



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Leptina y adiponectina, indicadores pronósticos para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal”.

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS.**

PRESENTA:

Dra. Desirée López González

Tutor Principal:

**Dra. Mara Medeiros Domingo
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

Co- Tutora

**M. en C. Patricia Guadalupe Medina Bravo
Hospital Infantil de México Federico Gómez**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

0. Resumen	2
1. Antecedentes	4
1.1 Definición de síndrome metabólico	4
1.2 Síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y trasplante renal.	5
1.3 Fisiopatología del síndrome metabólico.	8
1.4 Leptina	9
1.4.1 Leptina y enfermedad renal	10
1.5 Adiponectina	11
1.5.1 Adiponectina y enfermedad renal	11
1.6 Adipocinas por edad y estadio de Tanner	12
2. Planteamiento del Problema	13
3. Pregunta de Investigación	14
4. Hipótesis	14
5. Objetivos	14
6. Material y Métodos	15
6.1 Tamaño de muestra	15
6.2 Definición de variables	16
6.3 Descripción del estudio	18
6.4 Análisis estadístico	21
7. Resultados	22
8. Discusión	28
9. Conclusiones	30
10. Referencias	30
11. Anexos	33

RESUMEN

Antecedentes.

El síndrome metabólico en un conjunto de alteraciones clínicas y bioquímicas que condicionan un mayor riesgo cardiovascular. Particularmente el desarrollo de síndrome metabólico entre los pacientes receptores de trasplante renal se ha asociado con altos niveles de creatinina sérica y enfermedad cardiovascular pos-trasplante, eventos ateroscleróticos; siendo un importante factor de riesgo para diabetes mellitus, disfunción crónica del injerto, e incluso pérdida del injerto. Reportándose una mayor prevalencia de síndrome metabólico entre los receptores de trasplante renal en comparación con la población abierta.

El riesgo del desarrollo de síndrome metabólico inicia previo al trasplante renal; ya que la toxicidad urémica en la enfermedad renal terminal puede incrementar la susceptibilidad al síndrome metabólico mediante un incremento en el estado inflamatorio y el estrés oxidativo.

Estudios previos han documentado el importante papel que desempeñan las hormonas y citocinas sintetizadas por el tejido adiposo; como son la leptina, adiposina, TNF- α , IL-6 y adiponectina, en el desarrollo del síndrome metabólico. Los niveles séricos de leptina se han correlacionado con adiposidad corporal. En los pacientes adultos con enfermedad renal crónica terminal se han documentado niveles incrementados de leptina y adiponectina previos al trasplante renal. A su vez se ha asociado hiperleptinemia con el incremento de peso y obesidad que ocurre en el primer año postrasplante.

Existe una prevalencia reportada del 25% de síndrome metabólico entre los niños receptores de trasplante renal en el HIMFG, dicha condición tiene un papel deletéreo en la función del injerto, así como en su sobrevida. Por lo que es importante identificar de manera oportuna a pacientes trasplantados renales en riesgo de desarrollar síndrome metabólico con la intención de individualizar estrategias preventivas y terapéuticas.

Preguntas de investigación.

¿Cuál es el valor pronóstico de la leptina para el síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica?

¿Cuál es el valor de pronóstico de la adiponectina para el síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica?

¿Cuál es el valor de pronóstico del índice de leptina/adiponectina (ILA) para el síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica?

Objetivos.

Describir la relación entre la leptina y el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes pediátricos mexicanos receptores de trasplante renal.

Describir la relación entre la adiponectina y el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes pediátricos mexicanos receptores de trasplante renal.

Describir el valor predictivo del índice leptina adiponectina para síndrome metabólico durante el primer año posterior al trasplante en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal.

Metodología

Estudio de cohorte incipiente, prospectivo, analítico, con seguimiento durante un año.

Población: pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad que se sometieron a trasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con seguimiento durante un año. Se realizaron medidas antropométricas, así como determinaciones bioquímicas. Dichas mediciones se realizaron: basal al trasplante, y mediciones cada 3 meses durante el año de seguimiento.

Tamaño de la muestra.

Se calculó tamaño de muestra para determinar factores pronósticos; el efecto de un factor: Leptina/adiponectina sobre el pronóstico del síndrome metabólico en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, para una RR de 4.5 calculada mediante un modelo de regresión de Cox, dando una n de 40 pacientes.

Análisis estadístico.

Se determinaron los casos incidentes por año que presentaron síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de De Ferranti modificados. Mediante análisis de regresión logística múltiple determinamos los factores pronósticos con significancia clínica y estadística; así mismo elaboramos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, para determinar cuáles son los factores pronósticos más influyentes en relación al tiempo para presentar síndrome metabólico.

Resultados.

Durante el periodo de estudio, se realizaron 54 trasplantes renales, de los cuales 39 fueron elegibles para el estudio. Se documentó una incidencia del 33.33% de síndrome metabólico durante el primer año posterior al trasplante renal. El 64% de los pacientes se encontraban con un estado nutricional normal al momento del trasplante, la media del valor de leptina 5.32ng/ml; adiponectina 25,75µg/ml.

Calculamos un índice de leptina/adiponectina, tomando en cuenta los valores basales de leptina sobre los valores basales de adiponectina. Los valores resultantes se graficaron en una curva ROC, localizando el punto corte donde se identificó el punto de equilibrio; en el valor de 0,0704. En el modelo de sobrevida, al clasificar a los pacientes en base a dicho punto de corte se encuentran 19 pacientes (51,3%) con un ILA >0,0704; de los cuales 9 sujetos, el 69,2% presentó síndrome metabólico durante el periodo de seguimiento, en comparación con el grupo con ILA <0,0704, de los cuales el 30,8% no sufrió el desenlace. Realizamos un modelo de regresión logística múltiple para la variable dependiente síndrome metabólico, donde identificamos como factores de riesgo, los niveles séricos de leptina al momento del trasplante renal; así como el trasplante de donador fallecido.

Al realizar el análisis estadístico de riesgos proporcionales de Cox concluimos que por presentar un ILA mayor de 0.0704 al momento del trasplante renal, incrementa 11.6 veces el riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico dentro del primer año posterior al trasplante; así mismo los receptores de trasplante renal proveniente de donado fallecido presentan un riesgo 4.6 veces mayor.

CONCLUSIONES.

1. El Índice de leptina/adiponectina es una herramienta útil para establecer el riesgo temprano de presentar síndrome metabólico durante el primer año posterior al trasplante renal.
2. Los pacientes receptores de un trasplante renal proveniente de donador fallecido se encuentran en mayor riesgo de presentar síndrome metabólico en los 12 meses siguientes al trasplante renal.
3. El índice leptina/adiponectina proporciona un valor pronóstico con mayor significancia estadística en comparación con los valores correspondientes de la leptina y de la adiponectina de forma independiente.

1. ANTECEDENTES.

SINDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares que consisten en: diabetes y prediabetes, obesidad abdominal, niveles de colesterol elevados y presión arterial alta. Fue descrito por primera vez en 1988 como un grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Definidos en la población adulta como obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.(1)

Sin embargo es problemático trasladar una definición única a población pediátrica; ya que la presión arterial, los niveles de lípidos y las variables antropométricas cambian con la edad y el desarrollo puberal. La pubertad impacta en la distribución de grasa y se conoce como causa de decremento en la sensibilidad a la insulina. Se han utilizado valores por encima de las percentilas 90, 95 y 97 para edad y sexo, sin embargo aún no existe un acuerdo universal sobre que niveles utilizar como criterios para el síndrome metabólico.

En el 2007 la “*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes*” publicó nuevos criterios diagnósticos para síndrome metabólico en niños y adolescentes, los cuales se enlistan a continuación:

A la edad de 6 a <10 años. No se puede establecer un diagnóstico, sin embargo sí existe:

- Obesidad ≥ 90 percentila según la medición de la circunferencia de cintura.

Aunado a historia familiar de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión u obesidad; se deben realizar mediciones subsecuentes.

Edad de 10 a 16 años.

- Obesidad ≥ 90 percentila (o el valor de corte de los adultos si es menor) según la medición de la circunferencia de cintura). Requisito “*sine qua non*” y 2 de los siguientes criterios:
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- Colesterol HDL < 40 mg/dL (1.03 mmol/L)
- Presión arterial ≥ 130 mmHg sistólica o ≥ 85 mmHg diastólica.
- Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o diagnóstico conocido de diabetes mellitus 2.

Edad >16 años

Usar los criterios existentes para adultos:

- Obesidad: circunferencia de cintura ≥ 90 cm en hombres y 80cm en mujeres, y 2 o más de los siguientes criterios:
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o recibir tratamiento específico para hipertrigliceridemia
- Colesterol HDL < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) o recibir tratamiento específico para HDL baja
- Presión arterial ≥ 130 mmHg sistólica o ≥ 85 mmHg diastólica o recibir tratamiento para hipertensión diagnosticada.
- Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o diagnóstico conocido de diabetes mellitus 2. (1)

Sin embargo, en la población hispana se ha observado una alta prevalencia de síndrome metabólico ligado con una alta prevalencia de obesidad; y ambas se encuentran en incremento en la población pediátrica. Por lo que Cruz y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio donde se relacionó negativamente la sensibilidad a la insulina con los componentes del síndrome metabólico en los niños hispanos. En dicho estudio Cruz definió síndrome metabólico como una entidad en la cual se presentan tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal
- Disminución del colesterol HDL (< 40 mg/dl)
- Hipertrigliceridemia (> 130 mg/dl)
- Hipertensión arterial ($>$ percentila 95)
- Intolerancia a la glucosa (definida como glucosa > 140 mg/dl en una curva tolerancia oral a la glucosa o bien, en una prueba rápida de glucosa > 100 mg/dl).(2)

La principal diferencia entre la definición de síndrome metabólico propuesta por Cruz para niños latinos radica en que éste no establece la obesidad central como un requisito sine qua non para el diagnóstico, únicamente la presencia de 3 o más criterios.

En 2004 de Ferranti publico una “adaptación” de los criterios del APTIII de adultos a la población pediátrica estableciendo tres o más de los siguientes: Obesidad abdominal (mayor a la percentila 75); Colesterol HDL menor a 50mg/dL (1.3mmol/L) y menor a 45mg/dL en varones de 15 a 19 años de edad; Hipertrigliceridemia mayor a 100mg/dl (≥ 1.1 mmol/L); Hipertensión arterial (mayor a la percentila 90 para edad y sexo); Glucosa en ayuno mayor o igual a 110mg/dL (6.1 mmol/L).(3)

Actualmente contamos con diferentes publicaciones sobre la definición del Síndrome Metabólico en población pediátrica:

Cook	De Ferranti	Cruz	Ford (4)	IDF
Prueba rápida de glucosa ≥ 110 mg/dL	Prueba rápida de glucosa ≥ 110 mg/dL	Intolerancia a la glucosa (criterios ADA)	Prueba rápida de glucosa ≥ 110 mg/dL	Prueba rápida de glucosa ≥ 100 mg/dL o diagnóstico de DM2.
Circunferencia de cintura $\geq p 90$ (edad y sexo NHANES III)	Circunferencia de cintura $\geq p 75$	Circunferencia de cintura $\geq p 90$ (edad y sexo NHANES III)	Circunferencia de cintura $\geq p 90$ (edad y sexo NHANES III)	Circunferencia de cintura $\geq p 90$, o mujeres ≥ 80cm, hombres ≥ 90cm.
Triglicéridos ≥ 110 mg/dL	Triglicéridos ≥ 100 mg/dL	Triglicéridos $\geq p 90$ (edad y sexo NHANES III)	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
HDL-C ≤ 40 mg/dL	HDL-C ≤ 50 mg/dL	HDL-C $\leq p 10$ (edad y sexo NHANES III)	HDL-C ≤ 40 mg/dL	HDL-C ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 en mujeres.
Presión arterial $\geq p 90$ (edad, sexo y peso NHBPEP).	Presión arterial $\geq p 90$.	Presión arterial $\geq p 90$ (edad, sexo y peso NHBPEP).	Presión arterial $\geq p 90$ (edad, sexo y peso NHBPEP).	Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o diagnóstico previo.

ADA Asociación Americana de Diabetes, HDL-C colesterol-lipoproteína de alta densidad, NCEP Programa Nacional de Educación de Colesterol, NHBPEP Programa Nacional de Educación en Hipertensión.

1.2 SÍNDROME METABÓLICO, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL.

En la población general se ha reportado un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico en los últimos años; así mismo se ha encontrado que dicha prevalencia es mayor entre los receptores de trasplante renal. Este mayor riesgo metabólico es consecuencia de los eventos que condicionan a estos pacientes desde el desarrollo de la enfermedad renal así como el estado postrasplante; como se describe a continuación.

Los pacientes con enfermedad renal crónica y enfermedad renal en estadio terminal presentan anorexia, incremento en la tasa metabólica basal, pérdida de masa magra corporal (el músculo es reemplazado por masa grasa), y disminución de las proteínas séricas, dicha condición frecuentemente es mal definida como “desnutrición”, siendo más bien un estado de caquexia derivada de la enfermedad crónica. (5)

Los niños con IRC en diálisis generalmente no son obesos por la caquexia urémica, en suma a muchos años de limitación nutricional, principalmente por bajo consumo de alimentos ricos en proteínas y actividad física limitada; conducen a alteraciones en la composición corporal con decremento en la masa corporal magra e incremento relativo de la masa grasa.(6) En dicha población se debe recordar el valor pronóstico de los factores de riesgo cardiovasculares, tales como obesidad y dislipidemia, ya que sus consecuencias conllevan mayor impacto en la condición del paciente.(7)

A diferencia con la población en general, los niños con insuficiencia renal crónica (IRC) y posterior a un trasplante renal, presentan como principal causa de mortalidad las

complicaciones cardiovasculares. Este grupo de niños se expone a una gran gama de factores de riesgo cardiovascular; elevación de la presión arterial, toxicidad urémica con anomalías en el metabolismo de calcio y fósforo, estado inflamatorio relacionado con el catéter de diálisis y membranas biocompatibles, entre otros. (8) **Un trasplante exitoso revierte las anomalías urémicas y metabólicas reduciendo parcialmente el riesgo cardiovascular, sin embargo se requiere el uso de regímenes inmunosupresores con toxicidad metabólica, y si disminuye la función del injerto aparece toxicidad urémica e inducida por drogas.**(6)

Se ha descrito como factor de riesgo para alteraciones metabólicas posterior al trasplante renal el uso de tratamiento inmunosupresor, los efectos adversos ya conocidos de los corticosteroides; y el papel emergente de los inhibidores de la calcineurina. La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus de nuevo inicio posterior al trasplante (por sus siglas en inglés NODAT) causadas por decremento en la secreción de insulina y resistencia a la insulina, es un efecto adverso de los inhibidores de la calcineurina, principalmente Tacrolimus. Las alteraciones metabólicas observadas posterior al trasplante de un órgano en niños difiere en relación al órgano trasplantado y la enfermedad orgánica subyacente. (5) (9)

Los pacientes con trasplante renal son propensos a tener alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa, asociado con el uso de terapia inmunosupresora y la historia de enfermedad renal crónica.(10) El síndrome metabólico en los receptores de trasplante renal se ha asociado con altos niveles de creatinina sérica y enfermedad cardiovascular posterior al trasplante (11, 12) así como eventos ateroscleróticos.(13)

Efectos del SM en pacientes receptores de trasplante renal.

