



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES  
CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN  
PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:  
YOSELYN CORTÉS GÜEMES

TUTOR  
Dra. Lucía Monserrat Pérez Navarro  
Hospital General de México



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.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Abreviaturas .....                    | 3  |
| 2. Resumen .....                         | 5  |
| 3. Introducción .....                    | 6  |
| 4. Antecedentes .....                    | 7  |
| 5. Planteamiento del problema .....      | 10 |
| 6. Justificación .....                   | 11 |
| 7. Hipótesis .....                       | 12 |
| 8. Objetivos .....                       | 12 |
| 9. Metodología de la Investigación ..... | 13 |
| 10. Análisis estadístico .....           | 25 |
| 11. Resultados .....                     | 26 |
| 12. Discusión .....                      | 41 |
| 13. Conclusiones .....                   | 44 |
| 14. Consideraciones éticas .....         | 45 |
| 15. Bibliografía .....                   | 47 |
| 16. Anexos .....                         | 52 |

## 1. ABREVIATURAS

ADMA: Dimetilarginina asimétrica.

AMPK: proteína kinasa activada por AMP.

AP-1: Proteína activadora 1.

AT1R: Receptor de angiotensina II.

BUN: Nitrógeno uréico.

CAT: Capacidad antioxidante total.

CV: Cardiovascular.

DDAH: Dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.

DM: Diabetes mellitus.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ENaC: Canal de sodio epitelial subunidad  $\alpha$ .

EO: Estrés oxidativo.

EPO: Eritropoyetina.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

ERO: Especies reactivas de oxígeno.

GLP-1: Hormona incretina péptido similar al glucagón tipo.

GSH-Px: Glutación peroxidasa.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

HAT: Histonas acetiltransferasas

HD: Hemodiálisis.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HGM-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

HIF-2: Factor inducible por hipoxia 2.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrógeno.

HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

IL-6: Interleucina-6.

KDQOL-36: Calidad de vida por medio del cuestionario de Enfermedad Del Riñón y Calidad De Vida.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

MDA: Malondialdehído.

MPO: Mieloperoxidasa.

NAD: Nicotinamida adenina dinucleotido.

NADPH: Sistema enzimático nicotinamida dinucleotido oxidasa.

NF- $\kappa$ B: Factor Nuclear  $\kappa$ B.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Sintasa de NO.

Nrf2: Factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide 2.

O<sub>2</sub>: Oxígeno molecular.

O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Anión superóxido.

OH<sup>-</sup>: Radicales hidroxilo.

PCR: Proteína C reactiva.

PMN: Neutrófilos polimorfonucleares.

SIRT1: Sirtuina 1.

SOD: Superóxido dismutasa.

TFG: Tasa de filtración glomerular.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRR: Terapia de reemplazo renal.

## 2. RESUMEN

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD), presentan un estado pro-oxidante secundario a factores relacionados con el mismo procedimiento: la hemoincompatibilidad de la membrana de diálisis, el contacto de endotoxinas del líquido de diálisis contaminado, el uso prolongado de catéteres vasculares, y las infecciones asociadas al acceso vascular; por otro lado, presentan una disminución en la respuesta antioxidante secundario al aclaramiento de antioxidantes hidrofílicos y de bajo peso molecular. El estrés oxidativo resultante, ha recibido especial atención en este grupo de pacientes como un factor principal en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que la modulación en el balance oxidativo es una línea de investigación prometedora. El resveratrol, compuesto polifenólico producido de forma natural en varias plantas, y presente notablemente en vino tinto y uvas, parece tener efecto sobre la modulación en el ciclo estrés oxidativo-inflamación, sin embargo, a pesar de ser una terapia prometedora en este grupo de pacientes, existe poca evidencia en la que se evalué sus efectos.

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto que ejerce la administración oral de 1050mg al día de resveratrol sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con ERC en tratamiento con HD durante dieciséis semanas.

**HIPÓTESIS:** Si la administración oral de resveratrol incrementa la expresión de enzimas antioxidantes, entonces, los pacientes con ERC en tratamiento con HD que reciban tratamiento con resveratrol (1050 mg al día vía oral durante dieciséis semanas), presentarán un incremento  $\geq 30\%$  en los niveles séricos de superóxido dismutasa (SOD) y capacidad antioxidante total (CAT), así como, una disminución de hasta del 30% en los niveles séricos de malondialdehído (MDA), en comparación con los pacientes que sólo reciban placebo durante el estudio.

**METODOLOGÍA:** Treinta y un pacientes con ERC en tratamiento con HD fueron reclutados y aleatorizados en dos grupos: pacientes con resveratrol 350 mg por vía oral cada ocho horas, y pacientes con placebo vía oral cada ocho horas, durante dieciséis semanas de seguimiento. Se realizó medición basal, intermedia (a las ocho semanas) y final (a las dieciséis semanas) para evaluar marcadores clínicos: calidad de vida, cifras de presión arterial sistémica; marcadores bioquímicos: niveles séricos de glucosa, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), Lipoproteína de baja densidad (LDL), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, urea, creatinina y electrolitos séricos; marcadores de estrés oxidativo: MDA, CAT y actividad de SOD; marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR).

**RESULTADOS:** Al análisis ingresaron 19 pacientes, 8 en el grupo placebo y 11 en el grupo resveratrol. Con la suplementación de resveratrol, las medias  $\pm$  DS basales, a las ocho y a las 16 semanas para el marcador MDA fueron:  $0.06 \pm 0.09$ ,  $0.03 \pm 0.011$ ,  $0.04 \pm 0.010$ , respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con placebo ( $p=0.58$ ) y su interacción con el tiempo ( $p=0.38$ ); las medias  $\pm$  DS para el marcador CAT fueron:  $23.17 \pm 10.46$ ,  $23.46 \pm 11.09$ ,  $21.87 \pm 8.76$ , respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con placebo ( $p=0.64$ ) y su interacción con el tiempo ( $p=0.55$ ); las medias  $\pm$  DS para el marcador SOD fueron:  $0.130 \pm 0.015$ ,  $0.121 \pm 0.008$ ,  $0.10 \pm 0.023$ , respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con placebo ( $p=0.62$ ) y su interacción con el tiempo ( $p=0.80$ ).

**Conclusiones:** En este estudio, la administración de 1,050 mg de resveratrol al día durante 16 semanas no tuvo efectos antioxidantes en paciente con ERC en HD.

**Palabras clave:** Estrés oxidativo, hemodiálisis, resveratrol.

### 3. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la enfermedad renal crónica (ERC) está considerada como una situación catastrófica de salud pública por el número creciente de casos, los elevados costos de inversión, la alta morbilidad-mortalidad, y los recursos limitados de infraestructura y humanos<sup>1,2</sup>. El incremento mundial en la prevalencia, actualmente estimada del 8 -16%, se explica principalmente por el envejecimiento de la población, y la adopción de estilos de vida no saludables, lo que ha traído consigo una mayor prevalencia de factores asociados como la diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, las cuales constituyen las principales causas de ERC en todos los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo<sup>3</sup>.

En México, no existe un registro nacional de pacientes con ERC que nos permita conocer con precisión la magnitud del problema, sin embargo, en 2010, la Unidad de Proyectos Especiales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, reportó dimensiones alarmantes de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en nuestro país, estimando que existen más de 129 mil pacientes, y con base en proyecciones, se estima que el número de casos continuará en aumento, y de persistir las condiciones actuales, para el año 2025 habrá cerca de 212 mil casos<sup>4</sup>.

La vida media de los pacientes con ERC es reducida, en nuestro país corresponde a la décima causa de muerte a nivel nacional<sup>5</sup>. La ERCT constituye la etapa que presenta mayor probabilidad de muerte, mayor tasa de hospitalizaciones y menor calidad de vida en comparación a la población general, debido principalmente a la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) que presentan<sup>6</sup>, la cual es especialmente alta en pacientes en tratamiento con HD, alcanzando un 73.6%. La patogénesis, incluye tanto alteraciones funcionales como estructurales en el sistema cardiovascular, y las principales causas incluyen: enfermedad cardíaca aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo al miocardio, enfermedad cardíaca valvular, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, muerte súbita, arritmias ventriculares y tromboembolismo venoso<sup>7</sup>.

En parte, la alta prevalencia de varios de los factores de riesgo tradicional favorece el desarrollo de ECV en pacientes con ERCT: diabetes mellitus (DM) 48.3%, hipertensión arterial sistémica (HAS) 92.2%, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) 90%, inactividad física 90%, hipertrigliceridemia 36% y la disminución en el colesterol HDL 33%<sup>8-11</sup>. Sin embargo, los factores de riesgo tradicional no explican por si solos el exceso del riesgo cardiovascular (CV) que tienen los pacientes con ERC. La realización de más estudios en esta área ha permitido identificar múltiples factores de riesgo no tradicionales, los cuales tienen un rol causal directo en la patogénesis de la ECV al promover remodelaciones a nivel de la vasculatura (aterosclerosis y arteriosclerosis) y del miocardio (hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica y diastólica), entre los que se han descrito: proteinuria, anemia, hiperhomocisteinemia, alteraciones en el metabolismo mineral, inflamación, estrés oxidativo (EO) y disfunción endotelial<sup>12</sup>. Estos factores, están relacionados principalmente con el estado urémico, por lo que su prevalencia se incrementa conforme disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG)<sup>13,14</sup>.

Se ha documentado que el EO, es uno de los principales factores de riesgo independientes en el incremento de ECV en pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal con HD<sup>15-16</sup>, por tal motivo, uno de los objetivos del tratamiento para la ERC sería el desarrollo y/o implementación de terapias encaminadas en su disminución; como es el caso del resveratrol, el cual es un compuesto con potencial efecto sobre la modulación en el ciclo inflamación-estrés oxidativo, que ha sido postulado como una terapia prometedora, sin embargo, hasta el momento son pocos los estudios que han evaluado sus efectos en este grupo de pacientes. De confirmar el efecto benéfico de la administración de resveratrol sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con ERC en HD, se permitirá establecer una terapia coadyuvante que contribuirá a mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

#### 4. ANTECEDENTES

El estrés oxidativo (EO) resulta de un desbalance entre la excesiva generación de compuestos oxidantes y la deficiente acción de los mecanismos antioxidantes. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son generadas de forma natural en las células a partir del metabolismo normal del oxígeno y tienen un papel importante en la señalización celular y la homeostasis en condiciones normales. Existen varios tipos de ERO producidos en el cuerpo que incluyen radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos. La cadena respiratoria mitocondrial representa la fuente más importante de oxidantes en el cuerpo, en ésta existe fuga de electrones que inducen la conversión de oxígeno molecular ( $O_2$ ) en anión superóxido ( $O_2^-$ ). Otra fuente endógena importante de oxidantes corresponde a los sistemas enzimáticos fagocíticos, tanto los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) como los monocitos-macrófagos producen ERO vía reducción del  $O_2$  por medio del sistema enzimático nicotinamida dinucleotido oxidasa (NADPH), proteína transmembrana que reduce el  $O_2$  a  $O_2^-$ . El  $O_2^-$  producido, es altamente inestable e inmediatamente después de que se forma es convertido a peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por la enzima superóxido dismutasa, una ERO relativamente más estable. Ambos actúan como precursores para la producción de más radicales libres. El  $O_2^-$  interactúa con el óxido nítrico y forma especies reactivas de nitrógeno, mientras que el  $H_2O_2$  reacciona con el hierro intracelular para formar radicales hidroxilo ( $OH^-$ ), además de ser el sustrato de la mieloperoxidasa (MPO) para producir radicales libres de cloro<sup>17</sup>. Niveles excesivos de ERO pueden producir efectos negativos en la función y estructura tisular.

En condiciones normales, los eficientes sistemas de defensa antioxidante del organismo, tanto enzimáticos y no enzimáticos, protegen a las células de las especies reactivas de oxígeno (ERO): la superóxido dismutasa (SOD) representa la primera línea de defensa antioxidante al acelerar la dismutación del  $O_2^-$  a  $H_2O_2$ ; la catalasa reduce el  $H_2O_2$  a agua; la glutatión peroxidasa (GSH-Px), enzima selenio dependiente, reduce todos los peróxidos lipídicos orgánicos; la vitamina E protege la membrana celular de la peroxidación lipídica; la vitamina C elimina directamente el  $O_2^-$  y el  $OH^-$ ; proteínas de inflamación como la ferritina, la transferrina e incluso la albúmina ejercen su efecto antioxidante no enzimático al secuestrar iones de metales de transición<sup>18</sup>.

Los oxidantes son compuestos altamente reactivos con una vida media de sólo segundos, por lo que su determinación in vivo generalmente no es factible. En contraste, los lípidos, proteínas, carbohidratos y ácido nucleicos, posterior a ser modificados por estos, tienen una vida media de horas a semanas, lo que los convierte en los marcadores ideales del estrés oxidativo<sup>19</sup>. El malondialdehído (MDA) un derivado de la oxidación lipídica, es el biomarcador de estrés oxidativo más frecuentemente usado, y estudios han reportado su potencial rol como predictor de progresión de ECV y de respuesta a tratamientos<sup>20</sup>. Por otro lado, la capacidad antioxidante total (CAT), es un amortiguador antioxidante que ofrece un parámetro global de cómo se encuentra la respuesta antioxidante en el sistema<sup>21</sup>.

Los pacientes con ERCT en TRR con HD aunado a la presencia de factores pro-oxidantes como DM, HAS, dislipidemia, la edad, administración de hierro intravenoso <sup>15,22</sup>, disfunción mitocondrial<sup>23</sup>, presentan valores más elevados de marcadores de estrés oxidativo<sup>16,24</sup>, factores relacionados con la uremia y con el mismo procedimiento de HD se han implicado en su desarrollo:

1) Factores asociados a uremia: la uremia ha sido incriminada en la condición crónica inflamatoria presente en la ERC como lo demuestra la relación inversa observada entre marcadores de respuesta de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), Interleucina-6 (IL-6) y el aclaramiento de creatinina<sup>25</sup>. Además, se ha demostrado que en pacientes con ERC la capacidad oxidativa de los PMN está incrementada<sup>26</sup>. Por otro lado, hay evidencia que sustenta que las enzimas anti-oxidantes están severamente alteradas en los pacientes con uremia y se afectan gradualmente conforme a la severidad de la ERC. Hay una alteración en el plasma, eritrocitos y plaquetas del complejo GSH-Px, además, el selenio está significativamente disminuido. Asimismo, la actividad de la SOD se encuentra significativamente alterada en PMN, probablemente atribuido a la deficiencia de zinc<sup>27</sup>;

2) Factores asociados a HD: la HD juega un papel crítico en la producción de ERO, al inducir una estimulación crónica de monocitos-macrófagos por hemoincompatibilidad del sistema de diálisis, tanto en membranas de celulosa como en sintéticas<sup>28,29</sup>, el contacto de endotoxinas del líquido de diálisis contaminado vía activación de leucocitos PMN<sup>30</sup>, el uso prolongado de catéteres para el acceso vascular, y las infecciones asociadas al acceso vascular. La HD es un proceso no selectivo que aclara solutos basado en su peso molecular, su unión a proteínas y las propiedades de cribado de la membrana, por lo que se ha implicado en la pérdida de anti-oxidantes hidrofílicos y de bajo peso molecular como las vitaminas<sup>31,32</sup>.

Se ha establecido un ciclo vicioso entre inflamación y estrés oxidativo, ya que éste último juega un papel ambivalente en la respuesta inflamatoria, como un “efector” (por la liberación de ERO relacionado con citocinas) y como agente “modulador” (activa el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), el cual es un factor de transcripción sensible a reacciones redox que media la transcripción de un gran número de genes inflamatorios que codifican para citocinas y moléculas de adhesión)<sup>27</sup>.

A pesar de que se ha empleado terapia anti-oxidante con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes ERC, hasta el momento no se han reportado resultados concluyentes con respecto a la reducción en el riesgo cardiovascular, en la presentación de eventos cardiovasculares mayores, ni en la mortalidad, sin embargo, los estudios realizados han sido por lo general de baja calidad, con un tamaño de muestra pequeño, por lo que es posible que algún beneficio pueda estar presente, particularmente en aquellos pacientes con diálisis<sup>33</sup>.

El resveratrol, es un compuesto polifenólico no flavonoide, de la familia del estilbeno, que se produce de forma natural en varias plantas en respuesta al estrés ambiental como radiación ultravioleta, sequía, ataque de hongos y parásitos, y puede encontrarse en uvas, arándanos, frambuesas, moras, cacahuates, vino tinto<sup>34</sup>. Se ha reportado su potencial efecto cardioprotector a través de diferentes mecanismos de acción<sup>35,36</sup>. Tiene un efecto antioxidante, y tiene la capacidad de disminuir marcadores inflamatorios: promueve la activación de la transcripción del factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2)<sup>37</sup>, el cual es responsable de la activación de genes que codifican enzimas detoxificantes fase 2 y enzimas antioxidantes; inhibe la activación del NF- $\kappa$ B al regular enzimas anti-inflamatorias<sup>38,39</sup>; por medio de la activación de SIRT1 (de la familia de proteínas reguladoras de información silente 2), el resveratrol conduce asimismo a una regulación a la baja de la función de NF- $\kappa$ B y suprime la transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1), reduciendo la expresión de mediadores proinflamatorios, incluyendo citocinas y moléculas de adhesión<sup>40-42</sup>.

Se ha identificado que además de modular el ciclo estrés oxidativo-inflamación, el resveratrol parece atenuar otros factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales como no tradicionales que juegan un papel importante en la ECV de los pacientes con ERC: al mejorar las cifras de tensión arterial, el perfil de lípidos, el metabolismo de la glucosa y la anemia. Motivo por el cual ha atraído un particular interés en este grupo de pacientes.<sup>43-46</sup>

La forma nutracéutica del resveratrol es usualmente trans-resveratrol purificado al 99%, extraído del rizoma de *Polygonum cuspidatum* o de uvas. En humanos, su absorción es rápida, vía difusión pasiva transepitelial intestinal, aproximadamente de un 70%, en la forma nutracéutica su absorción se ha visto alterada cuando se toma conjuntamente con alimentos. Una vez absorbido, presenta un rápido metabolismo, con niveles circulantes altos de sus conjugados, y menos de 1% permanece sin cambios. Su vida media de 9.2 +/- 0.6h. Se han identificado tres vías metabólicas, conjugación con ácido glucurónico y sulfato, e hidrogenación del doble enlace alifático, el último probablemente producido por la microflora intestinal. El riñón es la vía predominante de excreción, con recuperación del resveratrol entre el 70-98% por orina y heces dentro de 24 hrs. Aunque su biodisponibilidad sistémica es muy baja, se sugiere que su acumulación en las células epiteliales a lo largo del tracto aerodigestivo y sus metabolitos potencialmente activos permiten que se puedan producir aún sus efectos<sup>47,48</sup>.

La tolerabilidad del resveratrol en su forma nutracéutica es aceptable, reportándose únicamente de forma ocasional náuseas y cefalea leve, y en dosis altas diarrea leve a moderada. Resveratrol es un inhibidor leve-moderado de enzimas metabolizadoras de fármacos, como el citocromo p450 (CYP), sin embargo, concentraciones altas de resveratrol pueden ser alcanzadas solamente después de dosis altas o

formulaciones específicas del fármaco (como micronización), además de que su alta unión con proteínas en plasma reduce aún más el riesgo de cualquier inhibición relevante del aclaramiento de fármacos<sup>49-51</sup>.

Estudios clínicos basados en suplementos de jugo de uva concentrado en pacientes en HD mostraron mejoría en la actividad antioxidante, en marcadores antiinflamatorios y en el perfil de lípidos<sup>52,53</sup>. Otro estudio realizado en pacientes con ERC estadio 2,3 y 4, en el que se administró cápsulas con extracto de semilla de uva, durante seis meses, demostró mejoría en la TFG, proteinuria, anemia y trombocitopenia, incremento en el estado antioxidante, disminución en la peroxidación de lípidos, trigliceridemia y marcadores de inflamación<sup>54</sup>. Sin embargo, un estudio reciente realizado en pacientes prediálisis a quienes se les dio suplemento diario con resveratrol 500 mg durante cuatro semanas no mostró tener un efecto antioxidante ni antiinflamatorio<sup>55</sup>.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con ERCT tienen mayor probabilidad de muerte, mayor tasa de hospitalizaciones y menor calidad de vida en comparación a la población general, debido principalmente a la alta prevalencia de ECV que presentan. Se ha documentado que el EO, es uno de los principales factores de riesgo independientes en el incremento de ECV en pacientes que se encuentran en TRR con HD, por tal motivo, uno de los objetivos del tratamiento para la ERC sería el desarrollo de terapias encaminadas en su disminución. El resveratrol, compuesto con potencial efecto sobre la modulación en el ciclo inflamación-estrés oxidativo se ha postulado como una terapia prometedora, sin embargo, son escasos los estudios hasta el momento en los que se ha evaluado sus efectos en este grupo de pacientes. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el papel del resveratrol en la modulación del estrés oxidativo y sus posibles beneficios pacientes con ERC en HD.

### **5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de la administración diaria por vía oral de 1050 mg de resveratrol en pacientes con ERC en tratamiento con hemodiálisis sobre marcadores de estrés oxidativo?

## 6. JUSTIFICACIÓN

La ERCT es una enfermedad que impacta en todas las esferas de vida del paciente, mostrando repercusiones sociales, económicas y laborales, con impacto directo sobre los sistemas de salud del país, al requerir una gran cantidad de recursos materiales, de infraestructura y humanos para su adecuada atención.

Uno de los principales factores que influye sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con HD es el desbalance entre los factores pro-oxidantes y la respuesta anti-oxidante, a favor de una mayor carga oxidativa. Se han empleado terapias anti-oxidantes con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con ERC, entre éstas, el resveratrol, sin que hasta el momento se cuente con evidencia concluyente acerca de su efecto sobre el riesgo cardiovascular, la presentación de eventos cardiovasculares mayores, o en la mortalidad por esta causa, sin embargo, los estudios realizados hasta el momento en general han sido de baja calidad, por lo que no se descarta la posibilidad de que exista algún beneficio, particularmente en aquellos pacientes con diálisis.

De confirmar el efecto benéfico de la administración de resveratrol sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con ERC en HD, se permitirá establecer una terapia coadyuvante que contribuirá a mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

## **7. HIPÓTESIS**

Si, la administración oral de resveratrol incrementa la expresión de enzimas antioxidantes, entonces, los pacientes con ERC en HD que reciban tratamiento con resveratrol (1050 mg al día vía oral durante dieciséis semanas), presentarán un incremento  $\geq 30\%$  en los niveles séricos de SOD, CAT, así como una disminución de hasta del 30% en los niveles séricos de MDA, en comparación con los pacientes que sólo reciban placebo durante el estudio.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1. General**

Evaluar el efecto que ejerce la administración oral de 1050mg al día de resveratrol sobre marcadores de estrés oxidativo (MDA, CAT y SOD) en pacientes con ERC en HD durante dieciséis semanas.

### **8.2. Específicos**

- 1 Medir parámetros clínicos (estado nutricional, calidad de vida, cifras de presión arterial) basal y a las dieciséis semanas.
- 2 Medir parámetros bioquímicos (glucosa, triglicéridos, LDL, HDL) basal, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas.
- 3 Medir marcadores de estrés oxidativo (MDA, CAT y SOD) basal, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas.
- 4 Medir marcadores de inflamación (PCR) basal, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas.
- 5 Comparar las mediciones realizadas de forma basal, intermedia y final de los parámetros clínicos, bioquímicos, marcadores de estrés oxidativo y de inflamación de los grupos de estudio.
- 6 Determinar el tamaño del efecto del empleo de resveratrol sobre marcadores clínicos, bioquímicos, de estrés oxidativo y de inflamación, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas.
- 7 Evaluar la presencia de efectos adversos.

