarrollaron alteraciones cardiometabólicas ya presentaba algún trastorno de manera previa. (Cuadro 7)

Cuadro 7. Comparación de perfil bioquímico entre ambos grupos de pacientes estudiados						
	Con alteraciones cardiometabólicas (n=14)			Sin alteraciones cardiometabólicas (n=10)		
	Total	Mediana	Min/Max	Total	Mediana	Min/Max
HiperGLU basal	1	80.5	45-100	1	91	74 - 108
HiperCoIT basal	1	261	261	0	134.5	108-176
HDL bajo basal	7	29	16 – 38	8	32.5	24-36
LDL alto basal	1	131	131	0	72.7	56-116
HiperTGC basal	3	266	200-368	3	180	154-222
HiperGLU basal	4	109	106-131	0	87	52-98
HiperCoIT basal	3	238	226-249	0	155.5	100-177
HDL bajo basal	7	31	20-39	2	50	24-82
LDL alto basal	3	140	140-167	0	78.8	42-93
HiperTGC basal	4	172	165-191	1	97.5	56-175

DISCUSIÓN

La expectativa de vida de los pacientes pediátricos con ERC se ve disminuida, principalmente por el desarrollo de ECV. La ERC se asocia a varios cambios metabólicos que están relacionados con la presencia de un riesgo cardiovascular más alto. En las últimas décadas se han buscado otros factores para predecir el desarrollo de las alteraciones cardiometabólicas, con el fin de prevenir la ECV en estos pacientes, siendo las adipocinas de los factores más estudiados.

A diferencia de lo reportado en la epidemiología mundial, donde existe una mayor incidencia y prevalencia de ERC en los hombres que en las mujeres, sin existir un predominio de género en nuestra población. La principal etiología de ERC en nuestra muestra fueron las anomalías del riñón y del tracto urinario en un 48%, las glomerulopatías en el 14% y hasta en un 15% no se pudo determinar la etiología. Dichas cifras son comparables a las reportadas en otras series, con la de Harambat y colaboradores.^{13, 14}

Como se ha descrito en la literatura, el estado crónico inflamatorio se asocia a la desnutrición presente en los pacientes con ERC al existir un incremento del catabolismo, lo que ha vuelto al estado nutricional como un marcador predictivo de la mortalidad en los pacientes con ERC. La prevalencia de desnutrición reportada en la ERC varía entre el 20 a 45%. Un 25% de nuestros pacientes presentó algún grado de desnutrición acorde a los valores de Z score reportados por la Organización Mundial de la Salud.^{26, 27, 38}

En los pacientes pediátricos con ERC se ha documentado una prevalencia de dislipidemia hasta del 45%, llegando a reportarse tasas en los pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal hasta en el 70 a 90%. La principal alteración reportada es la hipertrigliceridemia, presente hasta en 1 de cada 3 individuos, y en el caso de los niveles bajos de HDL, estos se pueden encontrar hasta en una quinta parte de los pacientes.¹⁵

De manera basal, la principal alteración en nuestros pacientes fue la hipercolesterolemia presente en el 70% de los pacientes, manifestada por niveles bajos de HDL, reportado hasta en el 58.3% de los casos. La hipertrigliceridemia sólo estuvo presente en el 25% de los pacientes. Las diferencias en el perfil lipídico de nuestra muestra pueden ser justificadas por la presencia de un perfil lipídico más favorable en los pacientes en hemodiálisis.¹⁵

Nuestras alteraciones en los lípidos reportadas son muy similares a las descritas por Bonthius y cols en un estudio en el que se incluían 178 pacientes en hemodiálisis, en las que se halló una prevalencia de dislipidemia del 76.1%.³⁹

Al revisar la literatura, no existen muchos estudios en el que se evalúen los factores de riesgo cardiometabólico y la progresión en ERC en pacientes

pediátricos. El principal y más reciente es el elaborado por Lala S y colaboradores. En dicho estudio se reporta el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas hasta en un 40% de los niños durante el primer año, posterior al año la cifra incrementa un 28% más. Mientras tanto, durante nuestro seguimiento de 6 meses, el 58.3% de nuestros pacientes desarrolló alteraciones cardiometabólicas. ⁴⁰