El síndrome metabólico es un factor de riesgo para diabetes mellitus, disfunción crónica del injerto, pérdida del injerto, ocurrencia de eventos ateroscleróticos, y muerte del paciente en receptores de trasplante renal.(13-15) El SM se ha asociado con un riesgo de enfermedad cardiovascular del doble que en la población general, así como de mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio, ataque fulminante. Los receptores de trasplante renal tienen una mortalidad cuatro veces mayor al año posterior al trasplante en comparación con la población general, siendo los eventos cardiovasculares la principal causa de mortalidad del 35 al 50%.(16, 17)

En el estudio multicéntrico de Israni y colaboradores, la mayor cohorte de pacientes trasplantados renales determinan que la ocurrencia de síndrome metabólico dentro de los primeros 6 a 12 meses posteriores al trasplante se asocia con un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (HR 2.03, IC 95% 1.16 – 3.52, p 0.013). Así como con mayor riesgo de falla en el injerto renal dentro de los 60 meses siguientes al trasplante (HR 1.64, IC 95% 1.26–2.14, P = 0.0003). En dicho estudio se señalan importantes hallazgos como son: **la poca variabilidad en la prevalencia de síndrome metabólico posterior a 6 meses de haberse realizado el trasplante renal**; la asociación independiente del síndrome metabólico con el desarrollo subsecuente de NODAT (diabetes postrasplante), eventos cardiovasculares y falla en el injerto. Sin embargo dicho estudio tiene importantes limitaciones como son: que las observaciones se realizaron de manera retrospectiva, no contaban con datos sobre tratamiento de hipertrigliceridemia, así como tamizaje para diabetes subclínica.(18)

Se ha descrito dentro de la población general los niños mexicanos una prevalencia de síndrome metabólico del 6.5%,(11) elevándose hasta el 25% en niños receptores de trasplante renal, como lo menciona el estudio de Ramírez Cortés, realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel. El 28% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron dos factores de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en el futuro.(10)

En éste mismo estudio realizado en el Hospital Infantil de México, con una n de 32 pacientes con trasplante renal se encontró que la triada de variables más frecuentes para realizar el diagnóstico de síndrome metabólico en base a los criterios de Cruz fueron: hipertensión arterial (percentila 95 según talla, edad y sexo), hipertrigliceridemia (por arriba de la percentila 95) y lipoproteínas de alta densidad en niveles bajos (niños <40 mg/dl y niñas <50 mg/dl). La

prevalencia de sobrepeso postrasplante fue de 22% y de obesidad 9.3%. Los pacientes con síndrome metabólico tuvieron un índice de masa corporal pretrasplante significativamente mayor (20.1 ± 2) que los pacientes que no desarrollaron síndrome metabólico (16.8 ± 0.6) (10)

Los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal no presentan obesidad estrictamente debido al estado de carencia nutricia y toxicidad urémica en el que permanecieron previo al trasplante renal; sin embargo sí presentan otros criterios de síndrome metabólico tales como hipertensión y dislipidemia asociados con alto riesgo cardiovascular. Por lo que se han utilizado diferentes criterios a los de la IDF para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico en dicha población.

En la Tabla que se muestra a continuación se resumen los diferentes estudios en los que se ha asociado la presencia de síndrome metabólico con mayor riesgo para presentar diabetes de nuevo inicio posterior al trasplante renal (NODAT), así como complicaciones cardiovasculares y muerte. Siendo las enfermedades cardiovasculares la mayor causa de morbilidad y mortalidad posterior al trasplante renal.

Complicaciones secundarias a SM en pacientes receptores de trasplante renal.

Estudio	N	Tiempo postrasplante	Incidencia SM	Alteraciones asociadas a SM
De Vries 2004	606	6 años	63%	TA, TGL asociados con disfunción renal
Rogers 2005	241	Pretrasplante 1 año	59 19	SM asociado con disfunción renal
Ducloux 2005	292	1 año	32	No asociado con pérdida del injerto
Porrini 2006	230	1.5 años	38	Incrementa riesgo de NODAT, pérdida de función del injerto y muerte
Courivaud 2007	337	1 año	32	Asociado con eventos ateroscleróticos
Faenza 2007	298	1año	17	Mayor riesgo de enfermedad CV
Adeseun 2008	112	<0.5años	55	Sin asociación con calcificación coronaria
Wilson 2009	234	Al trasplante 1 año	19 37	Mayor riesgo de HVI
Rike 2007	397	2 años	38	Mayor riesgo de enfermedad CV
Kishikawa, 2009	94	Media 3.9años	15	NA
Bellinghieri 2009	182	6 años	Mujeres 20 Hombres 30	NA
Ozdemir 2009	112	Media 5.8 años	11% pretrasplante 29% al año	Incrementa riesgo de pérdida del injerto
Soveri 2009	1706	7-8 años	32%	Mayor riesgo de eventos cardiacos
Bayer 2010	640	Al trasplante	57%	Mayor riesgo de NODAT
Luan 2010	591	Media de 4 años	53%	Mayor riesgo de NODAT y disfunción renal
Israni 2012 (PORT)	2253	1-2 años 3-4 años	39.8% 35.4%	SM asociado con falla del injerto, muerte. NODAT asociado con falla del trasplante.

De las diferentes publicaciones mencionadas en la tabla previa, el único estudio realizado en población pediátrica es el realizado por Wilson en el 2004, donde reportó una prevalencia de síndrome metabólico del 37% un año posterior al trasplante renal. En dicho estudio al asociar las alteraciones cardiacas con la presencia de síndrome metabólico entre los niños receptores de trasplante renal describen una mayor proporción de hipertrofia ventricular izquierda entre aquellos con SM (55%) en comparación con los sujetos sin SM (32%), así mismo en el modelo de regresión logística encontraron un OR de 2.6, con un IC 95% de 1.2–5.9.(19)

Dicha evidencia sustenta el importante riesgo de daño cardiovascular que es el desarrollo de síndrome metabólico, para los pacientes receptores de trasplante renal.

No existen guías específicas para el manejo del síndrome metabólico en pacientes receptores de trasplante, únicamente contamos con guías para el manejo de los factores de riesgo individuales.

1.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, entre otros) un papel fundamental.

La etiología del síndrome metabólico se encuentra relacionada con alteraciones en distintos genes que regulan la lipogénesis, termogénesis, e incorporación de la glucosa en el sistema músculo esquelético.

El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino que sintetiza y secreta tanto hormonas como citocinas, como leptina, adiposina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y adiponectina, las cuales juegan un papel importante en el desarrollo del síndrome metabólico. Los adipocitos hipertróficos presentan una regulación alterada desplazando el balance inmunológico hacia la expresión de adipocinas proinflamatorias.(20)

Dichos marcadores biológicos de la inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la leptina, los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina e interleucina-10 (IL-10).

EVALUACIÓN DE OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

La definición de obesidad y el sobrepeso se basa en los valores del (índice de masa corporal) IMC específicos para edad y sexo, los cuales se establecieron ya que los valores del IMC son constantes. El IMC es un indicador seguro de la grasa corporal. La Academia Americana de Pediatría AAP recomienda el uso del IMC para valorar sobrepeso y obesidad en niños mayores de 2 años de edad.(21)

El IMC es una medida ajustada del peso corporal y la talla, es una herramienta útil para valorar la grasa corporal. El IMC tiene una correlación directa con la grasa corporal (medida mediante DXA) y también se ha correlacionado con factores de riesgo, especialmente cardiovasculares. Un alto IMC predice adiposidad futura, así como morbilidad y muerte. La sensibilidad de la percentila 85 del IMC para identificar obesidad es buena y en contraste con métodos más parecidos para determinar grasa corporal como la absorciometría dual de rayos x, es más factible y tiene validez clínica aceptable si se usa cuidadosamente. Un valor único del valor de grasa corporal, medido como masa grasa o porcentaje del peso corporal no es útil para distinguir a los niños sanos de aquellos en riesgo o enfermos.(21)

La validez del IMC depende en parte del punto de corte usado. EL uso de 2 puntos de corte, llamados percentila 85 y percentila 95 captura diferentes niveles de riesgo y minimiza el sobrediagnóstico y el subdiagnóstico. Cuando se usa la percentila 85 de IMC los niveles de grasa corporal conllevan un riesgo bajo; cuando se usa la percentila 95, los niveles de grasa corporal son altos. Por lo que un IMC entre las percentilas 85 y 94 indican un riesgo, que la CDC ha catalogado como sobrepeso, y cuando el IMC es mayor o igual a la percentila 95, la CDC recomienda usar el término obesidad.(22)

Categorías de Estado Nutricio de acuerdo a percentiles de Índice de Masa Corporal.

IMC rango percentilar	Terminología anterior	Terminología recomendada
< percentil 5	Bajo peso	Bajo peso
Percentil 5 a 84	Peso saludable	Peso saludable
Percentil 85 a 94	En riesgo de sobrepeso ^{ab}	Sobrepeso ^{ce}
> Percentil 95	Sobrepeso ^{ab} u Obesidad ^a	Obesidad ^{cde}

a Recomendaciones del comité de expertos, 1998

b recomendaciones CDC, 2002

c Grupo de Trabajo Internacional de Obesidad (International Obesity Task Force IOTF), 2000

d Instituto de Medicina, 2005

e Organización Mundial de la Salud 2007

A pesar de que el IMC no es una medida precisa de la grasa corporal o del riesgo, debe ser calculado como parte de la valoración pediátrica y debe servir como punto de partida para la clasificación de factor de riesgo.

Sin embargo sí un niño presenta un IMC elevado para su edad y sexo, debe de recibir una valoración complementaria, que debe incluir mediciones de pliegues cutáneos, valoración de su dieta, actividad física e historia familiar.^{CDC}

La medición de circunferencia de cintura explica una modesta proporción de la variación en la masa grasa intra-abdominal (IAFM), pero la proporción es mayor que la explicada por IMC.(23) EL IMC explica la variabilidad en la grasa intra-abdominal desde un 11 hasta un 37%, y la circunferencia de cintura, explica dicha varianza entre el 49 y 54%.(24)

De acuerdo con la referencia de 2007 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para clasificar el estado nutricional en niños de 5 a 19 años a través de la determinación del Z-score, el cual permite realizar análisis estadísticos más detallados. En base a dicha referencia se clasifica como sobrepeso a los escolares y adolescentes con puntaje Z por arriba de 1 y hasta 2; y mayor de 2 desviaciones estándar para obesidad.

La medición de la circunferencia de cintura requiere de descubrir la ropa del paciente, lo que puede causarle algún grado de inconformidad psicológica al niño, y en algunos casos puede originar el desacuerdo de los padres. Es por esto que Pratesi realizó un estudio en 402 niños italianos demostró una correlación lineal significativa entre el IMC y la circunferencia de cintura, variando el valor de $r = 0.73$ para el grupo de varones de 7 a 9 años de edad, hasta $r = 0.85$ en el grupo de femeninos de 9 a 13 años, todos con valores de $p < 0.001$. (24)

La circunferencia de cintura elevada se asocia con obesidad abdominal y se ha establecido como un criterio para la definición de SM. A pesar de esto, la medición de CC no siempre puede ser accesible y en algunos casos no se puede llevar a cabo. En contraste el IMC está determinado por mediciones antropométricas simples, que se determinan de manera rutinaria durante la evaluación del paciente. La correlación lineal significativa entre los valores del IMC y la CC sugiere la posibilidad de estimar indirectamente la CC a partir de una simple herramienta representada por el IMC en la valoración de riesgo de síndrome metabólico.(16, 24-27)

1.4 LEPTINA

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos, codificada por el gen *ob*, y producida principalmente por el tejido graso blanco.(28) La leptina es principalmente producida y secretada por los adipocitos y actúa sobre el hipotálamo alterando el consumo de energía mediante disminución del apetito e incrementando el gasto de energía por estimulación simpática de varios tejidos.(29) Estudios recientes señalan que la activación de sistema nervioso simpático se correlaciona positivamente con síndrome metabólico.