## 9. METODOLOGÍA

### 9.1. Tipo y diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, placebo controlado.

### 9.2. Grupos

Se incluyeron dos grupos de estudio, la asignación al grupo de estudio fue de manera aleatoria con el programa randomizer.

Considerando lo reportado por Castilla P et al<sup>52,53</sup>, así como la vida media (de 9.2 +/- 0.6h) del resveratrol en sangre, y tomando en cuenta la disminución en la absorción intestinal que presentan los pacientes con ERC, secundaria a uremia y retención hídrica, se determinó la dosis a administrar de 350 mg cada 8 horas, dosis que de acuerdo con la literatura es segura para el paciente.

#### Grupo placebo

- Paciente del programa de HD que reciba una cápsula sin resveratrol (placebo) cada 8 horas durante dieciséis semanas consecutivas.

#### Grupo con resveratrol

- Paciente del programa de HD que reciba 350 mg de resveratrol una cápsula cada 8 horas durante dieciséis semanas consecutivas.

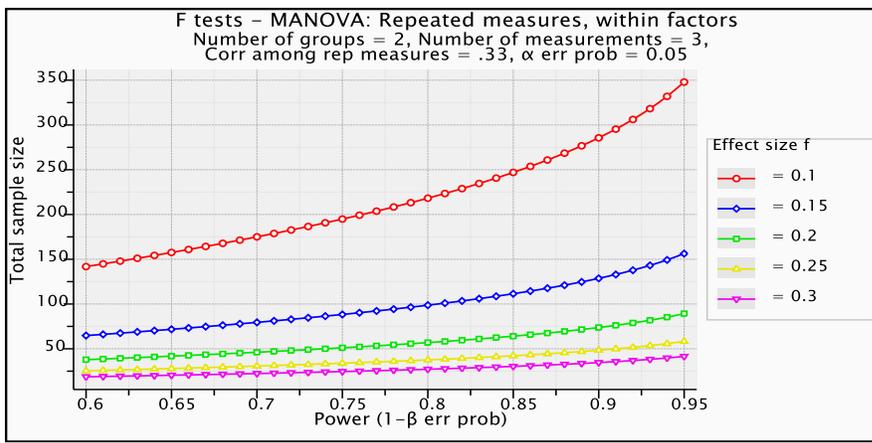
### 9.3. Población de estudio

Se incluyeron pacientes del programa de Hemodiálisis del Hospital General Tacuba ISSSTE.

### 9.4. Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra en el programa estadístico G\*Power 3.1.9.2, para lo cual se empleó un tamaño del efecto de d-Cohen de 0.6 (f=0.3), de acuerdo a lo reportado por Castilla P et al<sup>51</sup>.

Se empleó un test de F, para mediciones repetidas (MANOVA) entre factores, con un error  $\alpha$  de 0.05, poder (1- error  $\beta$ ) del 90%, para dos grupos, con tres mediciones. Obteniéndose un tamaño mínimo de muestra de 50 sujetos, 25 por cada grupo de estudio. Figura 1



### 9.5. Criterios de inclusión

- a) Mayores de 18 años y menores de 65 años.
- b) Pacientes con diagnóstico de ERC en tratamiento por más de tres meses en hemodiálisis.
- c) Firma de consentimiento informado de ingreso al protocolo.

### 9.6. Criterios de exclusión

- a) Pacientes con enfermedades autoinmunes activas.
- b) Presencia de enfermedades infecciosas.
- c) Pacientes con cáncer.
- d) Pacientes con insuficiencia hepática
- e) Pacientes con mal apego al tratamiento médico para ERC.

### 9.7. Criterios de eliminación

- a) Declinación del consentimiento informado.
- b) Intolerancia o reacción secundaria a la administración oral de resveratrol.

## 9.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

| VARIABLES                                  | DEFINICIÓN CONCEPTUAL   | DEFINICIÓN OPERACIONAL  | TIPO DE VARIABLE                     | UNIDAD DE MEDIDA   | PRUEBA ESTADÍSTICA            |
|--|---|---|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>            |   |   |                                      |  |                               |
| <b>Tratamiento con resveratrol</b>         | Compuesto polifenólico no flavonoide, que se produce de forma natural en varias plantas, con efectos cardioprotectores, anti-envejecimiento, anti-carcinogénico y neuroprotector. | Cápsulas de 350mg de resveratrol cada 8 hrs   | Cualitativa Dicotómica<br>-Sí<br>-No | Número de pacientes en tratamiento con resveratrol                   | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |
| <b>Sexo</b>                                | Condición orgánica de los animales o vegetales.   | Mujer<br>Hombre   | Cualitativa Dicotómica               | Frecuencia absoluta y relativa (%) de acuerdo al sexo                | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |
| <b>Comorbilidades</b>                      | Una o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.  | Diagnóstico de:<br>Diabetes Mellitus tipo dos<br>Hipertensión arterial sistémica<br>Dislipidemia<br>ECV previos | Cualitativa Dicotómica               | Frecuencia absoluta y relativa (%)<br>-Si<br>-No                     | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |
| <b>Tiempo en hemodiálisis</b>              | Tiempo en el que ha permanecido en el programa de hemodiálisis.   | Tiempo en el que ha permanecido en el programa de hemodiálisis.   | Cuantitativa discreta                | Años<br>Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Edad</b>                                | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.  | Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio                            | Cuantitativa Discreta                | Años<br>Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>              |   |   |                                      |  |                               |
| <b>MARCADORES CLÍNICOS</b>                 |   |   |                                      |  |                               |
| <b>Calidad de vida</b>                     | Es la percepción de un individuo de su posición en la cultura y sistema de valores en que vive en relación con sus objetivos, expectativas, valores y preocupaciones.             | Cuestionario de Enfermedad del Riñón y Calidad de Vida KDQOLSf -36v1.3  | Cuantitativa                         | 0-100  | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Presión arterial sistémica</b>          | Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.   | Presión arterial sistólica y diastólica.  | Cuantitativa discreta                | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mmHg    | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>INDICADORES DEL ESTADO DE NUTRICIÓN</b> |   |   |                                      |  |                               |
| <b>Desgaste energético-proteínico</b>      | Disminución de las reservas corporales de proteína y energía (proteína corporal y la masa grasa).   | Herramienta de Desnutrición-Inflamación (MIS)   | Cualitativa Ordinal                  | Normal < 3<br>Desnutrición leve 3-5<br>Moderada 6-8<br>Severa > 8    | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |
| <b>Creatinina</b>                          | Producto final del metabolismo de la creatinina.  | Niveles normales 0.5-0.9 mg/dl  | Cuantitativa continua                | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl   | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Albúmina</b>                            | Proteína sérica   | Niveles normales 3.4-5 g/dl   | Cuantitativa continua                | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana g/dl    | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Capacidad de fijación del hierro</b>    | Mide la capacidad de unión de la transferrina para transportar hierro en  | Niveles normales 240-450mg/dl   | Cuantitativa continua                | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo,                 | T student o U de Mann-Whitney |

|  | la sangre.  |  |                       | mediana<br>mg/dl   |                               |
|--|---|--|-----------------------|--|-------------------------------|
| <b>Peso</b>                                | La masa o cantidad de peso de un individuo.   | Medición sin zapatos ni prendas pesadas, después de la sesión de hemodiálisis con la vejiga vacía y por lo menos dos horas después de consumir alimentos.  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana Kg                | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Talla</b>                               | La distancia perpendicular entre los planos transversales del punto del vertex y el inferior de los pies.                             | Medición con el sujeto de pie, con los talones, glúteos y la parte superior de la espalda en contacto con la escala, con la cabeza en plano de frankfort.  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana metros            | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Índice de masa corporal</b>             | Describe el peso relativo para la estatura y está correlacionado de modo significativo con el contenido total de grasa del individuo. | A través de la medición del peso y la talla con la siguiente fórmula:<br>IMC (kg/m <sup>2</sup> ): peso en kilogramos/talla en m <sup>2</sup>  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana Kg/m <sup>2</sup> | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Pliegue cutáneo tricipital (PCT)</b>    | La medición del pliegue tomada paralelamente al eje longitudinal del brazo en el punto del pliegue del Triceps.                       | El sujeto adopta una posición relajada, de pie con el brazo derecho colgando a un lado del cuerpo y el antebrazo en semipronación, se palpa el punto donde la línea media de la cara posterior del brazo encuentra con la línea del Acromial-Radial media proyectada.                                  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mm                | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Pliegue cutáneo bicipital (PCB)</b>     | La medición del pliegue tomada en paralelo al eje longitudinal del brazo en el punto del pliegue del biceps.                          | El sujeto adopta una posición relajada, de pie con el brazo derecho colgando a un lado del cuerpo y el antebrazo en semipronación, se palpa el punto donde una línea vertical en mitad del vientre muscular, se encuentra con la línea Acromial-Radial media proyectada antes de efectuar la medición. | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mm                | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Pliegue cutáneo subescapular (PCse)</b> | La medición tomada oblicuamente hacia abajo en el punto del pliegue subescapular  | El sujeto adopta una posición relajada, de pie, y con los brazos colgando a los lados, la línea del pliegue se determina por las líneas naturales de la piel.  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mm                | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Pliegue cutáneo suprailíaco</b>         | La medición del pliegue tomado casi horizontalmente en el punto del pliegue de la cresta ilíaca                                       | El sujeto adopta una posición relajada, de pie. El brazo derecho debe estar en abducción o cruzado sobre el tronco, la línea del pliegue generalmente corre ligeramente hacia abajo en dirección postero-anterior, como determinan las líneas naturales de la piel.                                    | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana                   | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO (AMB)</b>       | Calcula la cantidad de masa muscular en las extremidades y se evalúa con el pliegue cutáneo tricipital y la circunferencia del brazo. | Calcula la cantidad de masa muscular en las extremidades y se evalúa con el pliegue cutáneo tricipital y la circunferencia del brazo, se utilizará la fórmula de Heymsfield:<br>AMB (mujeres):   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana                   | T student o U de Mann-Whitney |

|   |  |   |                       |   |                               |
|---|--|---|-----------------------|---|-------------------------------|
|   |  | $\frac{[CB-(\pi \times PCT)]^2}{12.56} - 6.5$   |                       |   |                               |
|   |  | AMB (Hombres):<br>$\frac{[CB-(\pi \times PCT)]^2}{12.56} - 10$  |                       |   |                               |
| <b>CIRCUNFERENCIA MUSCULAR DEL BRAZO (CMB)</b>                                  | La circunferencia muscular del brazo (CMB), calculada mediante el pliegue cutáneo y el perímetro braquial, proporciona una estimación de la reserva de proteínas en la musculatura.  | La circunferencia muscular del brazo (CMB), se calculará mediante el pliegue cutáneo tripital y el perímetro braquial, mediante la siguiente fórmula:<br><br>CMB: $(CB \times 10) - (\pi \times PCT)$   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mm           | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>MASA GRASA (MG)</b>  | Representa la reserva energética del organismo; su evaluación a partir de pliegues cutáneos representa la cantidad de grasa localizada en el tejido adiposo subcutáneo, considerando que este es representativo de la grasa corporal total.                | Medición mediante la fórmula de SIRI, tomando en cuenta la densidad corporal del paciente y el peso seco del mismo:<br><br>SIRI:<br>$\%grasa = (4.95 / densidad) - 4.50$  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana %            | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |
| <b>MASA LIBRE DE GRASA (MLG)</b>  | Representa el peso del organismo después de restarle la MG e incluye hueso, músculo esquelético, vísceras y agua, tanto extra como intracelular.   | Medición tomando como base que la MLG representa el peso del individuo después de restar la MG, la determinación de ésta se hace de forma indirecta simplemente al restar el dato de la MG al peso seco corporal del individuo:<br><br>$MLG = \text{peso actual (kg)} - \text{grasa corporal (kg)}$ | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana kg           | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>VECTORES DE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA PARA DETERMINAR COMPOSICIÓN CORPORAL</b> |  |   |                       |   |                               |
| <b>RESISTENCIA (R)</b>  | Oposición de un fluido a una corriente alterna, en este caso a través de las soluciones intra y extracelulares   | Medición con el equipo SECA mBCA 514  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana Ohmio (Ohms) | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>REACTANCIA (Xc)</b>  | Fuerza que se opone al paso de una corriente a causa de un conductor, dado también en este caso por la polaridad de las membranas celulares.   | Medición con el equipo SECA mBCA 514  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana Ohmio (Ohms) | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>ANGULO DE FASE</b>   | Arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo  | Medición con el equipo SECA mBCA 514  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana Grados °     | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>VECTOR DE IMPEDANCIA</b>   | Análisis de distribución bivariada del vector de impedancia. Considera a la R y la Xc como miembros del vector de impedancia (z), así como el ángulo de fase. Los dos componentes de la impedancia estandarizados por la estatura se pueden representar en | Medición con el equipo SEC mBCA 514   | Cualitativa           | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana %            | Fisher o Chi <sup>2</sup>     |

| coordenadas<br>rectangulares. |  |  |                       |  |                               |
|-------------------------------|--|--|-----------------------|--|-------------------------------|
| MARCADORES BIOQUÍMICOS        |  |  |                       |  |                               |
| <b>Glucosa</b>                | Monosacárido   | Niveles normales 70-99 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Urea</b>                   | Resultado final del metabolismo de proteínas.                            | Niveles normales 16.6-48.5 mg/dl                                       | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>BUN</b>                    | Producto del metabolismo de proteínas                                    | Niveles normales 9-23 mg/dl  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana       | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Ácido úrico</b>            | Producto de desecho del metabolismo del nitrógeno                        | Niveles normales 3.1-7.8 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana       | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Triglicéridos</b>          | Glicerol que pertenece a la familia de los lípidos                       | Niveles normales 140-250 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana       | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Coolesterol LDL</b>        | Lipoproteínas de baja densidad   | Int 100-129 mg/dl<br>Alto mod 130-159<br>Alto 160-189<br>Muy alto >190 | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Coolesterol HDL</b>        | Lipoproteínas de alta densidad   | Niveles normales 40-70 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Sodio</b>                  | Electrolito sérico   | Niveles normales 135-145 mEq/L   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mEq/L | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Potasio</b>                | Electrolito sérico   | Niveles normales 3.5-5.3 mEq/L   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana       | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Cloro</b>                  | Electrolito sérico   | Niveles normales 96-109 mEq/L  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mEq/L | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Calcio</b>                 | Electrolito sérico   | Niveles normales 8.3-10.6 mg/dl  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Fósforo</b>                | Electrolito sérico   | Niveles normales 2.4-5.1 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Magnesio</b>               | Electrolito sérico   | Niveles normales 1.3-2.7 mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana mg/dl | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Hemoglobina</b>            | Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados. | Niveles normales En ERC 11-12 g/dl                                     | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana       | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Hematocrito</b>            | Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre.                  | Niveles normales 38-50%  | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo,               | T student o U de Mann-Whitney |

|                                       |   |   |                       |  | mediana<br>%                  |
|---------------------------------------|---|---|-----------------------|--|-------------------------------|
| <b>MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO</b> |   |   |                       |  |                               |
| <b>Malondialdehído</b>                | Producto final de la peroxidación lipídica. | Medición mediante ensayo colorimétrico con el kit ab118970.                     | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana nmol          | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Capacidad antioxidante total</b>   | Sistema amortiguador antioxidante total     | Medición mediante ensayo colorimétrico con el kit DTAC-100 de BioAssay Systems. | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana $\mu\text{M}$ | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>Superóxido dismutasa</b>           | Antioxidante                                | Medición mediante ensayo colorimétrico con el Kit ESOD-100.                     | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana U/ml          | T student o U de Mann-Whitney |
| <b>MARCADORES DE INFLAMACIÓN</b>      |   |   |                       |  |                               |
| <b>PCR</b>                            | Proteína de fase aguda                      | Niveles normales 0-0.5mg/dl   | Cuantitativa continua | Media y desviación estándar, rango, máximo y mínimo, mediana               | T student o U de Mann-Whitney |

## 9.9. PROCEDIMIENTO

Se invitó a participar a los pacientes con ERC del programa de HD del Hospital General de Tacuba ISSSTE, incluyendo en el estudio a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, y firmaron el consentimiento informado, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos:

1) *El primer grupo de pacientes (grupo con resveratrol) integrado por:*

Pacientes con diagnóstico de ERC tratamiento con HD, a quienes se les administró por vía oral resveratrol 350 mg una cápsula cada 8 horas durante dieciséis semanas.

2) *El segundo grupo de pacientes (placebo) integrado por:*

Pacientes con diagnóstico de ERC en tratamiento con HD, a quienes se les administró placebo vía oral, una cápsula cada 8 horas, durante dieciséis semanas.

El estudio fue doble ciego, el investigador que llevó a cabo el seguimiento directo de los pacientes y los pacientes que participaron desconocían cuál era el grupo control y cuál era el grupo de intervención, ya que únicamente se representó como tratamiento "1" y tratamiento "2". Las cápsulas fueron otorgadas de forma semanal, el control del consumo de cápsulas se realizó por medio de una bitácora de forma diaria. (ANEXO 1)

Las cápsulas de placebo que se utilizaron fueron a base de almidón 250 mg; las cápsulas de resveratrol que se obtuvieron fueron de greenside.

## 9.10. Mediciones

1. En ambos grupos, se realizó de forma basal y a las dieciséis semanas:

- Evaluación de la calidad de vida, por medio del cuestionario Enfermedad del Riñón y Calidad de Vida (KDQOL SF-36), que es una versión abreviada del KDQOL-SF con 36 ítems para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes en diálisis. El componente genérico es el SF-12, el cual permite obtener dos puntajes generales: el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS). El componente específico (ítems 13-36), permite obtener los puntajes de las subescalas específicas Carga, Síntomas/Problemas, y Efectos de la enfermedad renal. Las puntuaciones para cada dimensión oscilan de 0 a 100, de manera que

puntajes más altos representan mejor CVRS. La información se vació en una hoja de recolección de datos del expediente clínico. (ANEXO 3)

2. En ambos grupos, se realizó de forma basal, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas:
  - Toma de presión arterial, con esfigmomanómetro, se tomó en la segunda sesión de la semana de HD, antes de que ésta hubiera iniciado, se realizaron dos tomas y se sacó el promedio. La información se vació en una hoja de recolección de datos del expediente clínico. (ANEXO 4)
  - Toma de muestra de sangre venosa periférica, antes de la sesión de HD para la medición de parámetros bioquímicos (glucosa, triglicéridos, LDL, HDL, capacidad de fijación de hierro, albúmina, electrolitos séricos), marcadores de estrés oxidativo (MDA, CAT y actividad de SOD), y marcadores de inflamación (PCR). Las muestras destinadas para la determinación del estrés oxidativo se preservaron a -80 °C en ultracongeladores, una vez que se contó con la totalidad de las muestras se llevó a cabo su determinación. La información se vació en una hoja de recolección de datos del expediente clínico. (ANEXO 4)

La evaluación del estrés oxidativo se realizó mediante las siguientes técnicas:

- **Determinación cuantitativa de la actividad enzimática de la SOD mediante ensayo colorimétrico con el Kit ESOD-100:**

SOD de BioAssay Systems provee un medio colorimétrico para la determinación cuantitativa de la actividad enzimática del SOD en muestras biológicas. En este ensayo, el superóxido ( $O_2^-$ ) es provisto por la reacción catalizada de la xantino oxidasa (XO).  $O_2^-$  reacciona con el colorante WST-1 para formar un producto coloreado. La SOD recoge al  $O_2^-$  con lo cual hay menos  $O_2^-$  disponible para la reacción cromogénica. La intensidad de color ( $OD_{440nm}$ ) es utilizada para determinar la actividad de SOD en una muestra.

Componentes del kit:

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| Ensayo Buffer: 20mL     | Diluyente: 20mL        |
| Enzima SOD: 120 $\mu$ L | Enzima XO: 120 $\mu$ L |
| Xantina: 600 $\mu$ L    | WST-1: 600 $\mu$ L     |

Se tomaron 30  $\mu$ L de suero y se diluyó con 120  $\mu$ L de fosfato de potasio para obtener una dilución 1:5.

Previo al inicio del ensayo, se mantuvieron todos los reactivos a una temperatura ambiente de 25 °C. Se agitó el tubo con el reactivo Xantina con un agitador tipo vórtex antes de pipetear. Se centrifugaron los tubos de enzimas y se mantuvieron en hielo durante el ensayo.

1. Estándares. Se mezcló 8 $\mu$ L de enzima SOD con 392 $\mu$ L de Diluyente para obtener 3U/mL de SOD estándar. Se diluyeron los estándares como se muestra en la tabla:

| No | 3U/mL SOD + Diluyente   | Estándar (U/mL) |
|----|-------------------------|-----------------|
| 1  | 100 $\mu$ L + 0 $\mu$ L | 3.0             |
| 2  | 80 $\mu$ L + 20 $\mu$ L | 2.4             |
| 3  | 60 $\mu$ L + 40 $\mu$ L | 1.8             |
| 4  | 40 $\mu$ L + 60 $\mu$ L | 1.2             |
| 5  | 18 $\mu$ L + 82 $\mu$ L | 0.54            |
| 6  | 8 $\mu$ L + 92 $\mu$ L  | 0.24            |
| 7  | 4 $\mu$ L + 96 $\mu$ L  | 0.12            |
| 8  | 0 $\mu$ L + 100 $\mu$ L | 0.0             |

Se transfirieron 20 $\mu$ L de los estándares de SOD en pocillos separados de una placa con 96 pocillos con fondo claro y plano.

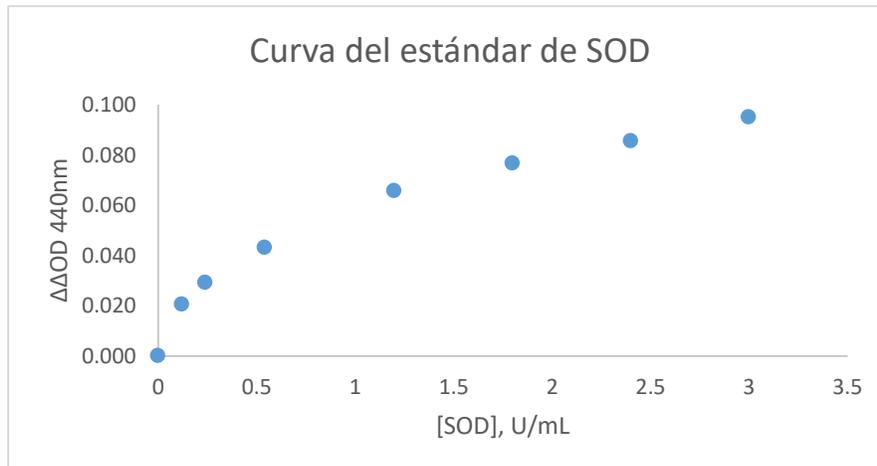
Se transfirieron 20 $\mu$ L de las muestras en pocillos separados.