En un estudio realizado por Wilson y cols, se había descrito en dicha serie que el 39% de los pacientes presenta un solo factor de riesgo cardiometabólico, y en un 22% de los pacientes se presentan 2 factores, y en un 13% de los niños se presentaban 3 o más factores. Como está descrito, la presencia de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos en niños se asocia con un inicio más temprano de aterosclerosis. El 37% de los niños estudiados presentó sólo un factor de riesgo, existiendo 2 factores en el 20.8% de los pacientes. ^{28, 40}

De los pacientes sin desarrollo de alteraciones cardiometabólicas a los 6 meses del estudio es posible aplicar lo reportado por Lalan y cols. respecto a que en algunos pacientes remiten las alteraciones cardiometabólicas, sin embargo, dicha resolución no genera que deje de existir progresión de la enfermedad renal en los pacientes que han presentado trastornos metabólicos. ⁴⁰

Acorde a los estudios realizados por Bakkaglou, Mitsnefes y Möller, en los pacientes sin desarrollo de alteraciones cardiometabólicas, se reportó una mediana de ADP más baja en dicho grupo. En nuestra cohorte llama la atención el rango del valor de ADP, la cual iba de 3.98 a 7.13 $\mu\text{g/mL}$, que en comparación con los otros estudios ya descritos varía de forma importante (Bakkaglou $35 \pm 19.4 \mu\text{g/mL}$, Mitsnefes $30.6 \pm 14.1 \mu\text{g/mL}$, Möller $34.2 \pm 14.9 \mu\text{g/mL}$). ^{3, 5, 7}

Al igual que otros estudios, entre nuestros pacientes los niveles más elevados de LEP se reportaron en los pacientes con alteraciones cardiometabólicas. Al igual que la ADP, existió variación en los niveles medidos en nuestro trabajo, reportándose cifras distintas: (Nehus 1.5 – 15.5 ng/mL, Mitsnefes $30.6 \square 14.1 \text{ ng/mL}$). ^{5,8}

Se ha descrito el empleo de índice leptina/adiponectina como factor pronóstico en adultos con ERC, sin existir estudios en población pediátrica que evalúen dicho índice. No existieron diferencias significativas entre ambas poblaciones que justifiquen al índice leptina/adiponectina como predictor de alteraciones cardiometabólicas. ³⁴

Podemos considerar como principales hallazgos de este estudio:

1. Un poco más de la mitad de los sujetos desarrollarán algún factor cardiometabólico a los 6 meses de seguimiento.
2. Existió una tendencia a que las concentraciones séricas de leptina y el índice leptina/adiponectina fueron mayores en los sujetos que desarrollaron

alteraciones cardiometabólicas a 6 meses de seguimiento, en comparación a los que no desarrollaron.

El empleo de adiponectina, leptina y del índice leptina/adiponectina para predecir el desarrollo de factores cardiometabólicos no fue significativo. Dicho hallazgo coincide con lo reportado en algunos estudios, en los que se refiere que, en niños, a diferencia de los adultos, aún no está determinado claramente el valor de las adipocinas como predictor de factor de riesgo cardio metabólico.

Limitaciones del estudio

De las principales limitaciones del estudio, fue el tamaño de muestra, por lo que se calculó el poder estadístico de los resultados, en donde considerando los niveles del índice leptina/adiponectina, se obtuvo un poder estadístico de 0.43, y recalculando el tamaño de muestra, se requeriría 43 sujetos por grupo, para demostrar la utilidad de este índice, mientras que para los niveles de leptina, se calculó un poder estadístico de 0.45, y recalculando el tamaño de muestra, se requeriría 41 sujetos.

Por otro lado, es muy probable que el tiempo de seguimiento de 6 meses sea insuficiente para presentar desarrollo de estos factores cardio metabólicos, por lo que proponemos que el tiempo de seguimiento sea mayor, por lo meses de 12 a 24 meses de seguimiento en este grupo de pacientes.

Ante esto proponemos, continuar con la línea de investigación de estos pacientes, y en un futuro, identificar cual sería el mejor punto de corte para poder predecir el desarrollo de factores cardiometabólicos en este grupo de pacientes, para poder dar intervenciones tempranas y evitar comorbilidades y muerte debido a los factores cardio metabólicos.