Afecta los mecanismos lipostáticos y juega en papel en el consumo de energía y cambios en composición corporal.(28, 30) Los niveles séricos de leptina se han correlacionado ampliamente con la adiposidad corporal, incluyendo el porcentaje de grasa corporal y pliegues cutáneos.(30) La concentración sérica de leptina se correlaciona con el contenido de grasa corporal y se encuentra usualmente incrementada en los sujetos obesos. (31)

La leptina es producida por el tejido adiposo y está implicada en la regulación del apetito y el balance energético. Los riñones están involucrados en la inactivación de la leptina circulante, y las concentraciones elevadas de leptina en plasma fueron reportados en pacientes urémicos. Por último, los glucocorticosteroides que se utiliza en los pacientes trasplantados estimulan la secreción de leptina.(32)

La leptina actúa directamente en el hipotálamo, regulando de tal modo el consumo de alimentos y el gasto de energía. El receptor de la leptina, una proteína transmembrana que pertenece a la familia gp130 de la superfamilia de receptor de las citocinas, se expresa no sólo en el hipotálamo sino también en tejido periférico. En este estudio se mostró que la administración central de leptina en los ratones *ob/ob* acelera la infiltración renal de macrófagos

a través del sistema de melanocortina, sugiriendo que el sistema nervioso central que es inherente a integrar la información de todo el organismo, es capaz de controlar la inflamación periférica.(33)

En el estudio transversal realizado por Madeira y colaboradores, en niños prepúberes muestran una asociación positiva, entre los niveles de leptina y resistencia a la insulina con (OR = 1.047; p = 0.028), sugiriendo la importancia de la leptina como posible modulador en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, independientemente de la presencia de obesidad.(4)

1.4.1 LEPTINA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

En los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se han reportado concentraciones elevadas de citocinas circulantes como leptina, TNF alfa, interleucina 1, interleucina 6; y estas se han correlacionado con el grado de caquexia en dichos individuos. (5)

Estudios previos han mostrado una correlación entre los niveles de leptina y composición corporal en pacientes con nefropatía crónica.(34) Al comparar pacientes urémicos con sujetos sanos se ha encontrado leptinemia marcadamente alta en aquellos con porcentaje de grasa corporal mayor de 30%, consecuentemente se ha observado un efecto benéfico en los niveles de leptina al trasplantarlos.(35) Los niveles séricos de leptina son mayores en pacientes urémicos que en los individuos no urémicos. Se cree que la principal razón para la hiperleptinemia en la enfermedad renal terminal involucra la reducción en la tasa de filtración glomerular. Sin embargo estos niveles también pueden ser influenciados por los procedimientos dialíticos, niveles de eritropoyetina, presencia de inflamación crónica e hiperinsulinemia.(36) En estudios previos los niveles de leptina disminuyeron inmediatamente y drásticamente en el periodo postransplante.(32) Sin embargo la hiperleptinemia también se observa después del trasplante, y se asocia frecuentemente con el incremento de peso y obesidad que ocurre con gran intensidad en el primer año postransplante. (37)

Los niveles séricos de leptina se encuentran también incrementados en receptores de trasplante renal obesos(38), y disminuye significativamente posterior al trasplante renal.(39) Adicionalmente los niveles séricos de leptina se han asociado con la función del injerto en receptores de aloinjerto.(40)

En el estudio de Lee y colaboradores realizado en adultos receptores de trasplante renal de 40 a 61 años de edad; se encontró correlación positiva de las concentraciones séricas de leptina en ayuno con síndrome metabólico (p=0.003). Para este grupo de pacientes, los niveles de leptina en ayuno se correlacionaron positivamente con la circunferencia de cintura, IMC, masa grasa corporal, triglicéridos, PCR de alta sensibilidad, circunferencia braquial y reservas grasas. Se ha mostrado la hiperleptinemia como un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en pacientes diabéticos.(29)

En el estudio de Souza y cols. realizado en Brasil sobre seguimiento de niveles séricos de leptina durante un año posterior al trasplante renal en población adulta; encontraron altos niveles de leptina en pacientes urémicos pretrasplante comparados con individuos sanos, reportaron una caída drástica en los niveles séricos de leptina posterior al trasplante, sin embargo los niveles de leptina se incrementaron en los 6 meses subsiguientes al trasplante, sin reportar niveles estadísticamente significativos. Así mismo reportaron un incremento en el índice de masa corporal a través del tiempo estadísticamente significativo. La ganancia de peso al final del 1er año postransplante fue 2.9+- 5.6kg. Reportaron una correlación posterior al trasplante entre niveles de leptina e índice de masa corporal. Así como una correlación positiva entre leptina y HOMA-IR.(37)

En el estudio de Souza concluyen que el incremento en los niveles séricos de leptina a los 6 meses en los pacientes receptores de trasplante renal probablemente fue derivado del incremento en la masa grasa, la resistencia a la insulina y el uso de esteroides.

1.5 ADIPONECTINA.

La adiponectina es una hormona producida específicamente por el tejido adiposo que tiene actividad insulinosensibilizante, antiinflamatoria y antiaterogénica. Recientemente se han descubierto además, funciones cardio y hepatoprotectoras y antiangiogénicas. Forma parte de la familia de las adipocitoquinas, péptidos activos secretados por el adipocito, que actúan en forma local (autócrina-parácrina) y sistémica (endócrina), como la leptina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), entre otros. En diferentes estados de resistencia a la insulina como la obesidad y la diabetes tipo 2 y en las enfermedades cardiovasculares, hay una disminución de la concentración de adiponectina.

La adiponectina es una proteína, de 30 kDa, compuesta por 244 aminoácidos y codificada en el brazo largo del cromosoma 3 (locus 3q27). Su secreción exhibe una pulsatilidad ultradiana y un ritmo circadiano con disminución a la noche y un pico temprano por la mañana. Esta secreción es regulada por varias hormonas como: leptina, insulina, IGF-1, prolactina y somatotrofina, y también por factores nutricionales y ambientales. Su concentración depende del sexo, ya que es menor en los varones que en las mujeres (posible efecto inhibitorio de los andrógenos), de la edad y del BMI (Índice de masa corporal). Se han identificado dos receptores de adiponectina: AdipoR1 que se expresa más en músculo esquelético y AdipoR2 que se encuentra principalmente en hígado. Esta especificidad tisular en la distribución del receptor representa una vía para regular con precisión dos rutas fisiológicas relacionadas pero distintas.

La obesidad y sobrepeso (sobre todo con aumento de grasa visceral), está asociada con resistencia a la insulina, aumento de TNF α y disminución de adiponectina, donde ésta es estimulada por la insulina e inhibida por el TNF α . El TNF α aumenta la lipólisis y favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina, porque interfiere en la vía de señalización de la insulina y en la actividad del sustrato receptor estimulado por insulina (IRS-1). Estudios genéticos demuestran que hay un locus que confiere susceptibilidad a la diabetes tipo 2, al síndrome metabólico y a la enfermedad coronaria en el cromosoma 3q27, justo donde se localiza el gen (polimorfismos) que codifica para adiponectina. Esto explicaría, en parte, la asociación entre estas patologías.

La adiponectina es requerida para la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, acción que se produciría por: (41)

- 1- Aumento de la oxidación de lípidos
- 2- Mejora de la señalización de insulina en el receptor y posterior transducción de señal.
- 3- Inhibición de la gluconeogénesis y aumento de la captación de glucosa del músculo esquelético
- 4- Inhibición de TNF α en el tejido adiposo

La obesidad, aterosclerosis, resistencia a la insulina y diabetes, están altamente asociadas a un estado inflamatorio crónico y esto es debido a la secreción de adipocitoquinas como IL6, TNF α , leptina, adiponectina y otras. La adiponectina puede contrarrestar los efectos proinflamatorios del TNF- α a través de:

- Supresión de la secreción y señalización del mismo en macrófagos y células endoteliales, inhibiendo el proceso de adhesión celular.
- Inhibición de la transformación de macrófagos en células espumosas.
- Supresión de la proliferación y la migración de células musculares lisas a la pared arterial
- Inhibición del crecimiento y la capacidad fagocítica de los monocitos, células clave en la progresión y la formación de la lesión vascular. (41-43)

1.5.1 ADIPONECTINA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los niveles de adiponectina se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, y pueden ser un marcador pronóstico en los pacientes con enfermedad renal crónica. Los estudios de pacientes pediátricos tratados con diálisis peritoneal indican que los niveles séricos de adiponectina se encuentran inversamente correlacionados con los niveles séricos de creatinina. (5) (44)

1.6 ADIPOCINAS POR EDAD Y ESTADIO DE TANNER

Las concentraciones séricas de las adipocinas como la leptina y la adiponectina, sintetizadas por el adipocito se correlacionan con la cantidad y distribución de tejido adiposo, el cual sufre modificaciones con el desarrollo puberal, por lo que se hace necesaria la obtención de valores de normalidad diferenciados por estadios puberales. Estos cambios en la composición corporal y en la cantidad y distribución del tejido graso corporal presentan dimorfismo sexual, modulado por diferentes esteroides adrenales y gonadales.(43)

Para establecer los valores normales de citocinas e insulina durante el desarrollo puberal en el estudio de Martos-Moreno y colaboradores se estudiaron los niveles séricos de insulina, adiponectina, resistina, leptina, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en una población de 147 niños y adolescentes sanos (74 varones y 73 mujeres). Teniendo en cuenta su grado de desarrollo puberal (estadios de Tanner), se distribuyeron en 4 grupos: prepuberales (Tanner I), 18 varones y 18 mujeres; inicio de la pubertad (Tanner II), 17 varones y 13 mujeres; pubertad media (Tanner III y IV), 21 varones y 19 mujeres, y adultos jóvenes (Tanner V), 18 varones y 23 mujeres.

Valores normales de insulina, adiponectina y leptina de acuerdo a sexo y estadio puberal(43)

Estadio Tanner	Insulina mU/ml	Adiponectina μ g/ml	Leptina ng/ml
I			
Varones	5.06 \pm 1.75	16,20 \pm 5.58	3.92 \pm 2.74
Mujeres	5.41 \pm 1.81	15.61 \pm 4.15	4.83 \pm 3.62
II			
Varones	5.77 \pm 1.57	16,98 \pm 4.96	4.14 \pm 2.79
Mujeres	5.40 \pm 1.55	16.74 \pm 12.20	5.75 \pm 2.70
III - IV			
Varones	6.67 \pm 2.75	13.39 \pm 6.82	6.37 \pm 2.74
Mujeres	8.36 \pm 3.12	17.98 \pm 6.24	4.83 \pm 4.17
V			
Varones	9.04 \pm 2.62	12,08 \pm 4.90	6.18 \pm 3.12
Mujeres	9.80 \pm 2.41	18.34 \pm 5.19	12.15 \pm 4.30

Existen datos previos referentes a valores normales en niños mediante otras técnicas; sin embargo, se presentan en una franja de edad estrecha, que no permite estudiar los cambios de acuerdo con el grado de desarrollo puberal.

Aunque la muestra sea pequeña para establecer puntos de corte, es el único estudio realizado en niños latinos.

Los niveles de adiponectina no mostraron diferencias entre sexo en los pacientes prepúberes. En las niñas no cambiaron los valores durante la pubertad, mientras que en los varones existió un decremento significativo en la pubertad media ($P < 0.05$), volviéndose significativamente menor en comparación con las niñas ($P < 0.001$). Dichos resultados indican que los cambios de las adipocinas circulantes durante la pubertad son dependientes del sexo.(43)

Se requieren estudios prospectivos dirigidos a establecer el rol que juegan los diferentes marcadores bioquímicos en pacientes receptores de trasplante renal, y definir si es posible establecer grupos de riesgo para el desarrollo subsecuente de síndrome metabólico posterior al trasplante renal y el inicio de tratamiento inmunosupresor.

En el estudio longitudinal comparativo con controles sanos realizado por Souza, se demostró una asociación entre los niveles de leptina pretrasplante y el IMC, sin embargo posterior al año de seguimiento dicha correlación sólo se conservó para el grupo femenino.(37)

FISIOPATOLOGIA DEL SÍNDROME METABOLICO EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

La patogénesis del síndrome metabólico en los receptores de trasplante renal es multifactorial, involucrando elementos desde el periodo de diálisis del paciente, así como las causas durante y después del trasplante renal.

El principal elemento implicado en el periodo postrasplante es el tratamiento inmunosupresor. Se conoce que los glucocorticoides disminuyen la sensibilidad periférica a la insulina, particularmente en músculos, hígado y tejido adiposo, mediante el descenso en la unión de la insulina a sus receptores y la disminución del uso de la glucosa. A su vez, los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores mTOR reducen la secreción de insulina en las células beta del páncreas. Estos fármacos pueden incrementar la resistencia a la insulina. Indicando en múltiples estudios que el Tacrolimus conlleva el mayor riesgo para desarrollo de diabetes.

Madziarska en su estudio sobre riesgo de (diabetes de inicio posterior al trasplante) NODAT en pacientes trasplantados renales señala que algunos factores previos al trasplante y al régimen inmunosupresor conllevan un riesgo significativo para NODAT, incluyendo: historia familiar de diabetes (OR 52.366, p 0.0046), mayor edad del receptor (OR 1.05 por cada año, p 0.001), nefropatía hipertensiva vs otros factores (OR 2.044, p 0.0319).(45)

En el estudio realizado por Sharif se menciona que no se ha establecido la relación del fenotipo del síndrome metabólico con los marcadores fisiopatológicos postrasplante y pueden estar ocultos por el riesgo cardiovascular secundario a los inmunosupresores, como son hipertensión, hiperlipidemia, hiperglicemia y obesidad. La resistencia a la insulina presentada comúnmente posterior al trasplante, está ligada a dicho tratamiento inmunosupresor, así como a los antihipertensivos y la obesidad.(46)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal del HIMFG se ha reportado una prevalencia del 25%⁴, dicha condición tiene un papel deletéreo en la función del injerto, así como en su sobrevida. El síndrome metabólico incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares, eventos ateroscleróticos, así como disfunción crónica del injerto y constituye la principal causa de morbi-mortalidad postrasplante renal. (6)

Los pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal, cursan con toxicidad urémica, misma que se ha asociado con un estado inflamatorio y de estrés oxidativo incrementado, favoreciendo el desarrollo de síndrome metabólico.

Es importante identificar de manera oportuna a pacientes trasplantados renales en riesgo de desarrollar síndrome metabólico con la intención de individualizar estrategias preventivas (medidas higiénico-dietéticas) y terapéuticas (terapia inmunosupresora).

La leptina tiene un potencial efecto aterogénico; y se considera un factor de riesgo para enfermedad coronaria; por el contrario la adiponectina ha demostrado efectos antiaterogénicos y anti-inflamatorios. Ambas citocinas se encuentran elevadas en el paciente con insuficiencia renal terminal, y se ha documentado correlación entre dichos niveles y la presencia de NODAT.