- Se preparó suficiente reactivo de trabajo para los pocillos del estándar y las muestras. Por cada pocillo, se mezcló 160µL de Buffer de ensayo, 5µL de Xantina y 5µL WST-1. Se transfirió 160µL del reactivo de trabajo a cada pocillo. Se tapó la placa para mezclar.  
Por cada pocillo, se diluyó la enzima XO 1:20 en diluyente. Rápidamente se agregó 20µL de la enzima XO diluida a cada pocillo de ensayo. Se tapó la placa para mezclar.
- Inmediatamente se leyó el OD<sub>440nm</sub> (OD<sub>420nm-460nm</sub>) (OD<sub>0</sub>). Se incubó por 60 minutos a temperatura ambiente (25°C) en la oscuridad. Se Leyó el OD 440nm nuevamente (OD<sub>60</sub>).

#### CÁLCULO

- Por cada pocillo estándar y muestra, se calculó el  $\Delta OD_{60} = \Delta OD_{60} - \Delta OD_0$ .
- Se calculó el  $\Delta\Delta OD = \Delta OD_{std8} - \Delta OD$  por cada estándar y muestra en donde  $\Delta OD_{std8}$  es el  $\Delta OD$  para el estándar #8 (el estándar sin actividad de SOD y la mayor absorbancia posible).
- Se trazó la curva estándar  $\Delta\Delta OD$  vs [SOD](U/mL). Se usó el  $\Delta\Delta OD$  por muestra para determinar la actividad de SOD de la muestra para la curva estándar.

| No | ESTANDAR | OD <sub>0</sub> | OD <sub>60</sub> | $\Delta OD$ | $\Delta\Delta OD$ |
|----|----------|-----------------|------------------|-------------|-------------------|
| 1  | 3        | 0.045           | 0.0755           | 0.031       | 0.095             |
| 2  | 2.4      | 0.046           | 0.0865           | 0.041       | 0.086             |
| 3  | 1.8      | 0.046           | 0.095            | 0.050       | 0.077             |
| 4  | 1.2      | 0.050           | 0.1105           | 0.061       | 0.066             |
| 5  | 0.54     | 0.046           | 0.129            | 0.083       | 0.043             |
| 6  | 0.24     | 0.046           | 0.143            | 0.097       | 0.029             |
| 7  | 0.12     | 0.047           | 0.1525           | 0.106       | 0.021             |
| 8  | 0        | 0.049           | 0.1745           | 0.126       | 0.000             |



- Determinación cuantitativa de la enzima MDA mediante ensayo colorimétrico con el kit ab118970:**

El ensayo MDA es un kit para la detección sensible de malondialdehído (MDA) presente en una variedad de muestras.

El MDA libre presente en la muestra reacciona con ácido tiobarbitúrico (TBA) para generar el aducto MDA-TBA, el cual puede fácilmente ser cuantificado colorimétricamente (OD 532 nm).

Componentes del Kit:

Lisis de Buffer MDA 25 ml

Solución de ácido fosfotúngstico 12.5 ml

BHT (100x) 1ml

Solución TBA 4 botes

MDA Estándar (4.17M) 100 µL

Preparación del reactivo:

Se centrifugaron brevemente los viales pequeños a baja velocidad antes de la apertura.

- Lisis de Buffer MDA: Se equilibró a temperatura ambiente antes de su uso. Se realizaron alícuotas de buffer suficiente para realizar el ensayo. Se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Solución de ácido fosfotúngstico: Se equilibró a temperatura ambiente antes de su uso. Se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- BHT (100X): Se equilibró a temperatura ambiente antes de su uso. Se realizaron alícuotas de solución suficiente para realizar el ensayo. Se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Solución TBA: Se reconstituyó un vial de TBA con 7.5 ml de ácido acético Glacial. Se transfirió el compuesto a otro tubo y luego se ajustó el volumen final a 25 ml con ddH<sub>2</sub>O. Se mezcló bien para disolver. Se almacenó a  $4^{\circ}\text{C}$ .
- MDA Estándar: Se realizaron alícuotas del estándar suficiente para realizar el ensayo. Se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Preparación del estándar:

1. Se preparó MDA estándar a 0.1 M diluyendo 10  $\mu\text{L}$  de 4.17 M MDA estándar en 407  $\mu\text{L}$  de ddH<sub>2</sub>O.
2. Se preparó MDA estándar a 2 mM diluyendo 10  $\mu\text{L}$  de 0.1 M MDA estándar en 490  $\mu\text{L}$  de ddH<sub>2</sub>O.
3. Usando 2 mM MDA estándar, se preparó la dilución de la curva estándar como se muestra en la tabla en una Microplaca:

| # Estándar | Volumen de MDA estándar ( $\mu\text{L}$ ) | ddH <sub>2</sub> O ( $\mu\text{L}$ ) | Volumen final estándar en pocillos ( $\mu\text{L}$ ) | MDA Final en pocillos |
|------------|---|--------------------------------------|--|-----------------------|
| 1          | 0   | 600                                  | 200  | 0 nmol/Pocillo        |
| 2          | 6   | 594                                  | 200  | 4 nmol/Pocillo        |
| 3          | 12  | 588                                  | 200  | 8 nmol/Pocillo        |
| 4          | 18  | 582                                  | 200  | 12 nmol/Pocillo       |
| 5          | 24  | 576                                  | 200  | 16 nmol/Pocillo       |
| 6          | 30  | 570                                  | 200  | 20 nmol/Pocillo       |

Preparación de la muestra:

1. Se mezcló gentilmente 10  $\mu\text{L}$  de plasma con 500  $\mu\text{L}$  de 42 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en un tubo de microcentrífuga.
2. Se agregó 125  $\mu\text{L}$  de solución de ácido fosfotúngstico y se mezcló con vórtex.
3. Se incubó a temperatura ambiente por 5 minutos.
4. Se centrifugó a 13,000 x g por 3 minutos.
5. Se recogió el precipitado y se resuspendió en hielo con 100  $\mu\text{L}$  de ddH<sub>2</sub>O (con 2  $\mu\text{L}$  BHT (100x)).
6. Se ajustó el volumen final a 200  $\mu\text{L}$  con ddH<sub>2</sub>O.

Procedimiento del ensayo y detección:

Se equilibraron todos los materiales a temperatura ambiente antes de su uso.

Generación del aducto MDA-TBA:

1. Se agregó 600  $\mu\text{L}$  del reactivo TBA en cada pocillo conteniendo 200  $\mu\text{L}$  de estándar y 200  $\mu\text{L}$  de muestra.
2. Se incubó a  $95^{\circ}\text{C}$  por 60 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente en baño de hielo por 10 minutos.

Preparación de los pocillos de reacción:

1. Pocillos estándar = 200  $\mu\text{L}$  de la mezcla TBA/estándar (800  $\mu\text{L}$  de mezcla totales) del paso anterior.
2. Pocillos muestras = 200  $\mu\text{L}$  de la mezcla TBA/estándar (800  $\mu\text{L}$  de mezcla totales) del paso anterior.

Cálculos:

Cada muestra se analizó por duplicado.

1. Se promedió la lectura del duplicado por cada muestra y estándar.

- Se restó el valor promedio del blanco (estándar #1) de todos los estándares y muestras leídas. Ésta se tomó como la absorbancia corregida.
- Se trazaron los valores de absorbancia corregida por cada estándar en función de la concentración final de MDA.
- Se dibujó la mejor curva por medio de estos puntos para construir la curva estándar. Se calculó la ecuación de línea de tendencia basado en los datos de la curva estándar trazada.
- Se extrapolaron las lecturas de las muestras de la curva estándar trazada usando la siguiente ecuación:

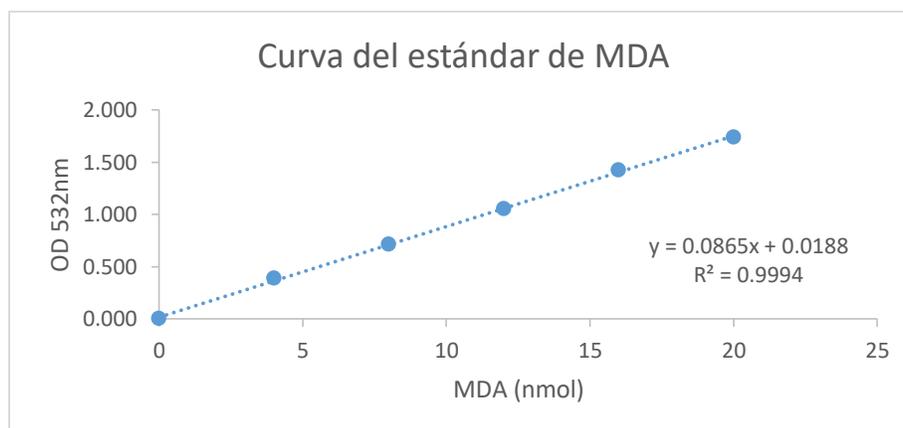
$$A = \left( \frac{\text{Corrected absorbance} - (y - \text{intercept})}{\text{Slope}} \right)$$

- La concentración de MDA en el test de las muestras se calculó como:

$$\text{MDA Concentration} = \left( \frac{A}{[\text{mg or mL}]} \right) \times 4 \times D$$

- A:** Cantidad de MDA en la muestra de la curva estándar (en nmol.).  
**mL:** Volumen de plasma original usado en mL.  
**4:** Corrección por usar 200 µL de la mezcla de reacción de 800 µL.  
**D:** Factor de dilución de la muestra

| # Estándar | MDA Final en pocillos | Absorbancia promedio | Absorbancia corregida |
|------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1          | 0                     | 0.027                | 0.000                 |
| 2          | 4                     | 0.412                | 0.385                 |
| 3          | 8                     | 0.740                | 0.713                 |
| 4          | 12                    | 1.078                | 1.051                 |
| 5          | 16                    | 1.447                | 1.420                 |
| 6          | 20                    | 1.761                | 1.734                 |



- Determinación cuantitativa de la CAT mediante ensayo colorimétrico con el kit DTAC-100 de BioAssay Systems:** El ensayo mejorado de BioAssay Systems mide la Capacidad Antioxidante Total en el que  $\text{Cu}^{2+}$  es reducido por la acción antioxidante a  $\text{Cu}^{+}$ . El  $\text{Cu}^{+}$  resultante forma un complejo coloreado con un reactivo colorante. La intensidad del color a 570 nm es proporcional a la CAT en la muestra.

Componentes del Kit: Reactivo A: 12 ml ; Reactivo B: 1ml ; Estándar: 100 µL 50 mM Trolox.

Se usaron 20 µL de suero.

1. Estándares y muestras. Se equilibraron todos los componentes a temperatura ambiente. Brevemente se centrifugaron el reactivo B y estándar antes de abrirlos.

Se mezcló 5µL del estándar con 245µL dH<sub>2</sub>O (final 1 mM Trolox). Se diluyeron los estándares como se muestra en la tabla de abajo. Se transfirieron 20µL de los estándares en pocillos de una placa transparente con 96 pocillos do fondo plano.

| No | 1mM Trolox + H <sub>2</sub> O | Vol (µL) | Trolox (µM) |
|----|-------------------------------|----------|-------------|
| 1  | 100µL + 0µL                   | 100      | 1000        |
| 2  | 60µL + 40µL                   | 100      | 600         |
| 3  | 30µL + 70µL                   | 100      | 300         |
| 4  | 0µL + 100µL                   | 100      | 0           |

Se transfirió 20µL de cada muestra en pocillos separados de la placa de 96 pocillos.

2. Ensayo. Para preparar el reactante de trabajo suficiente para las placas de muestra y estándar se mezcló por cada pocillo de ensayo, 100µL de Reactivo A y 8µL de Reactivo B. Se agregó 100µL de reactivo de trabajo a todos los pocillos del ensayo. Se tapó la placa para mezclar. Se incubó 10 minutos a temperatura ambiente.
3. Se leyó el OD<sub>570nm</sub> en placa de lectura

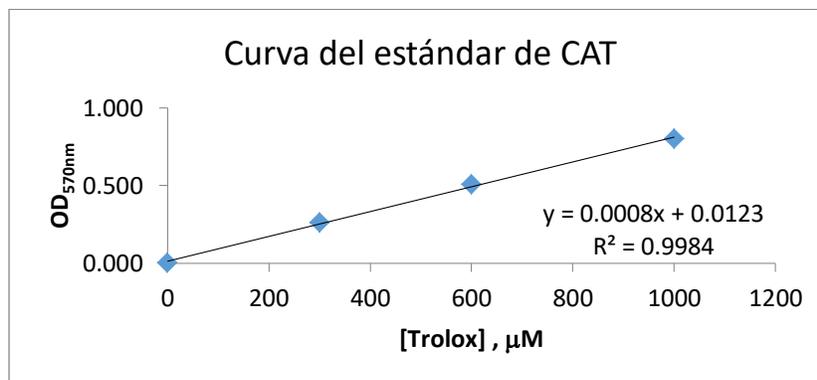
| No | Estándar | OD    | Ajuste |
|----|----------|-------|--------|
| 4  | 0        | 0.072 | 0.000  |
| 3  | 300      | 0.333 | 0.262  |
| 2  | 600      | 0.577 | 0.505  |
| 1  | 1000     | 0.871 | 0.800  |

Cálculo:

Se restó el valor OD blanco (#4) de todos los valores OD de estándares y muestras. Se trazó la  $\Delta OD_{570nm}$  contra las concentraciones de los estándares y se determinó la pendiente de la curva estándar. Se calculó la capacidad antioxidante total (CAT) de la muestra:

$$TAC = \frac{OD_{\text{MUESTRA}} - OD_{\text{BLANCO}}}{\text{Slope } (\mu\text{M}^{-1})} \times n \quad (\mu\text{M Trolox Equivalents})$$

OD<sub>MUESTRA</sub> y OD<sub>BLANCO</sub> son los valores OD<sub>570nm</sub> de la muestra y el blanco H<sub>2</sub>O (estándar #4). *n* es el factor de dilución.



## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información fue analizada con el programa SPSS v22 para Windows (SPSS Inc. Versión 22.0, IBM, Chicago,IL,USA). Se realizó un análisis por protocolo. Se evaluó normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un intervalo de confianza del 95% con un valor  $\alpha < 0.05$ . La estadística descriptiva se reportó mediante la estimación de promedios  $\pm$  desviación estándar, o medianas (1er-3er cuartil) para las variables cuantitativas dependiendo de su distribución, o como proporciones en el caso de las variables nominales. Para el análisis de homogeneidad se empleó el Test de chi cuadrada de Pearson o el Test exacto de Fisher para variables cualitativas y el Test de la T de Student o el Test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Para las diferencias entre grupos, se realizaron modelos lineales utilizando ANOVA de medidas repetidas. En el análisis se consideró el efecto del tiempo (línea de base, 8 y 16 semanas), tratamiento (resveratrol y placebo) e interacciones (tratamiento $\times$ tiempo). La esfericidad se evaluó con el test de Mauchly, se aplicó una corrección de Greenhouse- Geisser para corregir la falta de esfericidad en caso necesario. Comparaciones post hoc se realizaron con el Test de la T de Student. El tamaño del efecto de las comparaciones post hoc se estimaron con la d de Cohen, con la fórmula  $d = (M_1 - M_2) / DE_{ponderada}$ , se consideraron valores menores de .20 sin efecto; .21 a .49 efecto bajo; .50 a .70 efecto moderado; valores iguales o superiores a .80 efecto grande.

## 11. RESULTADOS

Un total de 31 pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir resveratrol o placebo tres veces al día durante un plazo de dieciséis semanas, con inicio del estudio el 19 de noviembre del 2018. En la figura 1, se presenta el flujograma de los pacientes incluidos en el estudio. En el análisis final se incluyeron 19 pacientes (8 con placebo y 11 con resveratrol).

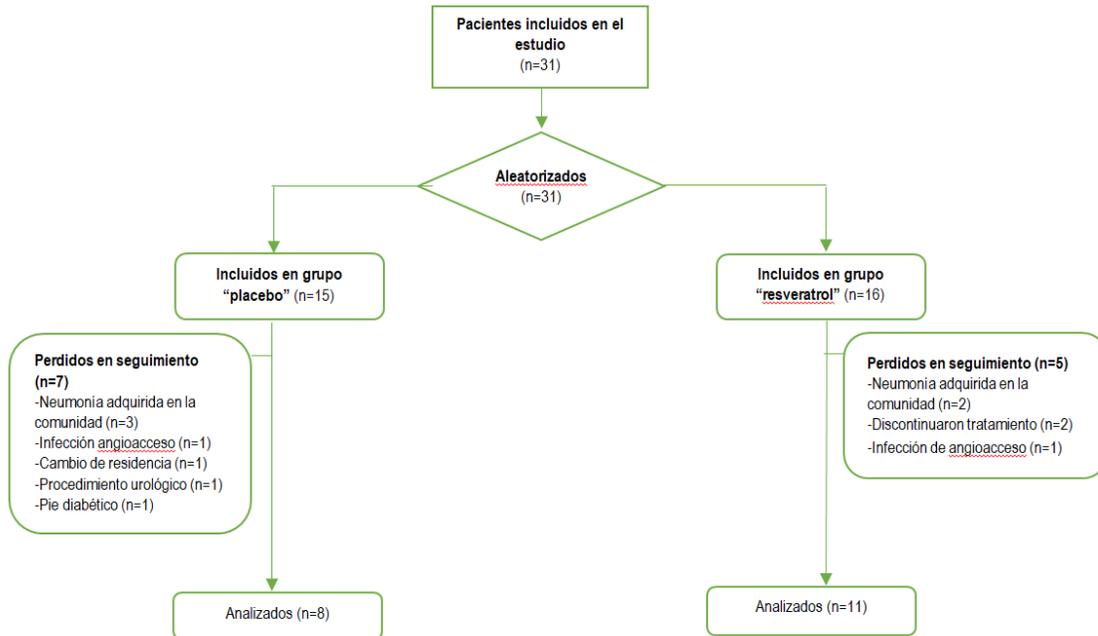


Fig. (1) Flujo de los participantes.

Las características clínicas y sociodemográficas basales de la población se describen en la Tabla 1a. No se identificaron diferencias entre los grupos.

| Tabla 1a. Características clínicas y sociodemográficas basales de los sujetos de estudio |                   |                     |                     |      |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|------|
| Característica   | Total<br>n=19 (%) | Grupo 1<br>n= 8 (%) | Grupo 2<br>n=11 (%) | p    |
| Edad (años) *  | 58 (53-62)        | 58.5 (49.75-62.75)  | 58 (53-60)          | 0.90 |
| Género (%)   |                   |                     |                     | 1    |
| Femenino   | 9 (47.4)          | 4 (50)              | 5 (45.5)            |      |
| Masculino  | 10 (52.6)         | 4 (50)              | 6 (54.5)            |      |
| Escolaridad  |                   |                     |                     | 0.26 |
| <Bachillerato  | 4 (21.1)          | 3 (37.5)            | 1 (9.1)             |      |
| >Bachillerato  | 15 (78.9)         | 5 (62.5)            | 10 (90.9)           |      |
| Presión arterial (mmHg ± DS)   |                   |                     |                     |      |
| Sistólica  | 150.89 ± 20.36    | 156.25 ± 24.36      | 147 ± 17.06         | 0.34 |
| Diastólica   | 76.95 ± 9.01      | 74.5 ± 9.45         | 78.73 ± 8.68        | 0.32 |
| Talla (metros ± DS)  | 1.59 ± 0.9        | 1.57 ± 0.09         | 1.60 ± 0.093        | 0.52 |
| Peso (kg ± DS)   | 74.84 ± 20.93     | 85.51 ± 27.40       | 67.08 ± 10.28       | 0.10 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ± DS)   | 29.50 ± 8.20      | 34.01 ± 10.09       | 26.21 ± 4.64        | 0.07 |
| Antecedentes médicos patológicos   |                   |                     |                     |      |
| Diabetes Mellitus  | 12 (63.2)         | 5 (62.5)            | 7 (63.6)            | 1    |
| Hipertensión arterial  | 16 (84.2)         | 6 (75)              | 10 (90.9)           | 0.54 |
| Dislipidemia   | 2 (10.5)          | 1 (12.5)            | 1 (9.1)             | 1    |
| ECV previas  | 2 (10.5)          | 0 (0)               | 2 (18.2)            | 0.48 |

|                                 |           |          |          |      |
|---------------------------------|-----------|----------|----------|------|
| <b>Uso de medicamentos</b>      |           |          |          |      |
| <b>Estatinas</b>                | 1 (5.3)   | 1 (12.5) | 0 (0)    | 0.42 |
| <b>Eritropoyetina≈</b>          |           |          |          |      |
| <b>Nulo</b>                     | 2 (10.5)  | 0 (0)    | 2 (18.2) | 0.19 |
| <b>&lt;10,000 UI por semana</b> | 7 (36.8)  | 2 (25)   | 5 (45.5) |      |
| <b>&gt;10,000 UI por semana</b> | 10 (52.6) | 6 (75)   | 4 (36.4) |      |
| <b>Etiología≈</b>               |           |          |          |      |
| <b>Nefropatía diabética</b>     | 10 (52.6) | 5 (62.5) | 5 (45.5) | 0.65 |
| <b>Nefroangioesclerosis</b>     | 2 (10.5)  | 1 (12.5) | 1 (9.1)  |      |
| <b>Otras</b>                    | 7 (36.8)  | 2 (25)   | 5 (45.5) |      |
| <b>Tiempo de ERC</b>            |           |          |          |      |
| <b>&lt; 5 años</b>              | 11 (57.9) | 4 (50)   | 7 (63.6) | 0.65 |
| <b>&gt; 5 años</b>              | 8 (42.1)  | 4 (50)   | 4 (36.4) |      |

Abreviaciones: mmHg, milímetros de mercurio, DS, Desviación estándar, Kg, Kilogramos, IMC, Índice de masa corporal, m<sup>2</sup>, metro cuadrado, EVC, Evento Vascular Cerebral, ERC, Enfermedad Renal Crónica.  
 \*Los valores son medianas (1er-3er cuartil), en estas variables se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para realizar la comparación entre grupos, para el resto de las variables cuantitativas se empleó el Test de la T de Student.  
 ≈ Se empleó el Test de Chi cuadrada de Pearson para la comparación entre grupos, para el resto de variables categóricas se realizó el Test exacto de Fisher.

