

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



“Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS”.

**Tesis para obtener el Diploma en la Especialidad de :
NEFROLOGIA PEDIATRICA.**

Presenta:

Alejandro Macario Reynoso Ramírez.

INVESTIGADOR RESPONSABLE :

Dr. Gustavo Pérez Cortés

Pediatra Nefrólogo.

Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.

Guadalajara, Jalisco México 2013



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.

“Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS”

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Alejandro Macario Reynoso Ramírez
Residente de segundo año Nefrología pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría CMNO
Email: maca.reynoso@gmail.com

TUTOR DEL PROYECTO

Dr. Gustavo Pérez Cortés.
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica
UMAE Hospital de pediatría CMNO
E-mail: gustavonefro@yahoo.com



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE ATENCION MEDICA
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

No. DE AUTORIZACION DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION:
2013 – 1302 – 023

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el
aval de su Director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

ALEJANDRO MACARIO REYNOSO RAMÍREZ

**“SÍNDROME METABÓLICO. SEGUIMIENTO DESPUÉS DE
18 MESES DEL TRASPLANTE RENAL,
EN RECEPTORES ATENDIDOS EN LA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO, IMSS”**

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. GUSTAVO PÉREZ CORTÉS

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD:
Dr. JOSÉ ALBERTO TLACUILO PARRA

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2013

INDICE

Contenido	PÁGINA
<hr/>	

PORTADA	1
OFICIO AUTORIZACION PARA IMPRESION.....	2
INDICE.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEORICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
JUSTIFICACION.....	44
OBJETIVOS.....	46
MATERIAL Y METODOS.....	47
RESULTADOS.....	57
ANALISIS ESTADISTICOS.....	73
DISCUSION.....	74
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFIA.....	82
ANEXOS.....	89

RESUMEN

Reynoso Ramírez Alejandro Macario, Pérez Cortes Gustavo. **Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.**

Antecedentes: La UMAE, HP, CMNO es el centro con mayor número de trasplantes pediátricos por año a nivel nacional, con un promedio de 65 procedimientos al año, la mayoría de ellos de donador vivo relacionado. En niños mexicanos la prevalencia de síndrome metabólico se ha estimado en un 6.5 a 7.9%. Estudios realizados en pacientes adultos pos-trasplantados renales muestran una prevalencia cinco veces mayor que en la población general.

Objetivo: Comparar la frecuencia de Síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, después de 18 meses del trasplante renal, en un grupo de pacientes pediátricos que se evaluó de manera previa, en la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

Material y métodos: Cohorte retrospectivo. Universo de estudio pacientes Universo de estudio. Pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, que fueron intervenidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS; en el periodo del 29 de marzo al 31 de julio del 2010. Tamaño de la muestra. Criterios de inclusión: 1. Pacientes que fueron sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado en el período referido y cumplan con las determinaciones clínicas a 18 o más meses de seguimiento. Criterios de exclusión 1.-Pacientes que durante su evaluación presenten datos clínicos y/o para-clínicos de rechazo recibiendo tratamiento con prednisona en esquema de descenso u otra patología aguda que altere temporalmente los parámetros clínicos o bioquímicos del estudio. Criterios de eliminación. 1. Paciente egresados a otra unidad hospitalaria que no acudan a su evaluación. 2. Pacientes con pérdida del injerto o fallecidos durante el periodo de seguimiento. 3. Pacientes con determinaciones clínicas o analíticas incompletas.

Resultados: Para el diagnóstico síndrome metabólico se utilizaron los criterios de la ATP. Antes del trasplante se encontró una prevalencia de 13% , a los 3 meses del trasplante renal se observó que se elevó a 29%, y nosotros después de 18 meses de seguimiento se observamos que se redujo a 14.3%. Consideramos que existió una mayor prevalencia a los 3 meses debido a que los pacientes recibían dosis mayores de inmunosupresión.

INTRODUCCION.

El síndrome metabólico (SM) conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales asociados. (1)

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X. De esta manera, se considera al síndrome metabólico como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer en forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina parece ser genético o adquirido.

El síndrome metabólico cada vez más frecuente en niños y adolescentes. En niños Mexicanos la prevalencia de síndrome metabólico se ha estimado en un 6.5 a 7.9%. Sin embargo, estudios realizados en pacientes postrasplantados renales muestran una prevalencia cinco veces mayor que la población general. Por tanto este estudio tuvo como objetivo comparar la frecuencia de Síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, después de 18 meses del trasplante renal, en un grupo de pacientes pediátricos que se evaluó de manera previa, en la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

ANTECEDENTES .

HISTORIA:

Fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. Las primeras descripciones sobre alteraciones metabólicas complejas datan de la década de los años veinte del pasado siglo por parte de Kylin, médico sueco que definió la asociación entre hipertensión arterial, hiperglucemia y gota (2). En 1947, Vague publicó un artículo en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y los eventos cardiovasculares (3). Veinte años después, Avogaro et al documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión (4)

Después de numerosos acercamientos, fue Reaven el primero en sugerir en 1988; una serie de factores de riesgo coronario que incluían: intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia, los cuales tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome, que denominó "X", en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico. (5,6).

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X. De esta manera, se considera al SM como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero. No se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y

la inactividad física favorecen al desarrollo de insulinoresistencia, y a su vez se ha asociado con proteinuria. (5,7)

El SM ha alcanzado la magnitud de "epidemia", convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI y su mayor consecuencia adversa es la morbilidad y mortalidad por patologías cardiovasculares.

MARCO TEORICO

El síndrome metabólico (SM) conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales asociados. (1).

DEFINICIONES:

“El SM es un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial y obesidad.(8)

Hasta 1998 las investigaciones sobre el tema se enfrentaron a la falta de una definición universalmente aceptada, el síndrome fue definido de múltiples formas, posiblemente impidiendo progresar en el entendimiento de su fisiopatología y patogénesis. (9)

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue la primera organización en proponer una definición estandarizada del síndrome. Este grupo enfatizó el papel central de la resistencia a la insulina (RI), que es difícil de medir en la práctica diaria, pero aceptó evidencias indirectas, como la alteración de la glucosa en ayunas, tras carga y la DM2. Entonces según los criterios de la OMS, para diagnosticar el SM, el paciente debe mostrar marcadores de RI, más dos factores

de riesgo adicional, que incluyen obesidad medida por índice de masa corporal (IMC) y/o relación cintura-cadera, hipertensión, hipertrigliceridemia, nivel de colesterol HDL bajo y microalbuminuria. (10).

Tabla I. Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del SM 1998	
Parámetros principales	Definición
Intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus tipo2	Glucemia de ayuno ≥ 110 mg/dL y/o 2 hrs. postcarga ≥ 140 mg/ dL
Resistencia a la insulina con tolerancia a la glucosa normal	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglucémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	
Presión arterial	$\geq 140/ 90$ mmHg
Triglicéridos	≥ 150 mg/Dl
HDL colesterol	Hombres < 35 mg/ dL Mujeres < 39 mg/ dL
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal: Hombres >102 cm y Mujeres >88 cm Índice cintura/cadera: Hombres >0.9 y Mujeres >0.85 Índice de Masa Corporal: >30 kg/ m ²
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 μ g/ min

En 1999 el European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) desarrollo una versión modificada de la definición de la OMS. Este grupo empleó el término síndrome de resistencia a la insulina, más que el de SM, e introduce como necesaria la demostración de la RI, con medición de niveles plasmáticos de insulina mayores al percentil 75, junto con otros dos factores, que incluyen obesidad central medida por perímetro abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y/o HDL bajo, y estados de prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas y/o intolerancia a los carbohidratos). Una diferencia importante con el grupo de la OMS, es que excluyen a los pacientes con DM2, sin embargo todavía mantenía la resistencia frente a la insulina como un componente esencial,

dado que se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del síndrome metabólico. (10)

Tabla 2. Criterios propuestos por la European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) para el diagnóstico del SM 1999	
Parámetros principales	Definición
Hiperinsulinemia	Cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.
Resistencia a la insulina	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglucémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	
Obesidad central	Circunferencia abdominal: Hombres >94 cm y Mujeres >80 cm Índice cintura/cadera: Hombres >0.9 y Mujeres >0.85 Índice de Masa Corporal: >30 kg/ m ²
Presión arterial	≥140/ 90 mmHg
Triglicéridos	≥150 mg/ dl
HDL colesterol	Hombres < 35 mg/ dL Mujeres < 39 mg/ dL
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 µg/ min

En 2001 el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), introdujo sus propios criterios para diagnosticar el SM. El panel no hizo necesaria la demostración directa de la RI, ni obligó la presencia de un factor único para el diagnóstico como los anteriores. Pero en su lugar, estableció la presencia de 3 de 5 factores, que incluían obesidad abdominal medida por perímetro abdominal, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR (102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres), hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial elevada >130/85 mm Hg (no necesariamente en rango de HTA) y glicemia elevada, incluyendo DM. En la definición original del 2001, el punto de corte de la glicemia para ser criterio de SM

era de 110 mg/dl (6.1 mmol/l), pero en 2004 con la actualización de la American Diabetes Asociación se modificó a 100 mg/dl (5.6 mmol/l). (11).

Tabla 3. Criterios propuestos por la NCEP (ATP III.)Año 2001	
Parámetro principal	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal: Hombres >102 cm y Mujeres >88 cm
Otros parámetros	
Presión arterial	≥130/ 85 mmHg
Triglicéridos	≥150 mg/ dl
HDL colesterol	Hombres < 40 mg/ dL Mujeres < 50 mg/ dL
Glicemia basal en ayunas	≥ 110 mg/dL

En el año 2002, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico. La AACE recogió cuatro factores como alteraciones identificativas del síndrome metabólico: elevación de la concentración de triglicéridos, disminución de la concentración de colesterol HDL, incremento de la presión arterial y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del síndrome metabólico debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina, más que una consecuencia de ésta. (12).

En 2005, la Internacional Diabetes Foundation (IDF) publicó sus propios criterios. Este grupo deja como criterio necesario la obesidad, enfatiza que la mejor medida es el perímetro abdominal (por su alta correlación con RI) sumado a dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, HDL bajo, tensión arterial elevada >130/85 mm Hg, glicemia >100 mg/dl incluyendo DM. En este documento se reconocen las diferencias étnicas para la obesidad abdominal. La definición de la IDF surge entonces como una definición estandarizada internacional subrayando la necesidad de valores umbral para definir cada uno de los componentes tomando en consideración las características poblacionales y origen étnico de la población estudiada. Aspecto que ha dificultado la comparación de la incidencia del síndrome metabólico en los distintos grupos de población. (13)

La definición de la IDF ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico. El aumento del perímetro de la cintura, que es un parámetro sustituto bien aceptado de la adiposidad abdominal, se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. En esta definición se incorporan los valores umbral del perímetro de la cintura referidos a los distintos grupos étnicos, dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población (14,16).

Tabla 4. Criterios propuestos por la International Diabetes Federation Año 2005	
Parámetro principal	Definición
Obesidad central	Perímetro de cintura con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos.
Mas dos de los factores siguientes:	
Presión arterial	≥130/ 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente.
Triglicéridos	≥ 150 mg/ dL o tratamiento específico de esta alteración lipídica.

HDL colesterol	Hombres < 40 mg/ dL Mujeres < 50 mg/ dL o tratamiento específico de esta alteración lipídica
Glicemia basal en ayunas	≥ 100 mg/dL o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente. Si la glicemia en ayunas es ≥ 100 mg/dl se recomienda fuertemente la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

Finalmente en el 2005 posterior a la publicación de la definición de la IDF, la American Heart Association y el National Heart Lung and Blood Institute publican declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico en las que se recoge una clasificación ATP-III actualizada. En la clasificación ATP-III actualizada la definición de SM debe cumplir con tres de los cinco criterios: obesidad central por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia o en tratamiento farmacológico, HDL bajo o en tratamiento farmacológico, tensión arterial elevada >130/85 ó con tratamiento antihipertensivo, glicemia basal elevada o en tratamiento farmacológico para hiperglicemia. En este documento consideran que en población con perímetro abdominal limítrofe (hombres entre 94 y 101 cm y mujeres entre 80 y 87 cm) pueden exhibir características de la RI como: DM2 en familiar en primer grado de comienzo en <60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C reactiva (PCR) >3 mg/dl, microalbuminuria, glicemia post-carga alterada, apoB elevada. Esta versión actualizada de la definición ATP-III y los nuevos criterios propuestos por la IDF permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes. Además, no sólo los criterios ATP-III e IDF son virtualmente idénticos, sino que también lo son sus recomendaciones respecto al tratamiento clínico. (16).

La evolución histórica en la definición del síndrome metabólico ha concluido en la definición de la IDF y la ATP-III actualizada, internacionalmente aceptadas, mas sin embargo, aun son motivo de múltiples controversias, hay consenso en que constituyen una herramienta clínica útil para identificar a pacientes en riesgo de

presentar EVC por su factibilidad para aplicarse en la práctica médica cotidiana (17), sin embargo con fines de investigación también ha sido documentada la utilidad de su predecesor inicial definido por la OMS empleando la técnica del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico para determinar la resistencia a la insulina, como un método sensible para diagnóstico de este componente del síndrome. (10)

SINDROME METABOLICO EN NIÑOS

La epidemia de obesidad se ha extendido hasta los grupos poblacionales más jóvenes; llegando a afectar en una elevada proporción a niños y adolescentes. Asociado a la obesidad, en los últimos años se ha incrementado en estos pacientes la incidencia y prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensión arterial; con una presencia precoz de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y la aorta, aumentando la morbilidad y mortalidad de etiología cardiovascular aterosclerótica. Circunstancias en útero predisponen al niño a desordenes tales como la obesidad, alteración del metabolismo de los carbohidratos y SM. Además la urbanización, los hábitos alimenticios y el estilo de vida en que predomina el sedentarismo son los principales contribuyentes a este desorden (18).

La relación entre la resistencia a la insulina y los componentes del SM ha sido ampliamente investigada en niños y adolescentes, observando que a mayor número de componentes presentes menor es la sensibilidad a la insulina. Esto indica que los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el síndrome metabólico en adultos se encuentran ya presentes niñez. No existen criterios uniformes para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes. Esto ha ocasionado que a la variabilidad propia de la prevalencia del síndrome en diferentes poblaciones, se agreguen las diferencias derivadas del empleo de varios criterios para definirlo. (19)

Al igual que como sucedió en adultos, al no haber un consenso en la definición de SM en niños varios autores (Chen et al., 2000; Cook et al., 2003; Raitakari et al., 1995; Weiss et al., 2004) utilizaron los componentes del síndrome publicando su propia definición al respecto de su población pediátrica de estudio.(19). De las diversas definiciones, sin duda la que tuvo inicialmente mayor reproductividad en estudios subsecuentes fue la de Cook et. al. en un intento de unificar criterios, propusieron una definición pediátrica modificando los criterios establecidos por la ATP-III para adultos y aplicándola a adolescentes entre 12 y 19 años con la información obtenida de la tercera encuesta Nacional en Salud y Nutrición 1988-1994 en adolescentes americanos en uno de los primeros estudios que evaluaron la prevalencia de este síndrome en la adolescencia. En este panel, el síndrome metabólico fue definido por la presencia de tres o más de los siguientes componentes: 1) obesidad central (circunferencia de la cintura \geq percentil 90 en mujeres y hombres), 2) concentraciones elevadas de triglicéridos (≥ 110 mg/dL), 3) niveles de colesterol bajos (≤ 40 mg/dL en hombres y mujeres), 4) presión arterial elevada (sistólica o diastólica \geq la percentil 90 para la edad, género y altura), y 5) niveles de glucosa de ayuno elevados (≥ 100 mg/dL). Esta definición fue adoptada por los siguientes estudios que evaluaron prevalencia, fisiopatología y efecto en aterosclerosis y ECV en niños en los años siguientes a su publicación. (20)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SM NCEP-ATP III		
Adaptación de S. Cook para niños y adolescentes (20)		
CRITERIOS	ADULTOS	NIÑOS
Perímetro de cintura	≥ 102 cm (hombres) ≥ 88 cm (mujeres)	\geq Percentil 90 \geq Percentil 90
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	≥ 150	≥ 110
Colesterol HDL bajo (mg/dl)	≤ 40 (hombres) ≤ 50 (mujeres)	≤ 40 ≤ 40
Presión arterial elevada	$\geq 135/85$	\geq Percentil 90
Glicemia en ayunas elevada	≥ 110 mg/Dl	≥ 100 mg/dL

Posteriormente, Ferranti et al. Utilizaron la misma información modificando los valores para definir el síndrome como los siguientes: circunferencia abdominal mayor del percentil 75 para la edad y el sexo, hipertrigliceridemia superior a 100 mg/dL, concentración de c-HDL <50 mg/dL, presión arterial superior al percentil 90 para edad, sexo y talla, y glucemia > 110 mg/dL. Con estos criterios, un tercio de los niños obesos norteamericanos padecen SM. (21)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SM	
Modificados por Ferriani para niños y adolescentes (21)	
CRITERIOS	NIÑOS
Perímetro de cintura	≥ Percentil 75
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	≥ 100
Colesterol HDL bajo (mg/dl)	≤ 50
Presión arterial elevada	≥ Percentil 90
Glicemia en ayunas elevada	≥ 110 mg/dl

Otro de los principales estudios sobre SM en adolescentes es el publicado por Weiss et al utiliza los mismos criterios que Cook y Ferranti sin embargo propone el IMC para diagnosticar la obesidad, la necesidad de una prueba de tolerancia a la glucosa, así como percentiles 95 para los valores de triglicéridos, presión arterial, circunferencia de cintura y percentil 5 para HDL de acuerdo a edad y género.(22)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SM	
Modificados por Weiss para niños y adolescentes (22)	
CRITERIOS	NIÑOS

Perímetro de cintura ó IMC	\geq Percentil 95 +o $\geq + 2$ DS
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	\geq Percentil 95
Colesterol HDL bajo (mg/dl)	\leq Percentil 5
Presión arterial elevada	\geq Percentil 95
Glicemia a las 2 hrs	≥ 140 mg/dL y < 200 mg/dl

En el año 2007 la Federación Internacional de Diabetes (FID) plantea la existencia del problema metabólico en niños y adolescentes teniendo en cuenta el hecho de que hasta la fecha no existe una definición unificada que evalúe el riesgo ni los resultados en estos grupos de edad, por lo que publica una adaptación de su definición de síndrome metabólico en adultos para niños y adolescentes, utilizando diferentes umbrales para cada criterio y adaptados según edad y género. Al igual que sucede con el criterio para los adultos, concluye que esta definición es un punto de partida; con expectativas a modificar según vaya apareciendo nueva información (18, 23)

Se utilizan múltiples variables para definir la obesidad en niños. Sin embargo, el perímetro de la cintura, al igual que sucede con los adultos, es un factor independiente que predice la insensibilidad a la insulina. Se han utilizado percentiles en lugar de valores absolutos del perímetro de la cintura para compensar la variación debida al grado de desarrollo y el origen étnico dentro de este grupo de edad. Los niños con un perímetro de cintura por encima del percentil 90 tienen más probabilidades de tener múltiples factores de riesgo que quienes tienen un perímetro de cintura por debajo de dicho nivel. Varios estudios que intentan calcular la prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes ya han utilizado el percentil 90 como umbral del perímetro de cintura. Estos datos, en combinación con la contundente evidencia de los peligros de la obesidad abdominal en adultos, respaldan el uso del percentil 90 como condición

esencial para el diagnóstico del síndrome metabólico en niños y adolescentes. La FID ha decidido utilizarlo. (24)