Debido a los efectos de estas citocinas en la fisiopatogénesis del daño cardiovascular, ya sea de riesgo en el caso de la leptina y protector en el caso de la adiponectina; nosotros hipotetizamos que es posible establecer un índice pronóstico entre la relación de dichos valores y el desarrollo de síndrome metabólico durante el primer año del trasplante renal en pacientes pediátricos mexicanos.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor pronóstico de la leptina para desarrollo de síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica mexicana?

¿Cuál es el valor pronóstico de la adiponectina para desarrollo de síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica mexicana?

¿Cuál es el valor pronóstico del índice de leptina/ adiponectina (ILA) para desarrollo de síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en la población pediátrica mexicana?

4. HIPÓTESIS.

- La hiperleptinemia mayor de 8.2 ng/ml es un indicador pronóstico para síndrome metabólico durante el año postrasplante renal en pacientes pediátricos.

- La hipoadiponectinemia menor de 17.1 µg/mL es un indicador pronóstico de síndrome metabólico durante el año postrasplante renal en pacientes pediátricos.

- El índice leptina / adiponectina mayor de 0.47 es un factor pronóstico para desarrollo de síndrome metabólico durante el primer año posterior a trasplante renal en pacientes pediátricos mexicanos.

Dichos valores fueron tomados de acuerdo al estudio de Diamond y cols.(47)

5. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Establecer el valor pronóstico del índice de leptina/adiponectina (ILA) para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes pediátricos mexicanos receptores de trasplante renal.

SECUNDARIOS.

- Establecer el valor pronóstico de la leptina para el desarrollo de síndrome en pacientes pediátricos mexicanos receptores de trasplante renal.
- Establecer el valor pronóstico de la adiponectina para el desarrollo de síndrome en pacientes pediátricos mexicanos receptores de trasplante renal.

JUSTIFICACION.

Dentro de las principales comorbilidades del paciente trasplantado renal descritas en la literatura se refieren asociaciones entre la presencia de síndrome metabólico con elevación de creatinina sérica, desarrollo de enfermedad cardiovascular y eventos ateroscleróticos. En nuestro medio se ha descrito una prevalencia del 25% de síndrome metabólico entre los niños receptores de trasplante renal, y 28% se encuentra en riesgo de desarrollarlo.

La detección temprana del síndrome metabólico por medio de un biomarcador, como el índice de leptina/adiponectina, seguida del tratamiento –particularmente cambios en estilo de vida- es vital para detener la progresión de síndrome metabólico en niños y adolescentes. Tal acción debe reducir morbi-mortalidad en la edad adulta y ayudar a disminuir las complicaciones como enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.

6. MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Tipo de investigación:	Observacional.
Diseño:	Estudio de Cohorte.
Características del diseño:	Cohorte incipiente, analítica.
Método de observación:	Longitudinal.
Temporalidad:	Prospectivo.
Propósito del estudio:	Pronóstico

POBLACIÓN.

Pacientes pediátricos de 6 años a 18 años de edad en protocolo de trasplante renal y que sean sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado o fallecido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos que se encuentran en protocolo de trasplante renal, que sean trasplantados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Cualquier género
3. De 6 a 18 años de edad.
4. Aceptación por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

1. Antecedente de trasplante renal previo.
2. Diagnóstico de síndrome metabólico previo al trasplante renal.

Criterios de eliminación

1. Deseo voluntario de abandonar el estudio.
2. Que no acudan a dos o más citas.
3. Pérdida de injerto renal dentro del primer mes postrasplante.
4. Mala calidad de las muestras séricas o muestras insuficientes.

Lugar: El estudio se llevó a cabo en el departamento de Nefrología Pediátrica, y en el laboratorio de Investigación en Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es un hospital de tercer nivel de atención e Instituto Nacional de Salud de la Secretaría de Salud de México.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se calculó tamaño de muestra para determinar factores pronósticos (el efecto de un factor: Leptina/adiponectina sobre el pronóstico del síndrome metabólico en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal). Considerando el RR estimado por un modelo de regresión de Cox.

Riesgo relativo a detectar:	4,5
Proporción de expuestos:	0,5
Proporción de observaciones censuradas:	0,65
Nivel de confianza o seguridad:	0,95
Poder estadístico:	0,8

TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO: 40

* En la literatura médica no se han realizado estudios pronósticos con dichas adipocinas, por lo que establecimos un valor de riesgo en base al único estudio donde se ha obtenido un índice leptina/adiponectina en pacientes pediátricos obesos y sin obesidad. ⁴⁷

Al término del seguimiento, realizamos un nuevo cálculo para determinar el poder estadístico en base al número de sujetos estudiados. En base a la prevalencia de síndrome metabólico entre pacientes trasplantados con valores de índice leptina/adiponectina $>0,0704$, y a la prevalencia de SM entre pacientes receptores de trasplante renal con niveles del índice leptina/adiponectina $<0,0704$.

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{\left(\log(RR) \right)^2 (1-\psi)(1-p)p}$$

Donde:

- a) El riesgo relativo que se desea detectar (RR) = 12
- b) La proporción de expuestos al factor de estudio (p), ILA $>0,0704 = 0,48$
- c) El porcentaje de observaciones censuradas $\psi = 0,66$
- d) El nivel de confianza o seguridad $1 - \alpha$ con el que se desea trabajar. = 0,95
- e) El poder $1 - \beta$ que se quiere para el estudio. = 75

Tenemos una $n = 39$ pacientes totales con 66% de censurados.

DEFINICION DE VARIABLES

DEMOGRÁFICAS.

Edad. *Definición operacional:* tiempo que ha vivido una persona.

Tipo de variable: cuantitativa numérica continua, se expresará en años cumplidos.

Sexo. *Definición operacional:* Género de cada paciente, masculino o femenino.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías: Masculino = 0, Femenino = 1

CLÍNICAS.

Estadio de Tanner. *Definición operacional:* escala que describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Clasifica y divide el continuo de cambios puberales en 5 etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V)

Tipo de variable: cualitativa, ordinal.

Causa de Insuficiencia Renal Crónica.

Definición operacional: Se definió insuficiencia renal como concentraciones de creatinina sérica 2 ó más veces mayores que las normales para edad y género, o una velocidad de filtración glomerular (VFG) inferior a 30 mL/ min/ 1,73 m² de superficie corporal (SC) por 3 meses al menos por Fórmula de Schwartz. Clasificando la causa de dicha insuficiencia en 3 categorías

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Categorías: CAKUT (anomalía congénita renal o del tracto urinario) congénita (obstruktiva, reflujo vesico-ureteral, displasia renal) = 0, idiopática =1 (aquellas donde no fue posible determinar la etiología); otras (vascular, síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis, secundaria a medicamentos) =2.

Modalidad de diálisis.

Definición operacional: tipo de terapia para proporcionar un reemplazo artificial para la función perdida del riñón.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías: predialítico= 0, diálisis= 1.

Tiempo de manejo sustitutivo.

Definición operacional: duración en meses desde que se inició la primera terapia dialítica hasta que se realizó el último recambio.

Tipo de variable: cuantitativa numérica continua, se expresará en meses.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Leptina.

Definición operacional: proteína secretada por los adipocitos, que actúa en el hipotálamo inhibiendo el apetito, estimulando el consumo energético.

Tipo de variable: cuantitativa numérica continua, se expresará en ng/mL.

Adiponectina.

Definición operacional: proteína secretada por el tejido adiposo, que actúa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

Tipo de variable: cuantitativa numérica continua, se expresará en µg/mL.

Índice de Leptina / Adiponectina (ILA)= Se elaboró dicho índice con el cociente del valor de Leptina al momento del trasplante entre el valor de la Adiponectina al momento del trasplante renal.

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS:

- Edad, sexo, estadio de Tanner
- Causa de Insuficiencia Renal Crónica
- Tiempo de manejo sustitutivo
- Modalidad de diálisis
- Tipo de inhibidor de calcineurina
- Número de bolos de esteroide

VARIABLE DEPENDIENTE:

Síndrome Metabólico: Variable dicotómica: presencia o ausencia. Realizándose el diagnóstico de acuerdo a la definición de *de Ferranti* modificada; con la presencia de 3 o más criterios:

1. **Obesidad abdominal** definida de acuerdo a la OMS como puntaje Z del IMC por arriba de +2 desviaciones estándar.
2. **Hipertrigliceridemia:** triglicéridos ≥ 110 mg/dL.
3. **Colesterol HDL disminuido:** valor de lipoproteína de alta densidad ≤ 50 mg/dL
4. **Hipertensión arterial:** cifras de presión arterial sistólica o diastólica mayor a la percentila 90 ajustada para edad, sexo, estatura.
5. **Intolerancia a la glucosa.** Prueba rápida de glucosa ≥ 110 mg/dL

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Debido a que se considera el tiempo cero para cada paciente como el momento del trasplante renal y todos ingresaron al estudio en dicho momento; se consideró una cohorte incipiente.

1. Características Basales.

Se identificó al paciente candidato (al hospitalizarse para recibir trasplante renal) que cumpla con criterios de inclusión; se le invitó a participar en el estudio. En caso de brindar consentimiento informado y asentimiento (sí es mayor de 8 años de edad) se realizó captura de información como edad (fecha de nacimiento), sexo, causa de insuficiencia renal, tiempo de uremia y modalidad de diálisis. Se realizaron valoraciones médicas para determinar estadio de Tanner, así como análisis antropométrico y toma de muestras sanguíneas.

Análisis Antropométrico: se realizaron medidas antropométricas seriadas:

- **Peso:** Los niños y adolescentes fueron pesados en ropa interior por medio de una báscula calibrada. El niño se puso de pie sobre el centro de la plataforma de la báscula previamente calibrada procurando no moverse para evitar errores en la medición. La posición de los brazos fue a los costados y la vista dirigida al frente. Se tomó la medición observando la escala de frente y no de costado, para evitar errores. El peso se reportó en kilogramos (kg). Con una báscula electrónica marca ADE con capacidad de hasta 200kg y aproximación de 100gr.
- **Talla:** Antes de tomar la estatura del paciente, se dejó libre la cabeza de cualquier tipo de adorno o peinado que pudiera alterar la medición. La medición se realizó por medio de un estadiómetro, para ello el niño se quitó los zapatos y se le colocó en posición erguida con los talones juntos y pegados a la pared y con las puntas de los pies ligeramente separadas formando un ángulo de 60° aproximadamente. La cabeza, la parte trasera de los hombros y los glúteos deberán tocar la superficie vertical de la pared y se alineará la cabeza conforme al plano horizontal de Frankfort, formando un ángulo de 90°, manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados. Se tomará la medición de la estatura del niño, reportando el dato en centímetros (cm). Con estadiómetro integrado en la báscula digital marca ADE con capacidad de hasta 2 metros con aproximación de 1mm.
- **Índice de Masa Corporal:** (kg/m^2) usando la fórmula ($\text{peso}/\text{talla}^2$). El IMC se comparó contra los puntos de corte para sobrepeso y obesidad por sexo para niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad (Tabla 1), según la OMS así como las tablas de referencia del NCHS y Cole.^{28, 29}
- **Tensión arterial:** fue medida en el brazo derecho, con el niño en posición sentado, utilizando un esfigmomanómetro Tycos, Welch Allyn con el manguito de la medida correcta para el paciente. Se reportó la medida tomada por medio de auscultación, correspondiendo a los sonidos de Korotkoff, registrando el I como sistólico y V como diastólico.

La toma de muestras sanguíneas se realizó por el médico residente a cargo del paciente, durante la toma de productos que se realiza de forma rutinaria previa al trasplante.

Se tomaron de 3 a 4ml de sangre y se colocaron en tubos Vacutainer para suero Ref 367812, se dejó coagular la muestra durante 15 minutos a temperatura ambiente posteriormente se remueve el coágulo y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos.

Se obtiene el suero y se coloca en tubos de 1.5ml en alícuotas de 1ml de suero y se almacena a -70°C hasta el momento de su análisis. En el laboratorio de investigación en Nefrología.

1. El análisis de las muestras se realizó previa preparación de reactivos estándar.
2. Se agregan 100µl de diluyente RD1W a cada pocillo.
3. Se agrega 50µl de la solución estándar, a la muestra o al control. Se incubó 2hrs a RT.
4. Se aspira y lava 4 veces.
5. Se agrega 200µl conjugado a cada pocillo. Se incubó 2hrs a RT.

6. Se aspira y lava 4 veces.
7. Se agregan 200µl de solución sustrato a cada pocillo. Con protección de la LUZ.
8. Las muestras de suero o plasma se incuban 30 minutos a RT.
9. Se agrega 50µl de solución de paro a cada pocillo. Se lee a 30nm dentro de 30 minutos. Con corrección λ de 540 a 570nm.

2. Determinación de niveles de leptina y adiponectina.

Se determinaron de manera basal (de 24 a 8hrs previas al trasplante), así como tres meses posteriores al trasplante.

Mediante un cociente aritmético entre éstos se determinará el valor del índice o delta.

Se determinó el índice leptina adiponectina ILA = leptina basal / adiponectina basal.

3. Visitas subsecuentes.

A los meses: 3, 6, 9 y 12 siguientes al trasplante, se realizó interrogatorio de dieta y hábitos de ejercicio. Así como toma de medidas antropométricas y de muestras sanguíneas de glucosa, colesterol total, HDL, triglicéridos, BUN, creatinina.

Determinaciones bioquímicas:

Las muestras sanguíneas se tomaron **posterior a 8hrs** de ayuno.

- Niveles séricos de Leptina: medición mediante método de ELISA, con el Kit comercial EZHL-80SK de Millipore.
- Perfil lipídico: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos.
- Creatinina.
- Niveles séricos de Adiponectina: medición mediante método de ELISA, con el kit comercial EZHADP-61K de Millipore.
- Niveles séricos de glucosa, expresado en mmol/L.
- Niveles séricos de Insulina, expresado en µU/mL.
- Modelo de evaluación de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR): usado como índice de resistencia a la insulina. producto de las concentraciones de insulina en ayunas (µU/mL) y la glucosaplasma en ayunas (mmol/L), dividido por 22.5.^{32,33}

Última visita.