En la tabla 1b, se presentan las características referentes al tratamiento de hemodiálisis en los pacientes de estudio, sin que se identifiquen diferencias significativas entre los grupos.

| <b>Tabla 1b. Características basales del tratamiento de hemodiálisis de los sujetos de estudio</b> |                           |                             |                             |          |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Característica</b>  | <b>Total<br/>n=19 (%)</b> | <b>Grupo 1<br/>n= 8 (%)</b> | <b>Grupo 2<br/>n=11 (%)</b> | <b>p</b> |
| <b>Tiempo de HD</b>  |                           |                             |                             | 0.60     |
| <b>&lt; 5 años</b>   | 14 (73.7)                 | 5 (62.5)                    | 9 (81.8)                    |          |
| <b>&gt; 5 años</b>   | 5 (26.3)                  | 3 (37.5)                    | 2 (18.2)                    |          |
| <b>Acceso vascular ≈</b>   |                           |                             |                             | 0.09     |
| <b>FAVI autóloga</b>   | 7 (36.8)                  | 4 (50)                      | 3 (27.3)                    |          |
| <b>FAVI heteróloga</b>   | 2 (10.52)                 | 2 (25)                      | 0                           |          |
| <b>Catéter tunelizado</b>  | 8 (42.1)                  | 1 (12.5)                    | 7 (63.6)                    |          |
| <b>Catéter Mahurkar</b>  | 2 (10.52)                 | 1 (12.5)                    | 1 (9.1)                     |          |
| <b>Sesiones por semana</b>   |                           |                             |                             |          |
| <b>Tres</b>  | 19 (100)                  | 8 (42.10)                   | 11 (57.89)                  |          |
| <b>Función renal residual</b>  | 6 (31.6)                  | 3 (37.5)                    | 3 (27.3)                    | 1        |
| <b>KTV ± DS</b>  | 1.3 ± 0.27                | 1.38 ± 0.29                 | 1.29 ± 0.26                 | 0.47     |
| <b>UF – Litros *</b>   | 3 (2.5-3)                 | 2.75 (2.5-3)                | 3 (2.5-3.5)                 | 0.23     |

Abreviaciones: HD, hemodiálisis, FAVI, Fístula Arteriovenosa Interna, KTV, aclaramiento normalizado de urea, DS, Desviación Estándar, UF, ultrafiltración.  
 \*Los valores son medianas (1er-3er cuartil), en estas variables se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para realizar la comparación entre grupos, para el resto de las variables cuantitativas se empleó el Test de la T de Student.  
 ≈ Se empleó el Test de Chi cuadrada de Pearson para la comparación entre grupos, para el resto de variables categóricas se realizó el Test exacto de Fisher.

La tabla 1c, Presenta las características bioquímicas al momento de ingresar al estudio de los grupos de estudio, sólo se identificaron diferencias significativas entre los grupos en los valores de hematocrito que se reportaron más elevados en el grupo intervención.

| <b>Tabla 1c. Características bioquímicas basales de los sujetos de estudio</b> |                            |                              |                              |          |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Característica</b>  | <b>Total<br/>n=19 ± DS</b> | <b>Grupo 1<br/>n= 8 ± DS</b> | <b>Grupo 2<br/>n=11 ± DS</b> | <b>p</b> |
| <b>Variables Bioquímicas</b>   |                            |                              |                              |          |
| <b>Sodio- mEq/L *</b>  | 140.7 (139.1-142.8)        | 140.8 (139.3-142.6)          | 140.7 (139.1-143)            | 0.84     |
| <b>Potasio- mEq/L</b>  | 5.69 ± 0.75                | 5.43 ± 0.75                  | 5.8 ± 0.73                   | 0.21     |
| <b>Cloro- mEq/L*</b>   | 99.9 (98-102.1)            | 100.15 (95.45-101.95)        | 99.9 (98-103.1)              | 0.54     |

|                        |                     |                     |                     |       |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Calcio- mg/dl          | 8.81 ± 0.65         | 8.79 ± 0.78         | 8.82 ± 0.57         | 0.92  |
| Fósforo- mg/dl         | 5.06 ± 1.52         | 4.46 ± 1.86         | 5.49 ± 1.11         | 0.15  |
| Magnesio- mg/dl *      | 2.59 (2.29-2.70)    | 2.5 (2.25-2.68)     | 2.69 (2.37-2.78)    | 0.39  |
| Albúmina- g/dl         | 4.33 ± 0.41         | 4.26 ± 0.56         | 4.39 ± 0.28         | 0.52  |
| Urea- mg/dl            | 127.72 ± 43.30      | 124.31 ± 48.37      | 130.20 ± 41.49      | 0.77  |
| BUN- mg/dl             | 59.53 ± 20.29       | 58,20 ± 22.59       | 60.50 ± 19.52       | 0.81  |
| Creatinina- mg/dl      | 10.06 ± 3.17        | 9.57 ± 3.07         | 10.42 ± 3.34        | 0.58  |
| Ácido úrico- mg/dl     | 5.66 ± 1.24         | 5.77 ± 1.54         | 5.59 ± 1.03         | 0.75  |
| Glucosa - mg/dl        | 105.42 ± 29.34      | 92.25 ± 12.25       | 115.01 ± 34.70      | 0.09  |
| Colesterol- mg/dl      | 156.26 ± 30.12      | 156.38 ± 32.56      | 156.18 ± 29.85      | 0.98  |
| LDL- mg/dl             | 80.79 ± 20.93       | 85.12 ± 20.71       | 77.64 ± 21.50       | 0.45  |
| HDL- mg/dl *           | 37.7 (31.9-51.6)    | 48.3 (37.47-57.07)  | 32.8 (30.9-45.4)    | 0.17  |
| Triglicéridos- mg/dl * | 106 (88-183)        | 104.5 (79.5-177.5)  | 106 (90-187)        | 0.60  |
| Hemoglobina- g/dl      | 11.41 ± 1.90        | 10.48 ± 1.76        | 12.09 ± 1.77        | 0.06  |
| Hematocrito- %         | 35.87 ± 6           | 32.52 ± 5.55        | 38.31 ± 5.26        | 0.03~ |
| PCR – mg/dl *          | 0.3 (0.14-0.96)     | 0.22 (0.08-0.34)    | 0.39 (0.20-1.04)    | 0.15  |
| MDA – nmol *           | 0.038 (0.033-0.052) | 0.040 (0.026-0.052) | 0.038 (0.036-0.059) | 0.84  |
| CAT - μM               | 23.35 ± 10.27       | 23.55 ± 10.72       | 23.17 ± 10.46       | 0.93  |
| SOD – U/ml *           | 0.126 (0.125-0.128) | 0.127 (0.125-0.128) | 0.125 (0.125-0.127) | 0.20  |

Abreviaciones: DS, Desviación Estándar, BUN, nitrógeno ureico, LDL, Lipoproteína de baja densidad, HDL, Lipoproteína de alta densidad, PCR Proteína C reactiva, MDA, Malondialdehído, CAT, Capacidad antioxidante total, SOD, Superóxido dismutasa.

\*Los valores son medianas (1er-3er cuartil), en estas variables se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para realizar la comparación entre grupos, para el resto de las variables se empleó el Test de la T de Student.

~Diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05)

En todos los pacientes de estudio se evaluó la calidad de vida mediante el instrumento KDQOL-36, sin que se identificaran diferencias entre los grupos en las diferentes esferas que evaluó el instrumento.

| Tabla 1d. Características basales de la calidad de vida de los sujetos de estudio |                    |                      |                      |      |
|---|--------------------|----------------------|----------------------|------|
| Característica  | Total<br>n=19 ± DS | Grupo 1<br>n= 8 ± DS | Grupo 2<br>n=11 ± DS | p    |
| Síntomas/problemas  | 80.7 ± 12.38       | 80.99 ± 13.61        | 80.49 ± 12.08        | 0.93 |
| Efectos de la enfermedad renal  | 64.97 ± 20.87      | 64.06 ± 25           | 65.63 ± 18.59        | 0.87 |
| Carga de la enfermedad renal  | 44.41 ± 29.60      | 42.97 ± 34.78        | 45.45 ± 26.96        | 0.86 |
| Componente físico   | 43.87 ± 11.62      | 45.40 ± 12.65        | 42.76 ± 11.30        | 0.63 |
| Componente mental *   | 45.75 (42.79-47.7) | 44.85 (35.43-46)     | 47.42 (44.6-48.94)   | 0.12 |

Abreviaciones: DS, Desviación Estándar.

\*Los valores son medianas (1er-3er cuartil), en estas variables se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para realizar la comparación entre grupos, para el resto de las variables se empleó el Test de la T de Student.

### Marcadores de estrés oxidativo (MDA, CAT, SOD)

En la tabla 2a se presentan los datos descriptivos de las medidas de respuesta por grupo y por el tiempo para las variables de MDA, CAT y SOD, así como el valor de p del análisis del efecto tiempo y la interacción tiempo x tratamiento.

| Tabla 2a. Estadística descriptiva de los marcadores de estrés oxidativo por tratamiento y tiempo |                              |                  |                         |               |                          |                  |                |                |
|--|------------------------------|------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|------------------|----------------|----------------|
|  | Medición basal<br>Media ± DS |                  | 8 Semanas<br>Media ± DS |               | 16 Semanas<br>Media ± DS |                  | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|  | Resveratrol<br>(n=11)        | Placebo<br>(n=8) | Resveratrol<br>(n=11)   | Placebo (n=8) | Resveratrol<br>(n=11)    | Placebo<br>(n=8) |                |                |
| <b>MDA</b>   | 0.06 ± 0.09                  | 0.040 ± 0.012    | 0.03 ± 0.011            | 0.030 ± 0.016 | 0.04 ± 0.010             | 0.05 ± 0.027     | 0.202          | 0.38           |
| <b>CAT</b>   | 23.17 ± 10.46                | 23.55 ± 10.72    | 23.46 ± 11.09           | 24.10 ± 7.64  | 21.87 ± 8.76             | 26.28 ± 8.09     | 0.95           | 0.55           |
| <b>SOD</b>   | 0.130 ± 0.015                | 0.127 ± 0.001    | 0.12 ± 0.008            | 0.12 ± 0.009  | 0.10 ± 0.027             | 0.10 ± 0.023     | <0.001~        | 0.80           |

Abreviaciones: MDA, malondialdehído, CAT, capacidad antioxidante total, SOD, superóxido dismutasa, DS: Desviación estándar.

<sup>1</sup> ANOVA medidas repetidas 1 factor para evaluar el efecto tiempo  
<sup>2</sup> ANOVA medidas repetidas 2 factores para evaluar la interacción entre tratamiento y tiempo  
~Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ )

En las figuras 1a, 1b y 1c se muestran las expresiones de MDA, CAT y SOD, en la medición basal, en las semanas 8 y 16 para los sujetos que recibieron resveratrol y placebo.

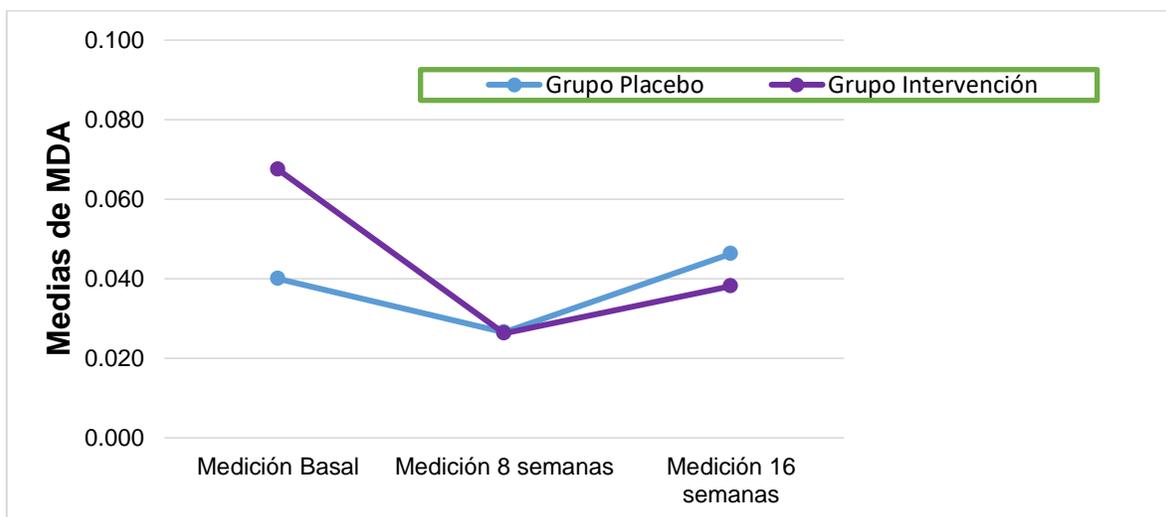


Figura 1a. Expresión de malondialdehído (MDA) en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

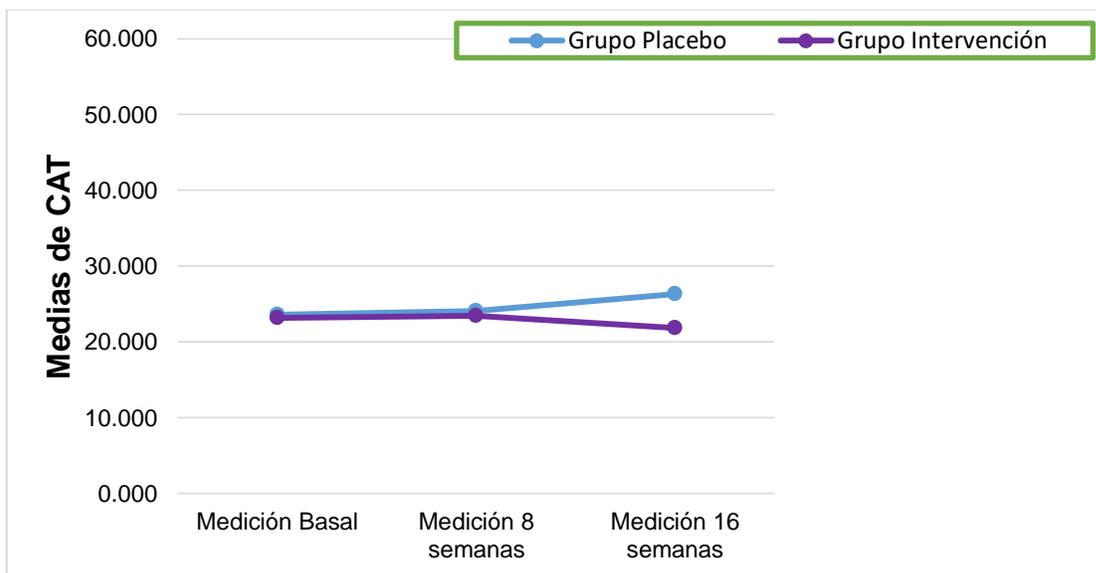


Figura 1b. Expresión de capacidad antioxidante total (CAT) en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

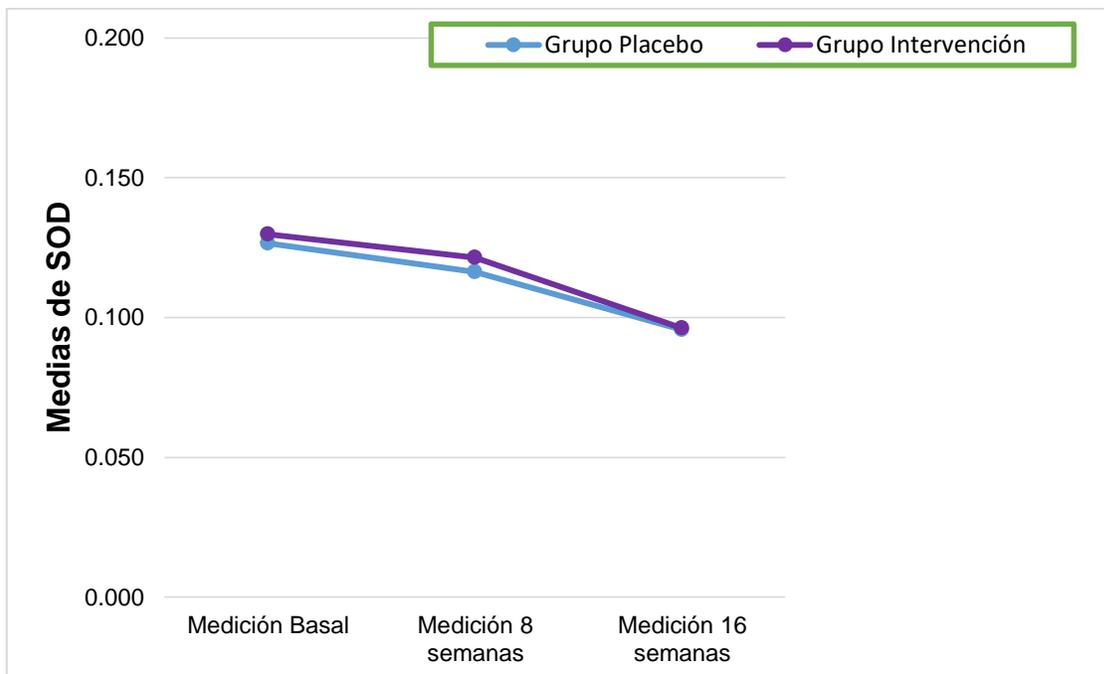


Figura 1c. Expresión de superóxido dismutasa (SOD), IC 95% en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

En la tabla 2b se muestran las comparaciones intra e inter grupo en el tiempo para las variables de MDA, CAT y SOD. La variable SOD mostró diferencia estadísticamente significativa en el grupo placebo ( $p=0.01$  y  $p=0.006$ , a las 8 y a las 16 semanas respectivamente) y en el grupo resveratrol únicamente a las 16 semanas ( $p=0.002$ ). Ninguna de las variables mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupo. El tamaño del efecto fue nulo o bajo en cualquiera de las variables.

|            | Cambio de valores intragrupo basal-8 Semanas $\pm$ DS |                    | $\Delta$ cambio entre grupos (IC 95%) | Cambio de valores intragrupo basal-16 Semanas $\pm$ DS |                     | $\Delta$ del cambio entre grupos (IC 95%) |
|------------|---|--------------------|---------------------------------------|--|---------------------|---|
|            | Resveratrol (n=11)                                    | Placebo (n=8)      |                                       | Resveratrol (n=11)                                     | Placebo (n=8)       |   |
| <b>MDA</b> | -0.041 $\pm$ 0.096                                    | -0.013 $\pm$ 0.022 | 0.03 (-0.05, 0.10)                    | -0.029 $\pm$ 0.097                                     | 0.006 $\pm$ 0.031   | 0.04 (-0.04, 0.11)                        |
| <b>CAT</b> | 0.28 $\pm$ 8.91                                       | 0.53 $\pm$ 6.16    | 0.25 (-7.50, 7.99)                    | -1.30 $\pm$ 9.24                                       | 2.72 $\pm$ 11.28    | 4.03 (-5.91, 13.96)                       |
| <b>SOD</b> | -0.008 $\pm$ 0.014                                    | -0.01 $\pm$ 0.009~ | -0.002 (-0.01, 0.01)                  | -0.034 $\pm$ 0.027~                                    | -0.031 $\pm$ 0.023~ | 0.003 (-0.022, 0.027)                     |

Abreviaciones: MDA, malondialdehído. CAT, capacidad antioxidante total. SOD, superóxido dismutasa. DS: Desviación estándar. IC 95%, intervalo de confianza al 95%. ~Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). \*Tamaño del efecto moderado-alto, d de Cohen,  $d = (M_1 - M_2) / DE_{ponderada}$ .

### Marcadores de inflamación (PCR)

En la tabla 3a se presentan los datos descriptivos de las medidas de respuesta por grupo y por el tiempo para la variable de PCR, así como el valor de p del análisis del efecto tiempo y la interacción tiempo x tratamiento.

|            | Medición basal<br>Media± DS |                  | 8 Semanas<br>Media± DS |                  | 16 Semanas<br>Media ± DS |                  | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|------------|-----------------------------|------------------|------------------------|------------------|--------------------------|------------------|----------------|----------------|
|            | Resveratrol<br>(n=11)       | Placebo<br>(n=8) | Resveratrol<br>(n=11)  | Placebo<br>(n=8) | Resveratrol<br>(n=11)    | Placebo<br>(n=8) |                |                |
| <b>PCR</b> | 1.69 ± 3.93                 | 0.29 ± 0.29      | 0.44 ± 0.32            | 1.14 ± 1.77      | 0.63 ± 0.73              | 1.19 ± 1.81      | 0.83           | 0.20           |

Abreviaciones: PCR, Proteína C Reactiva, DS: Desviación estándar.  
<sup>1</sup> ANOVA medidas repetidas 1 factor para evaluar el efecto tiempo  
<sup>2</sup> ANOVA medidas repetidas 2 factores para evaluar la interacción entre tratamiento y tiempo

En la figuras 2, se muestra la expresión de PCR en la medición basal, en las semanas 8 y 16 para los sujetos que recibieron resveratrol y placebo.

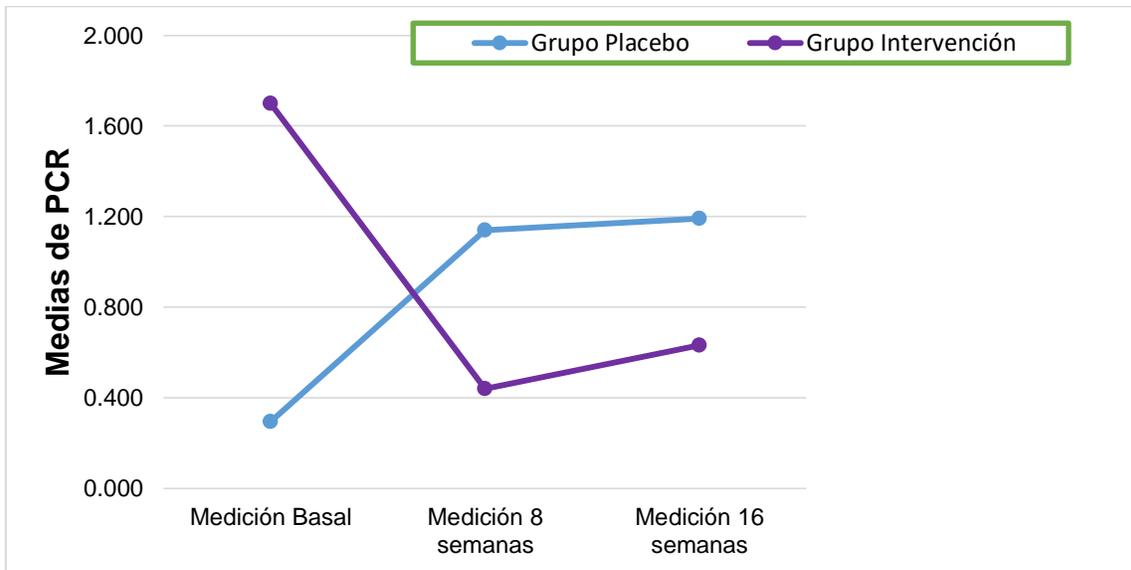


Figura 2. Expresión de Proteína C Reactiva (PCR) en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

En la tabla 3b se muestran las comparaciones intra e inter grupo en el tiempo para la variable de PCR. . No se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el tamaño del efecto fue moderado a las 8 y a las 16 semanas.

|            | Cambio de valores intragrupo<br>basal-8 Semanas<br>± DS |                  | Δ del cambio entre<br>grupos<br>(IC 95%) | Cambio de valores intragrupo<br>basal-16 Semanas<br>± DS |                  | Δ cambio entre<br>grupos<br>(IC 95%) |
|------------|---|------------------|--|--|------------------|--------------------------------------|
|            | Resveratrol<br>(n=11)                                   | Placebo<br>(n=8) |  | Resveratrol<br>(n=11)                                    | Placebo<br>(n=8) |                                      |
| <b>PCR</b> | -1.259 ± 3.86   | 0.84 ± 1.813     | 2.11 (-1.02, 5.23) *                     | -1.067 ± 4.03  | 0.898 ± 1.80     | 1.96 (-1.27, 5.20) *                 |

Abreviaciones: PCR, Proteína C Reactiva, DS: Desviación estándar. IC 95%, intervalo de confianza al 95%. ~Diferencias estadísticamente significativas (p< 0.05). \*Tamaño del efecto moderado-alto, d de Cohen, d= (M<sub>1</sub>-M<sub>2</sub>)/DE<sub>ponderada</sub>.