CONCLUSIONES

Por el tamaño de muestra pequeño, no se demostró utilidad pronóstica de la leptina y adiponectina para predecir el desarrollo de factores cardio metabólicos en pacientes con ERC en hemodiálisis renal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO	2018		2019				
MES	11	12	1	2	3	4	5
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							

BIBLIOGRAFÍA

1. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP *et al.* Increased plasma leptin concentration in end-stage renal diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (3). 847 – 850.
2. Daschner M, Tönshoff B, Blum WF, Englaro P, Wingen AM, Schaefer F, *et al.* Innapropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *JASN.* 1998; 9 (6). 1074 – 1079.
3. Bakkaloglu SA, Buyan N, Funahashi T, Pasaoglu H, Elhan AH, Hasanoglu E, *et al.* Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25 (4). 357 – 361.
4. Buyan N, Bideci A, Ozkaya O, Ortac E, Bakkaloglu S, Gonen S, *et al.* Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology.* 2006; 11. 192 – 196.
5. Mitsnefes M, Kartal J, Khoury P, Daniels S. Adiponectin in Children with Chronic Kidney Disease: Role of Adiposity and Kidney Disfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2. 46 – 50.
6. Elshamaa MF, Sabry SM, El-Sonbaty MM, Elghoroury EA, Emara N, Raafat M, *et al.* Adiponectin: an adipocyte-derived hormone, and its gene encoding in children with chronic kidney disease. *BMC Research Notes.* 2012; 5 (174). 1 – 8.
7. Möller KF, Dieterman C, Herich L, Klaassen IA, Kemper MJ, Müller-Wiefel DE. High serum adiponectin concentration in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27. 243 – 249.
8. Nehus E, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. Correlates of Leptin in Children with Chronic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2014; 165. 825 – 829.
9. Sczepńska M, Machura E, Adamczyk P, Swietochowska E, Trembecka-Dubel E, Lipiec K, *et al.* Evaluation of adipocytikines in children with chronic kidney disease. *Endokrynologia Polska.* 2015; 66. 100 – 107.
10. Lo MM, Mitsnefes M. Adiponectin, cardiovascular disease, chronic kidney disease: emerging data on complex interactions. 2012; 27: 521 – 527.
11. Kaspar C D W, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2016; 41: 211 – 217.
12. Baum M. Overview of Chronic Kidney Disease in Children. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22 (2): 158 – 160.
13. Harambat J, Van Stralen KJ, Kin JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363 – 373.
14. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clinical Kidney Journal* 2016; 9 (4): 583 – 591.
15. Niaudet P, Boyer O. Liverpool. En: Avner ED *et al*, editores. *Pediatric Nephrology.* Estados Unidos: Springer; 2016. p. 2235 – 2441.
16. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular diseases in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648 – 653.

17. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 559 – 569.
18. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, *et al.* Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 19 – 28.
19. Sulovic LS. Risk factors for cardiovascular disease in children on chronic hemodialysis – Traditional (general) risk factors, Part I. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73 (12): 1149 – 1153.
20. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, *et al.* Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 137 – 144.
21. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, MAk R, Schwartz G, *et al.* Design and methods of the Chronic Kidney Diseases in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1006 – 1015.
22. Khandelwal P, Murugan V, Hari S, Lakshmy R, Sinha A, Hari P, *et al.* Dyslipidemia, carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 1313 – 1320.
23. Clark SI, Denburg MR, Furth SL. Physical activity and screen time in adolescents in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 801 – 808.
24. Sulovic LS. Risk factors for cardiovascular disease in children on chronic hemodialysis – Uremia-related (non-traditional) risk factors, Part II. *Vojnosanit Pregl.* 2017; 74 (1): 54 – 58.
25. Atkinson M. Anemia in chronic kidney disease. En: Kanwal KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editores. *Clinical Pediatric Nephrology.* 3^a ed. Estados Unidos: Taylor & Francis Group; 2017. p. 627 – 638.
26. Srivaths PR, Silverstein DM, Leung J, Krishnamurthy R, Goldstein SL. Malnutrition-inflammation-coronary calcification in pediatric patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodial Int.* 2010; 14: 263 – 269.
27. Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15 (3): 198 – 206.
28. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, Greenbaum LA, Saland J, Ehite CT *et al.* Prevalence and Correlates of Multiple Cardiovascular Risk Factors in Children with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2759 – 2765.
29. Schaefer F. En: Avner ED *et al.*, editores. *Pediatric Nephrology.* Estados Unidos: Springer; 2016. p. 2294 – 2248.
30. Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition.* 2009; 25: 762 – 768.
31. Heidari M, Nasri P, Nasri H. Adiponectin and chronic kidney disease, a review on recent findings. *J Nephropharmacol.* 2015; 4 (2): 63 – 68.
32. Nehus E, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. Correlates of Leptin in Children with Chronic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2014; 165 (4): 825 – 829.