Se determinó la última visita en el año posterior al trasplante, para los pacientes que no completaron los criterios de síndrome metabólico en las visitas anteriores.

RECURSOS

El protocolo recibió financiamiento de fondos federales 2012 con un monto de 250 mil pesos.

EQUIPO.

Para la realización de este protocolo se utilizó el equipo que a continuación se menciona:

1. Centrifuga marca IEC internacional, CRU-5000
2. Micropipetas de volumen variable (0.5 a 10µl, 100 a 200µl, 100 a 1000µl)
3. Lector de ELISA Thermo Labsystems Multiskan Ascent
4. Báscula electrónica con estadímetro integrado, digital marca ADE con capacidad de hasta 200kg y aproximación de 100gr, estadímetro con capacidad de hasta 2 metros con aproximación de 1mm.
5. Cinta métrica no expandible.
6. Esfingomanómetro Tyco, Welch Allyn con manguitos de todas las medidas.

INFRAESTRUCTURA.

El laboratorio de Investigación en Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez proporcionó las instalaciones y el equipo necesario para que se realizaran las mediciones requeridas en este protocolo. El equipo se encuentra estandarizado y es calibrado rutinariamente.

FACTIBILIDAD.

El laboratorio de Investigación en Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez cuenta con la disponibilidad de los recursos necesarios y permitió la realización y determinación de cada una de las pruebas mencionadas en este protocolo. Contó tanto con los recursos materiales como con el personal capacitado y experimentado en las técnicas requeridas.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se consideró investigación con riesgo mayor a mínimo.

Sin embargo en cuanto a los pacientes receptores de trasplante renal, se tomaron las muestras sanguíneas de la misma toma de muestra necesaria para sus valoraciones de seguimiento postrasplante.

El protocolo fue aprobado por las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Los pacientes que se identificaron con síndrome metabólico fueron tratados en forma individual. Todos recibieron consejo dietético y de actividad física.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

En el proyecto se utilizaron agente(s) biológico(s) (muestras clínicas, tejidos humanos y/o producto derivado de humanos).

Los investigadores responsables del protocolo y corresponsable de éste, conocen todo lo relacionado al manejo integral (recepción, uso, desecho, etc.) de residuos peligrosos, productos y/o materiales infectocontagiosos y/o biológicos de cualquier tipo y/o potencialmente peligrosos por cualquier causa y es responsable de que cualquiera y cada uno de los productos biológicos sean manejados, utilizados y/o desechados de acuerdo a las Normas Oficiales Mexicanas (en primer lugar o internacionales en caso de no existir en México) y/o Reglamentos oficiales vigentes en la materia y/o de acuerdo a las guías y/o manuales debidamente aprobados y autorizados (por la Secretaría de Salud, Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, Institutos Nacionales de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez).

El investigador cuenta con las instalaciones (sala de toma de muestras, habitación, consultorio, laboratorio) y equipo de seguridad que se emplearon directa o indirectamente para la realización de este proyecto de investigación.

Las muestras se tomaron y analizaron en el Laboratorio de Nefrología (edificio Federico Gómez) o en el Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo (edificio Arturo Mundet).

Se generaron *residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI)* (ej. Sangre y fluidos corporales).

Para la *para inactivación del producto RPBI*: residuos de sangre se recomienda esterilización por cloración.

Método de desecho del (de los) producto(s) RPBI

- Los desechos líquidos (sangre) fueron colocados en recipientes de plástico rojo y en bolsas rojas todos aquellos materiales sólidos no punzocortantes (tubos, gasas, guantes, etc).
- Los materiales de desecho punzocortantes (agujas) se descartaron en recipientes de plástico rojo diseñado para este fin.
- Cada recipiente fue adecuadamente etiquetado, mencionando su contenido, volumen y/o peso, así como fecha de almacenamiento.

Lugar de desecho del (de los) producto(s) RPBI

- Todos los envases plásticos y bolsas con desechos se ubican en un área gris del laboratorio, en tanto son recolectados por el personal de RPBI.
- Se solicitó mediante oficio al personal del Departamento de RPBI del HIMFG, que recolecte los desechos, con una periodicidad semanal para su eliminación final.

CONFLICTO DE INTERES.

Declaramos no tener vínculos con compañías farmacéuticas o laboratorios; por lo que no tuvimos conflictos de interés para la elaboración de ésta investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La recolección de datos se realizó en hojas de Microsoft Office Excel, el análisis estadístico se realizó en SPSS para Windows versión 15.0, así como en el programa STATA versión 12.0

Al finalizar el periodo de seguimiento, se clasificó a los participantes según la presencia o ausencia de síndrome metabólico (reunir al menos 3 de los 5 criterios diagnósticos) así como el tiempo al desarrollo, expresado en meses posteriores al trasplante. Se determinaron los casos incidentes que durante el año presentaron síndrome metabólico.

Se realizó estadística descriptiva para analizar la similitud entre grupos utilizando medidas de tendencia central como media o mediana y medidas de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos, se realizaron pruebas de normalidad con métodos como Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk.

La frecuencia de las variables categóricas se comparó entre ambos grupos usando prueba de chi cuadrada de Pearson, o prueba exacta de Fisher de acuerdo a la distribución de la muestra. Para las variables numéricas continuas se utilizó comparación de medias para muestras independientes.

Para establecer el mejor punto de corte tanto de los valores de leptina, adiponectina, HOMA-IR, así como del índice de leptina/adiponectina se realizaron curvas ROC.

Se realizó un modelo multilogit para predecir la presencia de síndrome metabólico, utilizando las variables con significación pronóstica independiente, dicho análisis de regresión se realizará controlando el efecto de los factores de confusión. Como edad, sexo y estadio de Tanner; Así como causa de insuficiencia renal terminal, tiempo de manejo sustitutivo y modalidad de diálisis previo al trasplante; tipo de inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), bolos de esteroide recibidos, dieta y ejercicio.

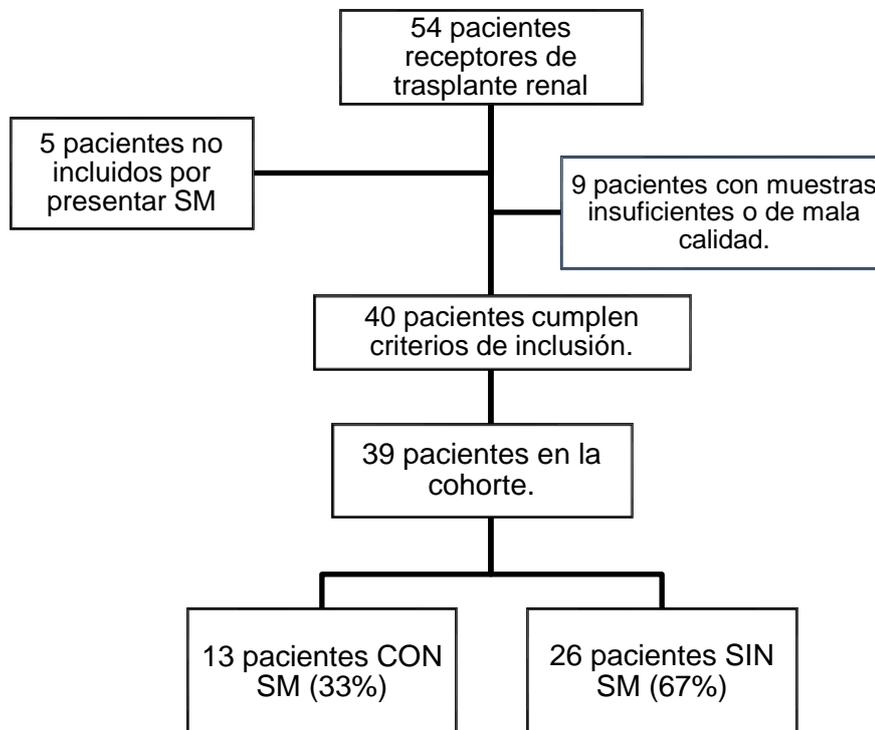
Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para los grupos de pacientes, comparativas en base a sus valores del ILA.

Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, con la finalidad de determinar cuáles son los factores pronósticos más influyentes en relación al tiempo para presentar síndrome metabólico.

7. RESULTADOS.

Características de la población.

Durante el periodo de estudio, se realizaron 54 trasplantes renales en el HIMFG, de estos se excluyeron 5 pacientes por presentar síndrome metabólico previo al trasplante renal; de los 49 que cumplieron con los criterios de inclusión, 9 (18%) pacientes se eliminaron por tener muestras sanguíneas insuficientes o de mala calidad; y se eliminó a un paciente (2%) por sufrir pérdida aguda del injerto (previo a cumplir un mes postrasplante). Quedando 39 pacientes para análisis.



La prevalencia de síndrome metabólico previo al trasplante renal en esta población fue de 9.25%, cumpliendo los 3 criterios principalmente en base a hipertensión arterial, lipoproteína de alta densidad disminuida e hipertrigliceridemia. Únicamente tres pacientes cumplieron con el criterio de obesidad/sobrepeso de acuerdo a la CDC y/o OMS.

De los 49 pacientes restantes solo 40 cumplían con los criterios de inclusión y un paciente tuvo que ser eliminado al final del seguimiento por pérdida del injerto antes de cumplir el mes post-trasplante.

Incidencia de Síndrome Metabólico.

Durante el periodo de seguimiento se documentó una incidencia del 33.33% de síndrome metabólico dentro del primer año posterior al trasplante renal (13 pacientes). Realizándose el diagnóstico en 7 pacientes (53,84%) en los primeros 3 meses pos-trasplante.

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes al momento del trasplante renal; entre las cuales no se identificaron diferencias significativas en relación a la presencia de síndrome metabólico durante el periodo de seguimiento.

En cuanto a la causa de la enfermedad renal terminal, fue desconocida (idiopática) en la mayoría de los pacientes (61.5%). Otra situación que es importante mencionar es que sólo 12.8% de los pacientes recibieron trasplante antes de diálisis (trasplante anticipado); el 33.33% de los pacientes se encontraban con diálisis peritoneal; el 17.9% con hemodiálisis; y el 35.89% de los pacientes han requerido más de un método dialítico durante el tiempo de espera para recibir el trasplante renal. Con una media de tiempo en diálisis de 17.38 meses; y un Schwartz promedio al momento del trasplante de 10.43ml/min/1.73m²SC. El grupo etario que mayormente se trasplanta corresponde a los adolescentes con una media de edad de 14.36 años (6-18 años).

Adipocinas.

El 64% de los pacientes se encontraban con un estado nutricional normal al momento del trasplante, reflejado por medio del Índice de Masa Corporal de 18,31kgm² (12,23 – 28,15). En cuanto a las variables metabólicas de estudio el promedio de los valores de leptina fue de 5,32 ng/ml; adiponectina de 25,75µg/ml e insulina de 14,75µIU/ml.

Modelo- pronóstico.

Se construyó un índice de leptina/adiponectina, tomando en cuenta los valores basales de leptina sobre los valores basales de adiponectina. Los valores resultantes se graficaron en una curva ROC, se calcularon sensibilidad y especificidad, así mismo se graficó su intersección para localizar el punto corte donde se identificó el punto de equilibrio. Con la finalidad de encontrar el mejor valor predictivo para la presencia de síndrome metabólico durante el primer año posterior al trasplante renal.

Se determinó dicho punto de corte con el valor de 0,0704; con una sensibilidad de 69,23% y especificidad del 61,54%, LR+ de 1,8 y LR- de 0,50; con un área bajo la curva de 0,69 como se muestra en la figura 1.

El ILA presentó una mejor área bajo la curva al construir la curva ROC en comparación con los valores séricos de leptina, adiponectina, y en índice de resistencia a la insulina HOMA, de forma independiente. (Fig. 1)

En el modelo de sobrevida, al clasificar a los pacientes en base a dicho punto de corte se encuentran 19 pacientes (51,3%) con un ILA >0,0704; de los cuales 9 sujetos, el 69,2% presentó síndrome metabólico durante el periodo de seguimiento, en comparación con el grupo con ILA <0,0704, de los cuales el 30,8% no sufrió el desenlace. (Figura 3)

Al estratificar el ILA de acuerdo al sexo de los sujetos no se encontraron diferencias significativas (tabla 2.1).

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple, utilizando como variable dependiente la presencia o ausencia de síndrome metabólico. Las variables introducidas al modelo fueron los niveles séricos de las citocinas: leptina, adiponectina e insulina como variables independientes; posteriormente se introdujeron las variables con significancia clínica como el tipo de trasplante renal; y por último se agregaron las variables potencialmente confusoras como edad, sexo, causa de IRC, modalidad de diálisis, tiempo en diálisis; las variables de causa de IRC y

modalidad de diálisis se dicotomizaron. Sobre el manejo sustitutivo: se utilizó en el modelo sí el paciente requirió manejo con pulsos de esteroide durante el periodo de seguimiento; todos los pacientes recibieron inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus, por lo que dicha variable no se introdujo al modelo. Al analizar la variable de estadio de Tanner no encontramos diferencias significativas, y no presentaba ningún efecto sobre la variable dependiente, por lo que se eliminó del modelo.

El modelo resultante se muestra en la tabla 3. Siendo estadísticamente significativo (p 0.041), siendo explicativo en un 79.5%. Con un valor de RR de 17.4 para la constante.

Mediante el análisis de regresión logística identificamos como factores de riesgo para síndrome metabólico, los niveles séricos de leptina al momento del trasplante renal (RR 1.161, IC 95% 1.018–1.325 p 0.026); así como el tipo de trasplante, condicionando un mayor riesgo para los pacientes receptores de donador fallecido (RR 8.32, IC 95% 1.06-65.03, p 0.04). Así mismo se identificó como factor protector los niveles séricos de insulina al momento del trasplante renal (RR 0.87, IC 95% 0.77-0.99, p 0.04), sin embargo con un intervalo de confianza muy corto y cercano a la unidad. Observando así mismo una tendencia como factor protector en los niveles séricos de adiponectina; sin ser estadísticamente significativo.