## MARCADORES BIOQUÍMICOS

En la tabla 4a se presentan los datos descriptivos de las medidas de respuesta por grupo y por el tiempo para las variables bioquímicas, así como el valor de p del análisis del efecto tiempo y la interacción tiempo x tratamiento.

|              | Medición basal<br>Media± DS |               | 8 Semanas<br>Media± DS |               | 16 Semanas<br>Media ± DS |               | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|--------------|-----------------------------|---------------|------------------------|---------------|--------------------------|---------------|----------------|----------------|
|              | Resveratrol (n=11)          | Placebo (n=8) | Resveratrol (n=11)     | Placebo (n=8) | Resveratrol (n=11)       | Placebo (n=8) |                |                |
| <b>Na</b>    | 140.67 ± 3.31               | 139.85 ± 4.20 | 141.39 ± 2.87          | 141.74 ± 2.22 | 141.62 ± 3.99            | 141.11 ± 3.37 | 0.32           | 0.73           |
| <b>K</b>     | 5.88 ± 0.73                 | 5.43 ± 0.75   | 5.31 ± 0.84            | 5.33 ± 0.64   | 5.04 ± 0.67              | 5.61 ± 0.96   | 0.10           | 0.05           |
| <b>Cl</b>    | 100.69 ± 3.01               | 98.57 ± 4.28  | 103.96 ± 3.74          | 101.86 ± 3.31 | 104 ± 4.58               | 101.31 ± 6.68 | 0.004~         | 0.96           |
| <b>Ca</b>    | 8.82 ± 0.57                 | 8.79 ± 0.78   | 8.94 ± 0.56            | 9.20 ± 0.71   | 8.93 ± 0.65              | 9.09 ± 0.50   | 0.22           | 0.58           |
| <b>P</b>     | 5.49 ± 1.11                 | 4.46 ± 1.86   | 4.94 ± 1.74            | 4.66 ± 0.66   | 4.81 ± 1.35              | 4.95 ± 2.03   | 0.88           | 0.10           |
| <b>Mg</b>    | 2.58 ± 0.28                 | 2.66 ± 0.84   | 2.59 ± 0.25            | 2.41 ± 0.23   | 2.58 ± 0.24              | 2.51 ± 0.15   | 0.52           | 0.50           |
| <b>Alb</b>   | 4.39 ± 0.28                 | 4.26 ± 0.56   | 4.54 ± 0.42            | 4.66 ± 0.29   | 4.59 ± 0.38              | 4.59 ± 0.34   | 0.009~         | 0.36           |
| <b>Urea</b>  | 130.2 ± 41.49               | 124.3 ± 48.37 | 108.1 ± 45.93          | 115.3 ± 38.40 | 91.22 ± 30.05            | 106.6 ± 34.11 | 0.41           | 0.58           |
| <b>BUN</b>   | 60.50 ± 19.52               | 58.20 ± 22.59 | 50.70 ± 21.28          | 53.94 ± 17.93 | 42.62 ± 14.03            | 49.85 ± 15.94 | 0.04~          | 0.60           |
| <b>Creat</b> | 10.42 ± 3.34                | 9.57 ± 3.07   | 8.19 ± 2.79            | 8.25 ± 3.01   | 7.96 ± 2.55              | 8.53 ± 3.08   | 0.01~          | 0.45           |
| <b>AcUr</b>  | 5.59 ± 1.03                 | 5.77 ± 1.54   | 4.89 ± 1.80            | 5.18 ± 1.73   | 4.51 ± 1.44              | 4.88 ± 1.15   | 0.05           | 0.96           |
| <b>Gluc</b>  | 115.01 ± 34.7               | 92.25 ± 12.25 | 117.3 ± 38.26          | 101.8 ± 30.64 | 114.8 ± 45.44            | 96.75 ± 20.92 | 0.68           | 0.87           |
| <b>Coles</b> | 156.1 ± 29.85               | 156.3 ± 32.56 | 150.7 ± 31.70          | 146.5 ± 49.13 | 148.09 ± 40.0            | 145.1 ± 48.59 | 0.45           | 0.95           |
| <b>LDL</b>   | 77.64 ± 21.50               | 85.12 ± 20.71 | 82.73 ± 23.95          | 85.25 ± 31.35 | 78.09 ± 26.42            | 81.50 ± 40.95 | 0.75           | 0.92           |
| <b>HDL</b>   | 41.06 ± 17.59               | 47.77 ± 14.04 | 41.64 ± 17.74          | 44.01 ± 13.79 | 47.87 ± 17.30            | 47.93 ± 13.45 | 0.18           | 0.49           |
| <b>Tg</b>    | 143.3 ± 78.35               | 125.8 ± 57.91 | 117.2 ± 39.22          | 92.7 ± 40.17  | 124.4 ± 58.21            | 90.2 ± 22.17  | 0.10           | 0.81           |
| <b>Hb</b>    | 12.09 ± 1.77                | 10.48 ± 1.76  | 11.48 ± 1.76           | 11.06 ± 1.14  | 11.62 ± 2.20             | 11.45 ± 1.76  | 0.75           | 0.29           |
| <b>Hto</b>   | 38.31 ± 5.26                | 32.52 ± 5.55  | 36.66 ± 4.71           | 35.06 ± 3.40  | 37.28 ± 7.14             | 35.81 ± 5.49  | 0.70           | 0.30           |

Abreviaciones: Na, sodio, K, potasio, Cl, cloro, Ca, calcio, P, fósforo, Mg, magnesio, Alb, albúmina, BUN, nitrógeno ureico, Creat, creatinina, AcUr, ácido úrico, Gluc, glucosa, Coles, colesterol, LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad, Tg, triglicéridos, Hb, hemoglobina, Hto, hematocrito, DS: Desviación estándar.

<sup>1</sup> ANOVA medidas repetidas 1 factor para evaluar el efecto tiempo  
<sup>2</sup> ANOVA medidas repetidas 2 factores para evaluar la interacción entre tratamiento y tiempo  
~Diferencias estadísticamente significativas (p< 0.05)

En la figura 3 se muestra la expresión de las variables bioquímicas: sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, albúmina, urea, BUN, creatinina, ácido úrico, glucosa, colesterol, LDL, HDL, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, en la medición basal, en las semanas 8 y 16 para los sujetos que recibieron resveratrol y placebo.

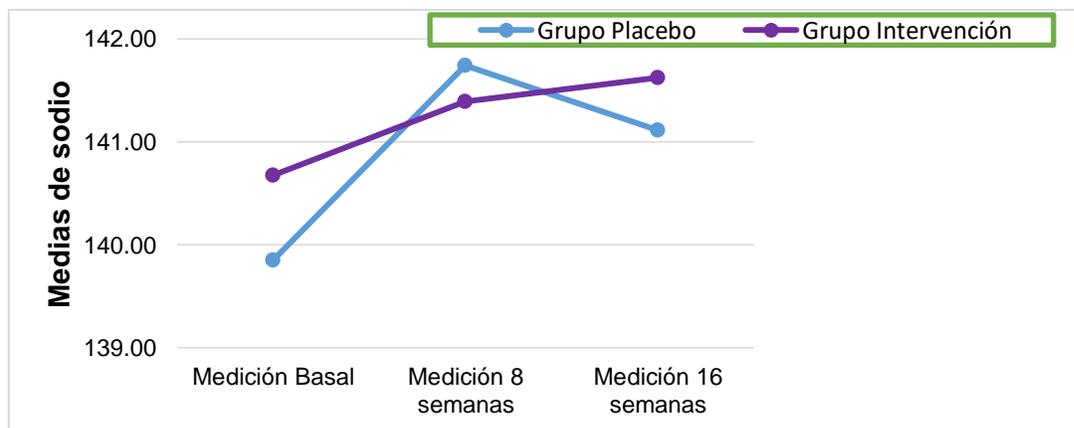


Figura 3a. Expresión de sodio en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

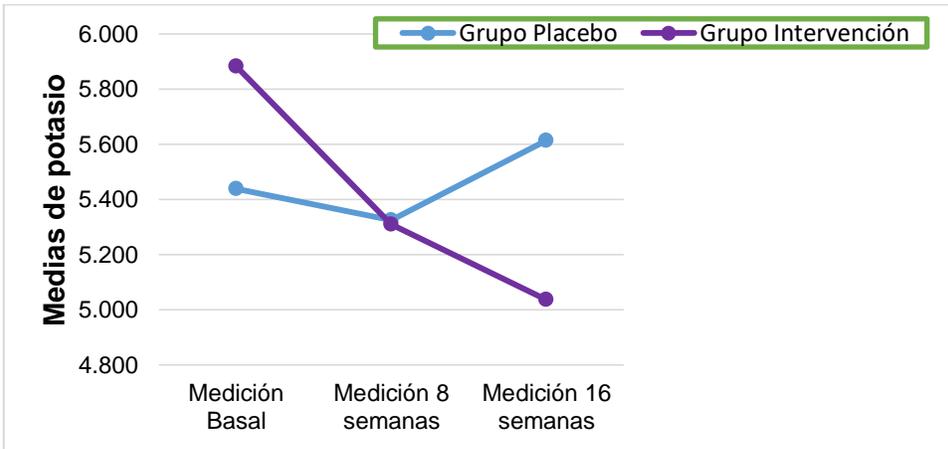


Figura 3b. Expresión de potasio en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención

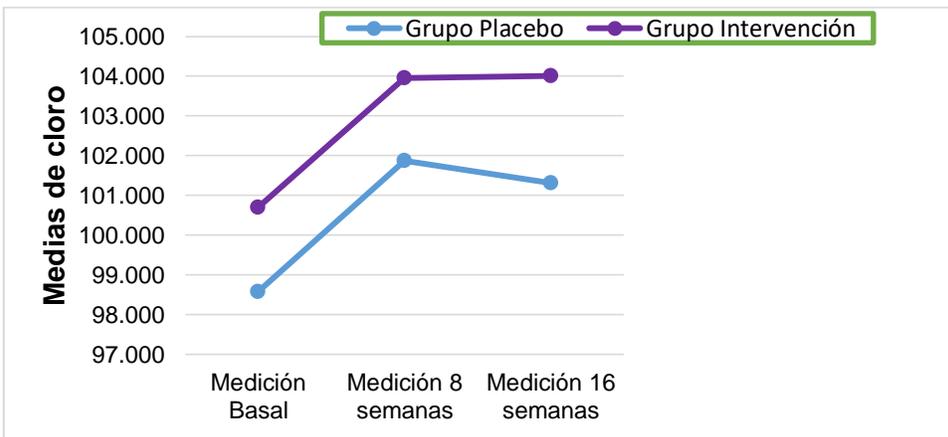


Figura 3c. Expresión de cloro en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

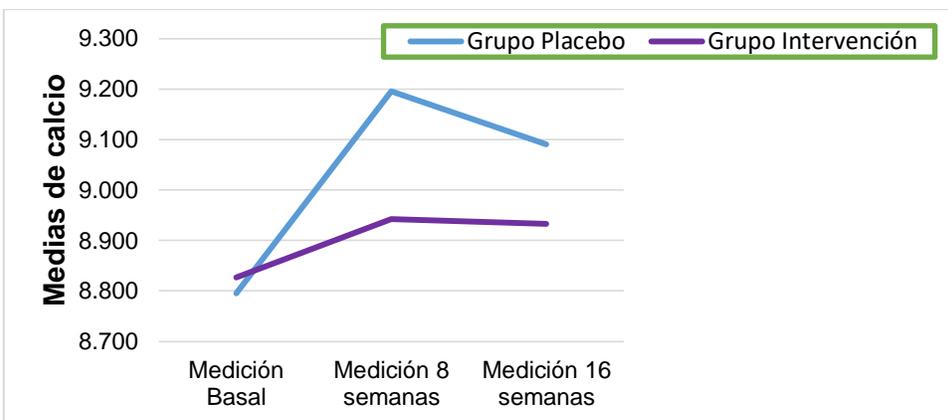


Figura 3d. Expresión de calcio en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

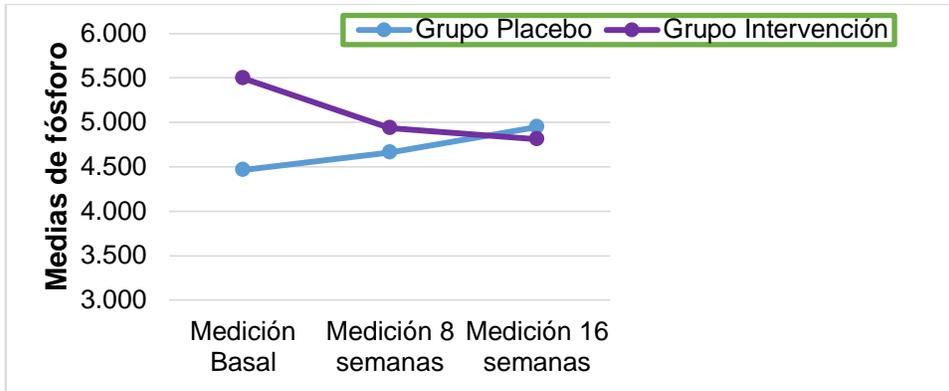


Figura 3e. Expresión de fósforo en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

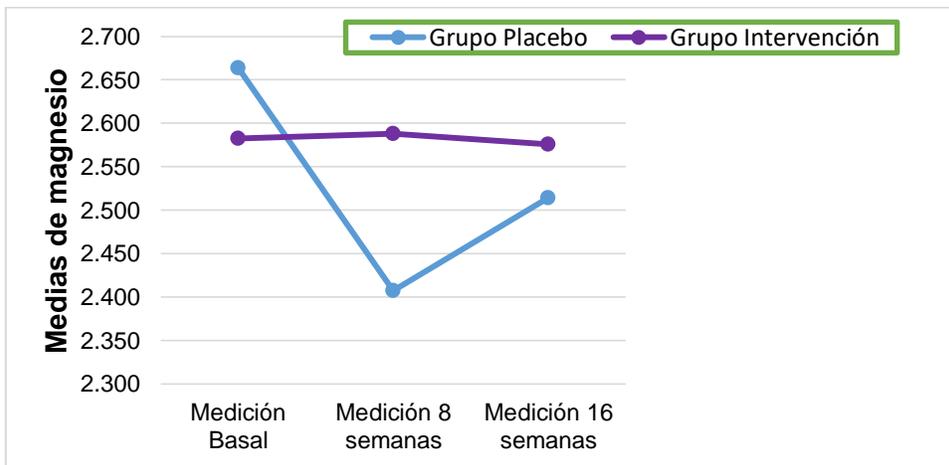


Figura 3f. Expresión de magnesio en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

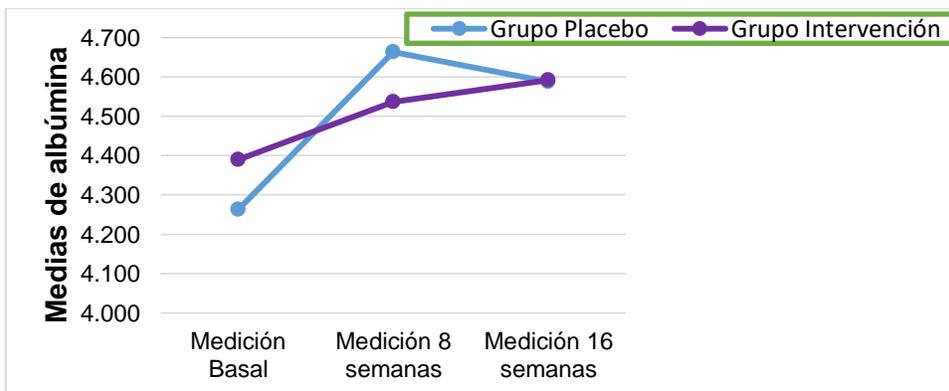


Figura 3g. Expresión de albúmina en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

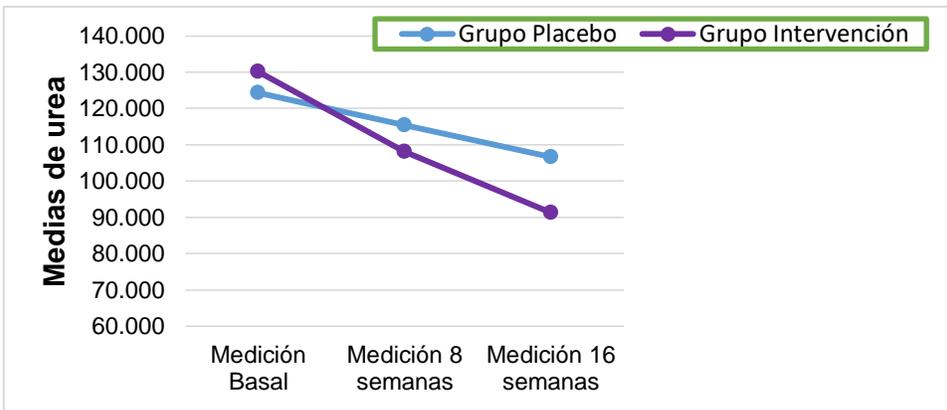


Figura 3h. Expresión de urea en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

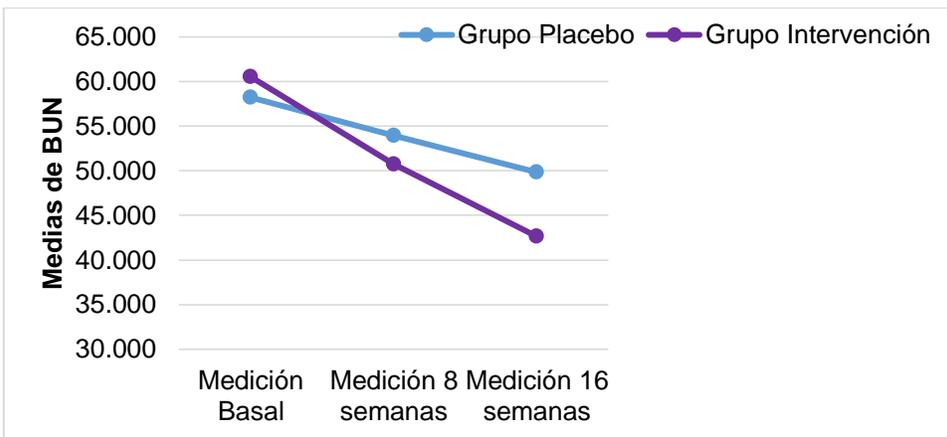


Figura 3i. Expresión de BUN en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

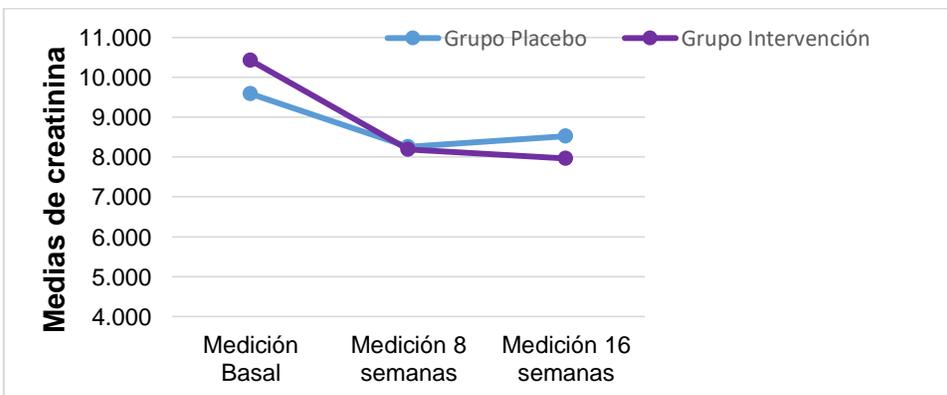


Figura 3j. Expresión de creatinina en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

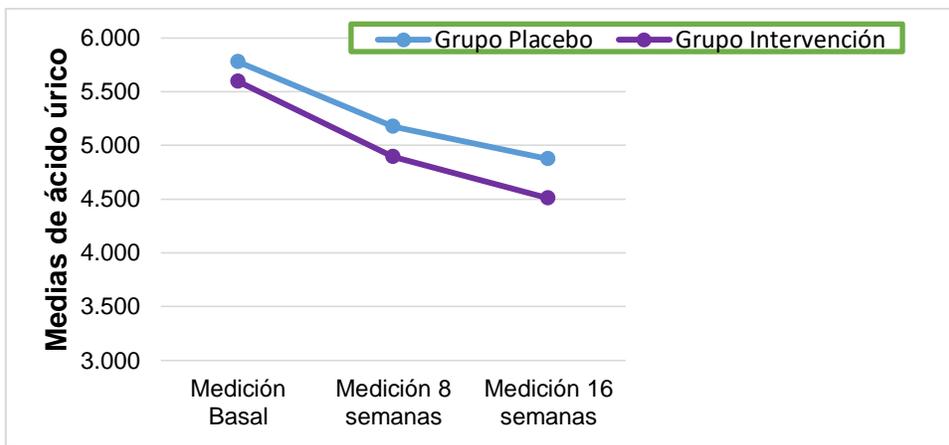


Figura 3k. Expresión de ácido úrico en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

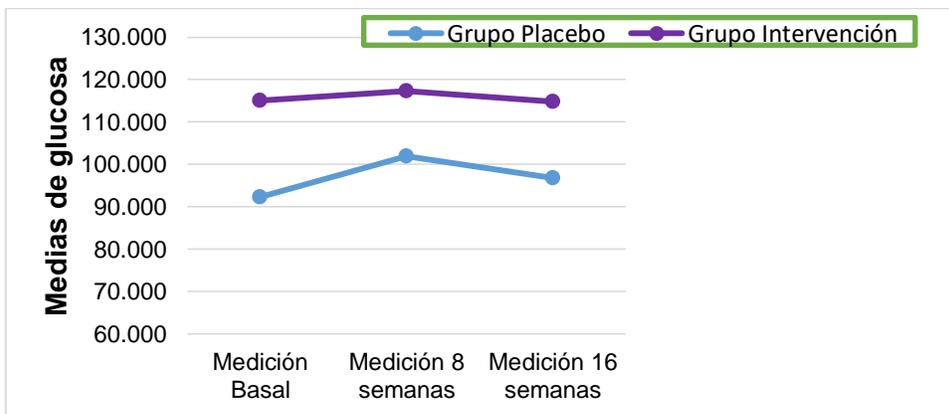


Figura 3l. Expresión de glucosa en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

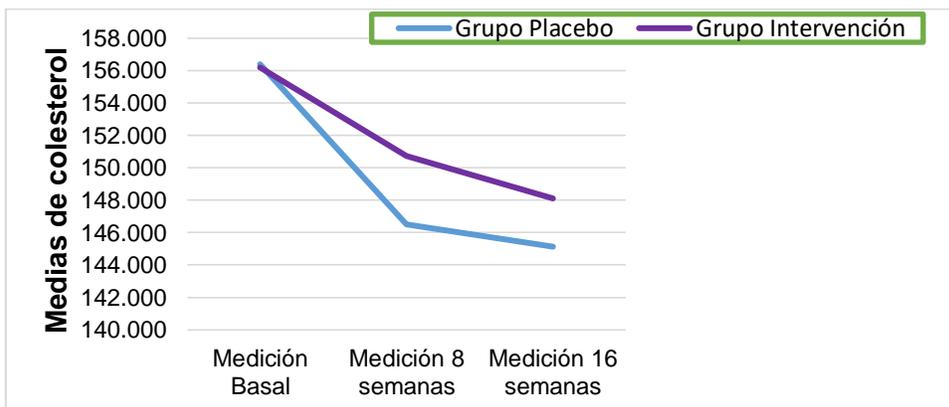


Figura 3m. Expresión de colesterol en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