33. Teta D, Maillard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: Potential implications for peritoneal dialysis. *Kidney international*. 2008. 73. S112 – S118.
34. Park JT, Yoo TH, Kim JK, Jung OH, Kim SJ, Yoo DE *et al*. Leptin/adiponectin ratio is an independent predictor of mortality in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2013; 33. 67 – 74.
35. Lim CC, Teo BW, Tai ES, Lim SC, Chan CM, Sethi S, *et al*. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One*. 2015; 10 (3): 1 – 11.
36. Torres Tamayo M, Aguilar Herrera BE, Altamirano Bustamante N, Barquera S, Barrientos Pérez M, Bracho-Blanchet E, *et al*. Consenso de expertos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72 (Suple 1): 1 – 28.
37. Dai L, Mukai H, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P, *et al*. Clinical global assessment of nutritional status as predictor of mortality in chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2017; 12 (12). 1 – 17.
38. Iorember FM. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6 (161): 1 – 9.
39. Bonthius M, Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Jahnuainen T, Laube GF, *et al*. Dyslipidemia in children on renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29 (3): 594 – 603.
40. Lalan S, Jiang S, Ng DK, Kupferman F, Warady BA, Futh S. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr*. 2018; 202: 163 – 170.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Alteraciones puberales en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Fecha de elaboración:			
Nombre:			
Altección:			
Edad:			
Fecha de nacimiento:			
día	mes	año	
Lugar Cronológica:			
Lugar actual:			
Selección PC/PO:			
Etiología de la LRC:			
Lugar al diagnóstico de la LRC: años			
Fecha del Diagnóstico:			
día	mes	año	
Fecha de primera vez en el hospital:			
día	mes	año	
Inicio de terapia de sustitución:			
Hemodialisis	día	mes	año
Diálisis	día	mes	año
Hemodiafiltración	día	mes	año
Trasplante	día	mes	año
Terapia Actual:			
Tiempo: meses			
¿Tiene alguna otra enfermedad?			
Sí	No		
¿Cuál?			

Tipo de testigo:	
Nacional: Regular:	
EXPLORACIÓN FÍSICA	
TANFR	Peso: kg
	Talla: cm
Musos o gineal:	BMC:
	SP: PC:
	Perímetro cintura:
	TC:
	TA: sistólica: mmHg
	diastólica: mmHg

Estudios hormonales		
		ALTERADO
T4	mg/dl	Sí No
T3	mg/dl	Sí No
Lactoferrina	mg/dl	Sí No
Prolactina	mg/dl	Sí No
Macroprolactina	mg/dl	Sí No
TSI	mg/dl	Sí No
T4 total	mg/dl	Sí No
T3 total	mg/dl	Sí No
T4 libre	mg/dl	Sí No
T3 libre	mg/dl	Sí No
Lopina	mg/ml	Sí No
Hecopior lopina	mg/ml	Sí No

Estudios de laboratorio		
		ALTERADO
Hemoglobina	mg/dl	Sí No
Urea	mg/dl	Sí No
Amatohomans	mg/dl	Sí No
Calcio	mg/dl	Sí No
Fosforo	mg/dl	Sí No
Coolesterol HDL	mg/dl	Sí No
Coolesterol LDL	mg/dl	Sí No
Coolesterol VLDL	mg/dl	Sí No
Triglicéridos	mg/dl	Sí No

EVALUACIÓN GINECOLÓGICA INICIAL	
Fecha de Pubertad: años	
Lugar de Pubertad: años	
Lugar de Menarca: años	
Tipo de testigo: Nocturnas () Regular ()	
Intervalo entre cada menstruación: días	
Duración de la menstruación: días	
Lugares utilizados durante la menstruación:	

Alteraciones puberales	Alteraciones menstruales
Pubertad precoz	Amenoreas primarias
	Amenoreas secundarias
	Oligomenorreas
	Polemomenorreas
	Menorragias
	Menorragias crónicas

Anexo 2



ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Responsables del estudio:

Dra. Juana Serret Montoya

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

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 Infantil de México Federico Gómez con registro _____, porque su hijo(a) han dejado de funcionar sus riñones y esta en hemodiálisis.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si los pacientes a los que les dejaron de funcionar los riñones y utilizan hemodiálisis como su hijo(a),

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 30 niñas con sanas y 60 con pubertad precoz central.