Debido a los problemas de desarrollo que presentan las diferencias por edades en niños y adolescentes, la definición de la FID se divide según los grupos de edad: de 6 a 9 años; de 10 a 15, y de 16 años o más. En los tres grupos, la obesidad abdominal es la condición esencial para el diagnóstico del síndrome metabólico. Los niños de menos de 6 años han quedado fuera debido a que no hay datos suficientes sobre este grupo de edad. El grupo de trabajo sobre Epidemiología y Prevención de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes ha publicado en relación a la definición de SM en niños, el hecho de que con menos de 10 años, no debería diagnosticarse el síndrome metabólico; sin embargo, deberían realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares del síndrome, diabetes tipo 2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad. (25) En el caso de los niños de 10 ó más años, se puede realizar un diagnóstico de síndrome metabólico cuando exista obesidad abdominal unida a la presencia de dos o más componentes (alto nivel de triglicéridos, bajo nivel de colesterol HDL, hipertensión, alto nivel de glucosa en sangre). La tensión arterial, el nivel de lípidos, la sensibilidad a la insulina y la distribución de las dimensiones del organismo pueden cambiar con la edad y el desarrollo de la pubertad por lo que los criterios se adhieren a los valores absolutos presentados en la definición para adultos de la FID, excepto en que se recomiendan percentiles de perímetro de cintura y se utiliza un umbral único (y no adaptado según género) para el colesterol HDL. El criterio para adultos de la FID se puede utilizar en el caso de los adolescentes de 16 años o más, incluida la medición del perímetro de cintura de los adultos. (25)

El consenso publica esta definición como la más reciente y aplicable a la práctica clínica para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes, sin embargo hace por igual énfasis en la necesidad de continuar trabajos de investigación a fin de identificar criterios de definición óptimos para el síndrome y el riesgo futuro de

diabetes y enfermedad cardiovascular en este grupo de edad. También se recomiendan estudios a largo plazo de cohortes multiétnicas desde la infancia a la edad adulta con el fin de determinar la historia natural del síndrome y la eficacia de las intervenciones, especialmente las que afectan al estilo de vida. (26)

DEFINICION DE LA FID DEL GRUPO DE RIESGO Y SM EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (24)					
GRUPO DE EDAD (AÑOS)	OBESIDAD (PC)	TRIGLICERIDOS	C-HDL	TENSION ARTERIAL	GLUCOSA (mmol/L) o DMT2 manifiesta
De 6 a < 10	≥ Percentil 90	No se puede diagnosticar el SM, aunque deberán realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares de SM, DMT2, Dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad.			
De 10 a < 16	≥ Percentil 90 o del umbral para adultos si es inferior	≥ 150 mg/dl	≤ 40 mg/dL	Sistólica ≥ 130 mmHg Diastólica ≥ 85 mmHg	≥ 100 mg/dl o DMT2 manifiesta
≥ 16	Usar los criterios de la FID para adultos				

Una última clasificación propuesta por Goodman et al quienes plantean la dificultad diagnóstica para el SM en adolescentes, surge a partir de la definición de SM de la Asociación Americana de Cardiología (AAC) para adultos, empleando los mismos criterios diagnósticos con adaptación a referencias estándar pediátricas para presión arterial, circunferencia de cintura, triglicéridos y colesterol HDL. El punto de corte para glucosa fue idéntico al empleado en la definición para adultos (100 mg/dl). En la definición pediátrica de la AAC el punto de corte para otros criterios son: presión arterial superior al percentil 90 ajustada para edad, sexo y talla, circunferencia de cintura superior al percentil 90 ajustada para edad, sexo y grupo étnico, colesterol HDL inferior al percentil 10 ajustada para raza y

sexo, triglicéridos mayor a 110 mg/dl. Se definió SM si se cumplían 3 de los 5 criterios. (27)

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia del síndrome metabólico varía según la definición empleada para determinarlo, así como de la edad, sexo, origen étnico y estilo de vida. Cuando se emplean criterios de la OMS, la prevalencia del SM varía del 1,6 al 15 % en dependencia de la población estudiada y del rango de edad. El estimado de prevalencia en EE.UU. es del 22 %, con variaciones del 6,7 % en las edades de 20 a 43,5 años a 43,5 % en los mayores de 60 años, la diferencia por sexo no es estadísticamente significativa (23,4 % en mujeres y 24 % en hombres). (28)

En México se realizó un estudio en el cual se demostró que existe una elevada prevalencia del síndrome metabólico entre la población, más de 6 millones de personas si aplicamos los criterios propuestos por la OMS, y más de 14 millones de mexicanos estarían afectados si se aplican otros criterios. La Encuesta Nacional de Salud 2000 demostró una prevalencia de obesidad del 24%, en población mexicana mayor de 20 años (29) mientras que la prevalencia de SM según los criterios del *National Cholesterol Education Program* (con modificación de los valores de cintura conforme la Federación Internacional de Diabetes), tiene una prevalencia de 42.3% en los adultos mexicanos mayores de 20 años (30).

En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi el 50 %, llega a más del 80 % en personas diabéticas y al 40 % en personas con intolerancia a la glucosa. (30)

Al igual que sucede en adultos la prevalencia en población pediátrica varía en relación a la población de estudio y a la definición empleada, aun con mayor variabilidad en relación a las múltiples definiciones publicadas por diversos autores en este grupo de edad. En Europa, la prevalencia del síndrome metabólico en niños es variable, desde un 33% en el Reino Unido hasta un 27 y 9% en Turquía y Hungría, respectivamente. En España, por su parte, un estudio demostró que la prevalencia es de un 17-18% en la población pediátrica con obesidad moderada.

La falta de un consenso explica las diferencias encontradas en la prevalencia del SM según el criterio utilizado para definirlo. (31)

En 2430 adolescentes de 12 a 19 años de edad que participaron en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), la prevalencia global en Estados Unidos de Norteamérica del SM (utilizando la definición modificada del ATP III) fue de 4.2%, siendo más común en el sexo masculino (6.1%) que en el femenino (2.1%). Al analizar los resultados según el IMC el SM fue mucho más frecuente en los adolescentes con $IMC \geq$ percentil 95 (28.7%) que en aquellos entre las percentiles 85 y 95 (6.8%), o con $IMC <$ percentil 85 (0.1%). También se observó que la prevalencia de SM es mayor en México-americanos (5.6%) que en blancos (4.8%) y en afro-americanos (2.0%). (32)

Finalmente en nuestro país son dos los principales estudios que han evaluado la presencia de SM en niños, el primero realizado por Rodríguez y col., quienes determinaron la prevalencia de síndrome metabólico según el NCEP/ATPIII en 965 niños y adolescentes entre 10-18 años. La prevalencia de obesidad fue de 28%, la disminución de HDL-c 20%, hipertrigliceridemia 10%, hiperglicemia 8% y se encontró hipertensión arterial en un 7%. La prevalencia de síndrome metabólico reportada fue de 6,5% (33), un estudio más reciente realizado aleatoriamente en escuelas secundarias del estado de México incluyendo a 3121 adolescentes de 12 a 16 años de edad utilizando el mismo criterio del estudio NHANES III. La prevalencia fue de 7.2% (6.9% en hombres y 7.6% en mujeres). El síndrome se encontró en 1.3%, 18.4% y 58.6% de los adolescentes con IMC normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. (34)

Como se aprecia, no existe una definición unánimemente aceptada y aplicada por la comunidad científica. A pesar de ello puede concluirse que, independientemente de la definición utilizada, su prevalencia es elevada en pacientes pediátricos con obesidad o sobrepeso. (31)

DESCRIPCION DE CADA CRITERIO

Síndrome Metabólico y Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una respuesta biológica inferior frente a niveles normales o superiores de insulina (endógena o exógena) y sería el factor inicial en el síndrome metabólico. En la pubertad se produce un aumento transitorio de la insulinoresistencia. La insulinoresistencia se manifiesta por un descenso del transporte de glucosa estimulado por la insulina a nivel del músculo esquelético y los adipocitos, y por un deterioro de la supresión de la salida de glucosa desde el hígado inducida por la insulina; como consecuencia para mantener la homeostasis de la glucosa se incrementa la secreción endógena de insulina, lo cual se traduce en un hiperinsulinemia compensadora. (35)

Existen factores constitucionales y ambientales que pueden predisponer a un estado de insulinoresistencia.

- Entre los factores constitucionales se encuentran: carga genética, aumento de la expresión del gen del factor de necrosis tumoral en músculo y tejido adiposo, hemocromatosis idiopática, diabetes gestacional, poliquistosis ovárica, desnutrición temprana (en especial intrauterina).
- De los factores ambientales destacan el estilo de vida (tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo), la alimentación (elevado consumo de grasas saturadas), algunos fármacos se han relacionado con el desarrollo de insulinoresistencia. (corticoides, inhibidores de calcineurina, tamoxifeno, nifedipino, amiodarona, estrógenos). (34)

La mayoría de personas con SM tienen evidencia de RI, pero como se vio su demostración en los diferentes criterios existentes no está unificada, en algunos es directa, en otros indirecta y en otros no es obligatoria. Es de destacar que en algunas de las definiciones se exige medir la insulinemia basal o valorar la resistencia a la insulina a través de mediciones de insulina en ciertas condiciones, como en el clampeo euglicémico. Actualmente se entiende que estas deben quedar limitadas a los trabajos de investigación.

TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Existen diferentes estrategias para su evaluación, de forma general puede decirse que los métodos más fiables y reproducibles son a su vez los más complejos y costosos. . La validación de las diferentes técnicas se realiza de acuerdo a su comparación con el clamp euglucémico, que es el «estándar de oro» del estudio de la insulinoresistencia; así, una técnica se considera tanto mejor cuanto más estrechamente se correlacionen sus resultados con los del clamp. (36)

Estudios de Clamp *Clamp euglucémico hiperinsulinémico:*

El método consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente elevada por encima de la correspondiente al período de ayuno; simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 5 mmol/L de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina, y por tanto, inversamente proporcional a la insulinoresistencia. El resultado se expresa como mg/kg/min o bien en forma de coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio en el grupo de edad de menos de 35 años y con 90-110% del peso ideal. Su complejidad técnica hace que esté al alcance de pocos laboratorios y que no sea factible su uso en grandes muestras de población. (36)

A partir de este modelo han sido propuestos varios métodos alternativos basados por igual en datos tras estimulación como el *modified minimal model frequently sampled intravenous glucosa tolerante test* o la obtención de índices de sensibilidad a la insulina obtenidos tras la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa, sin embargo al igual que sucede con el clamp euglucémico ninguno de ellos es tan simple como para ser aplicado a grandes poblaciones. (36) De ahí que se hayan desarrollado técnicas basadas en determinaciones basales de las cuales las más utilizadas son:

Insulinemia basal

Es el método más usado para demostrar resistencia a la insulina, lógicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina, la célula beta responde con un aumento compensador de la secreción de ésta y su determinación basal tiene una gran ventaja: su sencillez, dado que basta una extracción en ayuno que se correlaciona bien con la captación de glucosa corporal total, pero puede alterarse por la variabilidad individual en la secreción de insulina. Otras medidas son índices derivados de la insulina en ayuno y la glucosa, como el Homeostasis Model Assessment (HOMA) y el Homa-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance) una variable compuesta que por su mayor precisión ha sido el más empleado en numerosas publicaciones. (37)

Modelo homeostático con datos basales (HOMA)

Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia. Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora. Un complejo desarrollo matemático lleva al aspecto metodológico más importante de esta técnica: una determinada combinación de insulinoresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glicemia e insulinemia, con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del individuo.

Para calcular el índice de resistencia se utiliza la fórmula derivada de la original más compleja: $\text{Insulinemia (mU/mL)} \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$. Sus resultados guardan una buena correlación con los del clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2 de edades y grados de obesidad diferentes. Además, ha demostrado capacidad predictiva en cuanto al desarrollo

futuro de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos. Todo ello hace que sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios. (36)

En población pediátrica, no hay un consenso para definir la RI a través del HOMA y tampoco se ha identificado un valor de HOMA asociado al SM; Matthews et al definen el índice HOMA-R $\text{insulina (en mU/ml) glucemia (en mmO/l) / 22,5}$ y establecen como indicador de insulinoresistencia un valor por encima de 2. Keskin et al lo establecen en un valor mayor de 3,16 (sensibilidad del 76 % y especificidad del 66 %) mientras que Reinehr y Andler lo hacen en un valor mayor de 4. Allard et al estudiaron la distribución del índice HOMA-R en niños y adolescentes canadienses de 9, 13 y 16 años de edad, estableciendo los percentiles correspondientes por edad y sexo. Recientemente Tresaco et al además de establecer percentiles en una población pediátrica española, han llegado a la conclusión de que un valor de 2.54 podría ser establecido como punto de corte para definir insulinoresistencia en niños y adolescentes. Existen más estudios que establecen valores diferentes. (32)

Un aspecto importante a considerar en adolescentes es el hecho que durante la pubertad, disminuye casi un 30% la sensibilidad a la insulina con el consecuente “hiperinsulinismo fisiológico”, sugiriéndose una asociación con el aumento de hormonas de contra regulación (hormona de crecimiento, IGF-1e IGF-BP3). Estas diferencias, se expresan en el HOMA-IR y deben ser consideradas al establecer los puntos de corte para diagnosticar el hiperinsulinismo o la RI en la población infantil. La glicemia se mantiene constante durante toda la pubertad, lo que confirma que este hiperinsulinismo “fisiológico” logra mantener el control glucídico. Esta base fisiológica ha sido considerada por diversos autores al expresar la RI dependiendo de la etapa de maduración sexual expresada por la escala de desarrollo de Tanner y la percentil 75 para edad con una sensibilidad de 0.65 y especificidad de 0.74, los índices de HOMA-IR a partir de los cuales se diagnostica resistencia a la insulina se expresan en la siguiente tabla: (38, 39).

DISTRIBUCION PERCENTILAR DE LOS VALORES DE GLICEMIA, INSULINEMIA Y HOMA EN NIÑOS DE AMBOS SEXOS DE 6 A 15 AÑOS							
	P 5	P 10	P 25	P 50	P 75	P 90	P 95
Glicemia (mg/dL)							
Tanner1 y 2	72.7	74.3	78.8	84.5	91.0	96.2	98.9
Tanner 3 a 5	73.2	76.3	80.7	85.7	90.2	95.1	98.2
Insulinemia (uUI/dL)							
Tanner 1 y2	1.8	2.1	3.5	5.9	10.0	14.3	17.4
Tanner 3 a 5	3.5	4.6	6.5	10.4	15.6	20.9	27.7
Indice de HOMA							
Tanner 1 y 2	0.4	0.4	0.7	1.2	2.1	2.8	3.8
Tanner 3 a 5	0.7	0.9	1.3	2.2	3.3	4.7	5.8

SINDROME METABOLICO Y DISLIPIDEMIA

Las dislipemias pueden actuar como factores contribuyentes en el desarrollo y mantenimiento de la insulinoresistencia. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres secundarias al aumento de actividad lipolítica que se observa en la obesidad visceral inhiben la captación de glucosa por el músculo. Los sujetos con insulinoresistencia presentan un perfil lipídico caracterizado por triglicéridos elevados, disminución del colesterol HDL, y LDL pequeña y densa. Esta tríada se asocia estrechamente con el desarrollo de enfermedad coronaria y aparentemente es consecuencia del aumento de la

llegada al hígado de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo resistente a la insulina y de la propia resistencia a la insulina del hígado, que induce un aumento de la secreción de apolipoproteína B (ApoB), el principal componente proteico de las VLDL y LDL. La hipertrigliceridemia es secundaria al aumento de secreción de VLDL por el hígado, así como a una disminución de la depuración de remanentes de quilomicrones por este órgano durante el período posprandial. Las LDL enriquecidas en triglicéridos se convierten a formas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas se oxidan y glican más fácilmente y son captadas con menor avidez por el hígado a través del receptor de LDL. Esto favorece su depósito a nivel de la pared vascular, lo que determinaría su capacidad aterogénica. (40)

Ha sido ampliamente demostrado la relación entre el colesterol LDL elevado, el colesterol HDL bajo y el riesgo de enfermedad cardiovascular continuo. Los límites de corte en los niveles de lípidos no representan valores ideales sino valores estadísticos, por encima de los cuales el riesgo de enfermedad cardiovascular es inaceptablemente alto. Los niveles de lípidos de lipoproteínas en los niños muestran pequeñas diferencias, aunque continuas, según la edad, sexo, estado puberal y raza. Cabe destacar que en la pubertad, los varones experimentan una disminución de los niveles de colesterol HDL y un leve aumento del colesterol LDL, lo que explica en parte la propensión de los hombres a padecer enfermedad cardiovascular a una edad más temprana que las mujeres. En los niños menores de 2 años no se investiga habitualmente el perfil lipídico. (41)

SINDROME METABOLICO E HIPERTENSION.

En los pacientes con resistencia a la insulina o hiperinsulinemia es frecuente la hipertensión sensible a la sal. La HTA se asocia a la hiperinsulinemia secundaria a la insulinoresistencia y a la disminución de la depuración de insulina. La insulina incrementa la retención renal de sodio aumentando la depuración de agua libre, junto con estimulación del tono simpático vascular especialmente en pacientes obesos; se ha propuesto la participación de la leptina

en la hipertensión del obeso por estimular la actividad simpática, aumentar la frecuencia cardíaca y provocar retención de líquidos y consecuentemente aumento de la presión arterial. (42)

En la mayoría de las poblaciones del mundo, la tensión sanguínea está directamente correlacionada con el peso corporal, numerosos estudios han confirmado la asociación entre el peso ganado, porcentaje de grasa corporal e insulinoresistencia. Esta asociación ya está presente desde edades tempranas. En adolescentes, la resistencia a la insulina se ha asociado con retención crónica de sodio y sensibilidad al sodio, que eran reversibles con la pérdida de peso y el ejercicio. (26)

SINDROME METABOLICO Y OBESIDAD.

El tejido graso además de un reservorio energético, es un órgano endócrino que secreta una serie de productos (ácidos grasos no esterificados, proteínas que estimulan la acetilación) hormonas (leptina, adiponectina entre otras) y principios activos (citoquinas como interleuquina 6, factor de necrosis tumoral) que a través de acciones o señales locales y a distancia, regulan el metabolismo energético, influyen en la secreción y acción de la insulina y estimulan la síntesis y producción de sustancias proinflamatorias (proteína C reactiva) entre otros. (43) El aumento de este órgano llevaría a una entrega de estos productos en cantidades supra fisiológicas y explicaría tanto la RI como el efecto proinflamatorio sobre diferentes órganos y sistemas. La obesidad visceral tiene una fuerte relación con la insulinoresistencia y el síndrome metabólico. Los adipocitos del tejido graso abdominal presentan importantes diferencias endocrinológicas y metabólicas en relación con los adipocitos del tejido graso subcutáneo. Estas diferencias pueden contribuir al inicio y desarrollo del síndrome metabólico. Los adipocitos del tejido subcutáneo tienen mayor capacidad de síntesis de leptina que los de la región visceral, mayor efecto antilipolítico de la insulina y mayor afinidad por el receptor de la insulina. Los adipocitos de la región visceral tienen mayor recambio de triglicéridos, más receptores de andrógenos, adrenérgicos y de glucocorticoides. La resistencia a la acción de la insulina puede estar

presente en forma selectiva en el adipocitos del tejido graso visceral y no estar presente en los del tejido subcutáneo. (44)

La oxidación de los ácidos grasos produce la inhibición en la utilización de la glucosa por el músculo. El elevado aporte de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo visceral potencia la síntesis hepática de triglicéridos y estimula la gluconeogénesis y la liberación de glucosa a la sangre. Esto induce la aparición de hiperinsulinemia compensadora para mantener la glucemia dentro de valores normales. El hiperinsulinismo persistente lleva al agotamiento de las células beta del páncreas, lo que se manifiesta inicialmente como hiperglucemia postprandial. Extensos estudios poblacionales han demostrado que la hiperglucemia postprandial (una de las primeras anormalidades del metabolismo de los carbohidratos) tiene relación con el stress oxidativo, daño endotelial y con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La hiperglucemia crónica lleva al agotamiento de la población de las células beta del páncreas, con aparición de diabetes. (44)

El riesgo de expresar una RI en la niñez, tiene una estrecha relación con la obesidad independiente del sexo, edad o raza. La velocidad de ascenso ponderal en las primeras dos décadas de la vida determina a futuro un mayor riesgo de RI. (45)

DIAGNOSTICO DE OBESIDAD EN LA INFANCIA. OBESIDAD ABDOMINAL

Obesidad es el aumento de la grasa corporal producido por un balance positivo de energía. La obesidad no es definida por el aumento de peso sino por el aumento de uno de los componentes de la masa corporal, la grasa. En los niños obesos muchas veces se observa un aumento también de la masa magra. Para realizar el diagnóstico de obesidad en el niño se utilizan el peso/edad, peso/talla, peso relativo, pliegues cutáneos y el IMC (índice de masa corporal).