Para construir el modelo de Cox se utilizó como variable dependiente el síndrome metabólico, como variable independiente utilizamos el ILA como variable dicotómica de acuerdo al punto de corte obtenido en la curva ROC, se agregaron las variables con significancia estadística obtenida en el modelo previo como fueron los valores de insulina y el tipo de trasplante renal. En seguida se agregaron las variables potencialmente confusoras de edad, sexo, tipo de diálisis, tiempo en diálisis, y valor de Schwartz. En el modelo resultante, se perdió la significancia estadística del HR para el valor de insulina, la cual mostro debilidad desde el primer modelo; con carencia de significado biológico; sin embargo el riesgo para los receptores de trasplante renal de donador fallecido se mantuvo. (Tabla 4)

Al realizar el análisis estadístico de riesgos proporcionales de Cox (tabla 4) encontramos que por presentar un ILA mayor de 0.0704 al momento del trasplante renal, incrementa 11.6 veces el riesgo de desarrollar SM dentro del primer año posterior al trasplante, la otra variable con significancia estadística con un riesgo de 4.6 veces más para el desarrollo de SM en los receptores de trasplante proveniente de donado fallecido.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Características clínicas	Sin SM	Con SM	P	Total
Sexo %			1.0	
Mujeres	12	6		21
Hombres	14	7		18
Estadio Tanner			0.87	
I	7	3		10
II	2	0		2
III	7	4		11
IV	8	5		13
V	2	1		3
Causa de IRC			0.05	
CAKUT	5	1		6
Idiopática	18	6		24
Otras	3	6		9

<i>Tipo diálisis</i>			0.71	
Predialítico	3	2		5
Peritoneal	10	3		13
Hemodiálisis	5	2		7
Ambos	8	6		14
<i>Tipo de trasplante</i>			0.45	
Vivo relacionado	20	8		28
Fallecido	6	5		11
<i>Estado nutricional por IMC</i>			0.53	
Peso bajo	8	3		11
Eutrófico	15	10		25
Sobrepeso	1	0		1
Obesidad	2	0		2
<i>Edad años (media, DE)</i>	14,40 ±3,28	14,25 ± 3,79	NS	14,35 ± 3,41
Tiempo en diálisis (meses)	26 ±14,4	13 ±14,25	NS	17,38 ± 13,58
BUN (mg/dL)	62,15 ±19,28	69,23 ± 20,70	NS	64,51 ± 19,78
Creatinina (mg/dL)	10,42 ±4,60	11,49 ±5,13	NS	10,78 ± 4,74
Schwartz (ml/min/1.73m ² SC)	10,70 ±5,87	9,90 ±5,25	NS	10,43 ± 5,61
Adiponectina	26,11 ±8,66	25,03 ±7,34	NS	25,75 ± 8,16
Leptina	3,71 ±7,23	8,53 ±12,18	0,103	5,32 ± 9,30
HOMA	3,37 ±2,15	2,99 ±2,44	NS	3,22 ± 2,23
IMC	17,93 ±3,67	19,05 ±3,42	NS	18,31 ± 3,58

Figura 1. Curva ROC para valores de leptina, adiponectina, HOMA e índice de leptina/adiponectina.

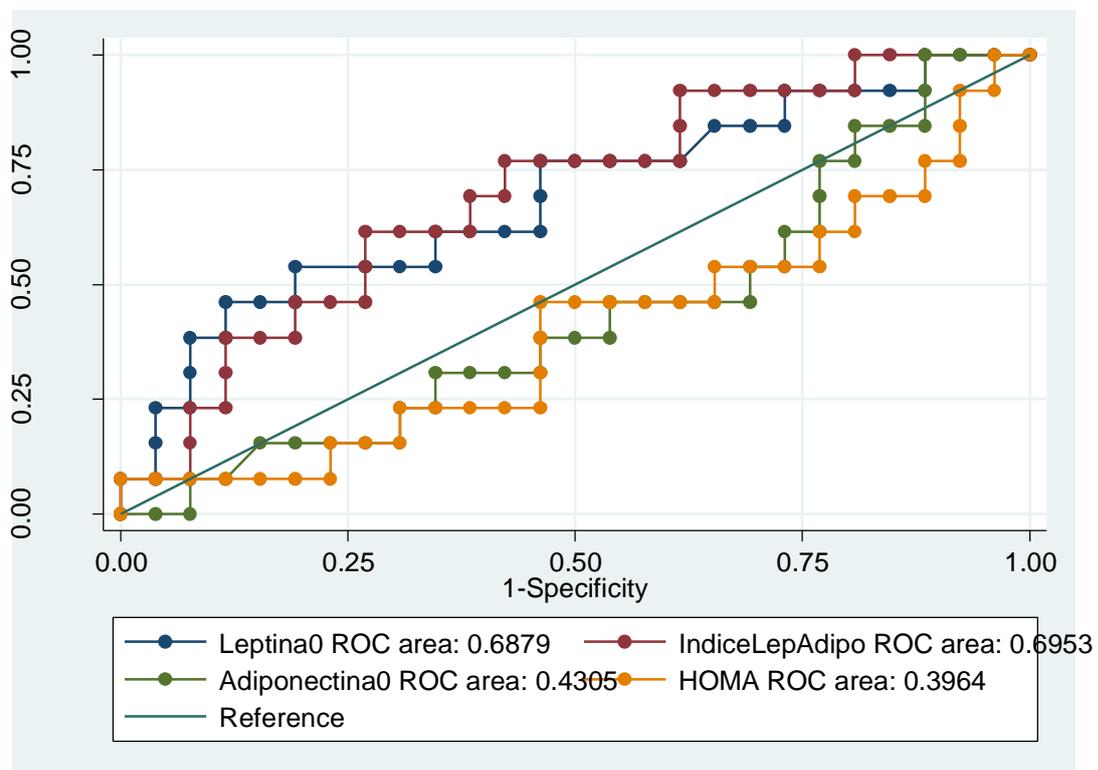


Tabla 2. Incidencia de SM por grupos de acuerdo a sus valores del índice leptina/adiponectina

	Sin SM	Con SM	Total
Índice LA <0,704	16 (61,5%)	4 (30,8%)	20 (51,3%)
Índice LA >0,704	10 (38,5%)	9 (69,2%)	19 (48,7%)
Total	26	13	39

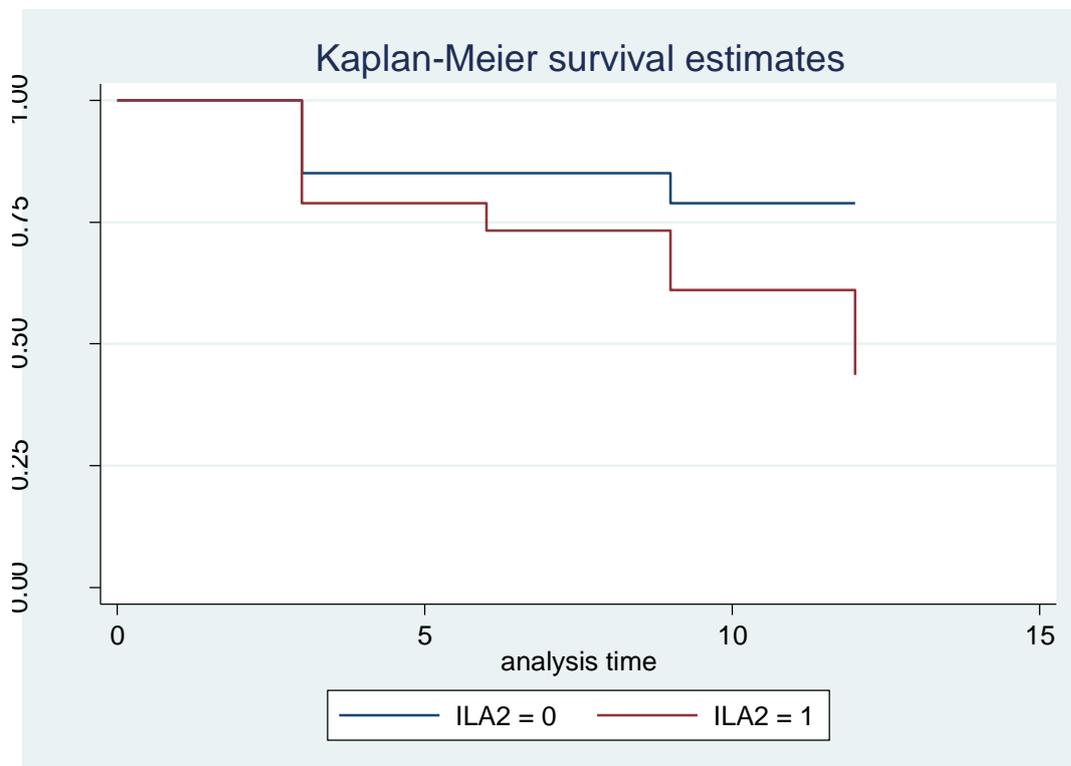
Prueba exacta de Fisher, p 0.07

Tabla 2.1 Incidencia de SM de acuerdo a sexo y valores de ILA.

		Sin SM	Con SM	Total
ILA <0,704	masculino	10 (38)	3 (23)	13 (33%)
	femenino	6 (23)	1 (7)	7 (18%)
ILA >0,704	masculino	4 (15)	4 (31)	8 (21%)
	femenino	6 (23)	5 (38)	11 (28%)

Prueba exacta de Fisher, p 0,56

Figura 2. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de acuerdo al punto de corte del índice Leptina/Adiponectina.



Likelihood-ratio test statistic of homogeneity (group=ILA2):
 $\chi^2(1) = 3.0524826, P = .08061383$

Figura 3. Modelo de Sobrevida de acuerdo al punto de corte del valor del ILA mayor a 0,0704.

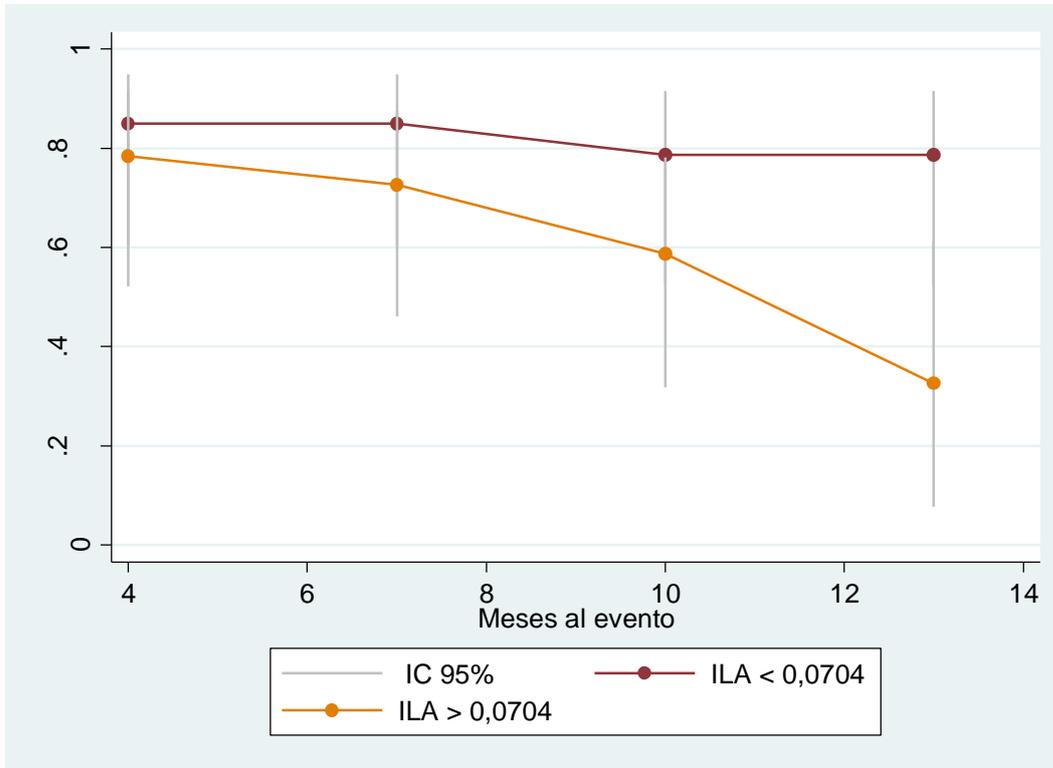


Tabla 3. Análisis de regresión logística múltiple de las características basales de los pacientes como factores pronósticos de Síndrome Metabólico.

Variable	RR	I.C. 95% Inferior - Superior	p
Edad (años)	0,846	0,629 - 1,139	0,270
Sexo			
Femenino	0,454	0,064 - 3,234	0,431
Tiempo en diálisis	1,038	0,966 - 1,114	0,313
Numero de Bolos de Esteroide	1,334	0,348 - 5,109	0,674
Leptina basal	1,161	1,018 - 1,325	0,026
Adiponectina basal	0,991	0,874 - 1,123	0,882
Insulina basal	0,879	0,776 - 0,996	0,043
Tipo de trasplante			
Donante Fallecido	8,312	1,062 - 65,032	0,044
Tipo de diálisis			
Predialítico vs diálisis	2,160	0,125 - 37,444	0,597
Causa de IRC			
CAKUT vs otras	0,177	0,009 - 3,412	0,252

Tabla 4. Análisis de riesgos proporcionales de Cox de los factores pronósticos de Síndrome Metabólico durante el primer año de vida.

Condición/ variable	HR	IC 95,0%	P
Tipo de trasplante (Donador Fallecido)	5,679	1,063 – 30,349	0,042
Tiempo de diálisis (meses)	0,997	0,946 – 1,050	0,899
Insulina basal	0,935	0,863 – 1,012	0,095
Schwartz	0,920	0,792 – 1,069	0,275
Edad en meses	0,980	0,955 – 1,005	0,120
Sexo femenino	0,263	0,041 – 1,666	0,156
ILA>0,0704	12,644	1,415 – 113,018	0,023
Tipo de diálisis (predialítico vs diálisis)	0,345	0,044 – 2,730	0,313

DISCUSIÓN.