La participación de su hija 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 hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el Hospital Infantil de México.

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 Infantil de México.

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 hija 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 hija. 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. Juana Serret Montoya al teléfono 5228 9917ext2043.

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 3



ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

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 Infantil de México. La Dra. Juana Serret Montoya 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: _____

Anexo 4

SALUD
MINISTERIO DE SALUD



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FREDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL



Ciudad de México, a 19 de abril del 2018

DG/1000/ 248 /2018

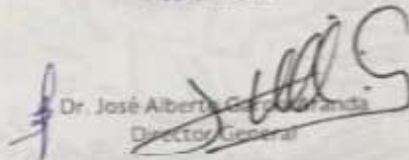
Dra. Juana Serret Montoya
Servicio de Adolescentes
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo HIM 2017-131 FF "FACTORES RELACIONADOS AL RETRASO PUBERAL EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TERAPIA SUSTITUTIVA", han emitido el dictamen de:

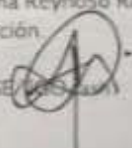
APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto González Aranda
Director General

Con copia:
Lic. Martha Reynoso Robles, Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JAGA/JGB 



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM

DR. MARQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CHIAUTÉMOC, CP. 06710 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4314 Y 4300
www.himf@ins.mx

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

APROBADO Agosto-2015

	DIA	MES	AÑO
FECHA	15	02	2018

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:
**ALTERACIONES PUBERALES EN ADOLESCENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU IMPACTO CLÍNICO**

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	BSL1
No aplica	

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI XXX	NO aplica
--------	-----------

Si la respuesta es "NO aplica" a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Dra. Juana Serret Montoya

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)

En caso de que la respuesta sea "SI" a la pregunta 2 continúe proporcionando toda la información que se solicita a continuación:

1. Durante el desarrollo del protocolo utilizará y/o generará materiales o Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) como son muestras clínicas, tejidos humanos, modelos animales o microorganismos?

SI NO

1a. Anote en cada renglón el nombre del **RPBI**, los lugares específicos en donde se obtendrán y donde se llevará a cabo el análisis de las muestras biológicas.

MATERIAL	LUGAR DE TOMA DE MUESTRA	LUGAR DE ANÁLISIS DE LA MUESTRA
a) Muestras de sangre	Hemodialisis del Hospital Infantil de México Federico Gómez	Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez y hospital de especialidades CMN SXXI

1b. Describa los procedimientos que utilizará para inactivarlos, manejarlos y desecharlos. Especifique claramente el color de los envases en que los deposita.

MATERIAL	PROCEDIMIENTO	COLOR DE ENVASE
a) Restos de sangre	Las muestras no se inactivan, la inactivación final será responsabilidad del área de control del medio ambiente del HIMFG. Los tubos con residuos de sangre se colocarán en contenedores rígidos con logotipo de riesgo biológico. Posteriormente personal capacitado del hospital del área de control del medio ambiente será el encargado de recoger dichos contenedores para su disposición final.	Rojo
a) Guantes y materiales punzo-cortantes (agujas, vidrio, puntas para micropipetas)	Las muestras no se inactivan. El personal capacitado del hospital del área de control del medio ambiente será el encargado de recoger los contenedores y recolectores para su disposición final. El material punzo-cortante se depositará en contenedores rígidos de polipropileno, de color rojo, con el logotipo de riesgo biológico, que permitan la visualización del volumen ocupado, siendo resistentes a fracturas y pérdidas de contenidos al caerse. El material no punzo-cortante será depositado en bolsas de plástico rojas con el logotipo de riesgo biológico.	Rojo.

2.- Si en su proyecto utilizarán metodologías que involucren **DNA recombinante (DNAr)**, llene la siguiente tabla. Si es necesario anexe líneas.