Los datos antropométricos constituyen la base del diagnóstico en la práctica clínica y permiten valorar el exceso de peso de una manera indirecta. A diferencia de los métodos directos, no miden el compartimento graso, por lo que deben ser complementados con un

examen físico para determinar si el aumento es de masa grasa, masa magra o esquelética. (46)

Relación peso/edad: es poco específico debido a que ignora la talla y no diferencia la masa magra. Tiene poca correlación con la masa grasa. En pediatría, para la evaluación de la obesidad en niños y adolescentes es imprescindible tomar en consideración la estatura para obtener una buena correlación con la composición corporal.

Relación peso/talla: es un buen indicador en niños, y se considera obesidad por encima del percentil 90. No se recomienda su uso en púberes y adolescentes, principalmente en aquellos que tienen una talla que no les corresponde para su edad. En los niños obesos entre el 10 al 15% del exceso de peso puede corresponder a la masa magra, por lo que puede dar falsos positivos en los niños atléticos. También puede sobreestimar la obesidad en adolescentes.

Peso Relativo: relaciona el peso actual del niño con el peso correspondiente al percentil 50 para la talla, usando las tablas de referencia para sexo. Puede calcularse usando la fórmula:
(Peso actual/Peso ideal para la talla) x 100

Índice de Masa Corporal (IMC) : relaciona el peso (en Kg) con la talla (en mts) al cuadrado. Es el índice de uso habitual en la población adulta. Se recomendaba su uso en niños mayores de 10 años de edad. En menores de 10 años se usaba el peso/talla y en menores de 1 año peso/edad. Actualmente se propone usar el IMC a partir de los 2 años de edad. (47)

A pesar de que no se ha logrado aún el consenso universal para definir la obesidad en niños, la International Obesity Task Force convocó a un taller para evaluar la forma más adecuada de diagnosticar la obesidad infantil y llegó a la conclusión de que el IMC es una medida razonable para la determinación de la grasa corporal de uso clínico en niños y adolescentes. Se confeccionaron tablas de IMC, tanto para varones como para niñas de 2 a 18 años, a nivel internacional y se determinaron los puntos de corte extrapolados de los valores de IMC 25 y 30 del adulto, para sobrepeso y obesidad respectivamente. (47)

IMC varones y niñas de 2 a 16 años (47)

EDAD	IMC 25kg/m2		IMC 30 kg/m2	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas
2 a	18.4	18.0	20.1	20.1
2 a 6m	18.1	17.8	19.8	19.5
3 a	17.9	17.6	19.6	19.4
3 a 6m	17.7	17.4	19.4	19.2
4 a	17.6	17.3	19.3	19.1
4 a 6m	17.5	17.2	19.3	19.1
5 a	17.4	17.1	19.3	19.2
5 a 6m	17.5	17.2	19.5	19.3
6 a	17.6	17.3	19.8	19.7
6 a 6m	17.7	17.5	20.2	20.1
7 a	17.9	17.8	20.6	20.5
7 a 6m	18.2	18.0	21.1	21.0
8 a	18.4	18.3	21.6	21.6
8 a 6m	18.8	18.7	22.2	22.2
9 a	19.1	19.1	22.8	22.8
9 a 6m	19.5	19.5	23.4	23.5
10 a	19.8	19.9	24.0	24.1
10 a 6m	20.2	20.3	24.6	24.8
11 a	20.6	20.7	25.1	25.4
11 a 6m	20.9	21.2	25.6	26.1
12 a	21.2	21.7	26.0	26.7

12 a 6m	21.6	22.1	26.4	27.2
13 a	21.9	22.6	26.8	27.8
13 a 6m	22.3	23.0	27.2	28.2
14 a	22.6	23.3	27.6	28.6
14 a 6m	23.0	23.7	28.0	28.9
15 a	23.3	23.9	28.3	29.1
15 a 6m	23.6	24.2	28.6	29.3
16 a	23.9	24.4	28.9	29.4
16 a 6 m	24.2	24.5	29.1	29.6
17 a	24.5	24.7	29.4	29.7
17 a 6 m	24.7	24.8	29.7	29.8
≥18 a	25	25	30	30

El percentil 95 del IMC está significativamente asociado con el aumento de la grasa corporal de tal modo que: Sobrepeso >percentil 85 Obesidad >percentil 95

En niños se usan estas distribuciones específicas de IMC por edad debido a los incrementos desiguales de peso y estatura durante el crecimiento.

La asociación de la obesidad con el síndrome metabólico y riesgo cardiovascular no se debe solamente al grado de obesidad, sino que estaría críticamente relacionado y dependería de la distribución de la grasa corporal. En los niños, de forma similar a lo encontrado en adultos, se ha demostrado recientemente que aquellos con adiposidad central desarrollan síndrome metabólico con mayor frecuencia. El aumento de la circunferencia de cintura en niños y adolescentes se asocia con hipertensión sistólica y diastólica, hipercolesterolemia, bajo colesterol HDL, hipertrigliceridemia e insulinoresistencia y aumento del riesgo cardiovascular. (48)

La distribución normal de la grasa en los niños varía con la edad y el sexo, así como grupo étnico; por esto la circunferencia de cintura debe compararse en tablas con valores normales para cada edad y sexo dependiendo de la población de estudio. El percentil 90 o superior se asocia con mayor riesgo. (49)

Percentiles de circunferencia de cintura para niños y adolescentes México-Americanos de acuerdo a edad y sexo (49)										
Edad	Percentiles niños					Percentiles niñas				
	10®	25®	50®	75®	90®	10®	25®	50®	75®	90®
2	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4	47.8	49.4	52.0	54.2	60.2	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5	49.5	51.3	54.2	56.3	63.6	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0

17	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
≥18	71.6	76.0	82.5	93.5	108.9	68.6	74.0	81.1	91.6	104.4

INSUFICIENCIA RENAL Y SINDROME METABOLICO.

Los pacientes con insuficiencia renal frecuentemente presentan muchas de las condiciones incluidas en el SM como consecuencia de su enfermedad y/o de la terapéutica empleada y constituyen un particular riesgo para subsecuentes eventos cardiovasculares aun en la niñez. (50)

Una de las alteraciones metabólicas características es la intolerancia a la glucosa, con disminución de la sensibilidad periférica a la insulina o insulinoresistencia. La hiperinsulinemia resultante condiciona modificaciones en los niveles de leptina, alteración frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. (51)

En los pacientes con insuficiencia renal sin diabetes también se pueden observar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Estos trastornos pueden consistir en glucemia en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa, normoglucesmia con hiperinsulinemia. Existen cuatro mecanismos que contribuyen a estas alteraciones: la insulinoresistencia, el aumento de la producción de glucosa por el hígado, la alteración de la secreción de insulina y la alteración de la depuración de insulina. En la insuficiencia renal puede existir, entonces, deficiencia y/o resistencia a la insulina con hiperinsulinemia. (53)

La insulinoresistencia puede presentarse en pacientes con la enfermedad incipiente, esto se ha observado en algunas patologías con compromiso inmunológico, como glomerulopatía por IgA y no inmunológico, como poliquistosis renal. El mecanismo principal de la insulinoresistencia en la uremia estaría influido por factores dependientes de la enfermedad, como toxinas urémicas, acidosis, anemia, hiperparatiroidismo o alteraciones del metabolismo de la

vitamina D y otros factores no específicos, como alteración de los ácidos grasos, hormonas de contrarregulación, aumento de TNF- α , aumento de leptina, alteraciones de los niveles de adiponectina (52).

El hecho que la insuficiencia renal se encuentra asociada con un grado variable de insulinoresistencia, produce cambios en los procesos metabólicos mediados por insulina. Esta situación favorece la hipertrigliceridemia (53).

El cuadro lipoproteico asociado a la insulinoresistencia consiste en aumento de triglicéridos, disminución de HDL y presencia de LDL pequeña y densa. Esto podría explicar en parte, el elevado riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal. (54)

Estudios en adultos han mostrado una mayor prevalencia de insulinoresistencia en pacientes renales con diálisis peritoneal, extendiendo diversos estudios a niños y adolescentes en los que se observa alteración en la resistencia a la insulina desde etapas más precoces de falla renal incluso en etapas 1-2. (55)

La hipertensión arterial es a la vez causa y consecuencia de la insuficiencia renal. Su prevalencia aumenta con la disminución del filtrado glomerular, alcanzando el 80% de pacientes en fase 5. Están implicados varios mecanismos patogénicos: estimulación del sistema renina angiotensina aldosterona, hiperactividad simpática, expansión extracelular, disfunción endotelial, aumento del calcio intracelular, calcificaciones vasculares y posible enfermedad vascular renal. (50)

La dislipidemia es un trastorno frecuente en los pacientes con enfermedad renal y así como se transforma en un factor conocido de enfermedad cardiovascular también lo es de progresión del daño renal, una vez que éste se encuentra presente. El riñón es responsable de la eliminación de alrededor del 10% de LDL, sin embargo la hiperlipidemia que se produce en los pacientes con nefropatía es por mecanismos indirectos que no están relacionados con la incapacidad del riñón para depurar lipoproteínas. Básicamente, las características clínicas y

fisiopatológicas de la hiperlipidemia en pacientes con nefropatía dependen de tres factores, a saber, albuminuria, uremia, y fármacos empleados en la terapéutica. Estos factores en la mayoría de las veces suelen superponerse. (56)

Los pacientes con insuficiencia renal presentan también una disminución en la actividad de la lipasa hepática (LH). Esta enzima tiene función triglicérido-hidrolasa, se encuentra ubicada en los sinusoides hepáticos, es regulada por hormonas (entre ellas la insulina) e interviene en la conversión de IDL en LDL. La LH interviene además, en el catabolismo de la HDL y a pesar de la baja actividad de esta enzima, los niveles de HDL también están disminuidos. El descenso de esta lipoproteína se asocia a la hipertrigliceridemia y a una disminución en la apoA1 (componente proteico principal de las HDL). La disminución se ha adjudicado a un aumento en el catabolismo renal de Apo A1 y a una disminución en su síntesis (57).

En lo que respecta a la asociación con la albuminuria, la hipercolesterolemia está en relación directa con la severidad de la pérdida de proteínas por orina y aunque varios factores se han visto implicados, no se conoce el mecanismo exacto para que esto suceda. Una vez que se presenta la insuficiencia renal, el trastorno de lípidos que se observa con mayor frecuencia es la hipertrigliceridemia, en especial cuando la depuración de creatinina ya es menor a $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. La hiperlipidemia se presenta en el 40 a 60% de los pacientes urémicos sin sustitución, en el 65 al 80 % cuando ya están siendo manejados con DP y en el 30 al 70 % de los pacientes que se encuentran en HD. (58)

La obesidad, eje central de todas las definiciones del síndrome metabólico, está siendo reconocida, en los últimos años como causa de deterioro renal fortaleciendo la interrelación de los trastornos metabólicos en el desarrollo de la enfermedad renal y de ésta en el aumento de riesgo cardiovascular. Otra de las características de los pacientes con insuficiencia renal es la presencia de síndrome metabólico con malnutrición, esto resulta de las modificaciones que

produce la inflamación crónica presente especialmente durante los tratamientos sustitutivos, este cuadro ha sido descrito como epidemiología reversa. (57)

En conclusión los pacientes con insuficiencia renal en todos sus estadios presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales relacionados directamente con el síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, dislipidemia) así como otros no tradicionales como hipoalbuminemia, aumento de lipoproteína A, productos finales de glicación, estrés oxidativo además de otros propios relacionados con la uremia como los trastornos del metabolismo óseo, sobrecarga de volumen y aumento de factores trombogénicos. A estos factores se les agregan los efectos de los diferentes tratamientos sustitutivos desde la hemodiálisis y diálisis peritoneal que resultan en liberación o producción de citocinas proinflamatorias y otros factores que favorecen la disfunción endotelial, así como los derivados del trasplante renal y la terapéutica con esteroides y fármacos inmunosupresores que complican problemas subyacentes como la hipertensión y alteraciones del metabolismo de lípidos y carbohidratos; contribuyendo a las alteraciones cardiovasculares principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes. (58)

TRASPLANTE RENAL Y SINDROME METABOLICO:

Los receptores de trasplante de un órgano sólido presentan síndrome metabólico con mayor frecuencia que la población general. La segunda causa de pérdida del injerto renal es la muerte del paciente con injerto funcionante (durante el primer año 40% y >50% a los 10 años del trasplante), siendo la patología cardiovascular la principal responsable de estas muertes. La elevada incidencia de morbimortalidad es debida en parte a la alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, metabolismo calcio-fósforo y anemia) muchos de los cuales forman parte del síndrome metabólico además de la patología vascular (calcificaciones vasculares y coronarias) derivada de su estancia en diálisis. En la población trasplantada

además se añade el efecto deletéreo de algunos inmunosupresores sobre estos factores, la presencia de rechazos agudos y los retrasplantes. Courivard y colaboradores reportan una prevalencia de síndrome metabólico 32% 1 año después del trasplante, pero se incrementa a 37.% a los 18 meses postrasplante. (5,59)

La obesidad es muy frecuente entre los pacientes trasplantados y se asocia con alteraciones lipídicas, resistencia a la insulina y deterioro de la función del injerto. La prevalencia de HTA en la población trasplantada es elevada, oscilando entre un 60-100% según las series. En su etiología intervienen diversos factores: la hemodiálisis crónica puede ocasionar cambios vasculares que perpetúen la situación hipertensiva después del TR, el rechazo agudo, la disfunción crónica del injerto y la HTA que proviene de los riñones propios; son secundarias a las alteraciones de la dinámica renal con disminución de la excreción de sodio y la activación del eje renina angiotensina-aldosterona. Pero sin duda el factor más relevante es el efecto de los inmunosupresores sobre la tensión arterial. Los inmunosupresores que se sabe inducen HTA son los anticalcineurínicos y los corticoides. A todas estas variaciones patogénicas se les adiciona la presencia de insulinoresistencia, hiperinsulinismo y diabetes mellitus postrasplante (DMPT), lo cual condiciona una mayor retención de sodio por vía renal y cambios vasculares y metabólicos. (60,61)

La alteración del metabolismo de los carbohidratos y específicamente el desarrollo de diabetes mellitus post trasplante es uno de los principales determinantes de la morbimortalidad cardiovascular, además, acorta la supervivencia del injerto e incrementa el riesgo de mortalidad y de presentar episodios de rechazo agudo. La incidencia de esta complicación va de 2.5 a 27%, aunque algunos estudios mencionan incidencias tan altas como de 57.6%. Esta variación puede corresponder a diferencias en la elección de los regímenes inmunosupresores y a la diferente susceptibilidad genética al desarrollo de la enfermedad entre las poblaciones estudiadas. Su génesis se atribuye a múltiples factores entre los

cuales las drogas como los esteroides, tacrolimus y ciclosporina A se vinculan a la influencia genética, ciertos HLA, el sexo masculino y la enfermedad de base, para desarrollar el trastorno endocrino metabólico. (62). No se ha demostrado hasta la fecha que la azatioprina, micofenolato mofetil o sirolimus produzcan diabetes. Por otra parte, La resistencia de los tejidos periféricos a la acción insulínica promovida por los mismos factores (esteroides, inhibidores de calcineurina, influencia genética, obesidad, enfermedad de base), no sólo favorece el agotamiento de las células beta del páncreas y la aparición de la DMPT, sino que además, podría ser un factor clave en la aparición de dislipidemia, al producir una mayor síntesis de VLDL, disminuir la acción de la lipoproteína lipasa y alterar la configuración de los receptores de lipoproteínas y los mecanismos de retroalimentación de la síntesis de colesterol. Reportándose la hiperlipidemia con una prevalencia de hasta el 60% a los 12 meses postrasplante. (60, 63,64)

La dislipidemia es común en los trasplantados de órganos sólidos, siendo su prevalencia en los renales del 60-70% y puede estar presente y a los 3-6 meses del trasplante. El patrón dislipidémico característico es aumento de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y la apolipoproteína B (apo B) y su etiología es multifactorial. El mecanismo por el que la ciclosporina induce dislipidemia parece ser mediado por su capacidad de unión al receptor de las LDL, produciendo así un incremento de éstas. Además impide la absorción de colesterol por el intestino e inhibe la síntesis de ácidos biliares a partir de éste, y también disminuye el aclaramiento de VLDL y LDL. El uso de tacrolimus también se ha asociado a un aumento del colesterol total y de triglicéridos pero menos intenso que el de la ciclosporina. Tampoco hay evidencia de que la azatioprina o el micofenolato mofetil sean capaces de producir alteraciones en el perfil lipídico de los trasplantados renales. El sirolimus aumenta los niveles de colesterol total y de triglicéridos en una proporción mucho mayor que la ciclosporina y tacrolimus. Cuando se usa en asociación exacerba la hipercolesterolemia inducida por la ciclosporina y la hipertrigliceridemia inducida por los esteroides. Esta complicación

puede estar presente hasta en el 40% de los pacientes, y para su control se deben disminuir las dosis de sirolimus y asociar estatinas. (63,64)

Los esteroides son otro de los factores implicados en el desarrollo de complicaciones metabólicas en pacientes trasplantados favorecen la hipertensión, principalmente en los primeros días postquirúrgicos y durante los eventos de rechazo en que se requieren altas dosis en forma intravenosa, influyen en el metabolismo alterado de los carbohidratos y de los lípidos y estimulan el apetito con lo que favorecen la ingesta calórica. A lo largo de estos años se han realizado varios intentos de utilizar una inmunosupresión libre de corticoesteroides con el fin de evitar el elevado número de efectos secundarios y complicaciones que favorecen. (64,65)

Considerando todas estas alteraciones a que están expuestos los pacientes receptores de trasplante renal por su patología de base así como las alteraciones atribuidas por la terapéutica inmunosupresora posterior, ha despertado el interés de los investigadores con numerosos estudios evaluando la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes trasplantados, en su mayoría estudios retrospectivos encontrando una prevalencia entre 20-30% a 6 años de seguimiento, con una variabilidad dependiente de los criterios empleados para su diagnóstico. (66, 67)

Uno de los estudios que evalúa el efecto del trasplante renal a corto plazo sobre alteraciones metabólicas como alteraciones lipídicas y del metabolismo de los carbohidratos es el realizado por Joran Hjelseth a través de un estudio prospectivo que incluye 163 pacientes con seguimiento a 10 semanas posterior al trasplante renal, dentro de los hallazgos destacan: una intolerancia a la glucosa en 52% de los pacientes posterior a trasplante en comparación con sólo el 12% previo al procedimiento quirúrgico, se observó dislipidemia con predominio de hipertrigliceridemia asociado a bajos niveles de HDL como principal alteración

lipídica, no hubo alteraciones significativas en relación a hipertensión arterial con una alta prevalencia previa y posterior al trasplante del 80%. (68)

La información en niños es más escasa, sin embargo contundente en el hecho de que una vez sometidos a trasplante renal los pacientes pediátricos también exhiben una mayor frecuencia de los componentes individuales del SM, con una prevalencia variable, al igual que en adultos, dependiendo de la definición empleada. Siendo aun más complicada una definición estandarizada en el caso de los niños, la mayoría de los autores que publican series en pacientes pediátricos han establecido sus propios criterios. El estudio de Wilson et al, titulado Alta prevalencia de SM en asociación con Hipertrofia Ventricular Izquierda en pacientes trasplantados renales, describe un estudio retrospectivo multicéntrico de 234 pacientes, reportando que la prevalencia de SM en niños fue significativamente mayor desde 18% pretrasplante a 37% a un año de seguimiento postrasplante. Este incremento coincide con un significativo incremento de obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa entre pacientes trasplantados comparado con su situación previa a trasplante. Si bien es uno de los pocos estudios que considera la situación pretrasplante de la población de estudio, al ser un estudio retrospectivo sólo 77% de los pacientes completaban la información requerida para una evaluación de la prevalencia de SM previo a trasplante. (69)

De los estudios en pacientes pediátricos trasplantados realizados en nuestro país el más reconocido es el publicado por Ramirez-Cortez y colaboradores, consiste en un estudio retrospectivo que pretende evaluar la prevalencia de SM y obesidad en niños mexicanos a un año de trasplante. Se incluyeron 32 pacientes trasplantados entre 2004 y 2006, las evaluaciones de los componentes del SM fueron efectuadas al año del trasplante, se encontró que el 25% de los pacientes cumplían criterio de SM de acuerdo a la definición pediátrica de la ATP III mientras que la cifra se reducía a un 3% si se tomaba en consideración el criterio de la FID. Otros aspectos relevantes del estudio fue el estadísticamente significativo incremento del índice de masa corporal al año de trasplante y la

asociación de obesidad con SM en los sujetos de estudio. Aunque con una reducida muestra aun con dos años de periodo de estudio, nos presenta un panorama de la situación de trasplante y SM en nuestro medio. (70)

En nuestra institución contamos con un el estudio realizado por Cortes – Corrales el cual evaluó los pacientes trasplantados durante 4 meses del año 2010, reporta la frecuencia de síndrome metabólico y cada uno de sus componentes, con los criterios de la ATPIII, en un grupo de 24 pacientes pediátricos, antes y 3 meses después de haberseles realizado un trasplante renal. En él se encontró que la frecuencia de síndrome metabólico aumentó de 0 al 8 % después del trasplante (71). Además de otro estudio transversal observacional en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente en pacientes trasplantados en el periodo comprendido del 1º de febrero al 31 de Julio del 2009 con un enfoque en la prevalencia de dislipidemia, se documentó en dicho estudio que el 60% de los pacientes estudiados tenían dislipidemia, 8% sobrepeso, 9% obesidad, 28% hipertensión arterial y 1.3% desarrollaron diabetes postrasplante (71).