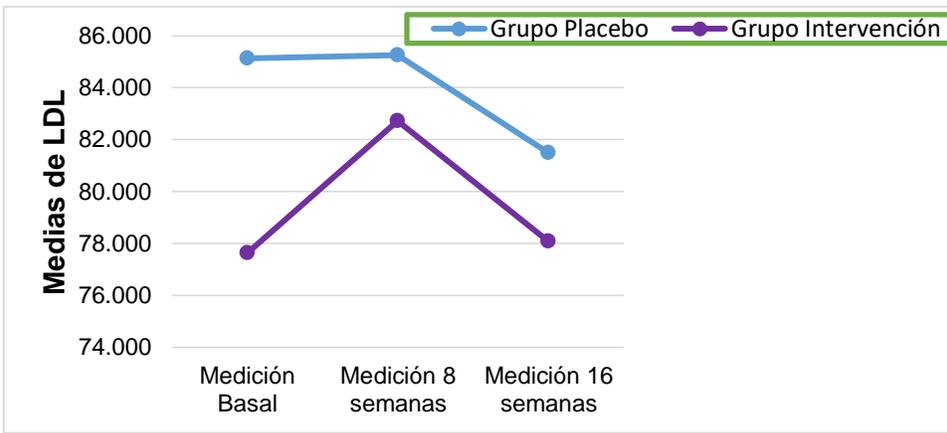


Figura 3n. Expresión de LDL en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

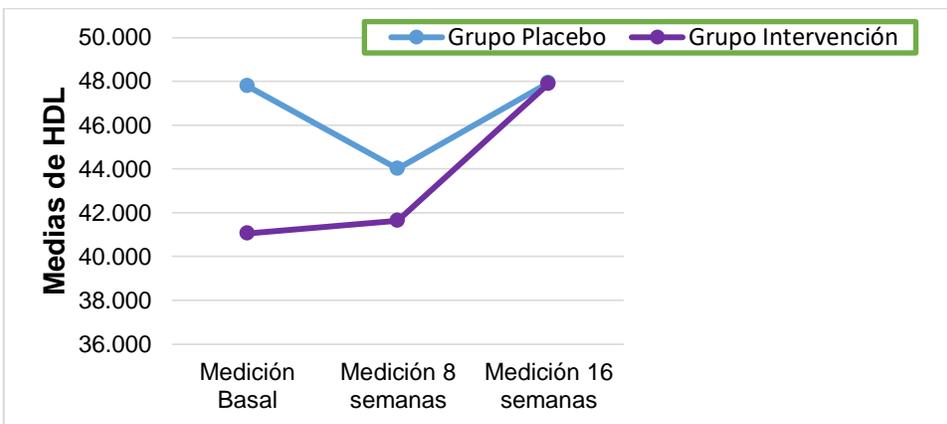


Figura 3o. Expresión de LDL en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

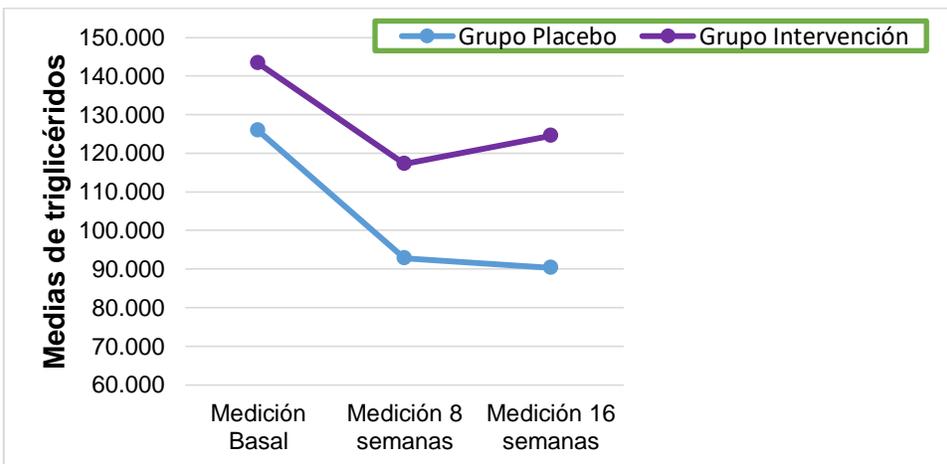


Figura 3p. Expresión de triglicéridos en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

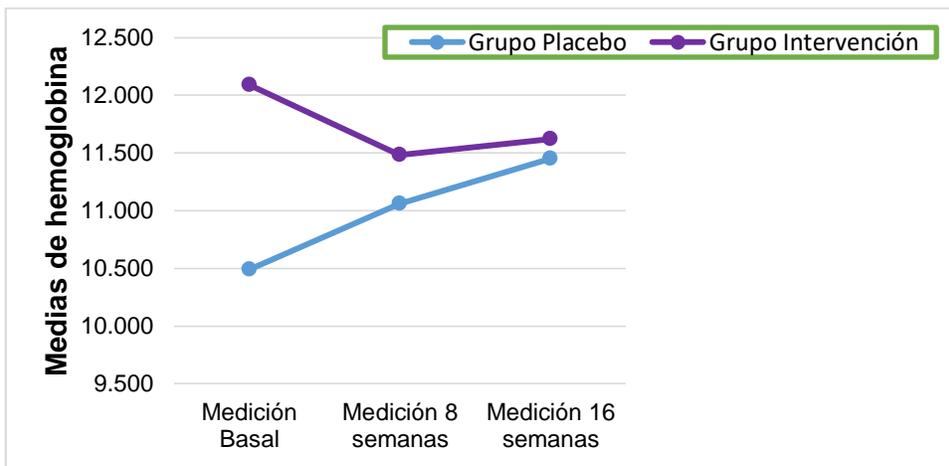


Figura 3q. Expresión de hemoglobina en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

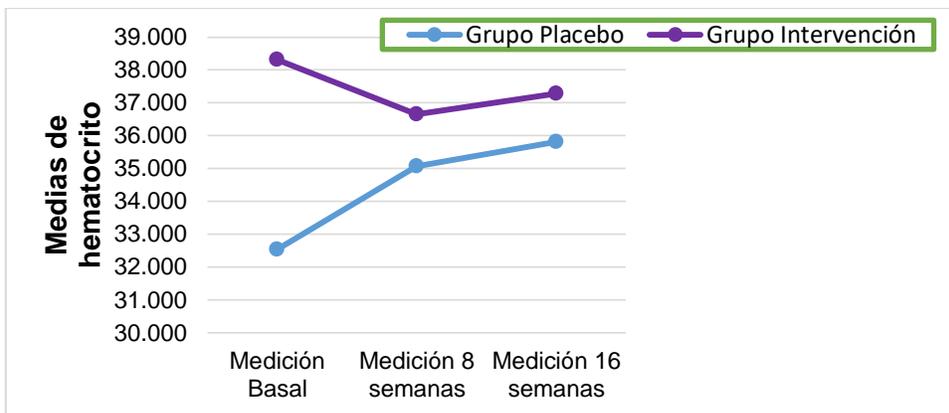


Figura 3r. Expresión de hematocrito en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

En la tabla 4b se presentan las comparaciones intra e inter grupo en el tiempo para las variables bioquímicas. El análisis reveló diferencias estadísticamente significativas en el potasio dentro del grupo resveratrol a las 8 y 16 semanas ( $p=0.03$ ,  $p<0.01$ ) y entre grupos a las 16 semanas ( $p=0.01$ ), con un tamaño del efecto moderado a las 8 semanas ( $d=0.66$ ) y alto a las 16 semanas ( $d=1.07$ ); el fósforo entre grupos a las 16 semanas ( $p=0.03$ ), con un tamaño del efecto alto (0.98); el cloro dentro del grupo resveratrol a las 8 y 16 semanas ( $p=0.01$ ) así como en el grupo placebo a las 8 semanas ( $p=0.03$ ); albúmina en el grupo resveratrol a las 16 semanas ( $p=0.01$ ), con un tamaño del efecto moderado a las 8 semanas (0.64); urea en el grupo resveratrol a las 16 semanas ( $p=0.01$ ), con un tamaño del efecto moderado ( $d=0.50$ ); BUN a las 16 semanas ( $p=0.007$ ); creatinina en el grupo resveratrol a las 8 y 16 semanas ( $p=0.045$ ,  $p=0.008$ ), con un tamaño del efecto moderado ( $d=0.58$ ); la Hb presentó un tamaño del efecto moderado a las 8 y 16 semanas (0.68 y 0.52); el hto un tamaño del efecto moderado a las 8 semanas (0.70); y el magnesio un tamaño del efecto moderado a las 8 semanas (0.50).

**Tabla 4b. Comparaciones intra y entre grupo de los marcadores bioquímicos**

|       | Cambio de valores intragrupo basal-8 Semanas ± DS |                | Δ del cambio entre grupos (IC 95%) | Cambio de valores intragrupo basal-16 Semanas ± DS |                | Δ del cambio entre grupos (IC 95%) |
|-------|---|----------------|------------------------------------|--|----------------|------------------------------------|
|       | Resveratrol (n=11)                                | Placebo (n=8)  |                                    | Resveratrol (n=11)                                 | Placebo (n=8)  |                                    |
| Na    | 0.72 ± 2.96                                       | 1.89 ± 4.17    | 1.16 (-2.26, 4.60)                 | 0.95 ± 3.17  | 1.26 ± 5.70    | 0.31 (-3.98, 4.62)                 |
| K     | -0.57 ± 0.76~                                     | -0.11 ± 0.51   | 0.45 (-0.15, 1.07)*                | -0.84 ± 0.60~                                      | 0.18 ± 1.06    | 1.01 (0.21, 1.82)~*                |
| Cl    | 3.26 ± 3.58~                                      | 3.29 ± 3.45~   | 0.02 (-3.43, 3.48)                 | 3.31 ± 3.53~                                       | 2.74 ± 6.58    | -0.57 (-5.48, 4.34)                |
| Ca    | 0.12 ± 0.69                                       | 0.40 ± 0.99    | 0.28 (-0.52, 1.09)                 | 0.11 ± 0.49  | 0.30 ± 0.65    | 0.18 (-0.36, 0.73)                 |
| P     | -0.56 ± 1.41                                      | 0.20 ± 2.04    | 0.75 (-0.91, 2.42)                 | -0.68 ± 1.18                                       | 0.49 ± 0.85    | 1.17 (0.13, 2.20) ~*               |
| Mg    | 0.005 ± 0.23                                      | -0.25 ± 0.74   | -0.26 (-0.76, 0.2)*                | -0.007 ± 0.39                                      | -0.15 ± 0.80   | -0.14 (-0.73, 0.44)                |
| Alb   | 0.15 ± 0.25                                       | 0.40 ± 0.52    | 0.25 (-0.11, 0.62)*                | 0.20 ± 0.20~                                       | 0.33 ± 0.41    | 0.12 (-0.17, 0.42)                 |
| Urea  | -22.09 ± 52.10                                    | -8.93 ± 47.69  | 13.1 (-36.1, 62.5)                 | -38.99 ± 38.22~                                    | -17.64 ± 47.65 | 21.35 (-20.1, 62.8) *              |
| BUN   | -9.8 ± 23.81                                      | -4.26 ± 22.30  | 5.54 (-17.2, 28.2)                 | -17.88 ± 17.53~                                    | -8.35 ± 22.20  | 9.53 (-9.67, 28.7)                 |
| Creat | -2.23 ± 3.22                                      | -1.33 ± 1.66~  | 0.90 (-1.73, 3.54)                 | -2.46 ± 2.46~                                      | -1.05 ± 2.19   | 1.40 (-0.89, 3.71) *               |
| AcUr  | -0.70 ± 2.15                                      | -0.60 ± 1.65   | 0.10 (-1.82, 2.02)                 | -1.08 ± 1.66                                       | -0.90 ± 1.47   | 0.18 (-1.37, 1.73)                 |
| Gluc  | 2.35 ± 25.91                                      | 9.63 ± 33.59   | 7.2 (-21.4, 36.01)                 | -0.19 ± 29.41                                      | 4.50 ± 21.58   | 4.69 (-21.2, 30.6)                 |
| Coles | -5.45 ± 29.48                                     | -9.87 ± 34.05  | -4.4 (-35.2, 26.4)                 | -8.09 ± 29.02                                      | -11.25 ± 34.59 | -3.16 (-33.9, 27.6)                |
| LDL   | 5.09 ± 30.35                                      | 0.13 ± 18.60   | -4.9 (-30.6, 20.6)                 | 0.45 ± 28.96                                       | -3.63 ± 27.20  | -4.07 (-31.7, 23.6)                |
| HDL   | 0.57 ± 9.60                                       | -3.76 ± 9.57   | -4.3 (-13.7, 5.06)                 | 6.81 ± 13.06                                       | 0.15 ± 10.69   | -6.66 (-18.5, 5.24)                |
| Tg    | -35.63 ± 56.2                                     | -33.13 ± 40.98 | -7.0 (-60.6, 46.5)                 | -18.21 ± 63.57                                     | -26.09 ± 62.51 | -16.7 (-76.1, 42.7)                |
| Hb    | -0.61 ± 1.30                                      | 0.57 ± 2.08    | 1.18 (-0.45, 2.82)*                | -0.47 ± 2.68                                       | 0.96 ± 2.69    | 1.44 (-1.20, 4.07)*                |
| Hto   | -1.66 ± 4.60                                      | 2.53 ± 7.05    | 4.2 (-1.43, 9.83)*                 | -1.03 ± 8.65                                       | 3.28 ± 8.92    | 4.32 (-4.27, 12.92)                |

Abreviaciones: Na, sodio, K, potasio, Cl, cloro, Ca, calcio, P, fósforo, Mg, magnesio, Alb, albúmina, BUN, nitrógeno ureico, Creat, creatinina, AcUr, ácido úrico, Gluc, glucosa, Coles, colesterol, LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad, Tg, triglicéridos, Hb, hemoglobina, Hto, hematocrito, DS: Desviación estándar. IC 95%, intervalo de confianza al 95%. ~Diferencias estadísticamente significativas (p<0.05). \*Tamaño del efecto moderado-alto, d de Cohen, d= (M1-M2)/DEponderada.

### Marcadores clínicos

En la tabla 5a se presentan los datos descriptivos de las medidas de respuesta por grupo y por el tiempo para las variables clínicas, así como el valor de p del análisis del efecto tiempo y la interacción tiempo x tratamiento.

**Tabla 5a. Estadística descriptiva de los marcadores clínicos**

|      | Medición basal<br>Media± DS |               | 8 Semanas<br>Media± DS           |               | 16 Semanas<br>Media ± DS |               | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|------|-----------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|--------------------------|---------------|----------------|----------------|
|      | Resveratrol (n=11)          | Placebo (n=8) | Resveratrol (n=11)               | Placebo (n=8) | Resveratrol (n=11)       | Placebo (n=8) |                |                |
| TAS  | 147 ± 17.06                 | 156.2 ± 24.36 | 156.2 ± 19.82                    | 156.3 ± 15.87 | 150.5 ± 23.6             | 153.2 ± 16.2  | 0.56           | 0.64           |
| TAD  | 78.73 ± 8.68                | 74.5 ± 9.45   | 83.64 ± 8.92                     | 75.38 ± 7.85  | 78.27 ± 14.6             | 71.75 ± 7.81  | 0.29           | 0.72           |
|      |                             |               | <b>16 Semanas<br/>Media ± DS</b> |               |                          |               |                |                |
|      |                             |               | Resveratrol (n=11)               |               | Placebo (n=8)            |               |                |                |
| S/P  | 80.49 ± 12.08               | 80.99 ± 13.61 | 77.27 ± 18.45                    |               | 83.85 ± 14.50            |               |                |                |
| E/ER | 65.63 ± 18.59               | 64.06 ± 25    | 61.93 ± 21.77                    |               | 65.24 ± 26.69            |               |                |                |
| C/ER | 45.45 ± 26.96               | 42.97 ± 34.78 | 43.75 ± 35.46                    |               | 49.22 ± 30.51            |               |                |                |
| C/f  | 42.76 ± 11.30               | 45.40 ± 12.65 | 42.98 ± 13.88                    |               | 46.76 ± 10.30            |               |                |                |
| C/m  | 47.07 ± 5.57                | 42.0 ± 6.36   | 42.76 ± 10.55                    |               | 44.57 ± 9.99             |               |                |                |

Abreviaciones: TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, S/P Síntomas/problemas, E/ER, efectos de la enfermedad renal, C/ER, carga de la enfermedad renal, C/f, componente físico, C/m, componente mental, DS: Desviación estándar.

<sup>1</sup> ANOVA medidas repetidas 1 factor para evaluar el efecto tiempo

<sup>2</sup> ANOVA medidas repetidas 2 factores para evaluar la interacción entre tratamiento y tiempo

En la figura 4, se muestra la expresión de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, en la medición basal, en las semanas 8 y 16 para los sujetos que recibieron resveratrol y placebo.

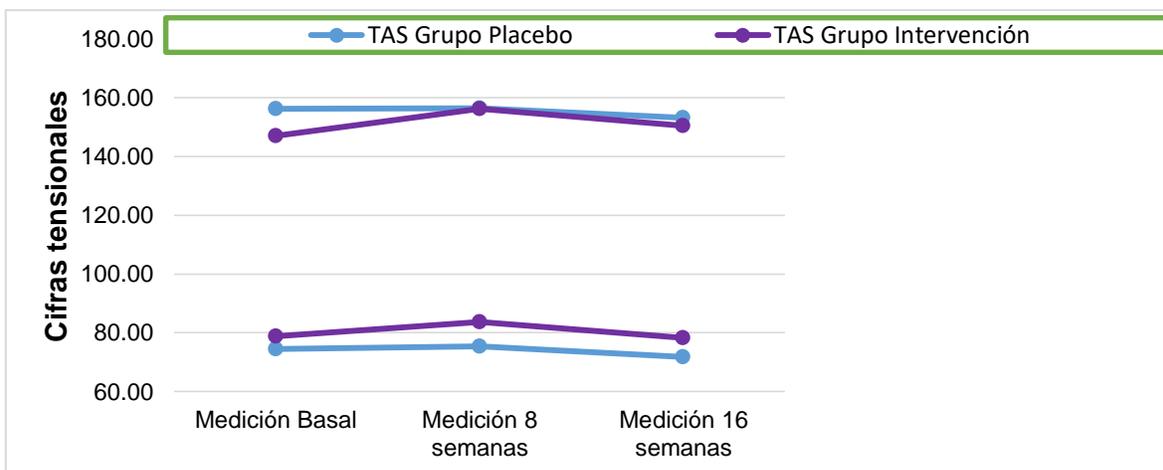


Figura 4. Expresión de cifras tensionales en la medición basal, en las semanas 8 y 16 de cada intervención.

En la tabla 5b se muestran las comparaciones intra e inter grupo en el tiempo para las variables clínicas. Ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas. El tamaño del efecto fue bajo en todas las variables.

|      | Cambio de valores intragrupo basal-8 Semanas ± DS  |               | Δ de cambio entre grupos (IC 95%)  | Cambio de valores intragrupo basal-16 Semanas ± DS |               | Δ del cambio entre grupos (IC 95%) |
|------|--|---------------|------------------------------------|--|---------------|------------------------------------|
|      | Resveratrol (n=11)                                 | Placebo (n=8) |                                    | Resveratrol (n=11)                                 | Placebo (n=8) |                                    |
| TAS  | 9.27 ± 21.88                                       | 0.13 ± 17.03  | -9.15 (-28.7, 10.4)                | 3.55 ± 22.19                                       | -3.00 ± 28.94 | -6.5 (-31.2, 18.1)                 |
| TAD  | -0.45 ± 13.35                                      | 0.88 ± 7.64   | -4.0 (-14.1, 6.09)                 | -0.45 ± 13.35                                      | -2.75 ± 11.39 | -2.3 (14.6, 10.0)                  |
|      | Cambio de valores intragrupo basal-16 Semanas ± DS |               | Δ del cambio entre grupos (IC 95%) |  |               |                                    |
| S/P  | -3.2 ± 11.03                                       | 2.86 ± 8.25   |                                    | 6.08 (-3.70, 15.87)                                |               |                                    |
| E/ER | -3.69 ± 22.17                                      | 1.17 ± 9.87   | 4.86 (-12.92, 22.66)               |  |               |                                    |
| C/ER | -1.70 ± 23.06                                      | 6.25 ± 18.89  | 7.95 (-13.07, 28.98)               |  |               |                                    |
| C/f  | 0.22 ± 7.46  | 1.36 ± 9.03   | 1.13 (-6.85, 9.12)                 |  |               |                                    |
| C/m  | -4.30 ± 11.09                                      | 2.57 ± 13.54  | 6.87 (-5.04, 18.8)                 |  |               |                                    |

Abreviaciones: TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, S/P Síntomas/problemas, E/ER, efectos de la enfermedad renal, C/ER, carga de la enfermedad renal, C/f, componente físico, C/m, componente mental, DS: Desviación estándar. IC 95%, intervalo de confianza al 95%. ~Diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05). \*Tamaño del efecto moderado-alto, d de Cohen, d = (M<sub>1</sub>-M<sub>2</sub>)/DE<sub>ponderada</sub>.

## EFFECTOS ADVERSOS

No se reportaron efectos adversos por ningún paciente.

## 12. DISCUSIÓN

El empleo de resveratrol para promover la salud ha sido motivo de estudio en la última década, ensayos clínicos aleatorizados conducidos en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, fumadores, han demostrado que el resveratrol mejora parámetros metabólicos principalmente la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa, el metabolismo de lípidos, además de promover una disminución en cifras de presión arterial, y favorecer una disminución en factores pro-inflamatorios y ejercer efectos antioxidantes<sup>56-60</sup>.

Hasta el momento no hay algún estudio que reporte toxicidad al resveratrol, diferentes dosis han sido empleadas en pacientes sanos y no sanos, dosis de hasta 5 gr al día durante 28 días se han reportado seguras en humanos<sup>61</sup>.

Basado en estas observaciones y en la hipótesis de que su administración oral pudiera incrementar la expresión de enzimas antioxidantes y disminuir la expresión de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con ERC en HD, se realizó el presente estudio, con una dosis diaria de 1,050 mg de resveratrol durante un periodo de 16 semanas.

Estudios previos in vivo e in vitro han demostrado que la ingesta de polifenoles (resveratrol, quercetina y catequinas) incrementan la actividad de la Sirtuina 1 (SIRT1), enzima dependiente de nicotinamida adenina dinucleotido (NAD)<sup>+</sup> con actividad deacetilasa y/o mono-ADP-ribosiltransferasa, la cual juega un papel importante en la regulación de la patogénesis de enfermedades crónicas incluyendo la enfermedad renal crónica<sup>62-65</sup>.

La SIRT1 tiene propiedades antioxidantes al promover la activación de la transcripción del factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide (Nrf2), el cual se considera el principal mecanismo de defensa celular contra el estrés oxidativo, es responsable de la activación de genes que codifican enzimas detoxificantes fase 2 y enzimas antioxidantes. Además, Nrf 2 parece inhibir la activación del NF- $\kappa$ B, el cual es un factor de transcripción sensible a reacciones redox que media la transcripción de un gran número de genes inflamatorios que codifican para citocinas y moléculas de adhesión<sup>38,39</sup>. También de forma indirecta a través de la deacetilación de FOXO3 (parte de la familia de factores de transcripción Forkhead), incrementa los niveles de catalasa, enzima antioxidante<sup>40-42</sup>. Ghanim et al<sup>37</sup>, evaluaron en humanos los efectos de suplementar una combinación de resveratrol y uvas después de una dieta rica en carbohidratos y lípidos, observaron un incremento en Nrf2 y enzimas antioxidantes.