ORIGEN DEL DNA	HUÉSPED	VECTOR	GRUPO DE RIESGO	USO EXPERIMENTAL
No aplica				

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citómetro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citómetro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c. Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI XXX	NO
--------	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a) Residuos de los kits utilizados en la cuantificación de glucosa, perfil de lípidos y hematocrito	Irritante	Los residuos generados se depositarán en contenedores de plástico rígido para desechos líquidos. Se identificará con la etiqueta CRETI MP5313-125-01. Cuando los contenedores lleguen al 80% de su capacidad, se notificará al personal del área de RPBI para su recolección.	PAux: no inducir al vómito. Enjuagar la boca y la garganta, lavar con abundante agua en caso necesario. En caso de derrame contener con aserrín. En caso de inhalación, tomar aire fresco. En caso de contacto con la piel, retirar toda la ropa contaminada y enjuagar la piel con agua.
d) Desecho del citómetro (equipo)	Corrosivo	Los materiales de plástico o consumibles que hayan estado en contacto con el reactivo (pipetas, puntas, tubos, etc.) se colocarán en un contenedor rígido previamente identificado. Según la frecuencia de uso se pedirá al personal de RPBI su recolección. Siempre se trabajará con equipo de protección	En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. En caso de ingesta, ingerir agua (dos vasos) y consultar al médico en caso de molestias.

- PERMISO OTORGADO POR LA COFEPRIS A LA COMPAÑIA QUE TRANSPORTARÁ LAS MUESTRAS.

6. Describa brevemente la infraestructura y condiciones de trabajo con que cuenta para la realización de su proyecto, en relación con los puntos anteriores.

Posteriormente de tomar la muestra y colocarla en un tubo de tapon rojo, se transportará con una hielera, la cual contendrá una gradilla y un papel filtro en la base de la hielera, para absorber cualquier tipo de derrame.
En la unidad de investigación se centrifugará la muestra y se separará el suero. Este se realizará alícuotas de 0.5ml cada uno y se conservaran en congelador especial que tienen en el servicio.
El equipo que se utilizará para la cuantificación de los metabolitos a estudiar será el ArchiTec ubicado en el laboratorio de la Unidad de Investigación endocrinología del hospital de especialidades CMN SXXI

7. Si tiene algún comentario adicional, por favor, escríbalo abajo

NOTA: *Cuando el protocolo se realice en colaboración con otras instituciones e incluya el manejo de cualquier muestra de origen humano, animal o de algún microorganismo, así como el manejo de algún reactivo peligroso (CRETI), se requiere anexar el formato de aprobación por parte de la Comisión de Bioseguridad de la o las instituciones que se responsabilizarán de tomar, procesar, transportar y/o desechar las muestras o reactivos; así mismo, en estos proyectos se deberá anexar un apartado de bioseguridad detallando como se manejarán y desecharán los RPBI o CRETI.
Se deberá anexar el comprobante de asistencia a cursos de manejo de residuos peligrosos, productos y/o materiales infectocontagiosos de algún participante del proyecto de investigación.*

Dra. Juana Serret Montoya

QFB Leticia Damasio Santana

Nombre y firma del investigador responsable

Nombre y firma del técnico responsable

Anexo 6

Guía para la evaluación de las consideraciones éticas 2014

1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

b) Investigación con riesgo mínimo ²

SI NO

2 Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

SI NO

3. Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común

o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.

3. En el caso de incluir el Formato de Consentimiento Informado, señalar si están integrados los siguientes aspectos:

- | | | | | |
|---|----|-------------------------------------|----|-------------------------------------|
| a) Justificación y objetivos de la investigación | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| c) Molestias y riesgos esperados | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| d) Beneficios que pudieran obtenerse | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| k) | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input checked="" type="checkbox"/> |

La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación

— —

- l) Indica los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación SI NO
- m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe SI NO
- n) El nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda SI NO
- ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario SI NO

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades

SI NO

- b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

SI NO

- c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer.

SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos. **NO PROCEDE**

- a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición?

SI NO

- b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto)

SI NO

- c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación

SI NO

- d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación

SI NO

- e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido)

SI NO

- f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio

SI NO

- g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente

SI NO

- h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información

SI NO

- i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación

SI NO

- j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad

SI NO