La mayoría de los estudios realizados tanto en adultos como en pacientes pediátricos son estudios retrospectivos con seguimiento a largo plazo quedando ampliamente demostrada la relación entre trasplante de órganos sólidos y elevada prevalencia de síndrome metabólico, sin embargo en la gran mayoría de los estudios se ignora la situación previa a trasplante así como el efecto directo a corto plazo de esta intervención terapéutica sobre los componentes del síndrome.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El trasplante renal es la opción que proporciona la mejor calidad de vida para los pacientes con enfermedad renal crónica que ameritan de un tratamiento de reemplazo. Su éxito ha mejorado con el desarrollo de nuevos y mejores medicamentos inmunosupresores, lo que ha permitido el aumento significativo, tanto de la sobrevida del paciente como del órgano trasplantado.

Sin embargo y en contraste con la población pediátrica general, los niños con enfermedad renal crónica, incluso después del trasplante, presentan complicaciones cardiovasculares que pueden incrementar su morbimortalidad. Este tipo de complicaciones están determinadas por alteraciones hemodinámicas, metabólicas y nutricionales que se desarrollan en el transcurso de la enfermedad y entre ellas destacan: hipertensión arterial, toxinas urémicas, anormalidades del metabolismo del calcio-fósforo, resistencia a la insulina y dislipidemia. Después del trasplante renal, diversos estudios han mostrado que durante su seguimiento, los pacientes presentan incremento en las posibilidades de desarrollar diabetes y dislipidemia. Están propensos a un deterioro en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, asociado entre otros factores, a la terapia inmunosupresora. Reportes previos en pacientes trasplantados han mostrado que la prevalencia de síndrome metabólico se incrementa a través del tiempo desde 18% antes del trasplante a 37% después de un año y hasta 45% después de 3 años de haberse realizado el procedimiento.

La UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es uno de los principales centros a nivel nacional y de Latino-América que realiza trasplante renal pediátrico. Se reconoce que en él, la evolución pos-trasplante y los resultados en cuanto a supervivencia de injerto son favorables a corto y a largo plazo. El estudio de tesis realizado en esta unidad por la doctora Iyali Margarita Corrales Cambero, durante 4 meses del año 2010, reporta la frecuencia de síndrome metabólico y cada uno de sus componentes, con los criterios de la ATPIII, en un grupo de 24 pacientes pediátricos, antes y 3 meses después de haberseles realizado un trasplante renal. En él se encontró que la frecuencia de síndrome metabólico aumentó de 0 al 8 % después del trasplante. El interés del presente estudio es valorar si durante el seguimiento de estos pacientes y con o a pesar de la intervención dietética y farmacológica de sus componentes, la frecuencia del síndrome metabólico se ha modificado después de haber

transcurrido más de 18 meses del trasplante. De lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La frecuencia de síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, se modifica después de 18 meses del trasplante renal, en receptores que son atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

JUSTIFICACION.

Magnitud:

La UMAE, HP, CMNO es el centro con mayor número de trasplantes pediátricos por año a nivel nacional, con un promedio de 65 procedimientos al año, la mayoría de ellos de donador vivo relacionado. El síndrome metabólico se ha documentado en niños y adolescentes. En adolescentes americanos se observa un incremento del 9.2% a 12.7% en un periodo de 10 años. En niños mexicanos la prevalencia de síndrome metabólico se ha estimado en un 6.5 a 7.9%. Estudios realizados en pacientes adultos pos-trasplantados renales muestran una prevalencia cinco veces mayor que en la población general.

Un trabajo de tesis realizado en esta unidad, con 24 pacientes, en el año 2010, muestra incremento en la frecuencia de síndrome metabólico de 0 al 8%, antes y 3 meses después, respectivamente, de haberse realizado su trasplante renal.

Trascendencia:

Está bien documentada la alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica, incluso después del trasplante, así como las alteraciones metabólicas propias de la patología y su asociación a la terapia inmunosupresora. Su existencia en los pacientes trasplantados se identifica como un factor importante de riesgo cardiovascular y de deterioro a largo plazo, de la función del injerto.

En adultos, la segunda causa de pérdida del injerto renal es la muerte del paciente con injerto funcionando (durante el primer año 40% y >50% a los 10 años del

trasplante). La patología cardiovascular es la principal responsable de estas muertes.

Vulnerabilidad:

A pesar de lo destacada que resulta la productividad de este centro, la experiencia que se tiene en el conocimiento de la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica y su evolución después de recibir un trasplante renal, es aún limitada.

El síndrome metabólico se ha estudiado de manera amplia como factor de riesgo cardiovascular en adultos, sin embargo, es poca la experiencia en niños. Además del estudio de tesis realizado en este hospital en el año 2010, existe otro a nivel nacional en pacientes pediátricos trasplantados que no reporta el perfil metabólico previo al trasplante. Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados son retrospectivos con seguimiento a largo plazo quedando demostrada la relación entre trasplante de órganos sólidos y la elevada prevalencia de síndrome metabólico, sin embargo, en la gran mayoría de éstos se ignora la situación previa al trasplante así como el efecto directo a corto y mediano plazo de la intervención terapéutica sobre los componentes del síndrome.

Factibilidad

La mayoría de los pacientes trasplantados en los meses de marzo a julio del 2010, que participaron en el estudio realizado por la Dra. Iyali Margarita Corrales Cambero en esta UMAE, HP, CMNO, IMSS; aún acuden a consulta externa para seguimiento y control de su tratamiento. Los pocos que fueron dados de alta por edad y que están siendo controlados por el servicio de Nefrología de adultos, son fácilmente localizables y conocemos de su disponibilidad para cooperar en este estudio. Consideramos estas razones suficientes para hacer factible un estudio como el que se pretende realizar. Los datos clínicos y paraclínicos son sencillos de obtener, en su mayoría forman parte del seguimiento del paciente en consulta y las determinaciones analíticas y antropométricas adicionales se realizarán durante el periodo de estudio que hemos seleccionado.

Objetivos generales

Comparar la frecuencia de Síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes, después de 18 meses del trasplante renal, en un grupo de pacientes pediátricos que se evaluó de manera previa, en la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

Objetivos particulares

1. Conocer la frecuencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios diagnósticos en niños del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) después de 18 meses de seguimiento, en un grupo previamente evaluado de pacientes trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO.
2. Determinar la frecuencia de los componentes de síndrome metabólico después de 18 meses de seguimiento en un grupo previamente evaluado de pacientes receptores de trasplante renal en la UMAE hospital de Pediatría de CMNO:
 - a. Conocer la frecuencia de resistencia a la insulina.
 - b. Evaluar IMC y frecuencia de obesidad.
 - c. Determinar la frecuencia de hipertensión arterial.
 - d. Conocer el perfil de lípidos y la frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
3. Describir el tipo de terapia inmunosupresora posterior al trasplante renal y su asociación con la evolución de síndrome metabólico.
4. Describir la incidencia de rechazo agudo y su asociación con síndrome metabólico en la población de estudio.

Material y métodos:

Diseño de estudio.

Estudio de cohorte.

Universo de estudio.

Pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, que fueron intervenidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS; en el periodo del 29 de marzo al 31 de julio del 2010.

Tamaño de la muestra.

Todos los pacientes que fueron trasplantados de donador vivo relacionado en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS; durante el periodo del 29 de Marzo al 31 de Julio del 2010, que presentaron una depuración de creatinina igual o mayor a 60 ml/min/1.73m² a los 3 meses postrasplante.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes que fueron sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado en el período referido y cumplan con las determinaciones clínicas y analíticas a 18 o más meses de seguimiento.

Criterios de exclusión

1.-Pacientes que durante su evaluación presenten datos clínicos y/o para-clínicos de rechazo recibiendo tratamiento con prednisona en esquema de descenso u otra patología aguda que altere temporalmente los parámetros clínicos o bioquímicos del estudio.

Criterios de eliminación.

1. Paciente egresados a otra unidad hospitalaria que no acudan a su evaluación.
2. Pacientes con pérdida del injerto o fallecidos durante el periodo de seguimiento.
3. Pacientes con determinaciones clínicas o analíticas incompletas.

Descripción de las variables.

Variable dependiente:

Síndrome metabólico

Variable independiente:

Resistencia a la insulina, Hipertensión, Obesidad, Índice cintura / Cadera, Índice de masa corporal.

Dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo), Edad, Género, Inmunosupresión, Rechazos, Dosis de prednisona, Antilipemiente.

VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION	ESCALA	ANALISIS
Edad	Meses	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Genero	a) Masculino b) Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentaje
Peso	Kilogramos y puntuación Z	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Talla	Centímetros y puntuación Z	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Índice de Masa Corporal (IMC)	Kg/m ²	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Índice cintura/ Cadera	Centímetros y puntuación Z	Cuantitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Etiología de la IRC	a) Glomerular b) Urológica c) Otras d) No determinada	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Hipertensión Arterial Sistémica	a. Si b) No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Donante	1)Papá 2)Mamá 3)Hermano(a) 4)Tío(a) 5)Otro 6)No relacionado	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Inmunosupresión (inducción)	1)Basiliximab-pdn-aza 2) Basiliximab-pdn-mmf 3) Timoglobulina-pdn-aza 4) Timoglobulina- pdn-mmf 5) Otro	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Inmunosupresión (mantenimiento)	Esquema inmunosupresor 1) pdn-aza-cic 2) pdn-aza-tac 3) pdn-aza-sir 4) pdn-mmf-cic 5) pdn-mmf-tac 6) pdn-mmf-sir 7) pdn-aza 8) pdn-mmf 9) Otro	Cualitativa Nominal	Frecuencias y porcentajes.
Antilipemiente	a) No recibe b)Pravastatina c)Atorvastatina d) Bezafibrato	Cualitativa Nominal	Frecuencias y porcentajes.
Dosis de Prednisona	(mg/Kg/día)	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Rechazos	Número	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.

Diabetes Mellitus	a. Si	b) No	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes.
Resistencia a la insulina	Índice > 2.5		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Glucosa	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Colesterol total	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Triglicéridos	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
HDL	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
LDL	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Creatinina	mg/dL		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Depuración de creatinina	ml/min/1.73m ²		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.
Tiempo postrasplante	Meses		Cuantitativa continua	Media y desviación estándar.

Procedimiento

6. Se obtendrán de la base electrónica de datos de servicio de Nefrología-Trasplantes, la identificación de los pacientes trasplantados de donante vivo, durante el periodo del 29 de marzo al 31 de julio del 2010.
7. Los pacientes serán revisados en el consultorio de consulta externa de la UMAE hospital de pediatría para su evaluación de somatometría completa por el investigador responsable.
8. Se les solicitarán estudios de laboratorio para ser revisados en consulta subsecuente.
9. Se Revisará el expediente electrónico e impreso de cada uno de los pacientes.

Edad:

Expresada en años y meses cumplidos.

Peso:

Se registrará en kilogramos con un decimal.

Se utilizó balanza de precisión para uso médico disponible en el área de hospitalización y consulta externa de la unidad marca SECA modelo 767 (Vogel & Halke GMBH & Co, Hamburg, Alemania). Con ropa liviana sin calzado

Talla:

Se registrará en centímetros sin decimales.

La estatura se determinó con un estadiómetro adosado a la balanza SECA modelo 767 (Vogel & Halke GMBH & Co, Hamburg, Alemania).

El paciente es medido en posición de pie de espalda a la superficie vertical del altímetro, sus talones, nalgas y cabeza en contacto con el mismo; los talones permanecen juntos y los hombros relajados, para minimizar desviaciones de la columna.

Indicadores Antropométricos: Índice de masa corporal, peso/edad, / edad/ talla, peso/talla:

El IMC expresado en Kg/m² será calculado a partir del registro de peso y talla de acuerdo a la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla}^2$$

Se expresaran IMC, Peso/Edad, Talla/Edad, Peso/Talla de acuerdo a puntuación Z

Se calculará el puntaje Z con la fórmula:

$$pz = \frac{((x/M)^L) - 1}{LS}$$

Donde pz es puntuación z; x, el valor del sujeto; M, la media; L, el factor de transformación de Box–Cox; y S, la desviación estándar (DE). Se tomarán como valores de referencia las tablas de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ya que se considera que estas tablas fueron desarrolladas con datos y procedimientos estadísticos perfeccionados, además de que representan mejor la diversidad racial–étnica

Los pacientes se clasificaran como no obesos (IMC < percentil 85), con sobrepeso (IMC-entre los percentiles 85 y 94) y obesos (IMC > percentil 95)

Circunferencia de cintura y cadera:

Se realizó la medición con cinta métrica inextensible a nivel de cicatriz umbilical para cintura y en el borde laterosuperior de ambas crestas iliacas para perímetro de cadera al final de una espiración promediando dos mediciones.

Se clasificara al paciente en percentiles para el índice tomando valores de referencia para población México-Americana publicados por Fernández y colaboradores.

Presión arterial:

Se medirá la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) con un esfigmomanómetro de mercurio con manguito de acuerdo a edad utilizando la metodología estandarizada por el *Second task Force*:

Preparación del paciente:

Debe estar sentado, en reposo, relajado, la espalda y los pies del paciente deben estar apoyados, el brazo seleccionado se apoya sobre un soporte o mesa quedando a la altura del corazón y dejar desprovisto de ropa el brazo a utilizar con espacio suficiente para la colocación del estetoscopio en la fosa antecubital.

Procedimiento:

Se envuelve con el mango el brazo del paciente de forma uniforme y con firmeza, de tal forma que su borde inferior se encuentre entre 1-2,5 cm. por arriba del espacio antecubital. Sin que el manguito de goma exceda las $\frac{3}{4}$ partes del brazo.

El manguito neumático se insufla hasta 20 mm Hg por encima del nivel de abolición del pulso radial. La columna del mercurio debe descender a una velocidad aproximada de 2 mm Hg por segundo. Se considera PA sistólica (PAS) la audición del primer latido arterial, o fase I de Korotkoff. La PA diastólica (PAD) se define por un cambio del tono de los ruidos arteriales, fase IV de Korotkoff o por la ausencia de los mismos, fase V de Korotkoff.

La hipertensión arterial se definirá como el promedio de la tensión arterial sistólica o diastólica mayor o igual al percentil 90 para la edad, sexo y talla.

Etiología de la insuficiencia renal:

En aquellos casos que haya sido determinada la causa se especificara englobándose como:

- Glomerular, en la que se incluirán: Esclerosis focal y segmentaria, Glomerulonefritis membranoproliferativa, Glomerulonefritis membranosa, Nefropatía lúpica, Glomerulonefritis rápidamente progresiva, Nefropatía por IgA y Vasculitis renales.
- Estructural: Aquellas causas con alteración anatómica o uropatías.

Tipo de terapia sustitutiva:

Especificando hemodiálisis, Diálisis peritoneal automatiza o Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Tratamiento previo:

Especificando el uso de antihipertensivos, esteroides y dislipemiantes así como el tiempo y dosis de tratamiento previo a trasplante y durante el periodo de estudio.

Fecha del trasplante:

Expresada como día, mes, año.

Terapia de inducción recibida:

Se especificará la inducción recibida con anticuerpos monoclonales o policlonales de acuerdo las indicaciones establecidas para cada uno de ellos en el protocolo de trasplante renal del servicio, así como su asociación con esteroide y antimetabolito.

Terapia de inmunosupresión de mantenimiento:

Se consignará la terapia de inmunosupresión de mantenimiento a su egreso en el postrasplante inmediato así como los cambios realizados al esquema durante el tiempo de seguimiento indicando para cada caso la indicación de cambio de fármaco y el tiempo postrasplante de haberse realizado.

Eventos de rechazo.

En los casos de rechazo agudo se indicará el número de eventos desde el trasplante hasta el momento actual, si se corroboró el diagnóstico con estudio histopatológico, la clasificación del mismo de acuerdo a la clasificación histológica de Banff,

Tratamiento recibido.

Tratamiento recibido (describiendo fármaco, dosis y duración) .

Diabetes postrasplante:

Se diagnosticará diabetes postrasplante de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y la Organización mundial de la salud como la terminación en ausencia de síntomas de 3 determinaciones de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl o una determinación en presencia de síntomas. O bien, una curva de tolerancia a la glucosa con glicemia mayor a 200 mg/dl a las 2 horas en pacientes receptores de trasplante renal, habiendo descartado diabetes e intolerancia la glucosa previo a trasplante.

Antilipemiente:

Para los pacientes con perfil de lípido alterado que se requiera de tratamiento antilipemiente se especificara el tipo, dosis y tiempo de inicio y duración de tratamiento previo y posterior al trasplante renal.

Valoración bioquímica:

Se efectuaran determinaciones analíticas al momento actual sobre:

Niveles séricos de insulina, glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL, VLDL, LDL, acido úrico y albúmina.

Se valorará la función del injerto renal mediante formula de Schwartz y el resultado se expresará en ml/min/1.73m²SC.

Las muestras de sangre serán obtenidas por punción venosa, en condiciones de 12 horas de ayuno. Las determinaciones de glucosa, triglicéridos y colesterol: HDL, VLDL, LDL (previa precipitación), se realizarán por metodología enzimática colorimétrica

La insulinemia sérica se determinará por radioinmunoensayo.

La insulinorresistencia se definirá por el modelo de homeostasis (HOMA-IR) validado en niños y adolescentes. Se utilizará la ecuación: Insulinemia en ayunas (uU/l) x glucemia en ayunas (mmol/l)/22,5, Definiéndose como resistencia a la insulina un índice mayor a 2.5.