Numerosos estudios han investigado la prevalencia y el impacto del síndrome metabólico en los receptores de trasplante renal, reportando prevalencias un año posterior al trasplante; desde el 22,6% reportado por Porrini y cols (15) hasta del 32% en el estudio de Courivard y cols(13). Así mismo Porrini en su estudio encontró una relación de riesgo entre la presencia de síndrome metabólico y el desarrollo de diabetes de inicio postrasplante, independientemente de la edad, grupo étnico y dosis acumulada de esteroides. Porrini y cols, mencionan que la presencia de síndrome metabólico postrasplante está asociada con la reducción a largo plazo de la función renal. Dicha asociación es consistente con los estudios de De Vries y cols. quienes muestran una reducción en la función renal en los pacientes con síndrome metabólico. (14) Sin embargo todos estos estudios se realizaron en población adulta.

El único estudio realizado en población pediátrica es el publicado por Wilson y colaboradores en EUA, donde reportan una incidencia de síndrome metabólico durante el año posterior al trasplante renal en población pediátrica similar a la encontrada en nuestro estudio, Wilson y cols. reportan una incidencia del 27,9% un año posterior al trasplante. En cuanto a la prevalencia de síndrome metabólico al momento del trasplante renal entre los niños mexicanos fue del 9,25%; mientras que en el estudio de Wilson fue mayor, del 19%. (19)

En el estudio de Wilson y cols. identificaron como factores de riesgo estadísticamente significativos en el modelo de regresión logística el IMC >percentila 85 previo al trasplante renal, la causa de IRC, y el tipo de régimen inmunosupresor. Sin embargo en dicho estudio no tomaron en cuenta niveles de citocinas como la leptina y adiponectina. En nuestro estudio las variables de causa de enfermedad renal y manejo con bolos de esteroide no mostraron ser significativas en nuestro modelo, sin embargo se observa un mayor riesgo en los pacientes receptores de trasplante de donador fallecido.

En nuestro estudio no se establecen diferencias en cuanto al régimen inmunosupresor; ya que todos los pacientes de la cohorte recibieron el mismo esquema basado en el uso de inhibidor de la calcineurina (Tacrolimus), así como dosis de esteroide a base de prednisona a 0.1mg por kilogramo de peso corporal por día. Así como un antimetabolito, mofetil micofenolato. En caso

de presentarse episodios de rechazo agudo fueron tratados con bolos de esteroide (metilprednisolona 30mg por kilogramo de peso por día), reinstalando la dosis de prednisona oral al término del evento.

En cuanto a los marcadores metabólicos al momento del trasplante renal, como son los niveles séricos de leptina, adiponectina e insulina, nuestros hallazgos muestran diferencias en relación a los estudios publicados por Souza y colaboradores así como Lee y colaboradores, en donde los niveles séricos de leptina se encuentran mucho más elevados. En el estudio de Souza y cols. realizado en Brasil, reporta niveles de leptina de 11,9 ng/ml (9,2 – 25,2) al momento del trasplante renal, mientras que en nuestra población pediátrica fueron de 5,32 ng/ml (0,64 – 45,5) mostrando un intervalo mínimo y máximo más amplio. Así mismo Souza y cols. identificaron una correlación positiva entre los niveles de leptina y el IMC ($r= 0,063$), así como con el porcentaje de masa grasa ($r= 0,563$); y una correlación negativa entre los niveles de leptina y la depuración de creatinina previa al momento del trasplante renal ($r= -0,402$). En nuestro estudio la correlación entre los niveles de leptina y el IMC fue de $r= 0,33$ ($p 0,035$); y la correlación entre los niveles de leptina y el Schwartz de $r= -0,002$; no significativa.

Lee y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, donde muestran una correlación positiva entre los valores de leptina y la presencia de síndrome metabólico, sin embargo dicho estudio no toma en cuenta los valores de leptina previos al trasplante renal. Establecen la correlación al momento del estudio, con un tiempo posterior al trasplante medio de 43,64 meses; con un promedio de los valores de leptina de 18,3 ng/ml. Así mismo este estudio presenta una prevalencia de síndrome metabólico del 23,6% para la población de Taiwan. (29)

En el estudio de Kayacan y colaboradores, realizado en Turquía en adultos jóvenes, la media en los valores de leptina previa al trasplante renal fue de 21.5 ng/ml \pm 3.5; encontrándose también más elevada que en nuestra población pediátrica. En cuanto a las diferencias en los valores de leptina sérica por sexo (12.6 \pm 9.8 en mujeres vs. 32.6 \pm 24.5 en hombres, $p= 0.02$) reportada, en los niños mexicanos no encontramos esta diferencia estadísticamente significativa. Kayacan y sus colaboradores observaron una correlación positiva entre los valores séricos de leptina y los valores de masa grasa durante los seis meses de seguimiento; lo cual relaciona con el manejo de esteroides en dicho periodo. (39)

En el estudio de Shu, en Taiwan; de una cohorte de 271 pacientes, con una incidencia de SM del 26,6%; los pacientes con síndrome metabólico presentaban niveles séricos de adiponectina menores previo al trasplante renal, 21.8 μ g/ml \pm 13.9, en comparación con el grupo sin SM (28.7 μ g/ml \pm 18.7). Así mismo reportan una correlación inversa entre los niveles de adiponectina y la filtración glomerular sugiriendo que su depuración renal afecta sus niveles séricos. (48)

La alta prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes receptores de trasplante renal refleja la importancia de controlar cada uno de los componentes del síndrome metabólico, como son la obesidad, hipertrigliceridemia, hipolipoproteinemia de alta densidad, hipertensión arterial, y resistencia a la insulina.

Como lo menciona Litwin en su editorial, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los niños con enfermedad renal y receptores de trasplante renal. Son pacientes que se encuentran expuestos a múltiples factores de riesgo; tanto durante el curso de la enfermedad renal, como es la enfermedad urémica cardiovascular: hipertensión y toxicidad urémica, como la resistencia a la insulina y la dislipidemia. Como posterior al momento del trasplante con los regímenes inmunosupresores. Esta reportada una mayor incidencia y prevalencia de dichas condiciones entre la población pediátrica con enfermedad renal receptora de un trasplante renal en comparación con la población pediátrica en general, sin embargo no existe suficiente evidencia que indique el efecto neto de las acciones de la enfermedad subyacente en sí y de la farmacoterapia. (6) Es por esto que sugerimos un índice pronóstico sobre el riesgo del desarrollo de dichos factores en estos pacientes, con el objetivo de tomar acciones preventivas y disminuir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares pudiendo incluso condicionar la función del injerto.

Al realizar la correlación entre los niveles del índice Leptina/ Adiponectina con la función renal en base a la depuración de creatinina por la fórmula de Schwartz al momento de presentar síndrome metabólico, o en caso de no presentarlo al término del periodo de seguimiento, se determinó una $r = 0,25$ no significativa. Lo cual puede ser resultado del corto periodo de seguimiento. En futuros estudios sería útil continuar con la correlación de dichas mediciones a largo plazo con el objetivo de determinar el valor pronóstico de ILA para la función del injerto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Algunas de las limitaciones de nuestro estudio son principalmente secundarias al pequeño tamaño de muestra, al ser un estudio con un límite de tiempo para el reclutamiento, con una población muy selecta de pacientes, condiciona que la n obtenida sea pequeña. Esto nos brinda valores con intervalos de confianza amplios. El lugar donde se llevó a cabo el estudio fue un único centro, con lo cual se pierde generabilidad a otros centros. Así mismo el tiempo de seguimiento únicamente permite hacer análisis durante el año siguiente al trasplante renal. Para la realización de futuros estudios en pacientes receptores de trasplante renal es recomendable llevar a cabo estudios multicéntricos, con lo que los resultados generarían mayor validez externa.

CONCLUSIONES.

4. El Índice de leptina/adiponectina es una herramienta útil para establecer el riesgo temprano de presentar síndrome metabólico durante el primer año posterior al trasplante renal.
5. Los pacientes receptores de un trasplante renal proveniente de donador fallecido se encuentran en mayor riesgo de presentar síndrome metabólico en los 12 meses siguientes al trasplante renal.
6. El índice leptina/adiponectina proporciona un valor pronóstico con mayor significancia estadística en comparación con los valores correspondientes de la leptina y de la adiponectina de forma independiente.

8. REFERENCIAS.

1. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306. PubMed PMID: 17850473.
2. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current diabetes reports*. 2004 Feb;4(1):53-62. PubMed PMID: 14764281.
3. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2494-7. PubMed PMID: 15477412.
4. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *The Journal of pediatrics*. 2008 Feb;152(2):160-4. PubMed PMID: 18206681.
5. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Mechanisms of disease: Cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nature clinical practice Nephrology*. 2006 Sep;2(9):527-34. PubMed PMID: 16941045.
6. Litwin M, Socha P. Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and graft function in children after renal transplantation--what does really matter? *Pediatric transplantation*. 2009 Aug;13(5):516-20. PubMed PMID: 19032416.
7. Park SH, Lindholm B. Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009 Feb;29 Suppl 2:S137-44. PubMed PMID: 19270203.
8. Omoloja A, Stolfi A, Mitsnefes M. Pediatric obesity at renal transplantation: a single center experience. *Pediatric transplantation*. 2005 Dec;9(6):770-2. PubMed PMID: 16269049.
9. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation proceedings. 2007 Jul-Aug;39(6):1843-6. PubMed PMID: 17692629.
10. Ramirez-Cortes G, Fuentes-Velasco Y, Garcia-Roca P, Guadarrama O, Lopez M, Valverde-Rosas S, et al. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in renal transplanted Mexican children. *Pediatric transplantation*. 2009 Aug;13(5):579-84. PubMed PMID: 18992053.

11. Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes care*. 2004 Oct;27(10):2516-7. PubMed PMID: 15451932.
12. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K, et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2006 Feb;10(1):67-73. PubMed PMID: 16499590.
13. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007 Jun 27;83(12):1577-81. PubMed PMID: 17589340.
14. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004 Oct;4(10):1675-83. PubMed PMID: 15367224.
15. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006 Jul;48(1):134-42. PubMed PMID: 16797396.
16. Elkehili IM, Kekli AB, Grera AM. Prevalence of the metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Arab journal of nephrology and transplantation*. 2012 Sep;5(3):141-4. PubMed PMID: 22967251.
17. Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2004 Aug;8(4):386-93. PubMed PMID: 15265167.
18. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, Investigators P. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012 Jul;25(7):748-57. PubMed PMID: 22548293.
19. Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, Chand D, Lin JJ, Patel HP, et al. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2010 Feb;14(1):52-60. PubMed PMID: 19254245.
20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Jun;89(6):2548-56. PubMed PMID: 15181022.
21. Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92. PubMed PMID: 18055651.
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000 May 6;320(7244):1240-3. PubMed PMID: 10797032. Pubmed Central PMCID: 27365 child overweight and obesity, specifying the measurement, reference population, and age and sex specific cut off points. Data on body mass index (weight/height) were obtained from 6 large nationally representative cross sectional surveys on growth from Brazil, Great Britain, Hong Kong, the Netherlands, Singapore, and the US. The study included 97,876 males and 94,851 females from birth to 25 years of age. For each of the surveys, centile curves were drawn that at age 18 years passed through the widely used cut-off points of 25 and 30 kg/sq. m for adult weight and obesity. The resulting curves were averaged to provide age- and sex-specific cut-off points from 2 to 18 years. The proposed cut off points, which are less arbitrary and more internationally based than current alternatives, should help to provide internationally comparable prevalence rates of overweight and obesity in children.
23. Berentzen TL, Angquist L, Kotronen A, Borra R, Yki-Jarvinen H, Iozzo P, et al. Waist circumference adjusted for body mass index and intra-abdominal fat mass. *PloS one*. 2012;7(2):e32213. PubMed PMID: 22384179. Pubmed Central PMCID: 3286444.
24. Pratesi S, Paternostro F, Tani A, Sassoli C, Cappellini AC. Body mass index correlates with waist circumference in school aged Italian children. *Diabetes research and clinical practice*. 2012 Apr;96(1):e7-9. PubMed PMID: 22226511.
25. Morimoto A, Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, et al. Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Jan;75(1):96-8. PubMed PMID: 16945447.
26. Hajian-Tilaki K, Heidari B. The link between BMI and waist circumference in northern Iranian adults. *East African journal of public health*. 2010 Sep;7(3):219-24. PubMed PMID: 21516958.
27. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, et al. Relationship of body mass index to percent body fat and waist circumference among schoolchildren in Japan--the influence of gender and obesity: a population-based cross-sectional study. *BMC public health*. 2010;10:493. PubMed PMID: 20716379. Pubmed Central PMCID: 2933721.

28. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. PubMed PMID: 7984236.
29. Lee MC, Lee CJ, Ho GJ, Lee CC, Shih MH, Chou KC, et al. Hyperleptinemia positively correlated with metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2010 Jul-Aug;24(4):E124-9. PubMed PMID: 20236136.
30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996 Feb 1;334(5):292-5. PubMed PMID: 8532024.
31. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 Oct 22;395(6704):763-70. PubMed PMID: 9796811.
32. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998 Sep;13(9):2276-80. PubMed PMID: 9761509.
33. Tanaka M, Suganami T, Sugita S, Shimoda Y, Kasahara M, Aoe S, et al. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration. *Endocrine journal*. 2010;57(1):61-72. PubMed PMID: 19851035.
34. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2004 Mar;61(3):163-9. PubMed PMID: 15077866.
35. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004 May;53(5):614-9. PubMed PMID: 15131766.
36. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clinical endocrinology*. 2003 Jul;59(1):44-8. PubMed PMID: 12807502.
37. Souza GC, Costa C, Scalco R, Goncalves LF, Manfro RC. Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2008 Nov;18(6):479-88. PubMed PMID: 18940650.
38. Teplan V, Schuck O, Racek J, Lecian D, Haluzik M, Kudla M, et al. Asymmetric dimethylarginine in obesity after renal transplantation. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2008 Nov;18(6):513-20. PubMed PMID: 18940655.
39. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, Ark E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2003 Feb;17(1):63-8. PubMed PMID: 12588324.
40. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Konstantynowicz J, Wolczynski S, Kaczmarek M, et al. Correlations between leptin, body composition, bone mineral density, and bone metabolism in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2005 Jun;37(5):2151-3. PubMed PMID: 15964364.
41. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *International journal of obesity*. 2007 Feb;31(2):213-20. PubMed PMID: 16755284.
42. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of internal medicine*. 2005 Feb;257(2):167-75. PubMed PMID: 15656875.
43. Martos-Moreno GA, Burgos-Ramos E, Canelles S, Argente J, Barrios V. [Analysis of insulin and cytokines during development using a multiplexed immunoassay: implications in pediatrics]. *Anales de pediatria*. 2011 Jun;74(6):356-62. PubMed PMID: 21349782. Determinacion de insulina y citocinas durante el desarrollo mediante inmunoensayo multiple: implicaciones en pediatria.
44. Teplan V, Schuck O, Racek J, Siroka R, Haluzik M, Kudla M, et al. Asymmetric dimethylarginine and adiponectin after renal transplantation: role of obesity. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2008 Jan;18(1):154-7. PubMed PMID: 18089463.
45. Madziarska K, Klinger M. New-onset posttransplant diabetes mellitus begins in the dialysis period. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2012 Jan;22(1):162-5. PubMed PMID: 22200435.
46. Sharif A, Ravindran V, Dunseath G, Luzio S, Owens DR, Baboolal K. Comparison of rival metabolic syndrome classifications against pathophysiological markers in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Feb 15;89(3):347-52. PubMed PMID: 20145527.
47. Diamond FB, Jr., Cuthbertson D, Hanna S, Eichler D. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2004 Aug;17(8):1069-75. PubMed PMID: 15379417.
48. Shu KH, Tsai IC, Ho HC, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, et al. Serum adiponectin levels in renal transplant recipients with and without metabolic syndrome. *Transplantation proceedings*. 2012 Apr;44(3):676-9. PubMed PMID: 22483466.

9. ANEXOS.

Indice de masa corporal (IMC)

TABLA 1. Cortes internacionales de IMC para sobrepeso y obesidad por sexo.

Años	SOBREPESO		OBESIDAD	
	IMC 25Kg/m ²		IMC 30Kg/m ²	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
2	18.4	18.0	20.1	19.8
2.5	18.1	17.8	19.8	19.6
3	17.9	17.6	19.6	19.4
3.5	17.7	17.4	19.4	19.2
4	17.6	17.3	19.3	19.2
4.5	17.5	17.2	19.3	19.1
5	17.4	17.2	19.3	19.2
5.5	17.5	17.2	19.5	19.3
6	17.6	17.3	19.8	19.7
6.5	17.7	17.5	20.2	20.1
7	17.9	17.8	20.6	20.5
7.5	18.2	18.0	21.1	21.0
8	18.4	18.4	21.6	21.6
8.5	18.8	18.7	22.2	22.2
9	19.1	19.1	22.8	22.8
9.5	19.5	19.5	23.4	23.5
10	19.8	19.9	24.0	24.1
10.5	20.2	20.3	24.6	24.8
11	20.6	20.7	25.1	25.4
11.5	20.9	21.2	25.6	26.1
12	21.2	21.7	26.0	26.7
12.5	21.6	22.1	26.4	27.2
13	21.9	22.6	26.8	27.8
13.5	22.3	23.0	27.3	28.2
14	22.6	23.3	27.6	28.6
14.5	23.0	23.7	28.0	28.9
15	23.3	23.9	28.3	29.1
15.5	23.6	24.2	28.6	29.3
16	23.9	24.4	28.9	29.4
16.5	24.2	24.5	29.1	29.6
17	24.5	24.7	29.4	29.7
17.5	24.7	24.9	29.7	29.8
18	25.0	25.0	30.0	30.0

TABLA 2. Concentraciones plasmáticas de triglicéridos en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.^{33,34}

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

TABLA 3. Concentraciones plasmáticas de Colesterol Total en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.^{33,34}

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

TABLA 4. Concentraciones plasmáticas de HDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles.³⁴

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

Tabla 5. Circunferencia de cintura en niños y adolescentes (percentilas).³¹

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Tabla 6. Los valores del índice HOMA-IR y la distancia a 1 (la esquina superior izquierda de la curva ROC) para cada percentil HOMA.^{31,32}

Percentile (cut-off)	HOMA	Distance to 1
5	0.756	0.94
10	0.972	0.87
15	1.173	0.80
20	1.310	0.74
25	1.507	0.66
30	1.612	0.60
35	1.747	0.53
40	1.855	0.47
45	1.951	0.42
50	2.069	0.38
55	2.182	0.35
60	2.275	0.31
65	2.396	0.34
70	2.557	0.36
75	2.827	0.36
80	3.141	0.49
85	3.605	0.60
90	4.105	0.68
95	4.849	0.87

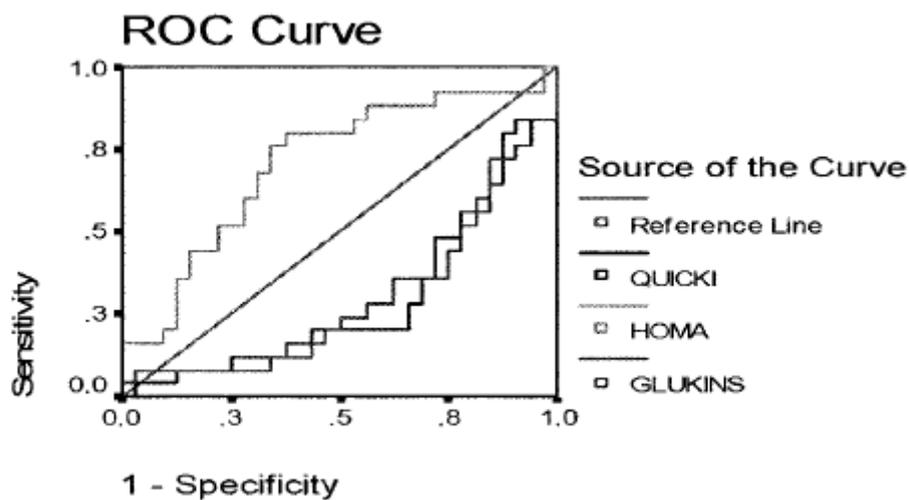
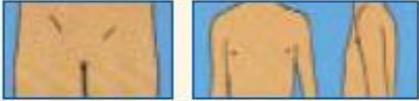
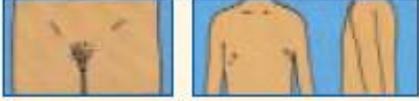
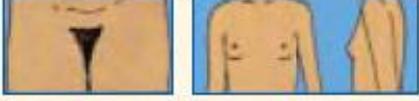
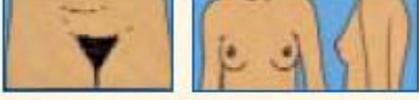


Figura 2. Escalas de Tanner en niñas.

	Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.
	Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Tomado de Tanner 1962.

Figura 3. Escalas de Tanner en niños.

	Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.
	Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
	Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Tomado de Tanner 1962.



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

México D.F., _____ de 201_____.

Título del estudio: BIOMARCADORES RELACIONADOS AL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS POSTRASPLANTE RENAL.

Introducción

Deseamos a invitarlo a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.

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.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que la de su hijo(a).

Antes de decidir participar, lea con cuidado el presente documento y tómese el tiempo que requiera para realizar cualquier pregunta o discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación, con su familia o con cualquier otro profesional de la salud.

Finalidad del estudio

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y los que reciben trasplante renal tienen alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, de hecho es la principal causa de muerte en pacientes con trasplante renal. Dentro los factores que condicionan esta afección está el desarrollo de síndrome metabólico.

El propósito del estudio es determinar si la disminución de hormonas en sangre después del trasplante renal pueden predecir el desarrollo del síndrome metabólico, para así dar un tratamiento individualizado de forma oportuna.

Procedimiento del estudio

Se ha invitado a participar a su hijo(a) ya que recibirá trasplante renal y podremos monitorearlo(a) a partir de este momento durante un año, para determinar la presencia de desarrollo de síndrome metabólico.

Si usted acepta que su hijo participe en este estudio pasará lo siguiente

Se le tomarán muestras de sangre: 1 día antes del trasplante (no se realizará una punción adicional, la sangre se obtendrá de las muestras que de forma rutinaria se toman a estos pacientes). Así como mediciones de peso, talla por parte del servicio de nutrición; y toma de signos vitales por enfermería.

Se realizarán consultas de seguimiento al mes, 3, 6, 9 y 12 meses siguientes al trasplante.

En cada visita se realizará un examen físico completo (antropométrico y toma de signos vitales), creatinina sérica, colesterol total, triglicéridos, glucosa, adiponectina, leptina, HOMA-IR.

Riesgos y molestias

Las muestras de sangre se toman por punción venosa y su niño (a) presentará dolor en el sitio de la punción; este dolor cede en los siguientes minutos después de la punción.

Beneficios

El beneficio que mi hijo(a) tendrá es consejo nutricional (dieta y ejercicio), y en caso de presentarlo, la detección oportuna del síndrome metabólico con su manejo subsecuente. La información que se obtenga del estudio permitirá conocer mejor este padecimiento y servirá para refinar las estrategias de manejo.

Procedimientos alternativos y costos

Actualmente sólo se da recomendación de dieta y ejercicio general a los pacientes post-trasplante en general, sin un manejo y seguimiento específico de su realización y valoraciones nutricionales subsecuentes.

No tendrá costo para usted ni las valoraciones médicas, nutricionales; ni las pruebas de laboratorio.

Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que se realizará a su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los resultados de los exámenes practicados en la muestra de sangre de su hijo. Solamente usted y los médicos conocerán el resultado del estudio.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

No existen riesgo de presentarse eventos adversos relacionados al estudio.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debe comunicarse con los médicos que participan en este estudio: Dra. Mara Medeiros, Dra. Desirée López González, Dr. Saul Valverde Rosaso, del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 1135, 1205 y 1207; Dra. Patricia Medina Bravo del Departamento de Endocrinología; M en C Maria Inés del Pilar García Roca, Biol. Ana María Hernández Sánchez, QFB. Lourdes Ortiz Vázquez, del Departamento de Investigación en Nefrología; M.C. Georgina Toussein Martínez de Castro del Departamento de Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

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.

Estoy de acuerdo en que mi hijo participe en el estudio Sí _____ No _____

Nombre del sujeto de estudio, padre, madre o tutor responsable del niño con letra de molde:

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dra. Mara Medeiros Domingo _____
Investigador Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez #162. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México
DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2366
Cel. 55 1474 4239

Dra. Desirée López González _____
Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México
DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2366
Cel. 55 4339 9615



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

México D.F., _____ de 201 _____.

Título del estudio: BIOMARCADORES RELACIONADOS AL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS POSTRASPLANTE RENAL.

Estamos realizando un estudio de investigación sobre el desarrollo de síndrome metabólico en niños y adolescentes que reciben trasplante renal. Los estudios de investigación nos permiten aprender más acerca de ciertos problemas de salud, como el síndrome metabólico, que presentan algunos niños que reciben trasplante renal. Te estamos invitando a participar en este estudio, en el cual te valoraremos durante un año después del trasplante, al acudir a las citas de nefrología, realizándote mediciones "antropométricas" y toma de muestras de sangre; para evaluar si la disminución de ciertas hormonas en sangre después del trasplante renal pueden predecir el desarrollo del síndrome metabólico, para así dar un tratamiento individualizado de forma oportuna.

Si decides participar en el estudio, serás revisado por un médico y una nutrióloga, para que contestes algunas preguntas acerca de tu alimentación, actividad física, así como evaluar los niveles de ciertas hormonas en tu sangre. Uno de los investigadores te realizará un examen físico y te medirá tu peso, estatura y signos vitales.

Tu participación consistirá en permitir dichas evaluaciones tanto de mediciones en tu cuerpo, como toma de muestras de sangre cada 3 meses durante un año.

Este estudio nos proporcionará más conocimientos acerca de los niveles de ciertas hormonas desde el momento del trasplante hasta el desarrollo del síndrome metabólico, que compartiremos con otros médicos y así poder ayudar a otros niños o adolescentes para tomar medidas oportunas y evitar o disminuir la frecuencia del desarrollo del síndrome metabólico.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma y te daremos una copia de este papel.

Estoy de acuerdo en participar Sí _____ No _____

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dra. Mara Medeiros Domingo _____

Jefa del Laboratorio de Investigación en Nefrología

Dr. Márquez #162. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México

DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1205

Dra. Desirée López González _____

Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México

DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1205



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____
 No. Expediente _____
 Edad: _____ años _____ meses, Fecha de nacimiento: _____
 Sexo: Masculino () Femenino ()
 Dirección: _____
 Teléfono: _____ Celular _____
 Nombre del familiar: _____
 Dirección: _____ Teléfono: _____
 Datos de Contacto: _____

1. Fecha del trasplante: (día/mes/año) _____
2. Tipo de trasplante: Vivo relacionado () Cadavérico ()
3. Estadio de Tanner: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()
4. Causa de Insuficiencia Renal Crónica: Congénita () Adquirida ()
5. Fecha de diagnóstico de falla renal crónica(día/mes/año) _____
6. Fecha de inicio de diálisis (día/mes/año) _____
 Tiempo en diálisis (Especificar años/meses/días)
7. Tipo de diálisis: peritoneal () Hemodiálisis () ninguno ()

	Basal (pretrasplante)	Visita 1 (1 mes)	Visita 2 (3 meses)	Visita 3 (6 meses)	Visita 4 (9 meses)	Visita 5 (12 meses)
Peso						
Talla						
IMC						
Cintura						
TA						
Leptina						
Adiponectina						
HDL						
TGL						
Glucosa						
Insulina						
HOMA-IR						
Creatinina/Schwartz						
Actividad Física						
Tiempo min/día						
Frecuencia día/sem						
Apego a dieta						
Tipo de inhibidor de calcineurina						
Bolos de esteoide (dosis acumulada)						