El presente estudio no pudo demostrar un incremento en la actividad de los marcadores antioxidantes CAT y SOD, aunque sí hubo una discreta disminución en el marcador de estrés oxidativo MDA sin ser estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos van en contra de estudios realizados previamente en pacientes con ERC en HD, así como en el estudio reportado por Turki et al<sup>54</sup>, en los cuales sí se reportó una disminución estadísticamente significativa en marcadores de estrés oxidativo y de inflamación, sin embargo, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado por Saldanha et al<sup>55</sup>, quienes realizaron un estudio en pacientes con ERC sin terapia de reemplazo renal sin que se detectaran efectos antiinflamatorios o antioxidantes. Es posible que estas diferencias en los resultados, sean debidas a que tanto en nuestro estudio como en el realizado por Saldanha el resveratrol empleado fue en cápsulas, mientras que, los otros estudios comentados utilizaron concentrados de jugo de uva, que por lo tanto contenían más polifenoles como la quercetina. Otro factor importante de mencionar y que pudo haber alterado los resultados de las enzimas antioxidantes es que no se analizaron inmediatamente, se tuvieron que transportar a otra Unidad en la cual se almacenaron hasta contar con los reactivos necesarios para su determinación.

La SIRT1 también posee una propiedad antiinflamatoria ya que inhibe directamente la actividad de enzimas histonas acetiltransferasas (HAT) induciendo la hipoacetilación de RelA/p65 lo que conduce a una regulación a la baja de la función de NF- $\kappa$ B. Tomé et al<sup>57</sup>, demostraron en pacientes con alto riesgo de ECV, una disminución significativa en la PCR, TNF- $\alpha$ , inhibidor activador de plasminógeno tipo 1, en la relación IL-6/IL-

10 y en la molécula de adhesión intercelular-1, y un incremento en adiponectina, con suplemento de uva rico en resveratrol (8mg) durante un año de seguimiento. Samsamikor et al<sup>58</sup>, en pacientes con colitis ulcerativa a quienes se les dio suplemento con resveratrol 500mg diario durante 6 semanas mostraron una disminución significativa en los niveles de TNF- $\alpha$ , PCR, células mononucleares de sangre periférica, y en la actividad de NF- $\kappa$ B. Asimismo, Bo et al<sup>59</sup>, realizaron un estudio en personas sanas fumadoras a quienes se les indicó resveratrol 500mg al día durante 30 días, reportando una disminución significativa en PCR y un incremento en el estado total antioxidante.

En nuestro estudio identificamos una disminución en los niveles de PCR, que aunque no fue significativo si se detectó un tamaño del efecto moderado tanto a las 8 como a las 16 semanas. La PCR es actualmente un biomarcador de inflamación con aplicación clínica y de estratificación del riesgo cardiovascular<sup>66-68</sup>. En el estudio JUPITER<sup>69</sup> (Justification for Use of Statins in Prevention: An Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin), el tratamiento con rosuvastatina condicionó una disminución en la PCR que se correlacionó significativamente con una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Por lo que enfoques complementarios para disminuir los niveles de PCR como parte de la prevención primaria tienen gran importancia. Por lo tanto, los resultados reportados pudieran ser de relevancia clínica.

Hay evidencia que revela que el empleo de resveratrol mejora parámetros de función renal principalmente secundario a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, se ha reportado incremento de la tasa de filtrado glomerular, disminución en niveles de creatinina, urea y proteinuria<sup>54,70,71</sup>. Nosotros identificamos una disminución en los niveles de creatinina, BUN y urea, aunque no hubo significancia estadística si presentaron un tamaño del efecto moderado a las 16 semanas. Los niveles de fósforo y potasio disminuyeron de forma significativa y presentaron un tamaño del efecto alto probablemente en relación a la mejoría en los parámetros de función renal.

Por otro lado, se ha reportado que el resveratrol es capaz de disminuir notablemente los niveles en plasma de triglicéridos y del colesterol LDL, y de incrementar el colesterol HDL<sup>72</sup>. Uno de los mecanismos que contribuyen a disminuir los niveles de LDL es incrementando la expresión de los receptores de colesterol LDL en hepatocitos *in vitro*<sup>73</sup>. Dado sus propiedades antioxidantes disminuye la oxidación de LDL (proceso involucrado directamente en la aterogénesis)<sup>74</sup>. Además, disminuye la expresión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HGM-CoA reductasa), una enzima que interviene en los primeros pasos de la biosíntesis del colesterol<sup>75</sup>. Sin embargo, en este estudio no se demostró efectos sobre estos parámetros.

Estudios preclínicos han mostrado efectos favorables del resveratrol en varios aspectos del metabolismo de la glucosa<sup>76</sup>. La activación de SIRT1 promueve la adaptación a la restricción calórica al regular programas genéticos que incrementan la gluconeogénesis y reprimen la glucólisis en el hígado<sup>77</sup>. Mejora la sensibilidad a la insulina, especialmente bajo condiciones de resistencia a ésta<sup>78</sup>. Incrementa la recaptura de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético, e incluso en ausencia de insulina, a través de mecanismos que involucran a SIRT 1, AMPK y posiblemente la estimulación del transportador GLUT 4<sup>79</sup>. Favorece la secreción de insulina al inhibir los canales de potasio dependientes de ATP en las células  $\beta$  pancreáticas<sup>80</sup>. Además, se ha reportado que puede ejercer sus efectos hipoglucemiantes al modular la actividad de la hormona incretina péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)<sup>81</sup>. Los estudios clínicos también sugieren un efecto benéfico sobre el control de la glucosa, Liu et al<sup>56</sup>, realizaron un meta análisis con 11 ensayos clínicos controlados aleatorizados, un total de 388 pacientes, en el cual reportaron que el resveratrol mejora significativamente el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en personas con diabetes pero no afectó los parámetros en personas no diabéticas. En nuestro estudio no toda la población era portadora de diabetes mellitus, el 63.2% tenía dicho diagnóstico, y la media de glucosa en el total de los pacientes que se reportó en la medición basal (105.42  $\pm$  29.34) fue menor a la media reportada en los ensayos clínicos en los cuales se demostraron los hallazgos antes comentados, lo que pudiera explicar el hecho de que nosotros no observamos mejoría en los niveles de glucosa.

En células cultivadas y en ratones, la disminución o el incremento en la actividad en los niveles de SIRT 1 afectan la expresión de HIF-2 y del gen de Eritropoyetina, respectivamente<sup>46</sup>. El factor inducible por hipoxia 2 (HIF-2) es un factor de transcripción sensible a oxígeno que juega un papel central en la mediación de las

respuestas celulares al estrés hipóxico. Es el responsable de la inducción hipóxica de Eritropoyetina (EPO), de factores de crecimiento endotelial vascular y de otros genes reguladores de oxígeno. SIRT 1 estimula la actividad transcripcional de HIF-2 al deacetilar selectivamente HIF-2 $\alpha$  en hipoxia<sup>82</sup>. No hay estudios clínicos hasta el momento evaluando el efecto de resveratrol sobre los niveles de hemoglobina, nosotros no identificamos mejoría en esta variable.

Las propiedades antihipertensivas del resveratrol se han identificado principalmente endotelio-dependientes, al producir una vasodilatación secundaria a una mayor biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), en relación a un incremento en la expresión y actividad de la sintasa de NO (NOS). Sus propiedades antioxidantes, la activación del AMPK (un regulador del metabolismo energético) y de SIRT1 están involucradas en este efecto. Al actuar como antioxidante restaura la actividad de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) en forma dosis-dependiente, con lo que disminuye los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidor de NOS<sup>83</sup>. SIRT 1 promueve la deacetilación de la NOS, incrementando niveles de NO<sup>84</sup>. Asimismo, la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) promueve la fosforilación y activación de NOS<sup>85</sup>. Además, se han reportado mecanismos independientes del endotelio. Cao et al<sup>86</sup>, reportaron que la administración crónica de resveratrol disminuyó la hipertensión en un modelo experimental de ratones hipertensos inducida por Angiotensina II, y estos efectos se acompañaban de una activación de AMPK. También se ha reportado que SIRT 1 reduce la expresión del receptor de angiotensina II (AT1R) en las células de músculo liso vascular, y participa en la regulación del balance de sodio al reprimir la transcripción del canal de sodio epitelial subunidad  $\alpha$ , ENaC, en las células colectoras del riñón<sup>87,88</sup>. Un meta análisis de seis estudios clínicos controlados aleatorizados (que incluyeron 247 personas), mostró que altas dosis de resveratrol (>150mg/día) disminuyó significativamente las cifras tensionales, mientras que dosis bajas no tuvieron tal efecto<sup>60</sup>, estos hallazgos se contraponen a nuestros resultados, debido a que nosotros no identificamos mejoría en las cifras tensionales de los pacientes. Es importante considerar que los estudios antes comentados se realizaron en pacientes sin diagnóstico de ERC, en esta población la hipertensión arterial es tanto causa como consecuencia de esta patología, interviniendo factores asociados inevitablemente con la ERC como son una expansión de volumen, retención de sodio, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso simpático, lo cual empeora con la progresión de la enfermedad renal. Nuestra población de estudio fue en pacientes con enfermedad renal avanzada, sólo el 6% conservaban función renal residual, y la media de ultrafiltración en la medición basal evidencia una ganancia interdialítica alta.

La calidad de vida también ha sido evaluada con la administración de resveratrol aunque no en pacientes con ERC, Samsamikor et al<sup>58</sup>, reportaron en pacientes con colitis activa leve a moderada una mejoría en la calidad de vida en relación a la atenuación de la actividad de NF- $\kappa$ B con la consiguiente reducción de marcadores de inflamación. En el presente estudio a pesar de que si hubo mejoría en el puntaje del cuestionario "Enfermedad del Riñón y Calidad de Vida (KDQOLSF-36)" en el grupo resveratrol, ésta no fue estadísticamente significativa intragrupo o entreggrupo.

Además de lo ya comentado, las características específicas clínicas y metabólicas, así como las anormalidades gastrointestinales que tienen los pacientes con ERC pudieran explicar por qué el resveratrol no tuvo el efecto esperado en este grupo de pacientes. Primero, la dosis empleada pudiera ser aún insuficiente para promover efectos bioquímicos en tal estado inflamatorio y oxidativo. Segundo, la absorción del resveratrol no está completamente entendida, particularmente en pacientes con ERC en quienes la uremia y la retención hídrica pudieran afectar aún más la absorción intestinal, considerando que estudios previos ya han comprobado la pobre biodisponibilidad del resveratrol después de la administración oral <sup>48,89,90</sup>. Por otro lado, la suplementación aislada de resveratrol pudiera no ser suficiente para mejorar la actividad enzimática antioxidante.

### **13. CONCLUSIONES**

En este estudio la administración de 1,050 mg diarios por vía oral de resveratrol durante un periodo de 16 semanas no tuvo efectos antioxidantes en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

### **LIMITACIONES**

- El tamaño de la muestra y la pérdida de sujetos durante el estudio.
- No fue posible la evaluación del estado nutricional debido a que el apoyo por parte del servicio de Nutrición para la realización de las mediciones antropométricas y la medición de resistencia, reactancia y ángulo de fase por impedancia bioeléctrica implicaba un traslado para los pacientes dificultando su asistencia al ser dependientes en la mayoría de los casos de un cuidador primario.
- No fueron medidas las concentraciones séricas de resveratrol.

#### 14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se registró en el Hospital General Tacuba y fue aprobado tanto por el Comité Científico de Investigación clínica como por el Comité de Bioética y fue registrado con el número 060/2018.

El desarrollo de este trabajo se realizó de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, garantizando seguridad y respeto a los sujetos de investigación.

Asimismo, la investigación se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, Artículo 13, 14 Fracción I, III, V, VII y VIII, Artículo 16, 17 Fracción II, III, Artículo 18, Artículo 19, Artículo 20 y Artículo 21 Fracción VI, VII y VIII. (Secretaría de Salud 1987).

Título Segundo Capítulo I.

Artículo 13. Se establecieron normas de respeto durante el desarrollo de la entrevista, así como durante los procedimientos que se efectuaron con cada participante. Esto es, respetar el principio a la dignidad humana, el derecho a ser informado acerca de la naturaleza del estudio, el derecho de no participar, las responsabilidades del investigador y los riesgos y beneficios del estudio.

Artículo 14, Fracción V. Se contó con el consentimiento informado y por escrito del paciente como sujeto de estudio.

Artículo 14, Fracción VI. La investigación se realizó por profesionales de medicina con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, se contó con los recursos necesarios que garantizaron el bienestar del sujeto de investigación.

Artículo 14, Fracción VII. Se contó con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética del Hospital General Tacuba ISSSTE.

Artículo 17, Fracción II y III. Esta investigación se consideró como investigación de riesgo mayor que el mínimo por el hecho debido a la administración de un complemento alimenticio. En todos los procedimientos se protegió la integridad del sujeto de estudio cuidando que no sufriera daño alguno.

Artículo 18. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

Artículo 19. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21, Fracción VI, VII, VIII. Al sujeto de estudio se le garantizó que recibiría 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. Que tenía la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se crearan perjuicios para continuar

su cuidado y tratamiento. Se le aseguró que no se revelaría su identidad y que se mantendría la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Posterior a informar a los pacientes acerca del objetivo del estudio y en qué consistiría su participación, se les solicitó que firmaran el consentimiento informado. (ANEXO 5)

## REFERENCIAS

1. Treviño A. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. *Ciruj.*2004;72:3-4.
2. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J et Amato D. Chronic Kidney Disease and Dialysis in Mexico. *Peritoneal Dialysis International.* 2007;27:405-409.
3. Jha G, García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):208.
4. López M, Rojas M, Tirado L, Durán L, Pacheco R, Venado A et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.2009.
5. Estadística de Mortalidad. INEGI.2015. <https://goo.gl/lwaaG>
6. CKDGen Consortium. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28.
7. United States Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3)(Suppl 1): A7-A8.
8. Ardhanari, Alpert, Aggarwal. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Risk Factors, Pathogenesis, and Prevention. *Adv Perit Dial.* 2014;30.
9. Longenecker J, Coresh J, Powe N, Levey A, Fink N, Martin A, et al. Traditional Cardiovascular Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.*2002;13:1918-1927.
10. Llullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardio Renal Medicine.*2015;5:254-266.
11. Johansen K. Exercise in the End-Stage Renal Disease Population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1845-1854.
12. Menon V, Gul A, Sarnak M. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney International.*2005;68:1413-1418.
13. Obi Y, Rhee C, Mathew A, Shah G, Streja E, Brunelli S, et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27.
14. Mathew A, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney International.*2016;90:262-271.
15. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler T, Hakim R. The elephant in uremia: Oxidants stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524-1538.
16. Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What We Know About Oxidative Stress in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis- Clinical Effects, Potential Treatment, and prevention. *Seminars in Dialysis.*2011;24(1):56-64.
17. Descamps B, Drüeke T, Witko V. Dialysis-Induced Oxidative Stress: Biological Aspects, Clinical Consequences, and Therapy. *Seminars in Dialysis.* 2001;14(3):193-199.
18. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.*2002;18:1272-1280.
19. Pryor Wa. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions. *Annu Rev Physiol.* 1986;48:657-667.
20. Ho E, Galougahi K, Liu C, Bhindi R et Figtree. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biology.*2013;1(1):483-491.
21. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskabdi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.*2004;52:794-804.
22. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa S. Oxidative stress in uremia: the role of anemia correction. *J Am Soc Nephrol.*2006;17(Suppl 3):S174-S177.
23. Gamboa J, Billings F, Bojanowski M, Gilliam L, Yu C, Roshanravan B et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep.*2016;4(9).
24. Morena M, Cristol J-P, Senécal L, Leray-Moragues H, Krieter D, Canaud B. Oxidative stress in hemodialysis patients: Is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney Int.* 2002;61:S109-14.

25. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M et al. C protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.*2001;23(3-4):551-562.
26. Ward, McLeish. Polymorphonuclear Leukocyte Oxidative Burst Is Enhanced in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol.*1995;5:1697-1702.
27. Morena M, Delbosc S, Dupuy A, Canaud B, Cristol J. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: A potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int.*2005;9(31):37-46.
28. Opatrný K. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.*2003;18(Suppl 5):v41-v44.
29. Cristol JP, Canaud B, Rabesandratana H, Gaillard I, Serre A, Mion C. Enhancement of reactive oxygen species production and cell surface markers expression during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.*1994;9(4):389-394.
30. Deleo F, Renee J, Cormick SM, Nakamura M, Apicella M, Weiss J. Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly. *J Clin Invest.* 1998;101(2):445-463.
31. Koenig J, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmalfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: Impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr.*1997;109(1):13-19.
32. Morena M, Cristol J, Bosc J, Tetta C, Forret G, Leger C et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during hemodiafiltration session: A contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*2002;17(3):422-427.
33. Jun M, Venkataraman V, Razavian M, Cooper B, Zoungas S, Ninomiya T et al. Antioxidants for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10.
34. Chachay V, Kirkpatrick C, Hickman I, Ferguson M, Prins J, Martin J. Resveratrol-pills to replace a healthy diet?. *Br J Clin Pharmacol.*2011;72(1):27-38.
35. Vang O, Ahmad N, Baile C, Baur J, Brown K, Csiszar A, et al. What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. *PLoS One.*2011;6:e19881.
36. Tomé J, Larrosa M, González A, Tomás F, García T, Espín J. Resveratrol and Clinical Trials: The Crossroad from In Vitro Studies to Human Evidence. *Current Pharmaceutical Design.*2013;19:6064-6093.
37. Ghanim H, Ling C, Abuaysheh, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti. An anti-inflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of Polygonum Cuspidatum Containing Resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab.*2010;95:E1-E8.
38. Jiyoung K, Young C, Young S. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutat Res.*2010;690:12-23.
39. Jin W, Wang H, Yan W, Xu L, Wang X, Zhao X, et al. Disruption of Nrf2 enhances the upregulation of nuclear factor-kappaB activity, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and matrix metalloproteinase-9 after spinal cord injury mice. *Mediators of Inflamm.*2010;238321.
40. Yeung F, Hoberg J, Ramsey C, Keller M, Jones D, Frye R, et al. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.*2004;23:2369-2380.
41. Zhang J, Lee S, Shannon S, Gao B, Chen W, Chen A, et al. The type III histone deacetylase SIRT1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *J. Clin. Invest.* 2009;119:3048-3058.
42. Zhu X, Liu Q, Wang M, Liang M, Yang X, Xu X, et al. Activation of Sirt1 by Resveratrol Inhibits TNF- $\alpha$  Induced Inflammation in Fibroblasts. *PLoS One.*2011;6(11):e27081.
43. Saldanha J, Leal V, Stenvinkel P, Carraro J, Mafra D. Resveratrol: Why Is It a Promising Therapy for Chronic Kidney Disease Patients? *Oxid Med Cell Longev.*2013;963217.
44. Bonnefont D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.*2016;8:250.
45. Pollack RM, Crandall JP. Resveratrol: Therapeutic Potential for Improving Cardiometabolic Health. *Am J Hypertens.*2013;26(11).
46. Dioum E, Chen R, Alexander M, Zhang Q, Hogg R, Gerard R, et al. Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 2 $\alpha$  signaling by the Stress-Responsive Deacetylase Sirtuin 1. *Science.*2009;324:1289-1293.

47. Chachay V, Kirkpatrick C, Hickman I, Ferguson M, Prins J, Martin J. Resveratrol-pills to replace a healthy diet?. *Br J Clin Pharmacol.*2011;72(1):27-38.
48. Walle T, Hsieh F, DeLegge M, Oatis J, Walle K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.*2004;32(12):1377-1382.
49. Brown V, Patel K, Viskaduraki M, Crowell J, Perloff M, Booth T, et al. Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in healthy Volunteers: Safety, pharmacokinetics and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis. *Cancer Res.*2010;70(22):9003-9011.
50. Cottart C, Antoine V, Laguillier C, Louis J. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010;54:7-16.
51. Detampel P, Beck M, Krähenbühl S, Huwyler J. Drug interaction potential of resveratrol. *Drug Metab Rev.*2012;44(3):253-265.
52. Castilla P, Dávalos A, Teruel J, Cerrato F, Fernández M, Merino J, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Clin Nutr.*2008;87:1053-61.
53. Castilla P, Echarri R, Dávalos A, Cerrato F, Ortega H, Teruel J, et al. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr.*2006;84:252-62.
54. Turki K, Charradi K, Boukhalifa H, Belhaj M, Limam F, Aouani E. Grape seed powder improves renal failure of chronic kidney disease patients. *EXCLI Journal.*2016;15:424-433.
55. Saldanha J, Leal V, Rizzetto F, Grimmer G, Ribeiro M, Daleprane J, et al. Effects of Resveratrol Supplementation in Nrf2 and NF- $\kappa$ B Expressions in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Clinical Trial. *J Ren Nutr.*2016;S1051-2276(16):30055-3.
56. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi M. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.*2014;99:1510-9.
57. Tomé J, González M, Larrosa M, Yáñez M, García F, Ruiz J, et al. One year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.*2012;110:356-363.
58. Samsamikor M, Daryani N, Rezanejad P, Hekmatdoost A. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Archives of medical research.*2015.
59. Bo S, Castiglione A, Gambino R, Michieli F, Villois P, Durazzo M, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem.*2013;20(10):1323-31.
60. Liu Y, Ma W, Zhang P, He S, Huang D. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.*2015;34(1):27-34.
61. Holcombe R. Results of phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res.*2009;1:25-37.
62. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006 Nov 16;444(7117):337-42.
63. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.*2009; 296:R1071-R1077.
64. Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, Hixon J, Westman EA, Caldwell SD, et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. *J Biol Chem.* 2005 Apr 29;280(17):17038-45.
65. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem.* 2005 Apr 29;280(17):17187-95.
66. Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J.* 2012 Feb;33(4):430-2.

67. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001 Jun 28;344(26):1959-65.
68. Weil BR, Greiner JJ, DeSouza CA, Stauffer BL. Relation of C-reactive protein to endothelial fibrinolytic function in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 1;108(11):1675-9.
69. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
70. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012 Jul;32(7):537-41.
71. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr.* 2011 Aug;106(3):383-9.
72. Ramprasath V, Jones P. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2010;64:660-668.
73. Yashiro T, Nanmoku M, Shimizu M, Inoue J, Sato R. Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. *Atherosclerosis.* 2012;220:369-374.
74. Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis.* 2009;207:420-427.
75. Cho I, Ahn J, Kim S, Choi M, Ha T. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008;367:190-194.
76. Szkudelski T, Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2011;1215:34-9.
77. Rodgers J, Lerin C, Haas, Gygi S, Spiegelman B, Puigserver. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC- $\alpha$  1 and SIRT 1. *Nature.* 2005;434:113-118.
78. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 Improves Insulin Sensitivity under Insulin-Resistant Conditions by Repressing PTP1B. *Cell Metabolism.* 2007;6:307-319.
79. Breen D, Sanli T, Giacca A, Tsiani E. Stimulation of muscle cell glucose uptake by resveratrol through sirtuins and AMPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008;374:117-122.
80. Chen W, Chi T, Chuang L, Su M. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking  $K_{ATP}$  and  $K_v$  channels of beta cells. *European Journal of Pharmacology.* 2007;568:269-277.
81. Dao T, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, et al. Resveratrol Increases Glucose Induced GLP-1 Secretion in Mice: A Mechanism wich Contributes to the Glycemic Control. *PLoS One.* 2011;6:e20700.
82. Haase V. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(2):F271-F281.
83. Frombaum M, Therond P, Djelidi R, Beaudoux J, Bonnefont D, Borderie D. Piceatannol is more effective than resveratrol in restoring endothelial cell dimethylarginine dimethylaminohidrolase expression and activity after high-glucose oxidative stress. *Free Radical Research.* 2011;45(3):293-302.
84. Mattagajasingh I, Kin C, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman T, Jung S, et al. SIRT 1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *2007;104:14855-14860.*
85. Dolinsky V, Chakrabarti S, Pereira T, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2013;1832:1723-1733.
86. Cao X, Luo T, Luo X, Tang Z. Resveratrol prevents AngII-induced hypertension via AMPK activation and RhoA/ROCK suppression in mice. *Hypertension Research.* 2014;37:803-810.
87. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Inanaga K, Imayama I, Sadoshima J, et al. SIRT1, a Longevity Gene, Downregulates Angiotensin II Type 1 Receptor Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriocler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1263-1269.