La determinación de creatinina se realizará por espectrofotometría enzimática (Reacción de Jaffé).

Síndrome metabólico.

Con las variables obtenidas se describirá la frecuencia de síndrome metabólico en la población de estudio de acuerdo a los criterios de la National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) para niños y adolescentes adaptada por S. Cook.

Análisis estadístico.

- Para la elaboración de documentos (protocolo, diseño de hoja de colección de datos, anexos y tesis) se utilizará el procesador de texto Microsoft Word para Windows XP de Microsoft Office ®.
- El Índice de Masa Corporal (IMC) y la resistencia a la insulina serán calculados con las formulas referidas en el mismo formato de captura de datos del programa Microsoft Excel para Windows XP de Microsoft Office ®.
- El análisis consistirá en obtener frecuencias y proporciones de las variables seleccionadas de las variables cualitativas.
- Las variables cuantitativas serán presentadas como promedio y desviación estándar (DE),

- Los valores serán comparados con los resultados del trabajo de la Dra. Corrales Cambero, previos y 3 meses después del trasplante, respectivamente,
- Para análisis inferencial se utilizará la prueba de Chi cuadrada para proporciones de aquellos niños con y sin Síndrome metabólico.
- Para análisis antes y después de variables cualitativas se utilizará la prueba de McNemar.
- Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de síndrome metabólico previo, 3 y 18 o más meses post-trasplante, se realizara la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
- Toda la información será incluida en una base de datos electrónica diseñada en Excel para Windows XP de Microsoft Office ® para posteriormente procesarse en el paquete estadístico Microsoft SPSS versión 19®

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Para la presentación de los resultados obtenidos se elaborarán tablas y gráficas de barras, dispersión y circulares; el informe final en forma impresa será presentado por el investigador asociado como tesis de postgrado para obtener el título de Nefrólogo pediatra.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Se entregará por escrito copia de los resultados obtenidos en el presente estudio a la Subdirección de Investigación y a la Jefatura de Nefrología de la UMAE, HP, CMNO, IMSS.

El estudio en su momento será presentado oralmente ante el Colegio de Nefrología de Jalisco como requisito de ingreso. También será presentado oralmente o en Poster en reuniones o Congresos de la especialidad de Nefrología y en conjunto con la Dra. Iyali Margarita Corrales Cambero, se enviará a revisión para publicación en revista nacional indexada.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Infraestructura:

El programa de trasplante cuenta con un protocolo establecido en el que se realizan las determinaciones analíticas para glucosa colesterol total, triglicéridos, HDL, VLDL y LDL, ácido úrico y albúmina.

Las determinaciones de insulina se incluirán en las valoraciones analíticas de la consulta externa para su valoración en caso de que el paciente haya sido dado por edad será llamado para su valoración.

Recursos Humanos

Dr. Alejandro Macario Reynoso Ramirez
Residente de 6to. Año de Nefrología Pediátrica

Tesista

Dr. Gustavo Pérez Cortés
Servicio de Nefrología, UMAE
Hospital de Pediatría

Director de Tesis y
Responsable del
Proyecto

Recursos Materiales

Materiales: Equipo de cómputo e impresora, consumibles de computación: cartuchos de tinta negro y color, discos; artículos de papelería: Hojas blancas, bolígrafos, lápices. Fotocopias.

Recursos Financieros

Las valoraciones, determinaciones bioquímicas y de gabinete serán realizadas a nivel institucional. Los recursos económicos adicionales serán proporcionados por los investigadores según sea requerido.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se considera un estudio con riesgo mínimo en el cual se tomaran estudios de laboratorio, por lo que se requiere la firma de consentimiento informado de padres o tutores para participar en el estudio.(ANEXO 1) .

El estudio será elaborado bajo los lineamientos de la ley general de la salud en materia de Investigación para la Salud, emitido por la secretaria de Salud.

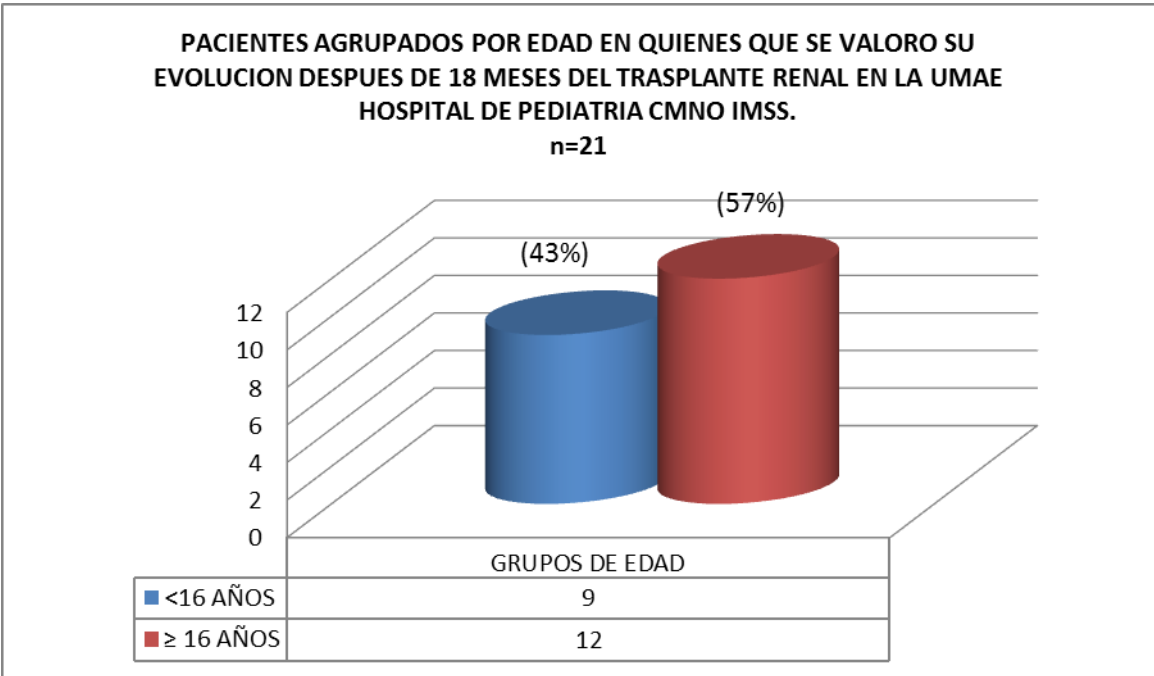
El protocolo será sometido a los Comité de Investigación y de ética del Centro Médico del Occidente de Pediatría para evaluar los aspectos metodológicos y éticos del proyecto.

RESULTADOS .

Se estudiaron pacientes trasplantados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, en el periodo del 29 de marzo 2010 al 31 de julio del 2010. En quienes ya se había valorado la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes antes y a los 3 meses del trasplante. En este estudio se observó la evolución después de 18 meses del trasplante, con un promedio de 22.5 meses con un mínimo 19.1 y máximo 29.1 meses. Se incluyeron 21 pacientes de 24 que se habían evaluado en inicialmente lo que corresponde al 87.5 %, ya que 3 perdieron el injerto durante su seguimiento.

La edad promedio fue de 16.1 años, con extremos de 9.2 a 18.2.

En la gráfica 1 se muestra el número de pacientes agrupados por menores de 16 años y mayores de 16.

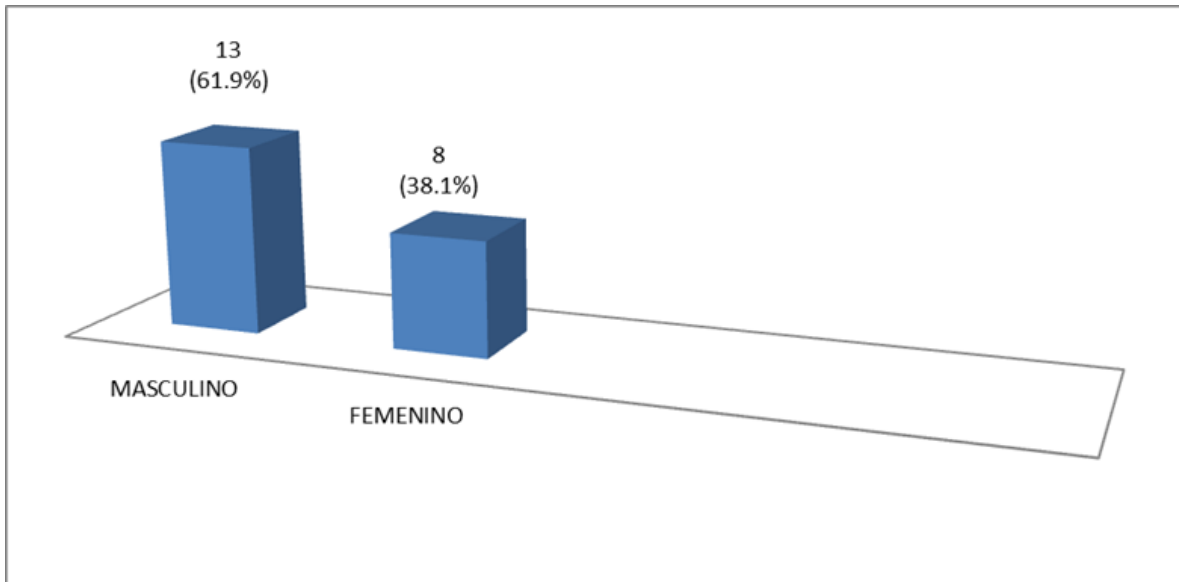


Grafica 1

En la gráfica 2 se muestra la distribución por género.

GENERO DE LOS PACIENTES EN SEGUIMIENTO DESPUES DE 18 MESES DEL TRASPLANTE RENAL UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO IMSS

N=21.

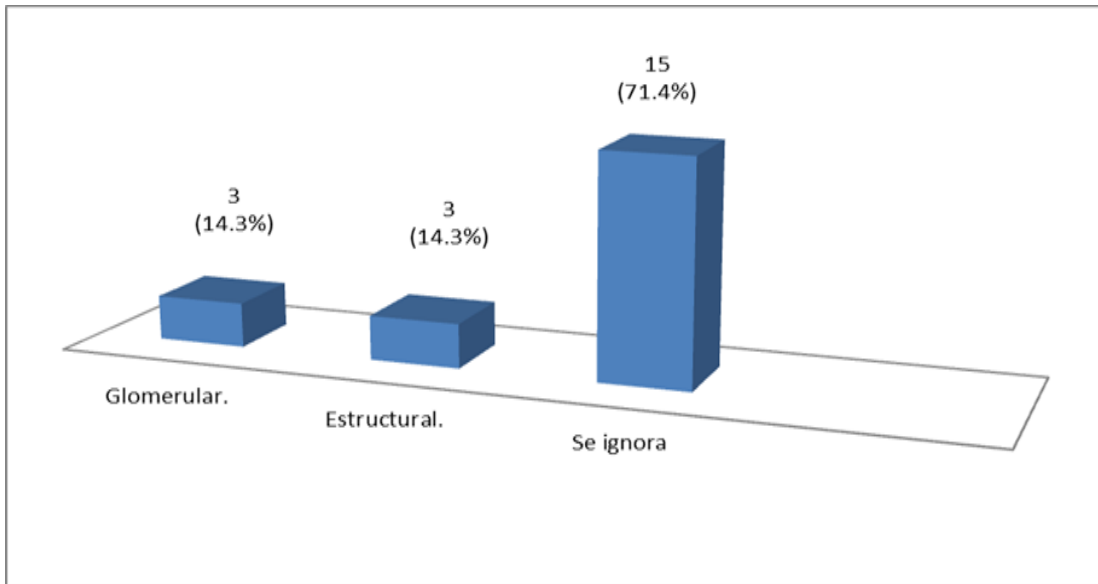


Grafica 2.

En la gráfica 3 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo etiología de la insuficiencia renal .

ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN PACIENTES EN SEGUIMIENTO DE SINDROME METABOLICO Y CADA UNO DE SUS COMPONENTES

n=21

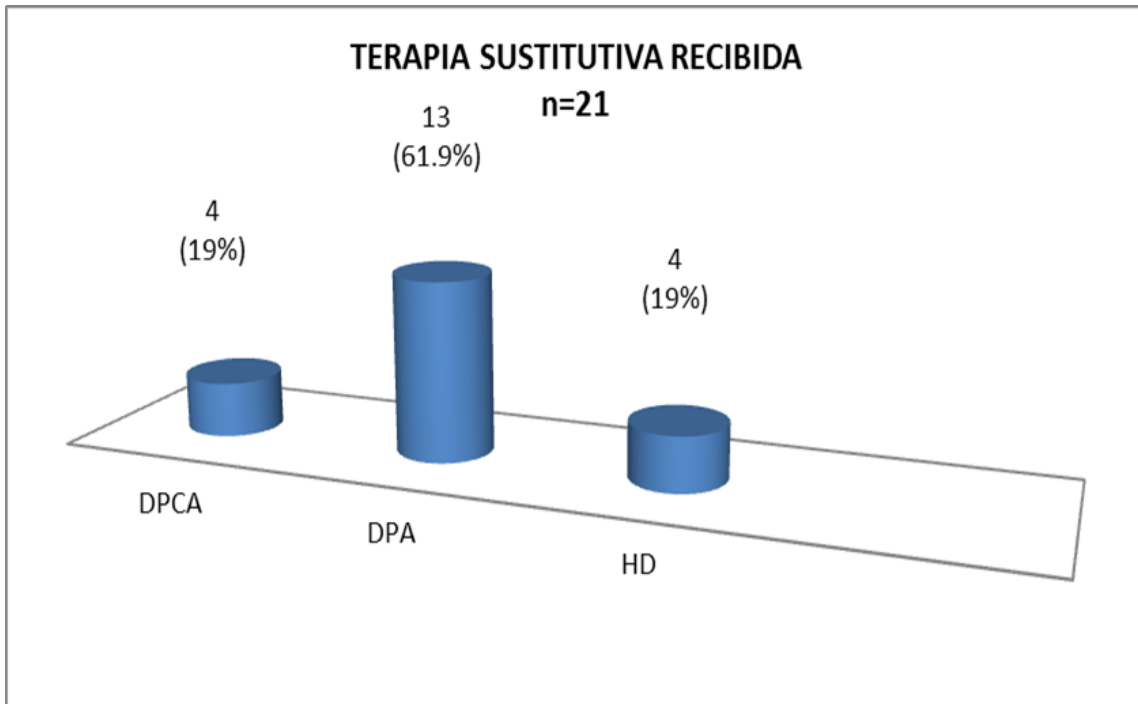


Grafica 3.

En la gráfica 4 muestra la distribución de los paciente de acuerdo al tipo de terapia remplazo renal previo al trasplante.

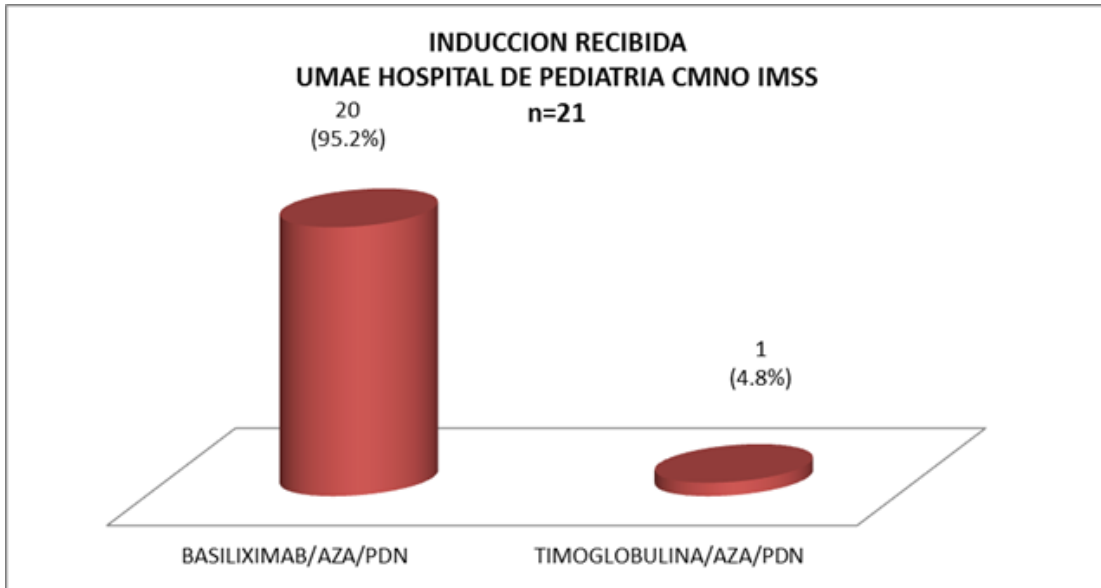
DPCA= DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.

DPA= DIALISIS PERITONEAL AUTOMATIZADA.



Grafica 4.

En la gráfica 5. Se muestra la terapia de inducción recibida como preparación para el trasplante renal.

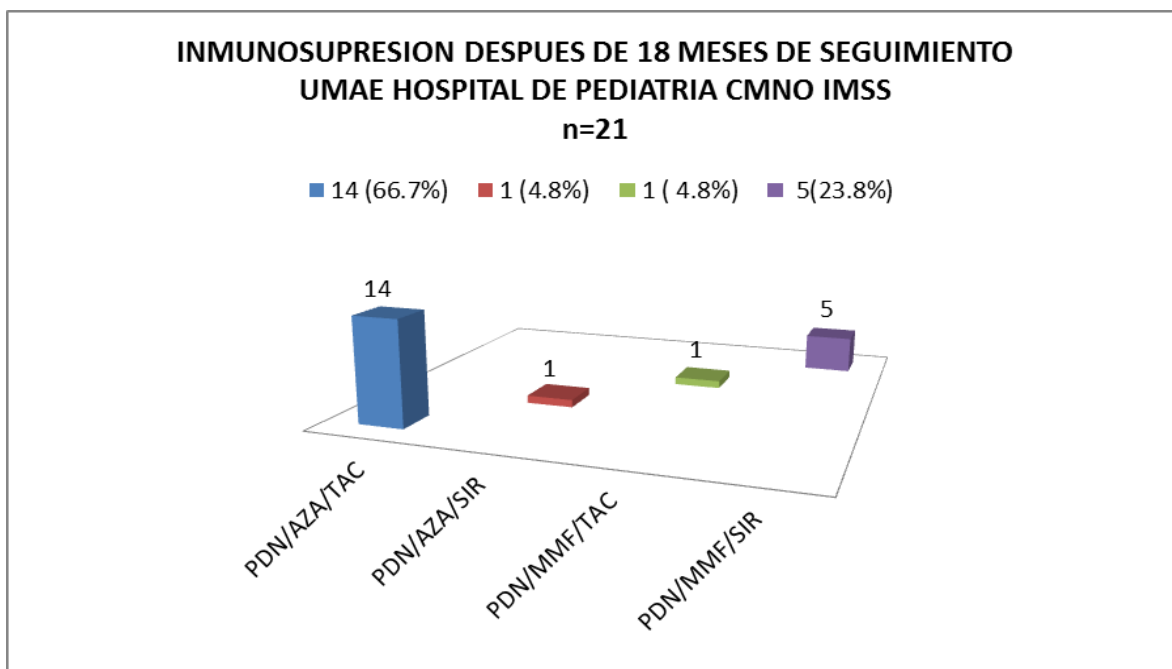


AZA= AZATIOPRINA.

Grafica 5.

PDN= PREDNISONA.

En la gráfica 6. Se muestra que el esquema inmunosupresor de mantenimiento después de 18 meses de seguimiento.



Grafica 6.

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de rechazo que presentaron durante todo su seguimiento.

CLASIFICACION DE RECHAZO TABLA 1 .

	Frecuencia	Porcentaje
SIN RECHAZO	13	61.9
LIMITROFE	2	9.5
1A DE BANFF	5	23.8
I B DE BANFF	1	4.8
Total	8	100

--	--	--

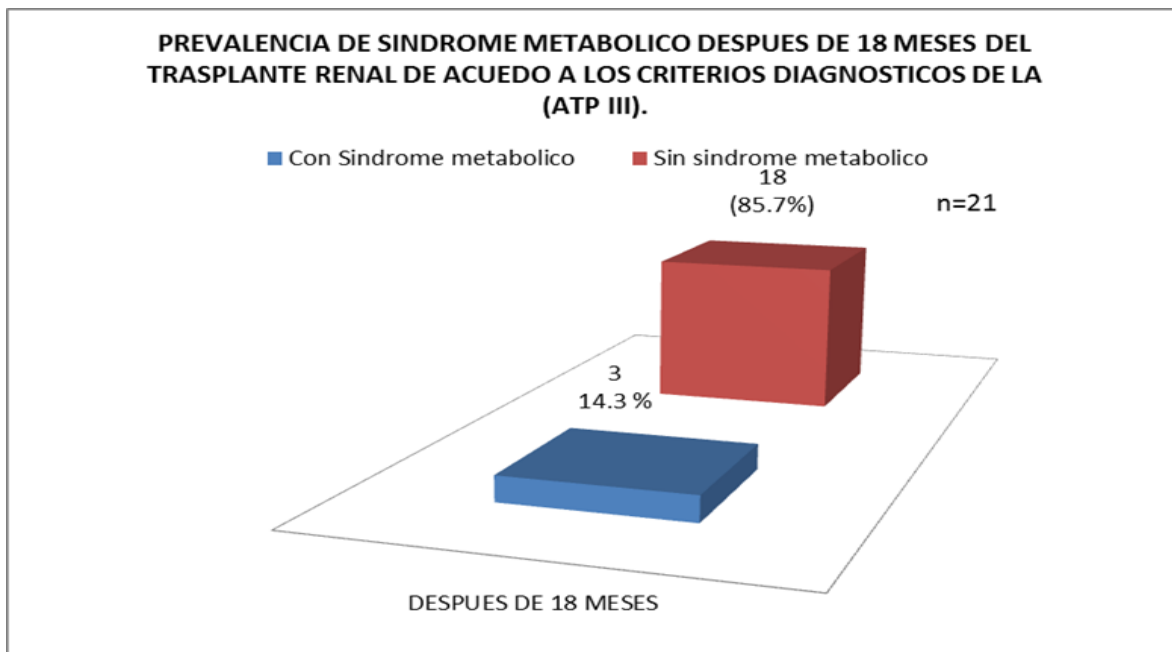
En la tabla 2 se describe la terapia que recibieron los que presentaron rechazo agudo.

Tabla 2.

TRATAMIENTO PARA RECHAZO

	Frecuencia	Porcentaje
5 BOLOS DE METILPREDNISOLONA + TIMOGLOBULINA	1	4.2
3 BOLOS DE METILPREDNISOLONA	1	4.2
5 BOLOS DE METILPREDNISOLONA	6	25.0
Total	8	87.5
		12.5
		100.0

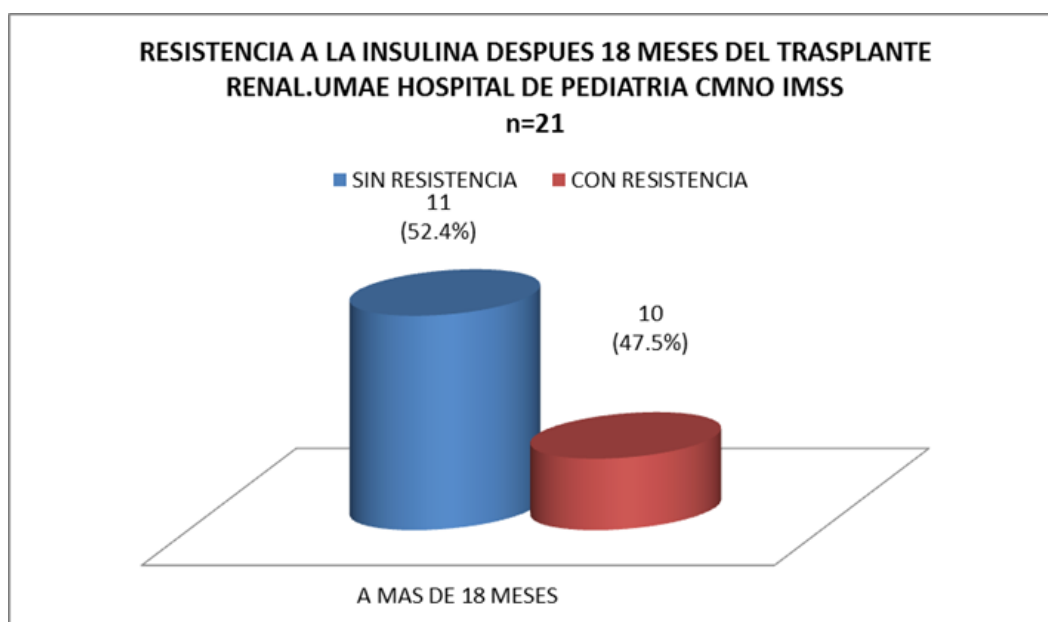
En la gráfica 7. Se muestra la prevalencia de síndrome metabólico en la población de estudio en función a los criterios de la ATP III. Después de 18 meses de seguimiento se encontró síndrome metabólico en 3 pacientes (14.3%) y 18 pacientes (85.7%) sin síndrome metabólico.



Grafica 7.

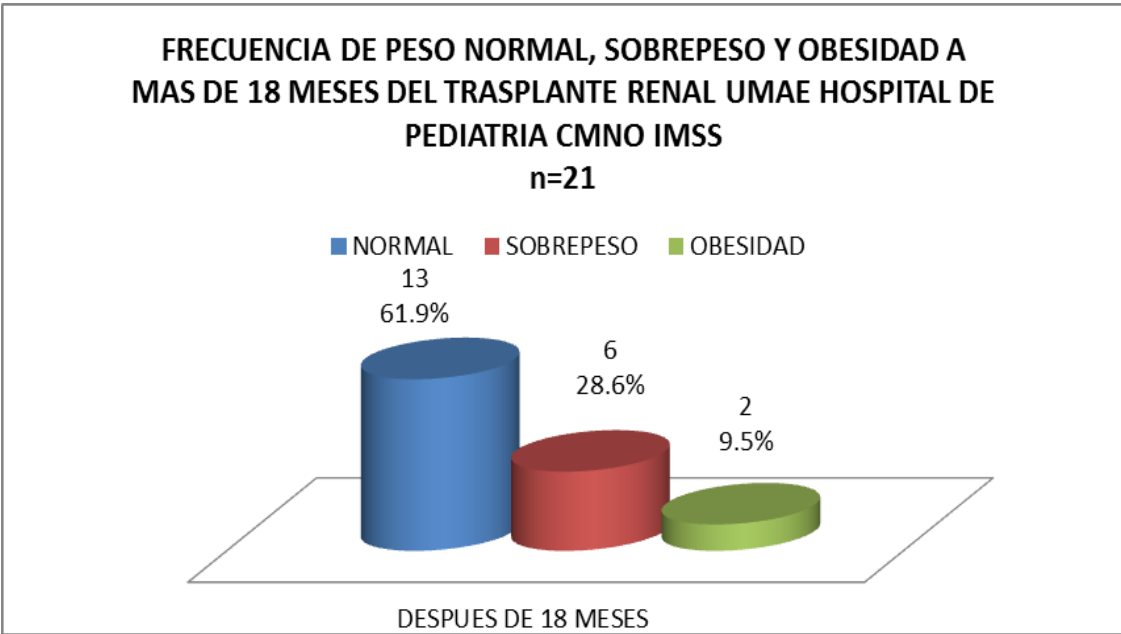
De esa ultima ,7(33.3%) pacientes presentaron 1 solo criterio para síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATP III, 6 pacientes (28.6%) presentaron 2 criterios y en 5 (23.8%) no se observó ningún criterio.

Otra variable medida después de 18 meses de seguimiento fue la resistencia a la insulina por medio del índice de HOMA . En la gráfica 8 se muestra el número de pacientes con resistencia a la insulina.



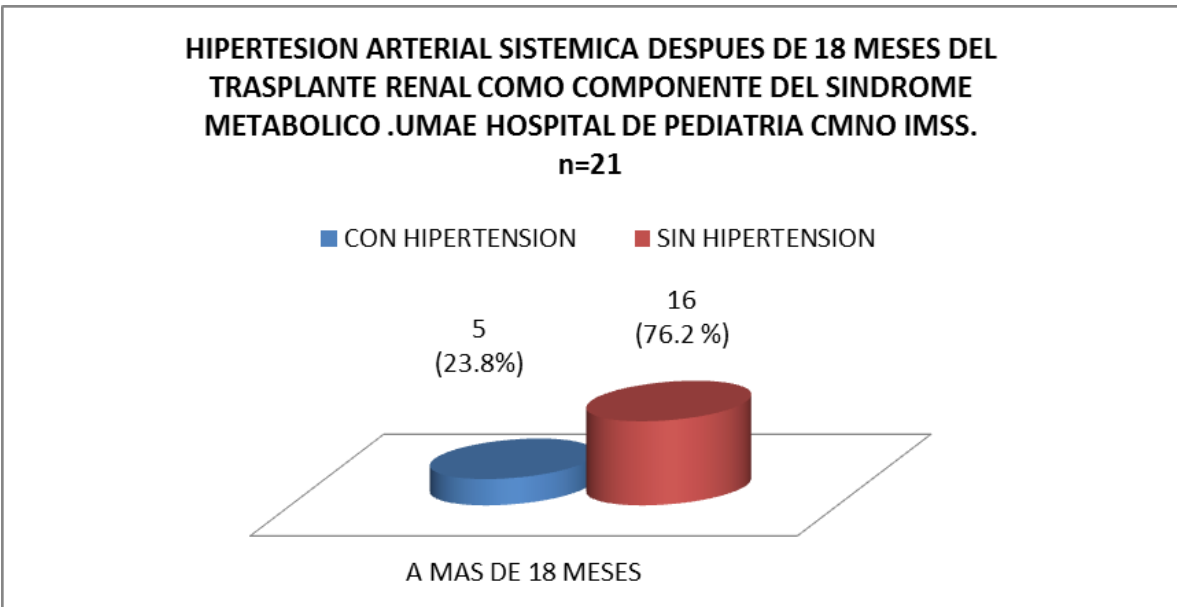
Gráfica 8.

En la gráfica 9. Se muestra diagnóstico del estado nutricional de acuerdo al índice de masa corporal después de 18 meses del trasplante renal.



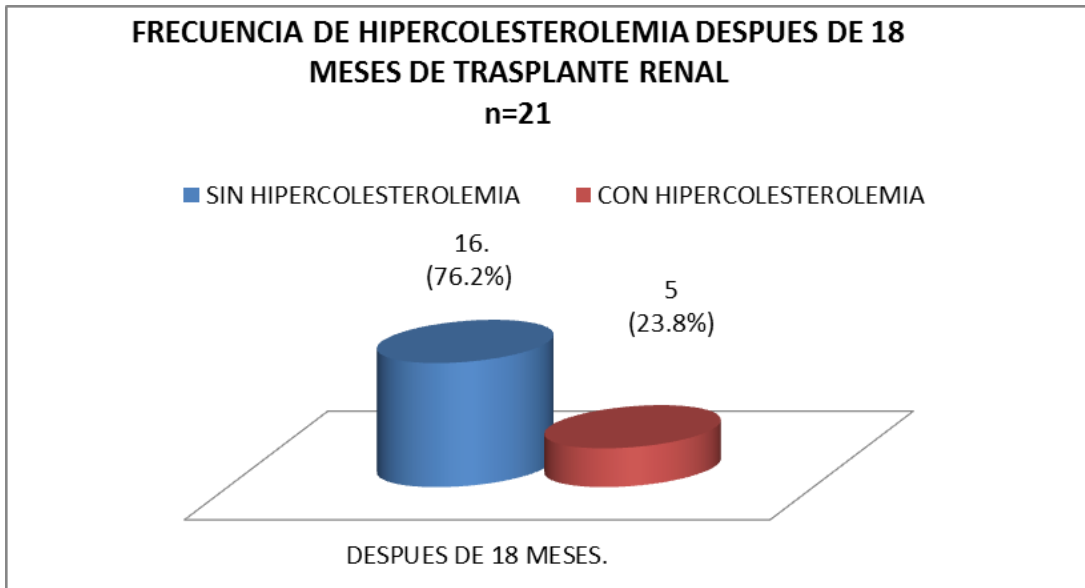
Grafica 9.

En la gráfica 10 se muestra la frecuencia de hipertensión arterial sistémica a más de 18 meses del trasplante renal.



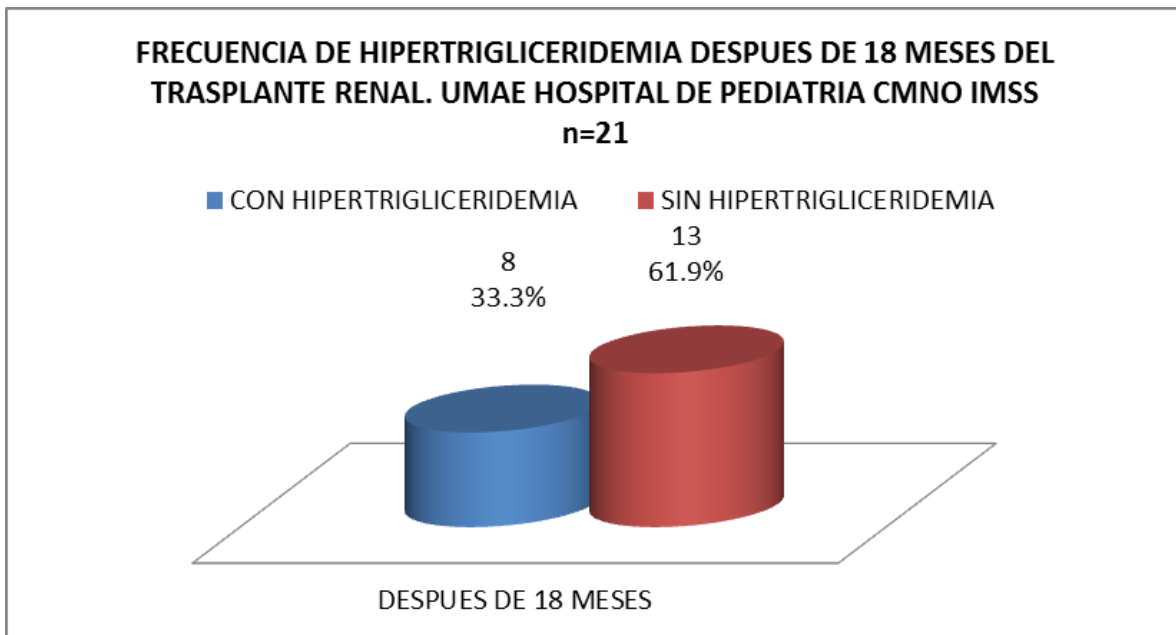
Grafica 10.

En la gráfica 11. Se muestra la frecuencia de hipercolesterolemia .



Grafica 11.

En la gráfica 12. Se muestra la frecuencia de hipertrigliceridemia.



Grafica 12.

En la tabla 3 se muestra la terapia inmunosupresora actual y su asociación con síndrome metabólico.

Tabla 3

		INMUNOSUPRESION ACTUAL				Total
		PDN/AZA/ TAC	PDN/AZA/ SIR	PDN/MMF/TAC	PDN/ MMF/SIR	PDN/ AZA/ TAC
Total	SIN SINDROME METABOLICO	12	1	1	4	18
	CON SINDROME METABOLICO	2	0	0	1	3
		14	1	1	5	21

(p=0.92)

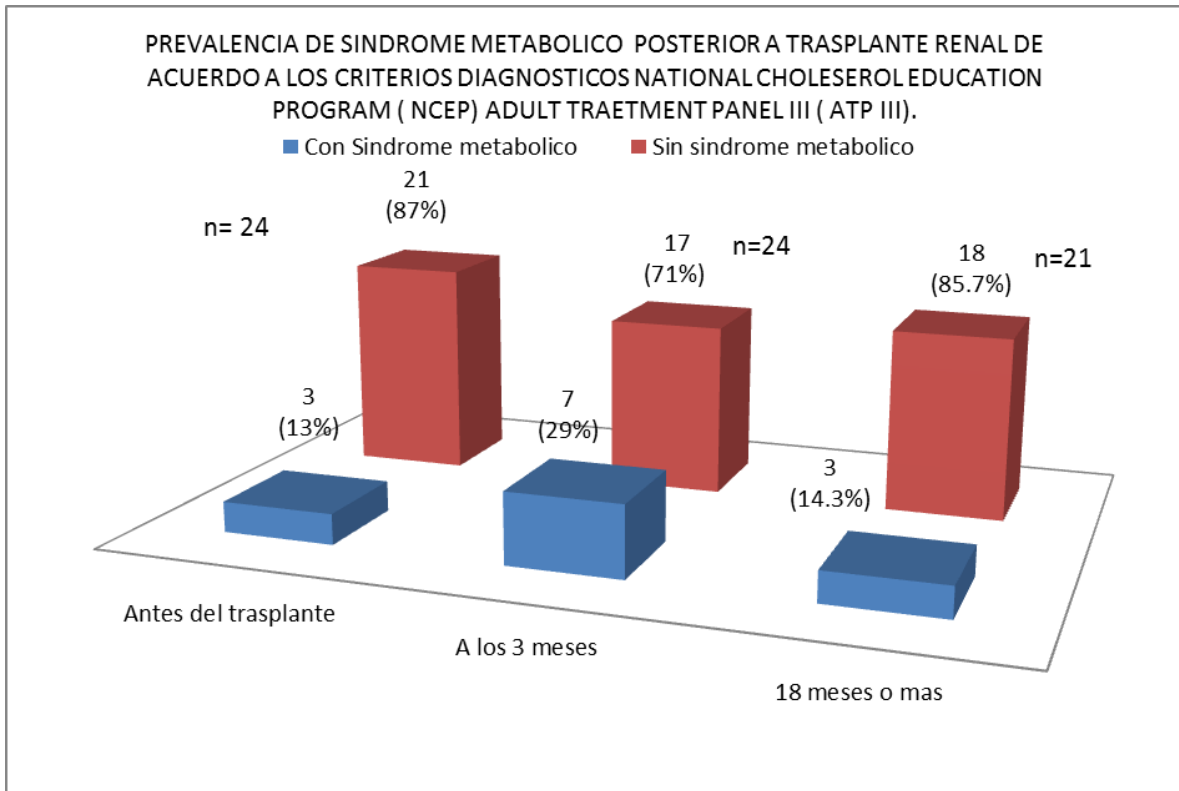
En la tabla 4 se muestra la incidencia de rechazo agudo y su asociación con síndrome metabólico en la población de estudio.

Tabla 5.