88. Zhang D, Li S, Cruz P, Kone B. Sirtuin 1 functionally and physically interacts with disruptor of telomeric silencing-1 to regulate alpha-ENaC transcription in collecting duct. *J Biol Chem.*2009;284;20917-20926.
89. Francisco A, Mastromarino P, Masci A, D'Erme M, Mosca L. Chemistry, stability and bioavailability of resveratrol. *Med Chem.*2014;10:237-245.
90. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem.*2003;36:79-87.

## ANEXO 1. BITÁCORA DE CONSUMO DE CÁPSULAS

Nombre: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

En esta bitácora deberá anotar de manera diaria el número de cápsulas que ingirió.

Marque en cada casilla el número de cápsulas que tomó ese día. Deberá traer este registro cada vez que acuda a su sesión de hemodiálisis y cuando reciba las cápsulas que deberá tomar diariamente.

Número de cápsulas entregadas: \_\_\_\_\_

| Día       | Fecha | ¿Cuántas cápsulas tomó este día? | Comentarios |
|-----------|-------|----------------------------------|-------------|
| Domingo   |       |                                  |             |
| Lunes     |       |                                  |             |
| Martes    |       |                                  |             |
| Miércoles |       |                                  |             |
| Jueves    |       |                                  |             |
| Viernes   |       |                                  |             |
| Sábado    |       |                                  |             |

## ANEXO 2. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

### Índice de desnutrición-inflamación

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>1. Cambio en el peso seco en los últimos 3 a 6 meses</b>   |   |   |   |
| Sin cambios en el peso seco <u>ó</u> pérdida < 0.5 kg : <b>0</b>  | Pérdida de peso menor (>0.5 kg pero < 1 kg) : <b>1</b>  | Pérdida de peso > 1 kg pero > 5% : <b>2</b>   | Pérdida de peso > 5% : <b>3</b>   |
| <b>2. Ingesta dietética</b>   |   |   |   |
| Buen apetito sin deterioro de los hábitos en la ingesta : <b>0</b>  | Ingesta dietética solida sub-optima : <b>1</b>  | Dieta moderadamente disminuida en la ingesta de alimentos <u>ó</u> líquida : <b>2</b>                     | Dieta líquida hipocalórica <u>ó</u> inanición : <b>3</b>  |
| <b>3. Síntomas gastrointestinales</b>   |   |   |   |
| Sin síntomas con buen apetito : <b>0</b>  | Síntomas moderados, pobre apetito con nauseas ocasionalmente : <b>1</b>                           | Vomito ocasional <u>ó</u> síntomas gastrointestinales moderados : <b>2</b>                                | Diarrea frecuente <u>ó</u> vómito <u>ó</u> anorexia severa : <b>3</b>                               |
| <b>4. Capacidad funcional</b>   |   |   |   |
| Capacidad funcional normal <u>ó</u> mejorada. Sentimiento de bienestar : <b>0</b>   | Ambulación básica con dificultad ocasional <u>ó</u> frecuente sentimiento de cansancio : <b>1</b> | Dificultad para realizar actividades independientes : <b>2</b>  | Limitación para realizar actividades ligeras, constantemente en cama <u>ó</u> sedentario : <b>3</b> |
| <b>5. Número de años en diálisis y <u>co</u>-morbididades (Mayores: Falla Cardíaca Congestiva clase III <u>ó</u> IV, Enfermedad Arterial Coronaria Severa, Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica <u>ó</u> Metástasis maligna.</b> |   |   |   |
| < de un año en diálisis y sin <u>co</u> morbididades : <b>0</b>   | En diálisis durante 1 a 4 años <u>ó</u> con <u>co</u> morbididades pero no mayores : <b>1</b>     | En diálisis > 4 años <u>ó</u> <u>co</u> morbididades moderadas <u>ó</u> una comorbilidad mayor : <b>2</b> | Dos <u>ó</u> más comorbilidades mayores : <b>3</b>  |
| <b>Examen Físico</b>  |   |   |   |
| <b>6. Disminución en la reserva de masas grasa <u>ó</u> pérdida subcutánea de grasa (debajo de ojos, en tríceps. Bíceps <u>ó</u> mejillas</b>   |   |   |   |
| Normal <u>ó</u> sin cambio : <b>0</b>   | Leve : <b>1</b>   | Moderado : <b>2</b>   | Severo : <b>3</b>   |
| <b>7. Signos de desgaste muscular (Espacio intercostal, clavícula, escápula, cuádriceps, rodilla, interóseo, sienes)</b>  |   |   |   |
| Normal <u>ó</u> sin cambio : <b>0</b>   | Leve : <b>1</b>   | Moderado : <b>2</b>   | Severo : <b>3</b>   |
| <b>8. Índice de masa corporal</b>   |   |   |   |
| IMC > <u>ó</u> = 20 kg/m <sup>2</sup> : <b>0</b>  | IMC 18 - 19.99 kg/m <sup>2</sup> : <b>1</b>   | IMC 16 - 17.99 kg/m <sup>2</sup> : <b>2</b>   | IMC <16 kg/ m <sup>2</sup> : <b>3</b>   |
| <b>9. Albúmina sérica</b>   |   |   |   |
| Albumina > <u>ó</u> = 4 g/dL : <b>0</b>   | Albúmina 3.5 - 3.9 g/dL : <b>1</b>  | Albúmina 3 - 3.4 g/dL : <b>2</b>  | Albúmina <3 g/dL : <b>3</b>   |
| <b>10. Capacidad total de de fijación de hierro</b>   |   |   |   |
| > <u>ó</u> = 250 mg/dL : <b>0</b>   | 200 - 249 mg/dL : <b>1</b>  | 150 - 199 mg /dL : <b>2</b>   | < 150 mg /dL : <b>3</b>   |
| $\Sigma= 1^{\circ}$ visita  | $\Sigma= 2^{\circ}$ visita  | $\Sigma= 3^{\circ}$ visita  | $\Sigma= 4^{\circ}$ visita  |

Normal < 3 / Desnutrición Leve 3 – 5 / Moderada 6 – 8 / Desnutrición Severa > 8

| Fecha | Normal | Desnutrición leve | Desnutrición moderada | Desnutrición severa |
|-------|--------|-------------------|-----------------------|---------------------|
|       |        |                   |                       |                     |
|       |        |                   |                       |                     |

| Fecha | Peso | Talla | IMC | PCT | PCB | PCSE | PCSI | AMB | CMB | MG | MLG |
|-------|------|-------|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|----|-----|
|       |      |       |     |     |     |      |      |     |     |    |     |
|       |      |       |     |     |     |      |      |     |     |    |     |

| FECHA | RESISTENCIA | REACTANCIA | ÁNGULO DE FASE | VECTOR DE IMPEDANCIA |
|-------|-------------|------------|----------------|----------------------|
|       |             |            |                |                      |
|       |             |            |                |                      |

**Comentarios:**

## ANEXO 3. Cuestionario: Enfermedad del Riñón y Calidad de Vida (KDQOLSF-36)

Cuestionario inicial

Cuestionario final

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

### SU SALUD

Este cuestionario incluye preguntas muy variadas sobre su salud y sobre su vida. Nos interesa saber cómo se siente en cada uno de estos aspectos.

1. Su salud en general es:

|                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Excelente                  | Muy buena                  | Buena                      | Pasable                    | Mala                       |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer en un día normal. ¿Su estado de salud actual lo limita para hacer estas actividades? Si es así, ¿cuánto?

|   | Sí, me limita mucho        | Sí, me limita un poco      | No, no me limita en absoluto |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 2. <u>Actividades moderadas</u> , tales como mover una mesa, barrer, jugar billar o caminar | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3   |
| 3. Subir <u>varios</u> escalones  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3   |

Durante el último mes (4 semanas), ¿A causa de su salud física, ha tenido usted alguno de los siguientes problemas?

|  | Sí                         | No                         |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 4. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado en su trabajo u actividad del diario vivir | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| 5. Ha tenido limitaciones en cuanto al tipo de trabajo u otras actividades del diario vivir              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

Durante el último mes (4 semanas), ¿A causa de algún problema emocional (como sentirse ansioso o deprimido) ha tenido usted alguno de los siguientes problemas?

|  | Sí                       | No                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|  |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 6. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado en su trabajo u actividades del diario vivir | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| 7. Ha hecho el trabajo u otras actividades del diario vivir <u>con menos cuidado</u> de lo usual           | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

7. Durante el último mes (4 semanas) ¿Cuánto ha dificultado el dolor su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos)?

|                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada en absoluto           | Un poco                    | Moderadamente              | Bastante                   | Extremadamente             |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Estas preguntas se refieren a cómo se siente usted y a cómo le han ido las cosas durante el último mes (4 semanas). Por cada pregunta, por favor dé la respuesta que más se acerca a la manera como se ha sentido usted.

¿Cuánto tiempo durante el último mes (4 semanas)...?

|   | Siempre                    | Casi siempre               | Muchas veces               | Algunas veces              | Casi nunca                 | Nunca                      |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 9. ¿Se ha sentido tranquilo y sosegado? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| 10. ¿Ha tenido mucha energía?           | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| 11. ¿Se ha sentido desanimado y triste? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 1 |

12. Durante el último mes (4 semanas), ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.)?

|                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Siempre                    | Casi siempre               | Algunas veces              | Casi nunca                 | Nunca                      |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

## **SU ENFERMEDAD DEL RIÑÓN**

¿En qué medida considera cierta o falsa en su caso cada una de las siguientes afirmaciones?

|     |  | Totalmente<br>cierto       | Bastante<br>cierto         | No sé                      | Bastante<br>falso          | Totalmente<br>falso        |
|-----|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 13. | Mi enfermedad del riñón interfiere demasiado en mi vida              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 14. | Mi enfermedad del riñón me ocupa demasiado tiempo                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 15. | Me siento frustrado al tener que ocuparme de mi enfermedad del riñón | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 16. | Me siento una carga para la familia                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

**Durante el último mes (4 semanas), ¿cuánto le molestó cada uno de las siguientes?**

|  | Nada                       | Un<br>poco                 | Regular                    | Mucho                      | Muchísimo                  |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 17. ¿Dolores musculares?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 18. ¿Dolor en el pecho?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 19. ¿Calambres?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 20. ¿Picazón en la piel?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 21. ¿Sequedad de piel?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 22. ¿Falta de aire?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 23. ¿Desmayos o mareo?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 24. ¿Falta de apetito?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 25. ¿Agotado/a, sin fuerzas?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 26. ¿Entumecimiento (hormigueo) de manos o pies?                               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 27. ¿Náuseas o molestias del estómago?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 28a. (Sólo para pacientes hemodiálisis)<br>¿Problemas con el acceso vascular?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 28b. (Sólo para pacientes en diálisis peritoneal)<br>¿Problemas con la cánula? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

## **EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD DEL RIÑÓN EN SU VIDA**

Los efectos de la enfermedad del riñón molestan a algunas personas en su vida diaria, mientras que a otras no. ¿Cuánto le afecta su enfermedad del riñón en cada una de las siguientes áreas?

|  | Nada                       | Un poco                    | Regular                    | Mucho                      | Muchísimo                  |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 29. ¿Limitación de líquidos?.....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 30. ¿Limitaciones en la dieta?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 31. ¿Su capacidad para trabajar en la casa?                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 32. ¿Su capacidad para viajar?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 33. ¿Depender de médicos y de otro personal de salud?                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 34. ¿Tensión nerviosa o preocupaciones causadas por su enfermedad del riñón? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 35. ¿Su vida sexual?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 36. ¿Su aspecto físico?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

## ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Teléfono local: \_\_\_\_\_ Teléfono móvil: \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

|   |                     |  |                        |
|---|---------------------|--|------------------------|
| Etiología de ERC                              |                     | Tiempo de dx. de ERC                           | mes/año                |
| Tiempo de inicio en Hemodiálisis              | mes/año             | Tipo de Angioacceso                            |                        |
| Número de sesiones x semana                   |                     | Duración del tratamiento                       | horas                  |
| Función renal residual                        |                     | KT/V   | UF promedio L          |
| Comorbilidades:<br>Diabetes Mellitus          | Sí ( ) No ( )       | Antecedente de enfermedad cardiovascular       | Sí ( ) No ( )<br>Tipo: |
| Hipertensión Arterial Sistémica               | Sí ( ) No ( )       |  |                        |
| Dislipidemia                                  | Sí ( ) No ( )       |  |                        |
| Tipo y dosis de Medicamentos Hipoglucemiantes |                     | Tipo y dosis de medicamentos antihipertensivos |                        |
| Uso de estatinas                              | Sí ( ) No ( ) Dosis | Uso de EPO                                     | Sí ( ) No ( ) Dosis    |

| Fecha | Presión arterial sistólica / diastólica |
|-------|---|
|       | mmHg                                    |
|       | mmHg                                    |
|       | mmHg                                    |

| Fecha | Na | K | Cl | Ca | P | Mg | Alb | Hb | Hto | LDL | HDL | Tg |
|-------|----|---|----|----|---|----|-----|----|-----|-----|-----|----|
|       |    |   |    |    |   |    |     |    |     |     |     |    |
|       |    |   |    |    |   |    |     |    |     |     |     |    |
|       |    |   |    |    |   |    |     |    |     |     |     |    |

| Fecha | Urea | Creat | BUN | Ác. úrico | Gluc | MDA | TAC | SOD | PCR | Cap. Fijación de hierro |
|-------|------|-------|-----|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-------------------------|
|       |      |       |     |           |      |     |     |     |     |                         |
|       |      |       |     |           |      |     |     |     |     |                         |
|       |      |       |     |           |      |     |     |     |     |                         |

## ANEXO 5.

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE”

No registro\_060/2018\_

#### Hoja 1 de 7

**Nombre del investigador principal:** Dra. Lucía Monserrat Pérez Navarro, Dra. Yoselyn Cortés Güemes.

**Sede donde se realizará el estudio:** Hospital General Tacuba ISSSTE.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Ciudad de México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2018.

Por medio de la presente, deseamos invitarlo a usted a participar en este estudio de investigación, el cual se realizará en el Servicio de Nefrología de esta institución y tiene como objetivo conocer el efecto que tiene la administración de resveratrol (sustancia con efecto antioxidante que se encuentra de forma natural en la dieta de los seres humanos: uvas, arándanos, frambuesas, moras, cacahuates, vino tinto) en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis sobre el estrés oxidativo.

La enfermedad renal crónica es una condición que favorece un incremento de radicales libres, encontrando niveles más altos mientras más deteriorada se encuentre la función del riñón, siendo los pacientes en etapa avanzada de la enfermedad quienes presentan niveles más altos y aún más aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis.

Cabe mencionar que su participación es **voluntaria**. Usted puede decidir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. En cualquier caso, no perderá ninguna forma de atención médica en el Hospital. Los resultados de este estudio pueden proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros pacientes que se encuentren en una situación similar a la suya.

Antes de decidir participar, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

# CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: "EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE"

## Hoja 2 de 7

Con la intención de que sean más claros para usted estos conceptos, le comentamos que el organismo humano está compuesto por células, éstas necesitan energía para poder funcionar adecuadamente la cual obtienen de los alimentos que consumimos junto con el oxígeno que respiramos, en un proceso que se conoce como oxidación, durante este proceso también se producen unas sustancias llamadas radicales libres, que son dañinas ya que pueden ocasionar el deterioro y muerte de la célula. Para evitar este deterioro, la célula es capaz de producir unas sustancias llamadas antioxidantes que bloquean o eliminan a los radicales libres, además de los antioxidantes originados en la propia célula, hay otros antioxidantes que provienen de fuentes externas como la vitamina C y E, y pigmentos sintetizados por las plantas (resveratrol), todos estos se encuentran en las frutas, verduras, hortalizas, legumbres y semillas. El desequilibrio entre la cantidad de radicales libres y antioxidantes que se encuentran en el cuerpo, hará que estos radicales libres incrementen, dando lugar al llamado estrés oxidativo que va a acelerar el envejecimiento, así como, aumentará la posibilidad de que aparezcan algunas enfermedades, principalmente del corazón. La enfermedad renal crónica por sí misma, favorece este desequilibrio al contribuir al incremento en la producción de radicales libres y además una disminución en los sistemas antioxidantes.

**1. Justificación del estudio.** Los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis tienen mayor probabilidad de muerte, de hospitalizaciones y menor calidad de vida en comparación a la población general, debido principalmente a la presencia de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos (estructuras que conducen la sangre impulsada por la acción del corazón, cuya función principal es transportar nutrientes, oxígeno y desechos del cuerpo, las cuales se clasifican en: arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares). Uno de los principales factores que influye sobre la presencia de estas enfermedades en los pacientes con hemodiálisis es el estrés oxidativo (incremento de radicales libres). El resveratrol es una terapia que se ha observado disminuye el estrés oxidativo, y que ha mostrado tener un beneficio protector al corazón al disminuir la cantidad de radicales libres en el cuerpo. Por lo que es necesario evaluar este potencial efecto en pacientes con hemodiálisis.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: "EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE"**

**Hoja 3 de 7**

2.- **Objetivo:** Conocer el efecto que ejerce la administración oral de resveratrol sobre el estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis. También se evaluará su efecto sobre la calidad de vida, y otros factores de riesgo que favorecen la presencia de enfermedades cardíacas y en los vasos sanguíneos.

3. **Beneficios:** Podrán conocerse los efectos del resveratrol en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis sobre factores que influyen en la presencia de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, con la finalidad de que pueda ser usado como parte del tratamiento en estos pacientes y así mejorar su supervivencia y calidad de vida.

4. **Procedimientos del estudio.** Si usted decide participar en el estudio, podrá ingresar a alguno de los grupos de estudio: **Grupo resveratrol:** se administrará resveratrol 350 mg una cápsula vía oral cada ocho horas durante 16 semanas o **Grupo control:** se administrará placebo sustancia que no posee ningún efecto) una cápsula vía oral cada ocho horas durante 16 semanas. La asignación a estos grupos de estudio será al azar, por lo que ni usted ni el investigador sabrán a qué grupo fue asignado. Se le tomarán cuatro tubos de muestra sangre (aproximadamente 5 ml de sangre por tubo), mediante punción de una vena periférica, en tres ocasiones diferentes durante el estudio (al inicio, a las ocho semanas y a las dieciséis semanas), para medir en sangre: glucosa (azúcar), hemoglobina, hematocrito, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, albúmina, capacidad de fijación de hierro sodio, potasio, cloro, magnesio, fósforo, malondialdehído, capacidad antioxidante total, actividad de superóxido dismutasa, Proteína C reactiva, reactivos necesarios para realizar la valoración de su estado de nutrición y la evaluación del efecto del resveratrol sobre el estrés oxidativo y otros factores que predisponen la presencia de enfermedades que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Se tomarán cifras de presión arterial; se realizará encuesta acerca de puntos en relación a la calidad de vida; así como la valoración de su estado de nutrición por el nutriólogo.

4. **Riesgo del estudio:** se ha reportado que algunos pacientes al tomar resveratrol pueden presentar malestar en el estómago manifestado como náuseas (sensación de tener ganas de vomitar), diarrea, además pueden

**presentar dolor de cabeza;** mientras que, por la toma de muestras de sangre, podría aparecer un pequeño moretón en la zona que se realice la extracción de la sangre.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE”**

**Hoja 4 de 7**

**6. Aclaraciones:** Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. De decidir participar el investigador principal le otorgará las cápsulas de resveratrol o placebo, lo cual no tendrá ningún costo para usted.

**7. Alternativas.** No hay alternativas, sin embargo, usted puede decidir no participar en el estudio, de ser así no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su totalidad. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenido con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

**Si tuviera alguna duda o aclaración** favor de comunicarse con la **Dra. Lucía Monserrat Pérez Navarro, al teléfono: 2281766408, Dra. Yoselyn Cortés Güemes, al teléfono: 55 58958265,** disponibles las 24 hrs. del día; o con el **Dr. Fernando Sánchez Mata, Presidente del Comité de Ética al teléfono 5514741381.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE”**

**Hoja 5 de 7**

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

---

**Dra. Lucía Monserrat Pérez Navarro**  
**Firma del investigador**

---

**Fecha**

---

**Dra. Yoselyn Cortés Güemes**  
**Firma del investigador**

---

**Fecha**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE”**

**Hoja 6 de 7**

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado “EFECTOS DEL RESVERATROL EN MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS”, registrado en el Comité Local de investigación. El objetivo de este estudio será conocer el efecto que ejerce la administración oral de resveratrol sobre el estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis. También se evaluará su efecto sobre la calidad de vida, cifras de presión arterial, estado nutricional, glucosa, colesterol, triglicéridos y sustancias que indican incremento en las células de inflamación del organismo. Se formarán dos grupos: Grupo resveratrol: a quienes se les administrará resveratrol 350mg una cápsula vía oral cada ocho horas durante 16 semanas; Grupo control: a quienes se administrará placebo (sustancia que no posee ningún efecto) una cápsula vía oral cada ocho horas durante 16 semanas. La asignación a estos grupos de estudio será al azar. Se tomarán cuatro tubos de muestra sangre (aproximadamente 5 ml de sangre por tubo), mediante punción de una vena periférica, en tres ocasiones diferentes durante el estudio; se tomarán cifras de presión arterial; se realizará encuesta acerca de puntos en relación a la calidad de vida; se realizará valoración acerca del estado nutricional por nutriólogo. **Se ha reportado que algunos pacientes al tomar resveratrol pueden presentar náuseas, dolor de cabeza, diarrea; mientras que por la toma de muestra de sangre podría aparecer un pequeño moretón en la zona que se realice la extracción de sangre.** Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se lleven a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de no aceptar entrar al protocolo en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo de esta institución.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RESVERATROL EN MARCADORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, DE ESTRÉS OXIDATIVO Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE”**

**Hoja 7 de 7**

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Documento de consentimiento

Usted puede decidir no participar en el estudio, o bien decidir retirarse del estudio. En cualquier caso, no perderá ninguna prestación a la que tenga derecho. Le sugerimos que conserve copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

En caso necesario, nombre del familiar responsable o representante legal: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Testigo 1.

Nombre y firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el paciente: \_\_\_\_\_

Testigo 2

Nombre y firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el paciente: \_\_\_\_\_