		RECHAZO		Total
		NO HA PRESENTADO RECHAZO	PRESENTO RECHAZO	
Total	SIN SINDROME METABOLICO	13	5	18
	CON SINDROME METABOLICO	0	3	3
		13	8	21

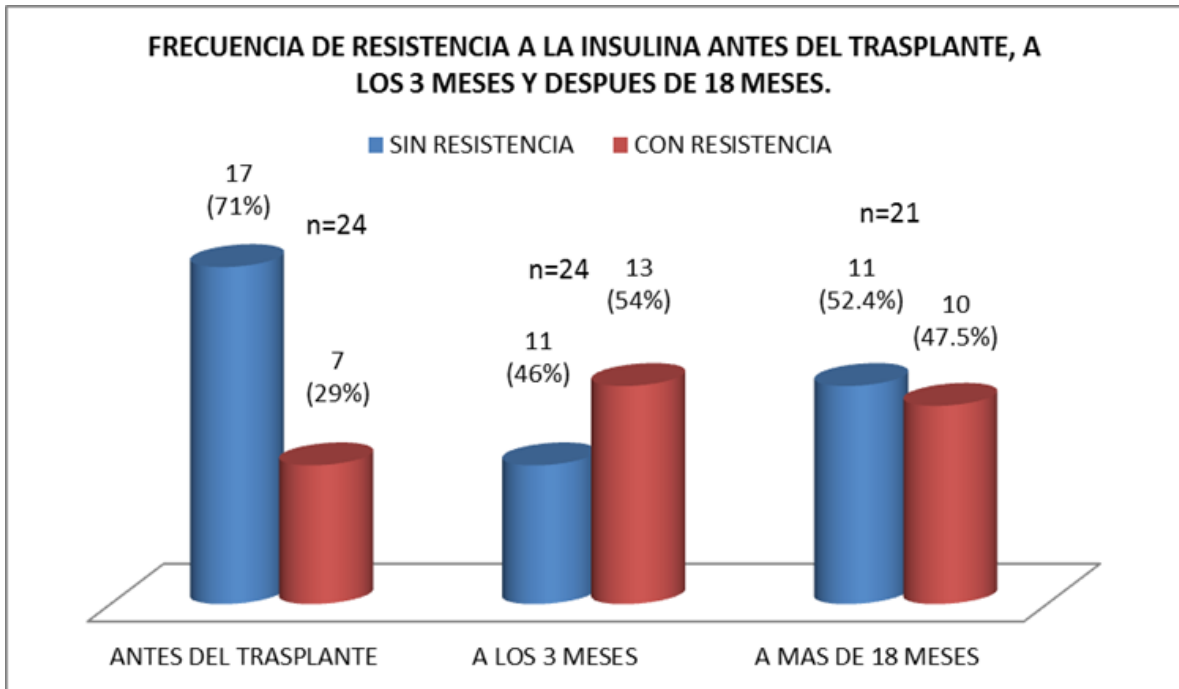
(P=0-017).

En la gráfica 13. Se presenta la frecuencia de síndrome metabólico antes del trasplante a 3 meses y después de 18 meses.



Grafica 13.

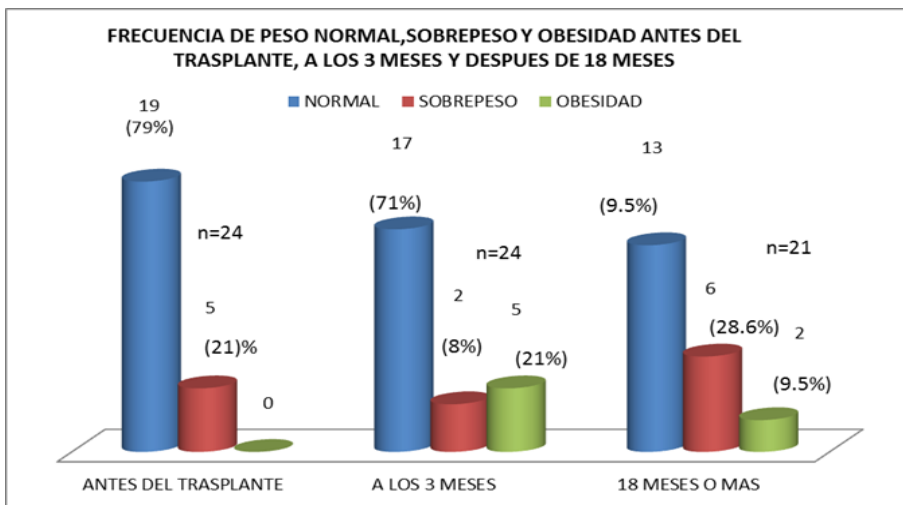
En la gráfica 14 se muestra la frecuencia de resistencia a la insulina antes del trasplante renal a los 3 meses y después de 18 meses.



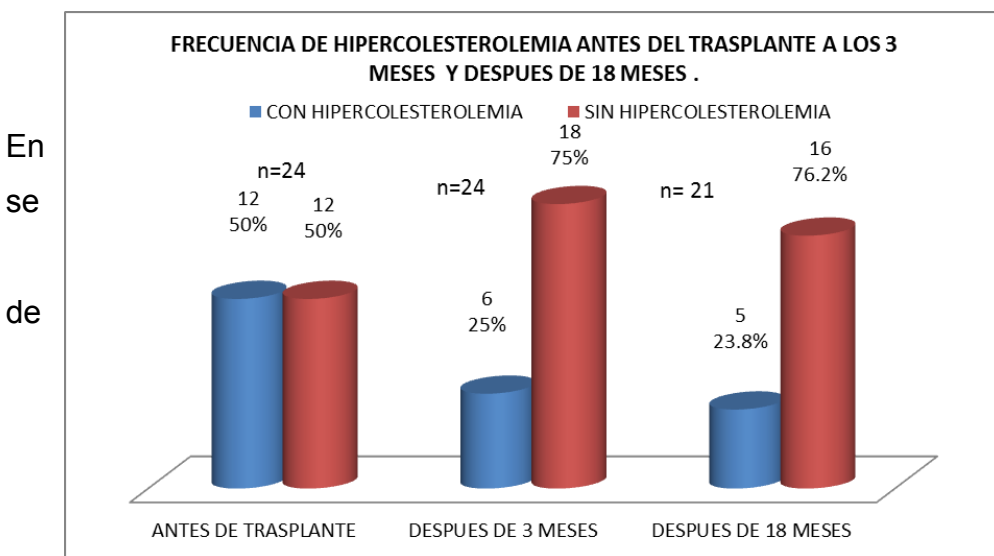
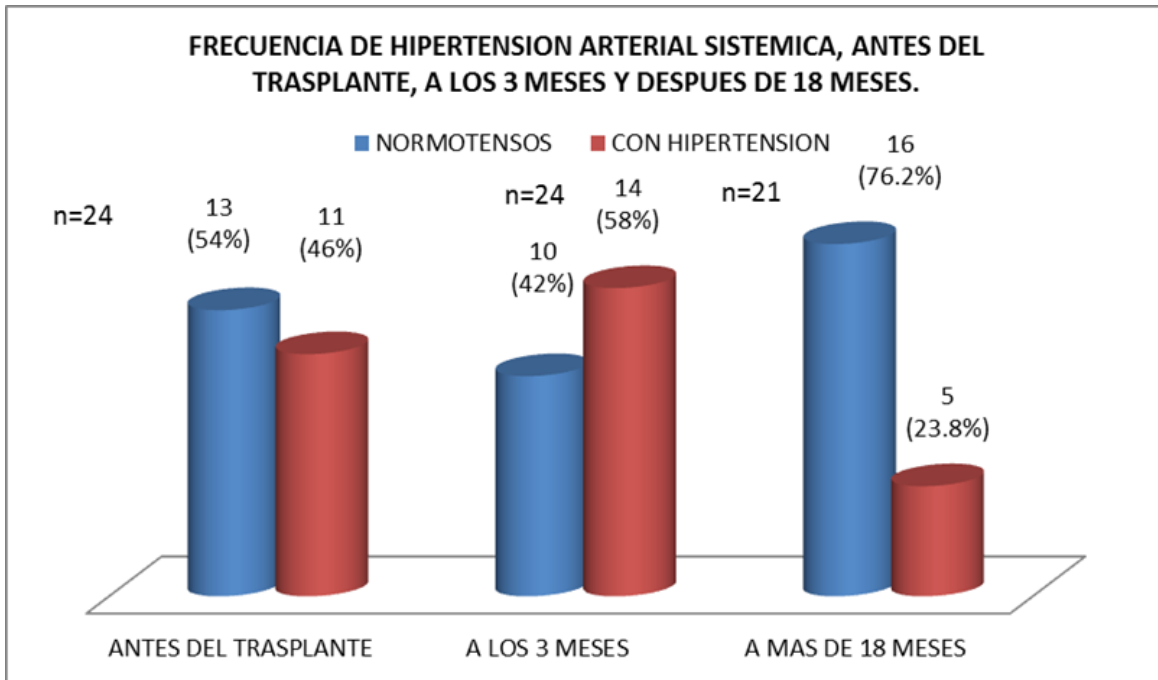
Grafica 14.

En la gráfica 15 se muestra la frecuencia del estado nutricional de acuerdo al IMC.

Grafica 15.



En la gráfica 16 se muestra la frecuencia de hipertensión arterial sistémica antes del trasplante renal a los 3 meses y después de 18 meses.



Grafica 16.
(p=0.015)

la gráfica 17 muestra la frecuencia

En
se
de

hipercolesterolemia antes del trasplante renal a los 3 meses y después de 18 meses.

Grafica 17.

En la tabla 5 se muestra la asociación entre perímetro de la cintura por arriba del percentil 90 y síndrome metabólico.

TABLA 5

	PERIMETRO CINTURA EVALUACION 3		Total
	MENOR A PERCENTIL 90	MAYOR A PERCENTIL 90	
SIN SINDROME METABOLICO	9	9	18
CON SINDROME METABOLICO	0	3	3
Total	9	12	21

(p=0.015).

En la tabla 6 se presenta la asociación entre resistencia a la insulina y el perímetro de la cintura.

TABLA 6.

	PERIMETRO CINTURA EVALUACION 3		Total
	MENOR A PERCENTIL 90	MAYOR A PERCENTIL 90	
SIN RESISTENCIA A LA INSULINA	9	2	11
CON RESISTENCIA A LA INSULINA	0	10	10
Total	9	12	21

En la tabla 7 se muestra la asociación entre el estado nutricional y resistencia a la insulina.

TABLA 7.

	RESISTENCIA A LA INSULINA		Total
	SIN RESISTENCIA A LA INSULINA	CON RESISTENCIA A LA INSULINA	
SOBREPESO	1	5	6
OBESIDAD	0	2	2
NORMAL	10	3	13
Total	11	10	21

ANALISIS ESTADISTICO.

ASOCIACION SINDROME METABOLICO, COMPONENTE Y TRASPLANTE RENAL

	1.PREVIO AL TRASPLANTE RENAL	2. 3 MESES POSTERIOR A TRASPLANTE RENAL	3. DESPUES DE 18 MESES	VALOR DE P A 3 MESES	VALOR DE P DESPUES 18 MESES
SINDROME METABOLICO CRITERIOS ATPIII	13%	29%	14.3%	0.03	1.00
PREVALENCIA DE COMPONENTES DE SINDROME METABOLICO					
RESISTENCIA A LA INSULINA	29%	54%	47.5%	0.03	0.31
SOBREPESO	21%	8%	28.6%	0.05	0.016
OBESIDAD	0%	21%	9.5%	0.05	0.18
HIPERCOLEST EROLEMIA	50%	25%	23.8%	0.04	0.034
HIPERTRIGLIC ERIDEMIA	63%	79%	38.1%	0.02	0.37
HIPERTENSIO N ARTERIAL	46%	58%	23.8%	0.05	0.015

DISCUSION.

En la UMAE Hospital de Pediatría CMNO del IMSS, se atienden pacientes de la región centro-occidente de México. Es un hospital de referencia donde se practica medicina de tercer nivel y se reciben derechohabientes con patologías diversas y complejas entre las que destacan la Insuficiencia Renal Crónica. El trasplante renal en estos casos, es una de las modalidades terapéuticas que con mayor éxito y experiencia se llevan a cabo en esta unidad.

El propósito de nuestro estudio fue conocer la evolución de pacientes que habían sido previamente estudiados, en cuanto a la prevalencia de una de las entidades clínicas que con mayor frecuencia se observan en la población abierta del país y particularmente en los enfermos renales. Nos referimos al síndrome metabólico (SM) o síndrome X.

El estudio actual se realizó en 21 pacientes trasplantados en el 2010. En ese año se realizaron 73 procedimientos de trasplante de los cuales 24 fueron llevados a cabo entre el 29 de marzo y el 31 de julio, mismos que fueron evaluados antes del trasplante y posteriormente a los 3 y 18 meses en su seguimiento. Fueron excluidos 3 pacientes (12.5%) por pérdida del injerto.

Aunque la edad promedio fue 16.1 años, con extremos de 9 a 18.2, un poco más de la mitad (57%) fueron ≥ 16 años, lo que coincide con lo reportado con otros autores en relación a que el grupo etario más frecuente que requiere atención por este diagnóstico es de adolescentes(72). De igual forma se corrobora que el predominio de género fue masculino 1.62:1.

En la publicación de NPRTCS se reporta como etiología de la insuficiencia renal en primer lugar a las uropatías 43% a 86 %,seguido por las glomerulopatías

primarias y secundarias 30 a 60%, nefritis intersticiales 3 a 7%. En nuestro medio, no se conoce la etiología de la insuficiencia renal pues llegan en etapa terminal. Esto se reflejó en el grupo de pacientes estudiados. En el 71.4% de ellos no se logró determinar la etiología. En el 14.3% la etiología fue glomerular y en el mismo porcentaje 14.3% fue de origen estructural refiriéndose a las malformaciones urológicas.

En el documento Health care financing research report- end stage renal se reporta como modalidad principalmente utilizada en los Estados Unidos de Norteamérica a la hemodiálisis con hasta en 80% de los pacientes que requieren tratamiento de reemplazo renal y al menor tiempo posible la realización del trasplante renal con lo que se reducen los costos. En nuestro medio la diálisis peritoneal automatizada fue la terapia de reemplazo más utilizada (61.9%) antes del trasplante, en hemodiálisis 4 pacientes (19%) y diálisis peritoneal continua ambulatoria en 4 casos más (19%) .

Los protocolos de manejo del servicio de nefrourología y trasplante renal del Hospital de Pediatría CMNO IMSS, incluyen en la terapia de inducción de la inmunosupresión al Basiliximab y la timoglobulina esta última solo en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico entre los que se encuentran donador vivo no relacionado, donante de muerte cerebral y trasplante renal previo. El grupo de pacientes estudiados, recibió como inducción Basiliximab/Azatioprina / Prednisona en el 95.2% de los casos incluidos y solo en el 4.8% se utilizó Timoglobulina/Azatioprina/Prednisona el tratamiento con Basiliximab se administró los días 0 y 4 del trasplante a dosis de 20 mg/dosis. El paciente considerado de alto riesgo inmunológico recibió inducción con timoglobulina/Azatioprina/ Prednisona. La dosis administrada de timoglobulina fue 1.5 gr/kg /dosis por 5 días consecutivos los días 0,1,2,3 y 4 del trasplante . En ambos grupos la dosis de prednisona fue administrada a 2 mg/kg/día y Azatioprina a 3 mg/Kg/día.

En cuanto a la inmunosupresión de mantenimiento, el protocolo del servicio establece como esquema inmunosupresor de elección prednisona- ácido micofenólico – tacrolimus, sin embargo durante el periodo de estudio se realizaron

cambios en la elección del esquema inicial y predominó uno a base de prednisona-azatioprina-tacrolimus. La justificación para sustituir micofenolato por azatioprina, fue independiente y no modificó los objetivos de este estudio.

La prevalencia de rechazo descrita en la literatura para niños y jóvenes en el primer año es del 40 % (73), nosotros encontramos una prevalencia de 38.1 % a 22.5 meses en promedio, todos ellos confirmados por biopsia y clasificados según los parámetros de BANFF como se reporta en la tabla 1. Con adecuada respuesta al tratamiento establecido y ninguno ha presentado más de 1 evento de rechazo. El tratamiento de este es a base de inmunosupresión adicional en forma de pulsos de esteroide intravenosos seguidos de un esquema de descenso vía oral. En el caso del rechazo IB de BANFF a la terapéutica anterior se le agrega timoglobulina .

Para el diagnóstico síndrome metabólico se utilizaron los criterios de la ATP III ya que en el análisis previo se reporta una mayor prevalencia utilizando estos criterios en niños (71), a diferencia de cuando se utilizan otros criterios como de la Federación Internacional de Diabetes (FID). Esto debido a una definición más estricta que utiliza percentilas en lugar de valores absolutos para tensión arterial sistémica y perímetro de la cintura. Antes del trasplante se encontró una prevalencia de 13% , a los 3 meses del trasplante renal se observó que se elevó a 29%, y nosotros después de 18 meses de seguimiento se observamos que se redujo a 14.3%. Consideramos que existió una mayor prevalencia a los 3 meses debido a que los pacientes recibían dosis mayores de inmunosupresión. Stecey Philips en un estudio a 4 años de seguimiento reporta una prevalencia de 25% (69)

En cuanto a la hipertrigliceridemia que fue el componente de síndrome metabólico que se encontró con una mayor frecuencia en el seguimiento a más de 18 meses encontramos, que previo al trasplante renal presentó una prevalencia de 63%, mostrando un aumento a 79 % a los 3 meses de realizado el trasplante renal y disminuyendo al 38.1% después de 18 meses . (p=0.03). Grafica 18.

La hipercolesterolemia pretrasplante que tuvo una prevalencia del 50% , disminuyo a 25% a los 3 meses y después de 18 meses de seguimiento se reporta en 23.8% con lo que se observa que se ha mantenido esta disminución.

El segundo componente observado con mayor frecuencia después de 18 meses del trasplante fue el sobrepeso y obesidad. Antes del trasplante observo sobrepeso en el 21% de los pacientes y no se presentó obesidad en ningún caso, a los tres meses el sobrepeso disminuye al 8% y la obesidad mostro un aumento al 21%,despues de 18 meses de seguimiento se observa sobrepeso en 28.6% de los casos y obesidad en el 9.5%.($p=0.001$).

Consideramos que el sobrepeso en sí mismo, si bien es un componente del síndrome metabólico, no es necesariamente producto de la patología misma, si no de factores socioculturales y de polimorfismo genético en cada paciente.

Coincidimos con Steinberg (44) en que los datos antropométricos constituyen la base del diagnóstico en la práctica clínica y permiten valorar el exceso de peso de una manera indirecta. A diferencia de lo métodos directos, no miden el compartimiento graso, por lo que deben ser completados con un examen físico para determinar si el aumento es de masa grasa, masa magra o esquelética, de estos el perímetro de cintura es más sensible que el IMC para diagnóstico de síndrome metabólico, ya que el riesgo de este aumenta 17 veces en presencia de obesidad abdominal. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz K en su estudio prevalencia de resistencia a la insulina en obesidad (25) muestran la relación de adiposidad abdominal con el mayor riesgo de síndrome metabólico en la niñez y en la adolescencia y eventualmente de enfermedad cardiovascular.

En último lugar en frecuencia se encontró a la hipertensión arterial sistémica como componente del síndrome metabólico mostrando mejoría de esta condición después de 18 meses de seguimiento. Su prevalencia disminuyo 50% respecto a lo observado antes del trasplante ($p=0.015$) el descenso fue todavía más significativo si se compara con los resultados encontrados a los 3 meses postrasplante cuando la prevalencia fue de 58% (grafica 16).

No hubo otros datos estadísticos relevantes en relación a la prevalencia de síndrome metabólico, el tipo de terapia renal sustitutiva empleada, esquema de inmunosupresión de inducción ni de mantenimiento.

Al relacionar síndrome metabólico y rechazo después de 18 meses evaluados ya sin esquema de descenso de prednisona via oral y con 1 solo evento por paciente, se encontró que en 5 casos no presento síndrome metabólico pero 3 pacientes de los que presentaron rechazo si tuvieron síndrome metabólico ($p=0.017$). La significancia de este resultado es cuando se contrasta con lo encontrado a los 3 meses donde solo 1 paciente presento rechazo y síndrome metabólico .

También se buscó la asociación del tratamiento de rechazo agudo y la prevalencia de resistencia a la insulina, considerando el efecto de los esteroides que altera el metabolismo de los carbohidratos y la sensibilidad a la insulina. Se encontró que de los 8 pacientes que presentaron rechazo 3 no tuvieron resistencia a la insulina y 5 si la presentaron pero por el número de pacientes no pudo establecer la asociación.

La asociación entre resistencia a la insulina y diagnóstico de síndrome metabólico después de 18 meses, se encontró en solo 2 casos, lo que tampoco resulto significativo.

Al igual que lo publicado por Joliffe CJ y Maffeis C (21,22) la presencia de obesidad y sobrepeso tuvo relación con la prevalencia de resistencia a la insulina. En el seguimiento a más de 18 meses 10 pacientes tuvieron resistencia a la insulina de estos 5 casos presentaron sobrepeso (50%), 2 casos se tenían obesidad sin embargo 3 pacientes sin sobrepeso ni obesidad se encontró resistencia a la insulina ($p=0.015$).

Se observó un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad después de 18 meses de seguimiento, los pacientes incrementaron un promedio de 9.6 kg con rangos entre 1.5 como mínimo y 26.5 kg como máximo .Este aumento puede estar asociado a una mayor dosis acumulada de esteroide, ya que esta condición ha

mostrado tener un efecto directo sobre la acumulación de tejido graso a nivel abdominal, llevando a un estado de mayor resistencia a la insulina (61). En cambio el esquema de inmunosupresión de mantenimiento no mostro asociación estadísticamente significativa, aun con el potencial efecto toxico del tacrolimus sobre las células pancreáticas.

Viner RM, Hirschler V Lee JM, Okumura MJ, (25,36,45) han tratado de explicar la fisiopatología del síndrome metabólico considerando la resistencia a la insulina como el eje central del inicio de acontecimientos que conllevan al conjunto de alteraciones que lo componen, de ahí la importancia de identificar a estos pacientes, otorgar tratamiento oportuno, vigilancia y seguimiento.

El presente estudio demuestra la asociación entre el perímetro de la cintura mayor a percentil 90 y la resistencia a la insulina y observamos en el seguimiento a 18 meses que en ninguno de los casos esta alterada glicemia en ayuno aun con resistencia a la insulina debido a una adecuada producción de insulina por las células pancreáticas.

Se observó mejoría en parámetros como tensión arterial sistémica, perfil de lípidos, glicemia en ayuno.

La obesidad y sobrepeso fueron los componentes identificados con incremento en su prevalencia posterior al trasplante, lo que orienta a la necesidad de educar sobre la nutrición y ejercicio una vez realizado el trasplante.

Dentro de las limitaciones encontradas en nuestro estudio , se encuentran la pequeña muestra de solo 21 pacientes de 24 que inicialmente fueron evaluados para poder reproducir los resultados encontrados en poblaciones mayores, sin embargo los hallazgos motivan a continuar la vigilancia de los pacientes identificados con riesgo en función de la morbimortalidad que el diagnostico de síndrome metabólico implica, así como iniciar nuevas líneas de investigación sobre síndrome metabólico y trasplante renal .

CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de NCEH-ATP III después de 18 meses del trasplante renal fue de 14.3%. Este resultado es menor cuando se compara con el 29% que se encontró a los 3 meses de evolución y es similar al 13% observado previo al trasplante.
2. La resistencia a la insulina tuvo una prevalencia después de 18 meses postrasplante de 47.5%. Este resultado un poco menor al 54% observado a los 3 meses después del trasplante. Ambos valores son superiores al 29 % de los casos que tenían resistencia a la insulina antes del trasplante.
3. Después de 18 meses del trasplante renal, la resistencia a la insulina se presenta en el 100% de los pacientes con perímetro de cintura mayor a la percentila 90.
4. La prevalencia de sobrepeso antes del trasplante fue de 21%, disminuyó a 8% a los 3 meses y volvió a incrementar a 28.6% después de 18 meses postrasplante.
5. No se tuvieron paciente con obesidad antes del trasplante. Su prevalencia se incrementó a 21% después de 3 meses para luego disminuir hasta 9.5% después de 18 meses de postrasplante.
6. El componente de síndrome metabólico con mayor prevalencia tanto antes como después de 3 y 18 meses del trasplante es hipertrigliceridemia.
7. La prevalencia de hipercolesterolemia es mayor antes del trasplante, se reduce después de 3 meses y se mantiene después de 18 meses postrasplante.

8. La prevalencia de hipertensión arterial como componente del síndrome metabólico aumenta después de 3 meses del trasplante y después de 18 meses esta se reduce.
9. Después de 18 meses existe asociación entre el síndrome metabólico y la presencia de cuadros de rechazo agudo.
10. El tipo de inducción y la inmunosupresión de mantenimiento no mostraron asociación con la prevalencia de síndrome metabólico.
11. Con el presente estudio se pretende identificar pacientes con riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares futuras; así como el inicio de nuevas líneas de investigación ,que nos permitan ofrecer mayor experiencia clínica en síndrome metabólico en beneficio de los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Reaven G. The metabolic syndrome or the resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 283-303.
2. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48:1679-1683.
3. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med.* 1947;30:339-40
4. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Asociación de hiperlipidemia, diabetes mellitus y obesidad de medio grado. *Acta Diabetol Lat.* 1967;4:36-41.
5. Donald E, Hricik Metabolic syndrome in kidney Transplantation: Management of risk factors. *Clin Am Soc Nephrol* 6: 1781- 1785, 2011.
6. Masana M, Rubiés P. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En: Ferreras Valentí P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª Edición. Madrid, España: Harcourt Brace; 1998;2:1899-1932.
7. Ford ES, Li Ch. Defining the Metabolic Syndrome in children and adolescent: Will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152:160-164.

8. Álvarez A, López V, Suárez S, Arias T, Prieto MA, Díaz L. Diferencias en la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones del ATP-III y la OMS. [Medicina Clínica](#). 205;124:368-370.
9. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-443.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2492
11. Grundy SM. Metabolic Syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093-1100.
12. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new worldwide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet*. 2005;366:1059-1062
13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428
14. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-2304
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005;112:285-290
16. Cameron AJ, Shaw, JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:351-375.
17. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. On behalf of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet* 2007; 369: 2059-61.

18. Posadas R. Obesidad y el síndrome metabólico en niños y adolescentes
Rev Endocrinol Nutr 2005; 3: S45-S46.
19. Cook S, Weitzman M, Auinguer P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821-7.
20. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2004; 110: 2.494-2.497.
21. Weiss R, Dziura J, Burger TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl Med 2004; 350: 2362-2374..
22. Joliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 891-8.
23. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obes Res 2001; 9: 179-87.
24. Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. Pediatr Diabetes 2007; 8: 299-306
25. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz K, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. Arch Dis Child 2005; 90: 10-14..
26. Goodman et al; instability in the diagnosis of metabolic síndrome in adolescents Circulation 2007; 115: 2316-2322
<http://www.cardiometabolico.com.ar/2010/01/04/epidemiologia-del-sindrome-metabolico/> [consulta: 23 jul 2010]
27. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México, D.F. pp:94-97
28. Carranza JM, López SM. El síndrome metabólico en México. Med Int Mex 2008; 24: 251-261.

29. Tapia-Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (2): 159-166
30. Cook S, Aunger P, Li Ch, Ford E. metabolic syndrome rates in United States Adolescents, from the National health and Nutrition Examination S, 1999-2002. *J Pediatr* 2008; 152: 165-170.
31. Rodriguez M, Salazar B, Violante R, Guerrero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2516-2517.
32. Cardoso GS, Yamamoto K, Medina U, Posadas SR, Caracas N, Posadas R. Exceso de peso y síndrome metabólico en adolescentes de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 2010;80(1):12-18
33. H.E. Lebovitz. Insulin resistance: definition and consequences *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S135-S148
34. Pérez M, Montanya M. Técnicas para el estudio de la resistencia a la insulina. Una valoración crítica *Av Diabetol* 2001; 17: 179-186
35. Hirschler V, Calcagno M, Aranda C, Maccallini G, Jadzinsky M. Síndrome metabólico en la infancia y su asociación con insulinoresistencia. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(6):486-491
36. Burrows R, Leiva L, M Burgueño M, Maggi A, Giadrosic V, Díaz E, Lera L, Albala C. Sensibilidad insulínica determinada a través de HOMA y QUICKY en niños de 6 a 15 años.: asociación con factores biológicos. *Rev. Med.Chil.* 2006;134: 1417-1426
38. Gungor N, Saad R, Janosky J, and Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144:47-55.
39. Sattar N, Williams K, Sniderman A, D'Agostino R, Haffner S. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation*. 2004; 110: 2687-93.

40. American Academy Of Pediatric: National Cholesterol Education Program: "Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents". *Pediatrics*. 1992;89(3):525–584
 41. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54
 42. Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CH, Chen DI, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 1067–1071
 43. Montague CT, O'Rahilly S. Perspectives in Diabetes. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49: 883-888
 44. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001;138: 469-473.
 45. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. *D Care* 2006; 29: 2427-2432.
 46. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3
 47. Hirschler V, Delfino AM, Clemente G, Aranda C, Calcagno MJ, Pettinicchio H, et al. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch. Argent. Pediatr*. 2005; 1: 7-13
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents *J Pediatr* 2004;145:439-44.
48. Tuttle KR. "Renal manifestations of metabolic síndrome". *Nephrol. Dial. Trasplant* 2005; 20:861-864.

50. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, Yamashita M, Morita A, Emoto M, et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am. J. Kid. Dis.* 1998; 31 :655-661.
51. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin Resistance and Risk of Chronic Kidney disease in Nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469-477.
52. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8 (4): 463-469.
53. Prinsen B, Saint-vander VM, Koning E, Koomans H, Berger R, Rabelink T. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: Possible mechanisms. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): S121-S124.
54. Hsiao L, Kartal J, Mitsnefes M. "Hiperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease; the role of tumor necrosis factor- α " *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1751-1756
55. Aguilar S CA, Novoa J. Dislipidemia en pacientes con nefropatía En Treviño-Becerra y col. *Tratado de Nefrología*. México, D.F. Ed. Prado; 2003. p 1219-30
56. Fuh MM, Lee CM, Jeng CY, Shen DC, Shieh SM, Reaven GM, Chen YD. Effect of chronic renal failure on high density lipoprotein kinetics. *Kidney Int* 1999; 37: 1295-1300.
57. Nishizawa Y, Shoji T. Chronic Kidney disease as metabolic síndrome with malnutrition-need for strict control of risk factors. *Internal Medicine* 2005;44(3):179-187.
58. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002; 2: 807-818.
59. Paul LC. Treatment of posttransplant hypertension: too little, too late? *Transplantation* 2003; 76: 1645-1646
60. Ajay K. Israni, Jon J. Snyder, Melissa A. Skeans . Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant International, European society for Transplantation* 2012; 25: 748- 757.

61. Fernández FG, Escallada R, Zubimendi JA, Ruiz JC. Post-transplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 700-702.
62. Dijnhoven EM, Christiaans ML, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, Van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 213-220.
63. Bayés BG. Complicaciones metabólicas tras el trasplante renal *Nefrología* 2009;29(Sup. Ext. 5):27-32.
64. Stecey Philiphs, MS, RD, and Rochelle Heuuberger, PhD, RD. Metabolic disorders following Kidney transplantation. *Journal of Renal nutrition*, 2012; 01- 22 .

[Kishikawa H](#), [Nishimura K](#), [Kato T](#), [Kobayashi Y](#), [Arichi N](#), [Okuno A](#), et al.

Prevalence of the metabolic syndrome in kidney transplantation. [Transplant Proc.](#) 2009;41(1):181-183.

65. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, Pati T, Stoppa F, Scaramuzzo P, et al. Metabolic Syndrome After Kidney Transplantation. *J Renal Nutr.* 2009. 19(1):105-110.

[Hjelmesaeth J](#), [Hartmann A](#), [Midtvedt K](#), [Aakhus S](#), [Stenstrøm J](#), [Mørkrid L](#), et al.

Metabolic Cardiovascular Syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1047-1052

66. 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 *Pediatr Transplantation* 2010; 14: 52–60

67. Ramirez-Cortes G, [Fuentes-Velasco Y](#), [García-Roca P](#), [Guadarrama O](#), [López M](#), [Valverde-Rosas S](#), et al. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in renal transplanted Mexican children *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 579–584

68. Quiroz Rodríguez C. Descripción del perfil de lípidos en un grupo de pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE, Hospital de

Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS [trabajo para optar por el título de especialista de Nefrología Pediátrica]2010.Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Jalisco, México.

69.Pérez Cortes – Corrales Camberos Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal en la UMAE, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS (trabajo para optar por el título de especialista de nefrología pediátrica) 2011. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

(ANEXO1) CONSENTIMIENTO INFORMADO.

"Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.

¿Le gustaría participar en un estudio de investigación en pacientes que fueron trasplantados en este hospital ?.

En este estudio se evaluarán pacientes que fueron trasplantados en el año 2010 y fueron previamente evaluados, se les realizaron determinaciones mediante estudios de laboratorio los cuales incluyen: insulina en ayuno, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, y valoración clínica la cual incluye peso, talla, tensión arterial y circunferencia de cadera y cintura.

¿Cuál es el propósito de este estudio?

Los receptores de trasplante de un órgano sólido presentan síndrome metabólico con mayor frecuencia que la población general por lo que el estudio tiene como propósito determinar la frecuencia de los componentes de síndrome metabólico después de 18 meses de seguimiento en un grupo previamente evaluado de pacientes receptores de trasplante renal en la UMAE hospital de Pediatría de CMNO:

- a. Conocer la frecuencia de resistencia a la insulina.
- b. Evaluar IMC y frecuencia de obesidad.
- c. Determinar la frecuencia de hipertensión arterial.
- d. Conocer el perfil de lípidos y la frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

¿Por qué se le va a realizar este estudio?

Su familiar cumple con los criterios para ser incluido en el estudio entre los que se encuentran haber sido trasplantado en el 2010 y cuenta con los estudios de laboratorio y valoración clínica la cual incluye peso, talla, tensión arterial y circunferencia de cadera y cintura.

¿En qué consiste este estudio?

Se realizara una revisión de su expediente para registrar el numero de rechazo y tratamiento mediciones entre las que se incluyen peso, talla, tension arterial, circunferencia de cintura y cadera, además de realizar estudios de laboratorio los cuales incluyen una muestra sanguínea y se analizaran los parámetros encontrados.

¿Qué procedimientos se van a realizar durante el estudio?

Mediante revisión de expedientes clínicos impresos y/o electrónicos, se realizará una historia clínica completa en la que se consignen los siguientes datos clínicos: Edad, peso , talla , circunferencia de cintura y cadera , presión arterial, se registrara la etiología de la insuficiencia renal, terapia sustitutiva antes del trasplante, tratamiento previo al trasplante para hipertensión e hiperlipidemia, se registrara fecha del trasplante asi como la terapia de inducción recibida para prevenir rechazo además de terapia de inmunosupresión de mantenimiento , eventos de rechazo y tratamiento recibido.

Valoracion bioquímica : Se efectuaran determinaciones analíticas al momento actual sobre:

Niveles séricos de insulina, glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL, VLDL, LDL, acido úrico y albúmina.

¿Qué riesgos puedo presentar si participo en el estudio?

Al puncionar sus venas para obtener las muestras de laboratorio, pueden ocurrir **hematomas** o sangrados ocasionalmente.

Al medir la presión arterial se puede presentar dolor, molestias locales.

¿Cómo se guardará la confidencialidad de su información?

Le informamos que los diferentes registros médicos incluyendo el expediente clínico, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete; podrían ser revisados en algún momento por la Secretaria de Salud o por el Comité de Ética e Investigación, con el objeto de verificar los procedimientos y/o los datos clínicos del estudio sin violar la confidencialidad de sus datos personales. Al firmar usted este formato de Consentimiento Informado estará autorizando el acceso a la información mencionada.

Es posible que la información personal (incluso la información sanitaria personal) pueda ser procesada y analizada estadísticamente

Su información personal (incluso al información personal de salud) pueda añadirse a las bases de datos del Dr. Gustavo Perez Cortez y Dr. Alejandro Macario Reynoso Ramirez a fin de adquirir un mejor entendimiento sobre la evolución del síndrome metabólico a través del tiempo .

Al firmar este documento, usted aceptará no **restringir** el uso y la divulgación de su información personal (incluso la información sanitaria personal) al retirarse del estudio, en la medida de que el **uso o la divulgación restringidos** de dicha información, pueda repercutir en la **integridad** científica de la investigación.

La identidad del sujeto permanece confidencial en caso de que se publiquen los resultados del estudio.

¿Tendré alguna remuneración económica si participo?

Por su participación en este estudio no recibirá ninguna compensación económica, ya que no se persiguen fines lucrativos.

¿Con quién puedo comunicarme si requiero información adicional del estudio?

Usted podrá comunicarse con el Dr. Alejandro Macario Reynoso Ramirez, investigador principal del estudio si requiere información adicional referente al estudio o alguno de los procedimientos del mismo, al celular 333 676 6961.

¿Qué implicaciones tendrá para mi si dejo de participar en el estudio?

Es importante que usted sepa que su participación es voluntaria y que el hecho de negarse a participar no implicará castigos, ni la pérdida de beneficios a los que de otro modo usted tiene derechos como paciente en esta institución. Si usted decide retirarse de la investigación en algún momento de la misma, podrá hacerlo sin problema alguno.

_____	_____
Nombre del Paciente o familiar responsable	Firma del Paciente o familiar

_____	_____
Nombre del Investigador.	Firma del Investigador.

_____	_____
Nombre del Testigo 2.	Firma del Testigo 2.

_____	_____
Nombre del Testigo 1.	Firma del Testigo 1.

_____	_____
Nombre del Testigo 2.	Firma del Testigo 2.

Hoja de recolección de datos.

(ANEXO2)

“Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS”

Ficha de Identificación

Nombre: _____

Nss _____

Genero M() F() Fecha actual _____ Nacimiento _____

Edad en meses antes del trasplante:

Etiología : () 1 = Glomerular 2= Estructural 3 = Otra 4= Se ignora .

Terapia sustitutiva antes del trasplante () 1.- DPCA 2. DPA . 3 Hemodiálisis.

No De antihipertensivos _____

Tensión Arterial TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg

Tratamiento previo al trasplante.

Antilipemiente () 0 = Ninguno 1= Pravastatina 2= Atorvastatina 3 = Bezafibrato.

4 = 1 + 3 5= 2+ 3 6 = OTRO _____

Esteroides () 1 Prednisona Dosis _____ Tiempo _____

Datos del trasplante:

Fecha del trasplante: _____ ()

Donador () 1 = Madre 2= Padre 3= Hermano ()

4= TIO (A) 5 = OTRA

Inducción ()

1 = BASI/AZA/PDN 2= BASI/MMF/PDN 3= TACRO /MMF/ PDN 4 = CICLO/MMF/PDN 5 =CICLO/ AZA /PDN 6= TACRO /AZA /PDN 7 = TIMO /AZA/PDN 8 = TIMO /MMF/ PDN

Terapia de mantenimiento () 1 = PDN- AZA- CIC 2= PDN – AZA – TAC 3 = PDN- AZA – SIR

4= PDN – MMF- CIC 5 = PDN- MMF – TAC 6= PDN – MMF-SIR 7 = PDN - AZA 8 = PDN – MMF

9 = OTRO _____

Antilepemiente () 0 = NINGUNO 1= PRAVASTATINA 2= ATORVASTATINA 3 = BEZAFIBRATO

4 = 1 + 3 5= 2+ 3 6 = OTRO _____

Postrasplante :

Hipertensión Arterial al Egreso NO () SI () CONTROL () SI ()

No Antihipertensivos al Egreso _____

TA Egreso: TAS _____ mmHg TAD mmHg_____ **TA 3 Meses:** TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg

TAS 18 MESES O MAS : TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg

Hipertensión Arterial No () Si () Control () Si ()

No de Antihipertensivos. _____

Hipertensión Arterial a los 3 meses o mas No () Si () Control () Si ()

No de Antihipertensivos a los 12 meses o mas _____

Dosis ponderal de prednisona _____ **Mgs /kg** _____ **No de rechazos** _____

Tratamiento :

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1302
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ,
GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA 27/02/2013

DR. GUSTAVO PEREZ CORTES**PRESENTE**

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

"Síndrome metabólico. Seguimiento después de 18 meses del trasplante renal, en receptores atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS"

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

Núm. de Registro
R-2013-1302-23

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL